

# Virologische diagnostiek in een huisartspraktijk

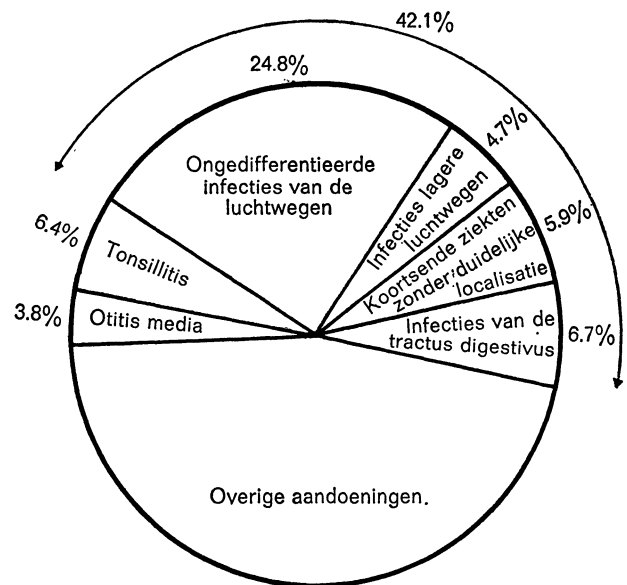
DOOR DR. J. Z. S. PEL, HUISARTS TE MIDDELBURG

*Inleiding.* Hoewel een zeer groot aantal van de thuis liggende zieken die de huisarts — althans onder de huidige Nederlandse verhoudingen — op zijn dagelijkse ronde krijgt te behandelen, een virusinfectie doormaakt, blijft het diagnostisch niveau dat de arts in zijn dagelijkse werk kan bereiken, juist ten aanzien van deze kwantitatief zo belangrijke groep van ziekteverwekkers laag. Voor vele artsen betekent deze discongruentie tussen de kwantiteit van het werk en de kwaliteit van de diagnostiek een „disutility” van het huisartsberoep. Tot voor een jaar of tien berustte dit diagnostisch onvermogen op het gebrek aan kennis over deze verwekkers van alledaagse ziektebeelden. Momenteel, nu ons inzicht in de hoofdrol welke zij spelen bij het tot stand komen van het morbiditeitspatroon, zo enorm is verrijkt en nog bijna dagelijks toeneemt, vormen de tijdrovende laboratoriummethoden een beperking om deze nieuw verworven kennis in de algemene praktijk toe te passen.

Een tweede bezwaar, inherent aan de diagnostiek van virusinfecties, is de relatief lange tijd die verloopt tussen het begin van de ziekte en het vaststellen van de uiteindelijke diagnose. Het achteraf weten, welke infectie hij nu precies heeft door-gemaakt, heeft voor de betrokken patiënt weinig of geen praktische betekenis. Niettegenstaande deze bezwaren is het toch uiterst waardevol een — al is het maar fragmentarisch — inzicht te verkrijgen van wat zich in de praktijk aan infectieziekten afspeelt. Behalve dat het een boeiende manier van nascholing is voor de betrokken arts, heeft het ook voor zijn praktijkvoering praktische betekenis te weten welke de aard is van een heersende epidemie.

*Opzet van het onderzoek.* De verslagperiode loopt van de week die begon op maandag 7 december 1964 tot en met de week die begon op maandag 25 oktober 1965, exclusief de laatste twee weken van juli 1965. In deze periode van 45 weken werden 1643 patiënten voor de eerste maal bezocht. Deze 1643 patiënten zijn ingedeeld in enkele voorlopige diagnosegroepen (figuur 1). De patiënten met een tonsillitis en met een otitis media werden niet virologisch onderzocht, daar deze infecties voor een belangrijk percentage van bacteriële aard kunnen zijn.

Ervan uitgaande dat de ongedifferentieerde infecties van de bovenste luchtwegen (408 patiënten), de infecties van de lagere luchtwegen (77 patiënten), de koortsende infectieziekten zonder



Figuur 1. Procentuele verdeling in voorlopige diagnoses van 1643 nieuw bezochte patiënten.

duidelijke orgaanlocalisatie (96 patiënten), de infecties van het maagdarmkanaal (110 patiënten) en de pleurodynie (3 patiënten) — tezamen 42,1 procent van de morbiditeit — overwegend virale infecties zouden zijn, werd uit dit totaal van 694 patiënten, bij 75 patiënten (ongeveer 11 procent) nagegaan of deze veronderstelling juist was. Dit geschiedde door van deze patiënten materiaal op te sturen naar het Laboratorium voor Virusziekten en Rickettsiosen van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid\*). De selectie van deze 75 patiënten vond uitsluitend plaats op grond van praktische overwegingen, daar het trekken van een statistisch verantwoorde steekproef onuitvoerbaar bleek.

Ten behoeve van de virologische diagnostiek werden van deze 75 patiënten een keeluitstrijk — verzonden in een transportmedium — faeces en twee bloedmonsters (van de eerste en de veertiende ziektedag), opgestuurd naar het laboratorium. Alle patiënten werden om de dag bezocht, waarbij hun klinische gegevens op een speciaal formulier werden aangegetekend. In een latere fase werd (bij

\* Het hoofd van dit laboratorium, Professor Dr. R. Gispen ben ik voor deze hulp ten zeerste erkentelijk. Eveneens voor zijn adviezen en die van zijn medewerkers: Dr. J. G. Kapsenberg en Dr. H. J. van Kooten Kok-Doorschodt.

50 van de 75 patiënten) een tweede keeluitstrijk naar het streeklaboratorium verzonden voor onderzoek op streptokokken. Tenslotte werd van alle patiënten op de eerste visitedag het aantal leukocyten geteld, terwijl van een aantal patiënten met een infectie van de lagere luchtwegen een röntgenfoto van de thorax werd gemaakt.

De samenstelling naar leeftijd en geslacht, zowel van de onderzoeksgroep als van de gehele patiëntenpopulatie is in *tabel 1* weergegeven. Qua leeftijdsopbouw is de onderzoeksgroep niet representatief. Vooral de jongste leeftijdsklasse — van nul tot vijf jaar — is in de onderzoeksgroep sterk ondervertegenwoordigd.

*Tabel 1. Samenstelling van de patiëntenpopulatie en van de onderzoeksgroep naar leeftijd en geslacht.*

Leeftijd	Patiëntenpopulatie (694 patiënten)		Onderzoeksgroep (75 patiënten)	
	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
0 - 4	104	72	5	1
5 - 9	47	40	9	6
10 - 14	20	15	8	6
15 - 19	21	23	3	4
20 - 29	44	24	7	2
30 - 39	42	24	8	2
40 - 49	42	21	5	1
50 - 59	34	25	2	1
60 - 69	29	26	4	1
70 - 79	8	18	—	—
80 en hoger	7	8	—	—
Totaal	398	296	51	24

*Uitkomsten* (zie *tabel 2*). Bij 38 van de 75 virologisch onderzochte patiënten leverde het onderzoek geen positieve resultaten op. De kweken bleven negatief, terwijl er evenmin een significante titerstijging kon worden aangetoond. Bij zes patiënten gaf de kweek wel positieve uitkomsten, (driemaal werd er een herpes simplex geïsoleerd, eenmaal een cytomegalievirus, eenmaal een ECHO virus (type 4) en eenmaal een adenovirus (type 1), maar er kon bij deze patiënten geen significante titerstijging tegen het geïsoleerde virus worden aangetoond. Bij elf patiënten werd eveneens een virus uit de kweekproeven geïsoleerd, maar bij hen ontstond er wel een significante titerstijging ten aanzien van het geïsoleerde virus, viermaal was dit een paraïnfluenzavirus (tweemaal type 1 en tweemaal type 2), tweemaal het respiratoir syncytiaal virus, eenmaal een coxsackievirus (type A6), eenmaal een rinovirus en driemaal een ECHO virus (type 4, 14 en 22). Bij 22 patiënten bleven de kweken negatief; bij hen ontwikkelde zich wel een significante titerstijging: elfmaal voor het influenza A virus, negenmaal voor het mycoplasma pneumoniae, eenmaal voor paraïnfluenzavirus en eenmaal voor het influenza B virus.

*Tabel 2. Positieve laboratoriumuitkomsten en aard der gevonden virussen bij 75 onderzochte patiënten.*

Methodiek	Gevonden virussen en mycoplasma pneumoniae									Totaal
	Respiratoir syncytiaal Para- influenza	Influenza		Mycoplasma pneumoniae	Rino- virus	Coxsackie ECHO	Herpes simplex	Cytomegalie	Adenovirus	
		A	B							
Alleen serologie positief		1	11	1	9					22
Alleen kweek positief						1	3	1	1	6
Kweek en serologie positief	2	4			1	1	3			11

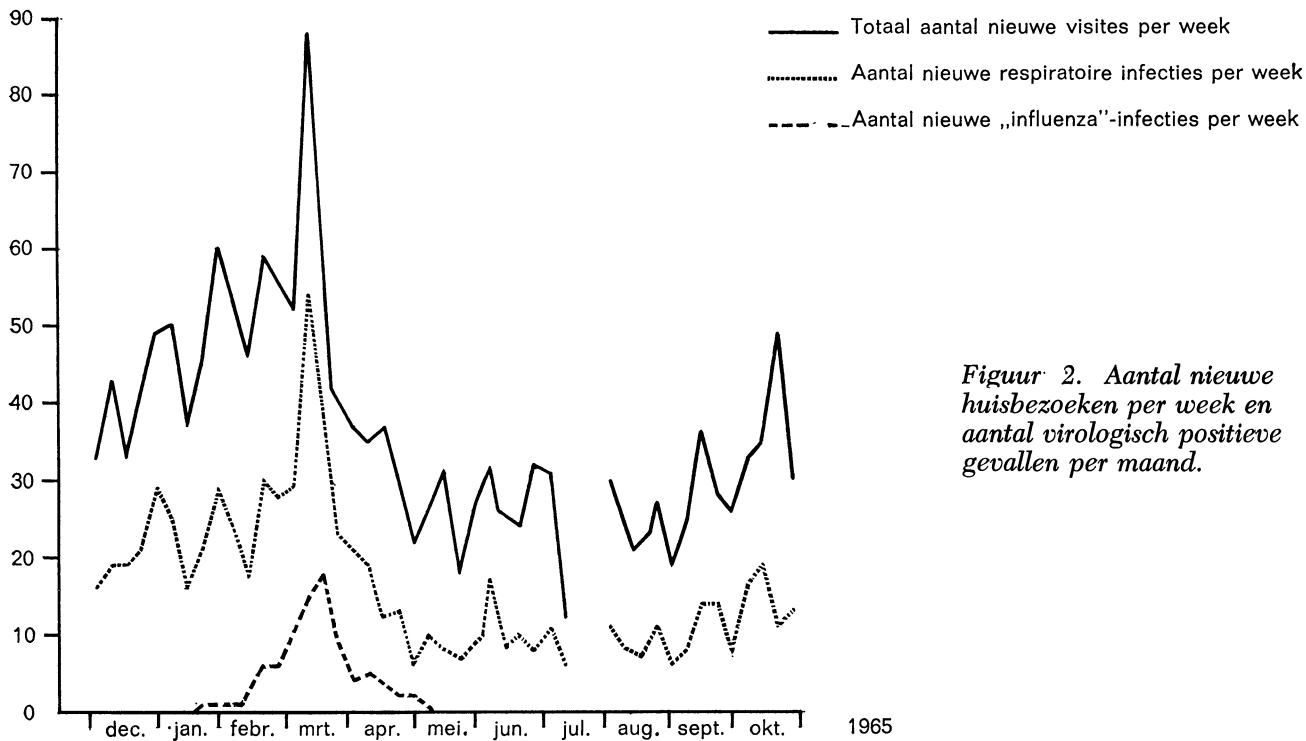
Bij twee patiënten werd een dubbele infectie gevonden. Het eerste geval betrof een meisje van elf jaar met een röntgenologisch bevestigde bronchopneumonie, bij wie uit de keel een paraïnfluenza-1 werd geïsoleerd. Naast een significante titerstijging ten aanzien van paraïnfluenzavirus ontstond er tevens een zeer sterke titerstijging ten aanzien van het mycoplasma pneumoniae. Het tweede geval betrof een zesjarig meisje dat een bronchitis doormaakte. Behalve het respiratoir syncytiaal virus werd bij haar tevens een adenovirus (type 1) geïsoleerd.

Bij 50 van de 75 patiënten werd nagegaan of er  $\beta$ -hemolytische streptokokken uit de keel konden worden gekweekt. Bij 42 van de 50 viel dit negatief uit. Bij de resterende acht patiënten werden deze bacteriën in een wisselend percentage gevonden. Daar een bepaling van de antistreptolysinetiter hierbij niet werd gedaan, mag een positieve kweek niet zonder meer in causaal verband worden gebracht met het ziektebeeld. De gegevens van de patiënten met een positieve bacteriologische kweek zijn samengevat in *tabel 3*.

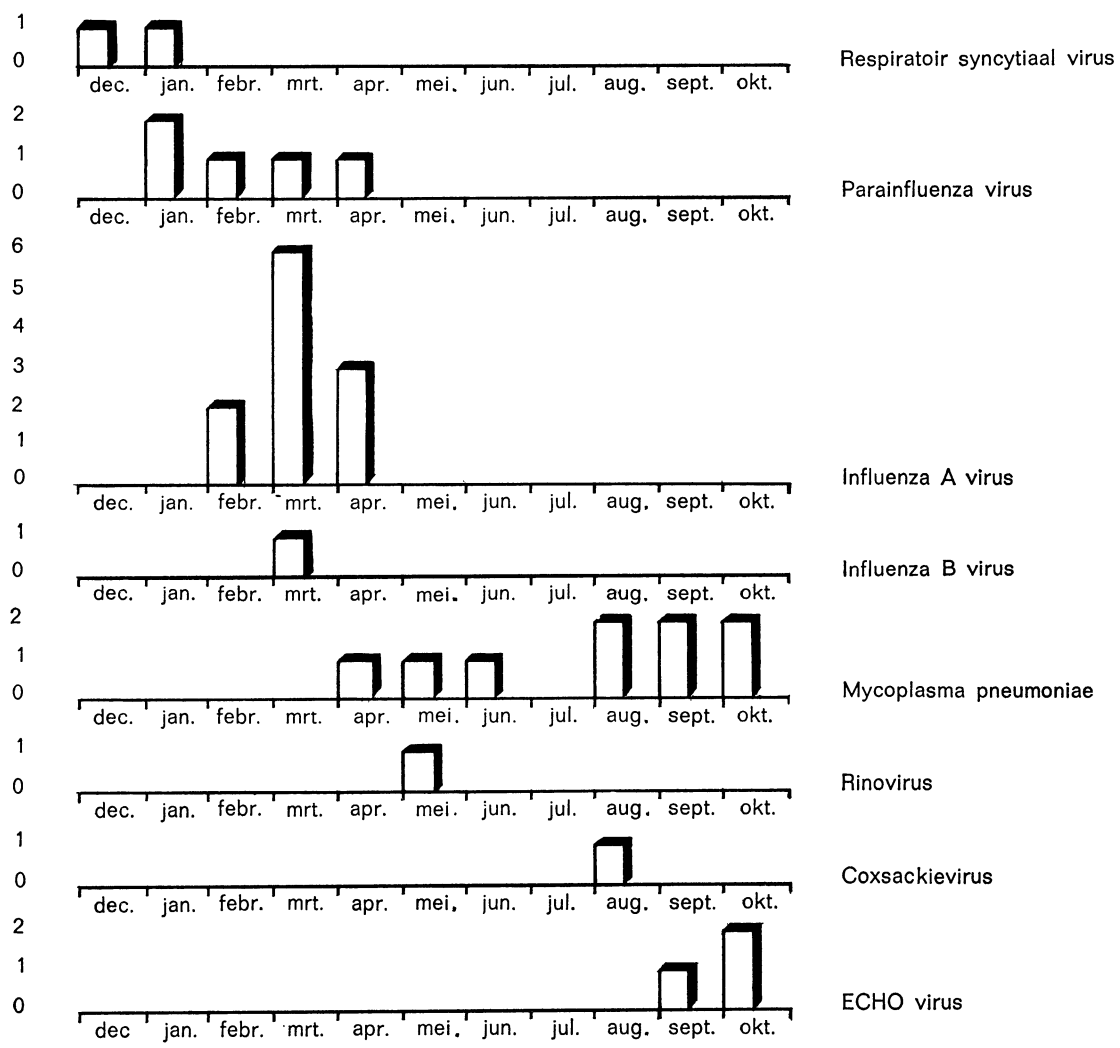
*Tabel 3. Patiënten bij wie uit de keeluitstrijk hemolytische streptokokken werden geïsoleerd.*

Nummer	Geslacht	Leeftijd	Klinisch beeld	Percentage hemolytische strepto- kokken	Virologisch onderzoek
1	Man	11	Keelpijn	70	Negatief
2	Man	30	Febriële catarrh	5	Negatief
3	Man	5	Bronchitis	30	Negatief
4	Man	4	Pneumonie	45	Negatief
5	Vrouw	40	Bronchopneumonie	45	Negatief
6	Vrouw	8	Bronchitis	95	Negatief
7	Man	1	Bronchopneumonie	5	ECHO 22
8	Man	12	Keelpijn	95	ECHO 14

Bij de patiënten 1 en 6 moet worden overwogen of het zeer hoge percentage  $\beta$ -hemolytische streptokokken in causaal verband staat met het ziektebeeld; bij de laatste patiënt bestaat de mogelijkheid van een gelijktijdige virale en bacteriële infectie. Bij de



*Figuur 2. Aantal nieuwe huisbezoeken per week en aantal virologisch positieve gevallen per maand.*

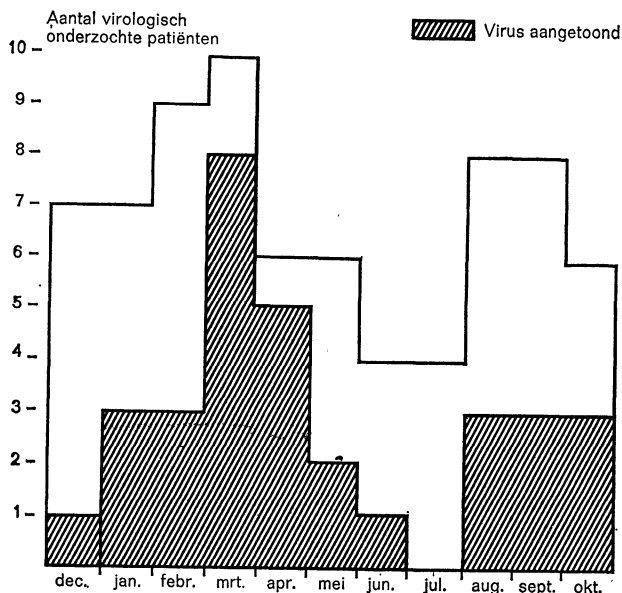


overige patiënten is het betrekkelijk lage percentage streptokokken niet goed te rijmen met het klinische beeld.

*Correlatie tussen virus- en mycoplasma-infecties en het jaargetijde.* Voor het verkrijgen van een inzicht in een eventuele voorkeur van de verschillende virale verwekkers voor de verschillende seizoenen, zijn in *figuur 2* de gevonden virus- en mycoplasma-besmettingen per kalendermaand weergegeven. Als parameter van de morbiditeit van de totale praktijkbevolking, werd tevens het aantal nieuwe huisvisites per week ingetekend. Deze grafiek vertoont het bekende jaarpatroon: een hoge morbiditeit in de wintermaanden — veroorzaakt door een toename van respiratoire infecties — een extra „griep”top in maart en een lage morbiditeit in de zomermaanden.

*Figuur 2* suggereert het beeld van elkaar opvolgende golven van besmettingen. Het respiratoir syncytiaal virus dat werd gevonden in de maanden december en januari, wordt opgevolgd door para-influenzavirussen in de maanden januari tot en met april. Het vermoeden — op grond van de „griep”-top in maart — dat er van eind februari tot begin april een typische influenza-winterepidemie is voorgekomen, werd bevestigd door het aantonen van een relatief groot aantal influenza A infecties. waarvan de top synchroon was met de top in de totale morbiditeit. Tijdens deze epidemie van influenza A bleken er ook sporadische influenza B gevallen voor te komen.

Bepaald verrassend was het relatief grote aantal besmettingen met het mycoplasma pneumoniae, die zonder een duidelijke top te vertonen van april tot en met september voorkwamen. De sporadische



*Figuur 3.* Aantal virologisch onderzochte patiënten en aantal positieve patiënten per kalendermaand (gearceerd).

isolaties van een coxsackievirus en drie ECHO virussen, in de maanden augustus tot en met oktober, zijn in overeenstemming met het epidemiologische gedrag der enterovirussen die een voorkeur hebben voor de nazomer en de herfst.

In *figuur 3* is aangegeven hoeveel patiënten er per kalendermaand virologisch werden onderzocht en welk aantal hiervan positief was. Het valt op dat in de maanden december, januari en februari, maanden die gekenmerkt zijn door een surplus aan respiratoire infecties, het rendement aan positieve gevallen relatief laag was. Tijdens de influenza-epidemie neemt het aantal positieve gevallen sterk toe. In maart kon bij acht van de tien en in april bij vijf van de zes onderzochte patiënten een virologische diagnose worden gesteld. In de maanden mei, juni en juli was het rendement aan positieve gevallen minimaal, terwijl in de laatste drie onderzoekmaanden ongeveer het gemiddelde jaarrendement werd bereikt.

*Virus- en mycoplasma-infecties in verband met de leeftijd.* In *tabel 4* is het percentage positieve patiënten met de gevonden diagnoses gecorreleerd met de leeftijd van de onderzochte patiënten. Uit deze tabel krijgt men de indruk dat er bij personen die jonger zijn dan twintig jaar vaker een virus wordt gevonden, dan bij hen die ouder zijn. Men krijgt uit deze tabel tevens de indruk dat deze voorkeur voor de jongere leeftijdsklassen een gemeenschappelijke eigenschap is van alle in dit onderzoek gevonden virussen.

*Tabel 4.* Aantal positieve patiënten en virologische diagnoses per leeftijdsgroep.

Leeftijd	Aantal onderzochte gevallen	Virologische diagnose							
		Hiervan positief Respiratoir syncytiaal Parainfluenza	Influenza A	Influenza B	Mycoplasma pneumoniae	Rinovirus	Coxsackie	ECHO	
0 - 4	6	4	1					1	2
5 - 9	16	7	1		4		2		
10 - 19	20	13		4*	4	1	4*		1
20 - 29	9	1					1		
30 - 39	10	3		1	1			1	
40 - 49	6	2			1		1		
50 - 59	3	1			1				
60 - 69	5	1					1		
Totaal	75	32	2	5	11	1	9	1	3

\* Bij één patiënt werd een dubbele infectie gevonden

*Virus- en mycoplasma-infecties in verband met de voorlopige klinische diagnose.* In *tabel 5* zijn het aantal positieve patiënten en de gevonden virus-infecties gerangschikt per voorlopige klinische diagnose. Het hoogste percentage positieve uitkomsten (56) werd gevonden bij patiënten die klinisch een bronchitis, een bronchiolitis of een bronchopneumonie doormaakten. Bij deze patiën-

Tabel 5. Aantal positieve patiënten en virologische diagnoses per voorlopige klinische diagnose.

Voorlopige klinische diagnose	Totaal aantal patiënten	Hiervan virologisch onderzocht	Aantal positief	Virologische diagnose							
				Respiratoir syncytiaal	Parainfluenza	Influenza A	Influenza B	Mycoplasma pneumoniae	Rinovirus	Coxsackie	ECHO
Ongedifferentieerde infecties van de bovenste luchtwegen	408	40	19		3	10	1	1	1	1	2
Ongedifferentieerde infecties van de lagere luchtwegen	77	18	10	2*	1			8*			
Koorts zonder duidelijke lokalisatie	96	10	3		1	1					1
Infectie met symptomen van de tractus digestivus	110	6	0								
Tonsillitis	106										
Otitis media	62										
Pleurodynie	3	1	0								
Alle overige aandoeningen	781										
<b>Totaal</b>	<b>1643</b>	<b>75</b>	<b>32</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

\* Bij dezelfde patiënt

ten met een infectie van de lagere luchtwegen was omgekeerd het aantal verschillende soorten verwekkers het laagst. Naast het mycoplasma pneumoniae kon alleen het respiratoir syncytiaal virus worden aangetoond. Het in deze tabel vermelde parainfluenza virus kwam als dubbel infectie voor bij een patiënt die tevens een mycoplasma-infectie doormaakte.

Bij patiënten met een ongedifferentieerde infectie van de bovenste luchtweg — exclusief de tonsillitiden en de otitiden — kon bij iets minder dan de helft (47 procent) een virus als de waarschijnlijke oorzaak van het ziektebeeld worden aangetoond. Tevens bleek ook uit dit onderzoek weer hoe heterogeen de samenstelling is van de verwekkers van dit soort ziektebeelden. Van de acht verschillende soorten virussen die in dit onderzoek konden worden aangetoond waren er zeven in deze groep vertegenwoordigd. In de groep: koorts zonder duidelijke orgaanlokalisatie, was het rendement nog lager. Bij drie van de tien patiënten (30 procent) viel het virologische onderzoek positief uit.

Het virologische onderzoek van de zes patiënten die een acute infectie doormaakten met als hoofdsymptoom: braken en/of diarree en/of buikpijn, was negatief evenals het onderzoek van de ene patiënt bij wie als klinische diagnose de ziekte van Bornholm werd overwogen.

*Virus- en mycoplasma-infecties in verband met*

Tabel 6. Positieve gevallen en virologische diagnoses per leukocytenaantal. Bij 32 patiënten werden 33 diagnoses gesteld.

Aantal leukocyten	Virologische diagnose									
	Aantal onderzochte patiënten	Hiervan positief	Respiratoir syncytiaal	Parainfluenza	Influenza A	Influenza B	Mycoplasma pneumoniae	Rinovirus	Coxsackie	ECHO
Minder dan 5000	13	6			3	1	1	1		
5000 tot 10000	42	19	1	5	5		7			2
10000 tot 15000	13	5	1		1		1		1	1
Meer dan 15000	4	—								
Onbekend	3	2			2					
<b>Totaal</b>	<b>75</b>	<b>32</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

aantal leukocyten. In tabel 6 zijn het aantal positieve patiënten en de gevonden virologische diagnose vergeleken met het aantal witte bloedlichaampjes geteld op de eerste visitedag. Deze tabel geeft de indruk dat een leukopenie (leukocyten minder dan 5000 per mm<sup>3</sup>) geen garantie is voor het vaker vinden van een virale verwekker, terwijl omgekeerd een matige leukocytose (leukocyten van 10 tot 15000 per mm<sup>3</sup>) een virus als oorzaak van het ziektebeeld geenszins uitsluit. Alleen bij de vier patiënten met een sterke leukocytose (meer dan 15000 mm<sup>3</sup>) kon geen virus worden geïsoleerd.

*Definitieve klinische diagnose vergeleken met de uiteindelijke virologische diagnose.* Van de 32

virologisch positieve patiënten werd door het opnieuw bekijken van de complete ziektegeschiedenis een definitieve klinische diagnose vastgesteld. Hierbij werd gebruik gemaakt van de in de Engels-Amerikaanse literatuur gangbare klinische begrippen. Deze definitieve klinische diagnoses zijn in tabel 7 gecorrigeerd met de virologische diagnoses.

Tabel 7. Definitieve klinische diagnose bij 32 virologisch positieve patiënten.

Definitieve klinische diagnose	Virologische diagnose								Totaal
	Respiratoir syncytiaal Parainfluenza	Influenza A	Influenza B	Mycoplasma pneumoniae	Rinovirus	Coxsackie	ECHO		
Acute febrile ongedifferentieerde luchtweg-infecties		2	6	1	1	1	1		12
Influenza		1	5						6
Bronchitis	2			4					6
Primaire atypische pneumonie				4					4
Febris e causa ignota	1						1		2
Keelpijn							1		1
Febrile catarrh plus conjunctivitis						1			1
<b>Totaal</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>32</b>

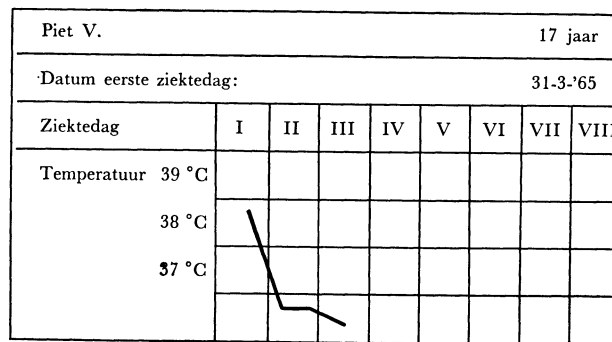
Bij twaalf van de 32 patiënten kon ook de definitieve diagnose niet verder worden gedifferentieerd dan tot de syndroomomschrijving: acute febrile ongedifferentieerde luchtweginfectie. Behalve het respiratoir syncytiaal virus zijn alle overige respiratoire virussen die in dit onderzoek waren betrokken in deze groep vertegenwoordigd. Het influenza-beeld werd vijfmaal door een influenza A veroorzaakt en eenmaal door het parainfluenzavirus type 2. Van de zes patiënten met een bronchitis hadden er vier een infectie met het mycoplasma pneumoniae en twee een infectie met het respiratoir syncytiaal virus. Bij de vier patiënten met het klinische beeld van een atypische pneumonie werd bij alle vier een infectie met het mycoplasma pneumoniae aangetoond. Van de twee patiënten met als enige objectieve afwijking koorts en als enige subjectieve klacht hoofdpijn, was er één geïnfecteerd met een parainfluenzavirus type 1, de ander met een ECHO virus type 4.

Indien wij de virologische diagnose als uitgangspunt nemen dan blijkt het influenza A virus vaker het beeld te vertonen van de acute ongedifferentieerde febrile luchtweginfectie dan het typische influenzabeeld. Het mycoplasma pneumoniae veroorzaakt bijna steeds een infectie van de lagere luchtwegen en wel even vaak een bronchitis als een (atypische) pneumonie. Een besmetting met het parainfluenza virus verliep tweemaal als een ongedifferentieerde febrile luchtweginfectie, eenmaal was er klinisch geen onderscheid met een echte influenza en eenmaal was er behalve koorts als enige klacht hoofdpijn. De twee infecties met het respiratoir syncytiaal virus werden als een bronchitis gediagnostiseerd.

Toelichting op de verschillende klinische eendiagnosen door bespreking van enkele ziektegeschiedenissen.

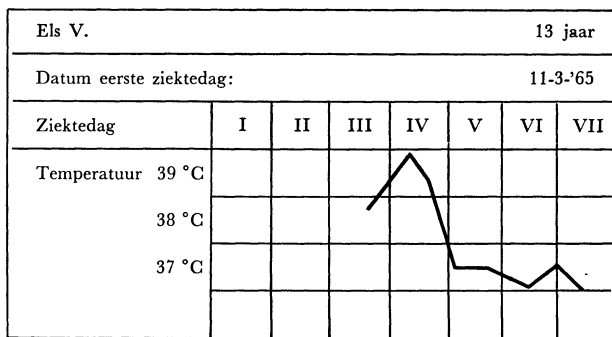
*I Acute koortsende ongedifferentieerde luchtweginfectie.*

*A Veroorzaakt door het influenza A virus.*



Piet V., een gezonde zeventienjarige fietsmonteur, staakte op 31 maart 1965 (midden in een „griep”-epidemie) zijn werk, met een temperatuur van 38,8° Celsius. Hij had die morgen een bloedneus en klaagde over heesheid en een brandend gevoel in de ogen. Al twee weken te voren was hij gaan hoesten en was hij neusverkouden geworden. Het onderzoek leverde behalve een geringe conjunctivitis palpebrae weinig afwijkends op. Het aantal leukocyten bedroeg 7900 per mm<sup>3</sup>, uit de keel werden geen streptokokken gekweekt. Reeds de volgende dag was de temperatuur normaal en nog een dag later waren alle symptomen verdwenen. In het gezin, bestaande uit de ouders en een dertienjarig zusje, werd verder niemand ziek. De virologische kweken bleven negatief. Er ontstond een duidelijke stijging van de complementbindingsreactie voor het influenza A virus. Op 31 maart was de titer negatief, op 13 april 1:64 positief.

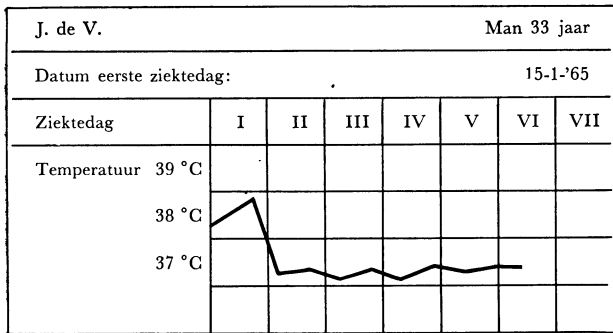
*B Veroorzaakt door het influenza B virus.*



Els V., een dertienjarige gezonde ULO-leerlinge, begon op 11 maart 1965 (midden in een „griep”-epidemie) te hoesten. Een dag later werd zij wat hees en nog een dag later kreeg zij koorts en klaagde zij over keelpijn. De temperatuur was twee dagen later weer normaal. Behalve een wat rode keel werd er bij onderzoek niets afwijkends gevonden. Het aantal leukocyten bedroeg op de derde ziektedag 4000 per mm<sup>3</sup>. De keeluitrijk was negatief op streptokokken. Ook de virologische kweken bleven negatief, maar de complementbindingsreactie ten aanzien van het influenza B virus vertoonde een significante titerstijging van 1:8 positief (15 maart) tot 1:32 positief (1 april). In dit gezin bestaande uit drie kinderen en vier volwassenen maakte de veertienjarige broer vier dagen eerder een infectie met een parainfluenza type 2 door (zie onder II B).

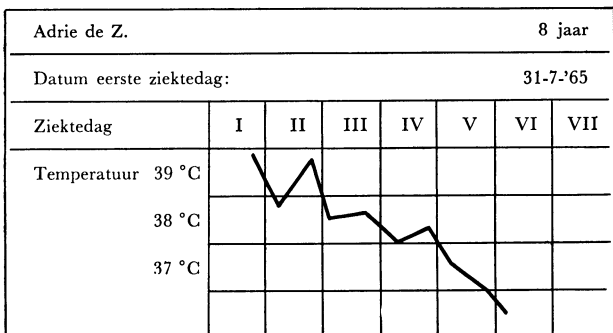
*C Veroorzaakt door een parainfluenza virus.*

J. de V., een gezonde 33-jarige magazijnbediende, werd



op 15 januari 1965 acut ziek. Hij was rillerig, hoestte, was hees en klaagde over keelpijn. Hij had deze eerste dag een verhoging van zijn temperatuur tot maximaal 38,7° Celsius. De volgende dag was de temperatuur subfebriel, hetgeen nog enkele dagen aanhield. Het lichamelijke onderzoek leverde, behalve een wat rode keel, niets positiefs op. Het aantal leukocyten bedroeg op de eerste ziekte dag 5100 per mm<sup>3</sup>. De zesde ziekte dag hoestte hij nog sporadisch en had hij het gevoel of hij een brok in de keel had. Deze sensatie was ook op de elfde ziekte dag nog in lichte mate aanwezig. Uit de keel werd een parainfluenza 2 geïsoleerd. De complementbindingsreactie vertoonde geen titerstijging, maar wel de hemagglutinatie-remmingsreactie, waarvan de titer steeg van 1:40 positief (15 januari) tot 1:320 positief (25 januari). De vrouw van deze patiënt vertoonde geen ziekteverschijnselen, maar hun enig kind, een meisje van drie jaar, was op 13 januari, dus twee dagen voor de vader, acut ziek geworden met temperatuurverhoging tot 39,7° Celsius waarbij zij hoestte en over keelpijn klaagde. Op de zesde ziekte dag was haar temperatuur weer normaal en haar klachten waren verdwenen. Er werd bij haar geen virologisch onderzoek verricht.

#### D Veroorzaakt door het mycoplasma pneumoniae.

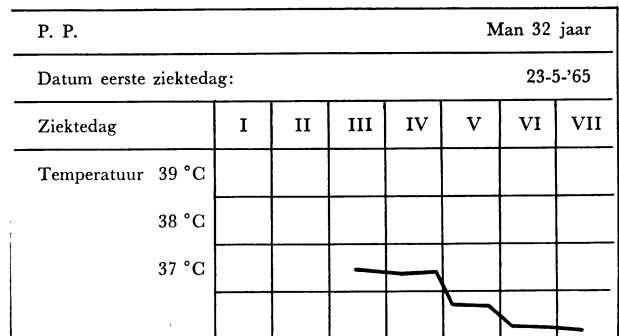


Adrie de Z., een gezonde achtjarige schooljongen, werd op 31 juli 1965 acut ziek. Als enig verschijnsel naast de temperatuursverhoging, hoestte hij. Deze hoest veroorzaakte pijn op de borst. Op de vierde ziekte dag bedroeg het aantal leukocyten 10400 per mm<sup>3</sup>, de keeluitstrijk was negatief op streptokokken. Het lichamelijke onderzoek leverde bij herhaling niets afwijkends op, met name het onderzoek van de longen bleef negatief. De temperatuur daalde geleidelijk zonder specifieke therapie. De vijfde ziekte dag was hij koortsvrij en hoestte hij nog sporadisch. De virologische kweken bleven negatief, maar er ontstond een significante titerstijging van de complementbindingsreactie, ten aanzien van het mycoplasma pneumoniae, die steeg van negatief (3 augustus) tot 1:16 positief (16 augustus). De ouders van dit enig kind vertoonden geen ziekteverschijnselen.

#### E Veroorzaakt door een rinovirus

P.P., een neurotische maar overigens gezonde afdelings-

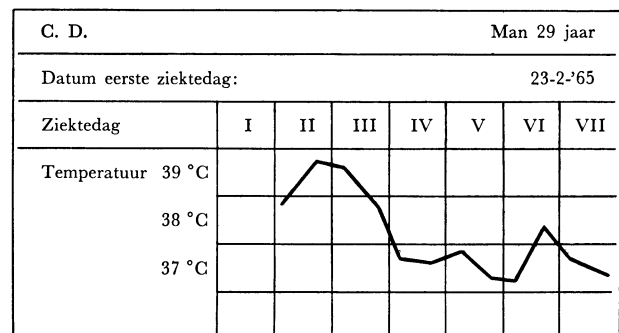
chef, voelde zich op zondagmiddag 23 mei 1965 zo „naar” dat hij naar bed ging. Hij was al drie dagen niet fit, had die dagen keelpijn, terwijl de vorige dag zijn neus was gaan lopen. Op 23 mei kreeg hij hierbij nog hoofdpijn en begon hij te hoesten. De volgende dag werd hij ook wat hees en braakte hij. Op de derde ziekte dag was het aantal leukocyten 4900 per mm<sup>3</sup>, uit de keel konden geen streptokokken worden gekweekt. Er was een rinorrhoea. Het wangslimvlies vertoonde beiderzijds kleine circumscripte rode vlekjes. Verder was het lichamelijke onderzoek negatief. De temperatuur was voor zover achterhaalbaar niet duidelijk verhoogd. Op de zevende ziekte dag waren de meeste klachten weer verdwenen, behalve de heesheid, de rinorrhoea en een gevoel van duizeligheid. Uit de keel werd een rinovirus geïsoleerd. De neutralisatiereactie ten opzichte van de eigen stam vertoonde een sterke titerstijging van 1:4 positief (25 mei) tot 1:128 positief (3 augustus). De echtgenote en zijn drie kleine kinderen hebben geen duidelijke ziekteverschijnselen vertoond.



## II Influenza

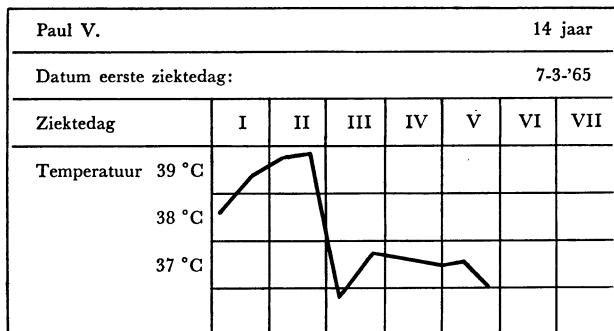
### A Veroorzaakt door een influenza A virus

C. D., een 29-jarige gezonde fabrieksarbeider, werd op 23 februari 1965 in de loop van de middag tijdens zijn werk acut ziek. Hij kreeg hoofdpijn, pijn in de lendenen, hij werd rillerig en begon te hoesten. De volgende dag waren er bij het lichamelijke onderzoek geen duidelijke afwijkingen te vinden. Hij maakte de eerste dagen een zieke indruk. Het aantal leukocyten op de tweede ziekte dag bedroeg 3900 per mm<sup>3</sup>. De temperatuur had een bifasisch verloop met een tweede top op de zesde ziekte dag. De meeste klachten waren na zes dagen verdwenen, wel hoestte hij nog steeds, tien dagen na het begin der ziekte. Zijn echtgenote en hun enig dochtertje hebben geen ziekteverschijnselen vertoond. Keel- en faeceskweken bleven bij hem negatief. Er ontstond wel een significante titerstijging ten opzichte van het influenza A virus. De complementbindingsreactie die op 24 februari negatief was, steeg tot 1:64 positief op 8 maart.



### B Veroorzaakt door een parainfluenzavirus.

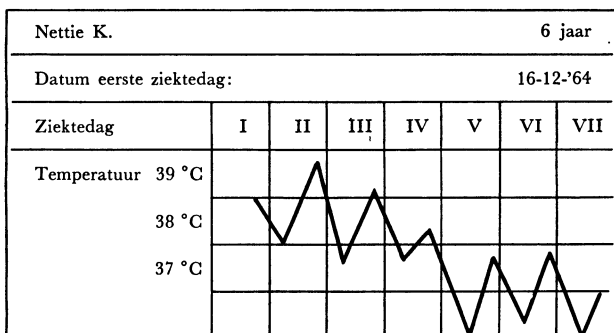
Paul V., een veertienjarige gezonde M.O.-leerling, werd op 7 maart 1965 (midden in een „griep” epidemie) acut



ziek. Naast een algemeen gevoel van malaise klaagde hij over hoofdpijn en pijn in armen en benen, hij werd rillerig, begon te hoesten en had een verstopte neus. De temperatuur die de tweede ziektedag opliep tot bijna 40° Celsius daalde de derde ziektedag weer tot ongeveer normale waarde. Het aantal leukocyten op de tweede ziektedag bedroeg 5000 per mm<sup>3</sup>. De vierde ziektedag klaagde hij nog over hoofdpijn en pijn in de extremiteiten, terwijl hij negen dagen na het begin der ziekte nog steeds wat hoestte. Het lichamelijke onderzoek leverde bij herhaling geen duidelijke afwijkingen op. Er werden uit de keel geen  $\beta$ -hemolytische streptokokken gekweekt, maar wel werd er uit de keel een parainfluenza type 2 geïsoleerd. De complementbindingsreactie tegen de eigen stam was op 8 maart negatief en op 22 maart 1:8 positief. Zijn twaalfjarige zusje werd vier dagen later ziek. Bij haar was een influenza B virus de ziekteverwekker (zie boven). De overige gezinsleden (één kind en vier volwassenen) hebben geen klinisch herkenbare ziekte doorgemaakt.

### III Bronchitis

A *Veroorzaakt door een respiratoir syncytiaal virus.*

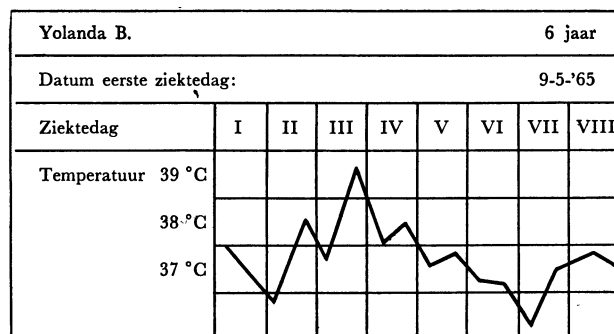


Nettie K., een zesjarig kleuterschoolkind, werd op 16 december 1964 ziek. Zij kreeg koorts en begon te hoesten. Sinds vier dagen had zij tevens last van diarree. Op 17 december was er bij lichamenlijk onderzoek nog niets afwijkends te vinden, het aantal leukocyten bedroeg die dag 7100 per mm<sup>3</sup>. De vierde ziektedag was het hoesten toegenomen, er waren nu over beide longen diffuse bronchitische geruisen te horen. Zij kreeg penicilline per os. Op de zesde ziektedag waren er alleen links nog wat bronchitische geruisen te horen. Op de twaalfde ziektedag was zij helemaal beter, zij hoestte niet meer, terwijl er evenmin afwijkingen aantoonbaar waren. Op de vijfde ziektedag werd haar driejarig zusje ziek met een identiek ziektebeeld. De ouders en het achtjarig broertje hebben geen ziekteverschijnselen vertoont. Uit de keeluitrijk werd een respiratoir syncytiaal virus geïsoleerd, terwijl de complementbindingsreactie ten opzichte van het respiratoir syncytiaal virus steeg van 1:16 positief op 17 december, tot 1:64 positief op 28 december.

N.B. Precies één jaar later in december 1965 heeft ditzelfde meisje opnieuw een bronchitis doorgemaakt, waarbij er weer een significante titerstijging ontstond ten aanzien

van het respiratoir syncytiaal virus van 1:8 positief naar 1:32 positief.

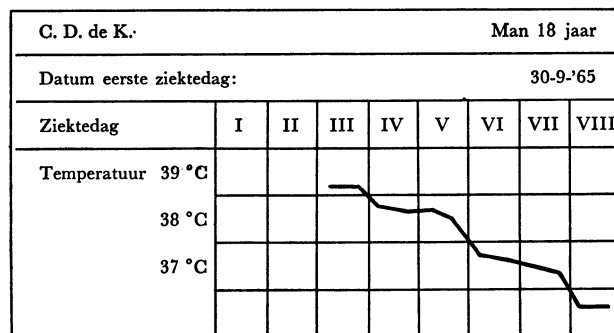
B *Veroorzaakt door mycoplasma pneumoniae*



Yolanda B., een zesjarig lagereschoolkind, werd op 9 mei 1965 acuut ziek. Zij begon te hoesten, deze hoest verergerde geleidelijk. De eerste twee ziektedagen had zij wat hoofdpijn en was zij misselijk. Op de tweede ziektedag heeft zij éénmaal gebraakt. Op de derde ziektedag waren er diffuse bronchitische geruisen over beide longen te horen. Op de vierde ziektedag bedroeg het aantal leukocyten 4000 per mm<sup>3</sup>. Uit de keel werden geen streptokokken gekweekt. Op de vijfde ziektedag waren de meeste afwijkingen links achter onder te horen, terwijl er op de zevende ziektedag links achter onder ook wat vochtige rhonchi waren. De volgende dagen waren de bronchitische geruisen weer diffuus over beide longen te horen. De temperatuur was de negende ziektedag blijvend normaal geworden, maar twee weken na het begin der ziekte hoestte zij nog steeds, terwijl er nog steeds diffuse bronchitische geruisen waren te horen. De achttiende ziektedag waren deze verdwenen. De virologische kweken van keel en faeces bleven negatief, maar er ontstond een significante titerstijging ten opzichte van het mycoplasma pneumoniae. Op 12 mei was de complementbindingsreactie negatief en op 25 mei 1:64 positief. De ouders en het tweejarig broertje hebben geen ziekteverschijnselen vertoont.

### IV Primair atypische pneumonie.

*Veroorzaakt door een mycoplasma pneumoniae.*



C.D. de K., een gezonde achttienjarige kelner, begon zich op 30 september 1965 geleidelijk niet lekker te voelen. Hij werd rillerig, hij kreeg pijn in de rug, begon over hoofdpijn te klagen en tevens over spierpijn in armen en benen. De volgende dag was hij doorlopend erg rillerig. Hoewel hij er zich nauwelijks toe in staat voelde heeft hij de eerste twee ziektedagen nog doorgewerkt. Pas op de vierde ziektedag begon hij te hoesten, andere klachten had hij toen niet meer. Op de vijfde ziektedag stelde hij zich voor het eerst onder behandeling. Er waren toen duidelijke infiltratieve afwijkingen te horen onder de linker scapulapunt. Het aantal leukocyten bedroeg die dag 9500 per mm<sup>3</sup>. Uit de keel werden



geen streptokokken gekweekt, ook de bacteriologische kweek van het sputum bleef negatief. Op de achtste dag werd er een kleinbeeldfoto van de thorax gemaakt, waarop een schaduw zichtbaar was in het linker onderveld. De bezinkingsnelheid der erythrocyten bedroeg die dag 12 mm na een uur. De reactie van Mantoux was negatief. Op de twaalfde ziektedag waren er nog geringe infiltratieve afwijkingen links achter onder te horen, die op de vijftiende ziektedag waren verdwenen. Vanaf de zevende ziektedag kreeg hij gedurende vier dagen anderhalve gram oxytetracycline per os. De virologische kweken van keel en faeces bleven negatief. De complementbindingsreactie ten opzichte van het mycoplasma pneumoniae steeg van negatief op 5 oktober tot 1:16 positief op 15 oktober. Een twaalfjarig zusje en beide ouders hebben geen ziekteverschijnselen vertoond.

#### V *Febris e causa ignota*

##### A *Veroorzaakt door een ECHO 4 virus*

Eric O.		4 jaar						
Datum eerste ziektedag:		6-9-'65						
Ziektedag		I	II	III	IV	V	VI	VII
Temperatuur 39 °C								
38 °C								
37 °C								

Eric O., een gezonde vierjarige kleuterschoolleerling, werd op 6 september 1965 's morgens acuut ziek. Hij kreeg hoofdpijn, hij werd misselijk en braakte. De tweede dag had hij nog dezelfde klachten, maar de derde dag voelde hij zich weer helemaal goed. Het aantal leukocyten op de tweede ziektedag geteld, bedroeg 8400 per mm<sup>3</sup>. Het lichamelijke onderzoek leverde behalve wat dubieus druppijnlijke, iets vergrote halslymfklieren, verder niets afwijkends op. Er was geen enkel verschijnsel van een luchtweginfectie en met name was er geen spoor van nekstijfheid. Uit de keel konden geen streptokokken worden gekweekt. Maar wel werd, zowel uit de keel als uit de faeces, een ECHO 4-virus geïsoleerd. Er ontstond een sterke homologe titerstijging. De neutralisatietiter ten opzichte van het ECHO 4 virus die op 7 september 1:4 positief was steeg tot 1:128 positief op 23 september. De ouders en twee broertjes van zes respectievelijk zeven jaar, zijn in deze periode niet ziek geweest.

##### B *Veroorzaakt door een parainfluenza I virus*

Hanna v. B.		11 jaar						
Datum eerste ziektedag:		7-1-'65						
Ziektedag		I	II	III	IV	V	VI	VII
Temperatuur 39 °C								
38 °C								
37 °C								

Hanna v. B., een gezond meisje van elf jaar, werd op 7 januari 1965 acuut ziek. Zij kreeg die dag hoofdpijn, terwijl de temperatuur opliep tot 38,5° Celsius. Behalve hoofd-

pijn had zij verder geen enkele klacht, met name geen klachten van de kant van de luchtwegen. Het lichamelijke onderzoek was negatief. Het aantal leukocyten bedroeg de eerste ziektedag 6100 per mm<sup>3</sup>, de urine bevatte die dag geen afwijkingen. De vierde ziektedag had zij nog steeds lichte hoofdpijn, terwijl zij bij rechtop zitten wat misselijk werd. De vijfde ziektedag waren deze klachten blijvend verdwenen. Uit de keel werd een parainfluenza virus I gekweekt. De complementbindingsreactie ten opzichte van het parainfluenza virus steeg van 1:8 positief (8 januari) tot 1:32 positief op 20 januari. De andere gezinsleden (ouders en twee oudere zusters) zijn in deze periode niet ziek geweest.

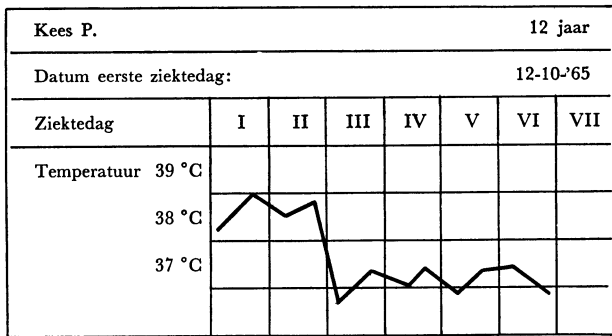
#### VI *Ongedifferentieerde luchtweginfectie met conjunctivitis, veroorzaakt door een Coxsackie A6 virus.*

De driejarige Adje F. was al een paar dagen te voren wat hangerig geweest. Op 4 augustus had hij overdag nog buiten gespeeld, maar 's avonds begon hij te braken. Hij bleek toen een temperatuur van 39,8° Celsius rectaal te hebben. De volgende dag begon hij wat te hoesten, deze hoest verergerde de komende dagen. De tweede ziektedag had hij ook wat keelpijn, terwijl hij de derde ziektedag begon te klagen over pijnlijke ogen. Op de tweede ziektedag had hij een rode keel, terwijl er blaasjes zichtbaar waren op de voorste farynx bogen. Hij kreeg die dag ook een rechtszijdige conjunctivitis. De volgende dag had hij een uitgesproken dubbelzijdige conjunctivitis. Op de vierde ziektedag ontwikkelde zich een rhinorrhoea. De zesde ziektedag waren alle symptomen en klachten spontaan verdwenen. De tweede ziektedag bedroeg het aantal leukocyten 10200 per mm<sup>3</sup>. De keeluitstrijk was negatief op  $\beta$ -hemolytische streptokokken. Uit de faeces werd een Coxsackie A6 geïsoleerd. Tegen de eigen stam ontstond een significante titerstijging. De complementbindingsreactie die op 5 augustus negatief was steeg tot 1:32 positief op 20 augustus. De ouders en een broertje van een jaar oud, zijn in deze periode niet ziek geweest.

Adje F.		3 jaar						
Datum eerste ziektedag:		4-8-'65						
Ziektedag		I	II	III	IV	V	VI	VII
Temperatuur 39 °C								
38 °C								
37 °C								

#### VII *Febriële keelpijn waarschijnlijk veroorzaakt door een ECHO 14 virus*

Kees P., een gezonde twaalfjarige HBS'er, begon 's avonds 11 oktober 1965 te klagen over keelpijn. Hij was die dag nog normaal naar school geweest. De volgende dag had hij koorts, hij klaagde over hoofdpijn en keelpijn en braakte die dag eenmaal. Op de tweede ziektedag bleek hij rode tonsillen te hebben die waren bedekt met een zeer fijn beslag. De voorste farynxbogen waren duidelijk te rood met aan de bovenkant beiderzijds een aantal scherp uitgeponste ulcera. De halslymfklieren waren wat opgezet en druppijnlijk. Op de derde ziektedag was de temperatuur spontaan weer normaal, de tonsillen zagen er weer gewoon uit, maar op de farynxbogen waren nog afwijkingen zichtbaar. De zevende ziektedag waren alle klachten verdwenen en zag de keel er weer normaal uit. Alleen de halslymfklieren bleven nog wat druppijnlijk. Het aantal leukocyten op de tweede ziektedag bedroeg 7500 per mm<sup>3</sup>. De bacteriologische kweek van de keel bevatte voor 95 procent  $\beta$ -hemolytische streptokokken. Uit de faeces werd een ECHO 14 virus geïsoleerd. De neu-



tralisatie titer tegen het ECHO 14 steeg van 1:4 positief op 13 oktober tot 1:16 positief op 27 oktober. In het gezin bestaande uit ouders en twee broers van achttien en zes jaar, heeft verder niemand ziekteverschijnselen vertoond.

**Beschouwingen.** Het merendeel van de onderzoeken naar de etiologische betekenis van de recent gevonden respiratoire virussen, gaat uit van niet natuurlijk samengestelde bevolkingsgroepen zoals militaire eenheden, bevolking van internaten, studentengemeenschappen, gehospitaliseerde patiënten enzovoort. Een gemiddelde huisartspraktijk vormt qua opbouw, mogelijk een beter uitgangspunt om een minder vertekend beeld te krijgen van wat er onder een normaal samengestelde bevolking aan respiratoire virussen circuleert. Om de vraag te kunnen beantwoorden voor welk deel de verschillende etiologische eenheden verantwoordelijk zijn voor het samengesteld mozaïek van acute infectieziekten — welke samenstelling waarschijnlijk van jaar tot jaar sterk zal wisselen — moet uit het totale patiëntenmateriaal een statistisch verantwoorde steekproef worden getrokken. Daar in dit onderzoek aan deze voorwaarde niet werd voldaan, is er geen informatie verkregen in welke verhouding de bij dit onderzoek gevonden virussen, in werkelijkheid onder de praktijkbevolking zijn voorkomen.

Bij 32 van de 75 virologisch onderzochte patiënten kon een etiologische diagnose worden gesteld. Bij 22 patiënten geschiedde zulks uitsluitend op grond van een significante (groter of gelijk aan viermaal) titerstijging en bij tien op grond van een positieve kweek en bijpassende significante titerstijging. Dit nuttig rendement van 43 procent is niet ongunstig te noemen.

De *Medical Research Council* die in Engeland in de jaren 1961 tot 1964 1888 patiënten lijdende aan een acute respiratoire ziekte onderzocht, komt tot een percentage positieve virus isolaties van 24. *Mufson* en medewerkers kwamen in een soortgelijk onderzoek bij 221 volwassen Amerikanen met een infectie van de bovenste luchtwegen tot 34 procent positieve virusisolaties. *Banatvala* en medewerkers onderzochten in een huisartspraktijk te Cambridge (Engeland) 195 patiënten met een acute koortsende luchtweginfectie. In 62,5 procent konden zij een etiologische diagnose stellen. Hierbij ingebrepen waren ook infecties veroorzaakt door  $\beta$ -hemolytische streptokokken. Daar ook zij bij

jonge kinderen geen bloed afnamen beruste een deel van hun diagnostiek alleen op positieve isolaties. *Higgins* en medewerkers onderzochten in Cirencester (Engeland) 384 patiënten met een acute respiratoire infectie. Hierbij werd in het geheel geen gebruik gemaakt van serodiagnostiek. In 23,4 procent konden zij een virus isoleren.

De noodzaak tweemaal bloed af te moeten nemen deed er ons van af zien zeer jonge kinderen in de onderzoeksgroep op te nemen. Het grotendeels uitsluiten van deze leeftijdscategorie heeft zonder twijfel de uitkomst van ons onderzoek in negatieve zin beïnvloed. Het aantal uitsluitend positieve virusisolaties was in dit onderzoek betrekkelijk laag. Bij zestien van de 75 patiënten (21 procent) kon een virus worden geïsoleerd. Mogelijk is dit kleinere aantal positieve isolaties het gevolg van de grote afstand tussen de praktijk en het laboratorium. Bij het merendeel van onze patiënten werd de diagnose dan ook gesteld op grond van de uitkomsten van het serologische onderzoek. Uiteraard kon dit niet onbepaald worden uitgebreid. Als routine werd alleen de complementbindingsreactie uitgevoerd en wel tegen de antigenen van het influenza A, B en C virus, de paraïnfuenza virussen, het respiratoir syncytiaal virus, de adenovirussen en het mycoplasma pneumoniae. Alleen als een positieve viruskweek hiertoe aanleiding gaf, werd het serologische onderzoek gericht uitgebreid. Het is dan ook mogelijk dat bij patiënten met een infectie met een virus uit de picomagroep — welke virussen zich niet zo goed lenen voor serodiagnostiek — de diagnose werd gemist.

Dat een infectie met het influenza A virus verhoudingsgewijs het meest frequent werd aangetoond is begrijpelijk, daar er in dit seizoen en in deze praktijk een duidelijke winterinfluenza-epidemie is voorgekomen. Het relatief grote aantal infecties met het mycoplasma pneumoniae was een niet verwachte uitkomst. Hun sporadisch voorkomen gedurende een groot aantal maanden zou kunnen wijzen op een lange incubatieperiode en op vrij gering ziekmakend vermogen. Hiermee in tegenstelling was een waarneming in een gezin bestaande uit ouders en vijf kinderen, welke laatsten alle vijf ziek werden. Drie kinderen werden ziek respectievelijk drie, vier en vijf dagen na het eerste ziektegeval, terwijl het vijfde kind op de achtste dag ziek werd. Alle vijf maakten een bronchopneumonie door, terwijl drie van de vijf daarnaast ook een otitis doormaakten. Bij twee van de kinderen stond de diagnose vast, doordat er een zeer sterke titerstijging ontstond tegen het mycoplasma pneumoniae. De drie anderen werden niet onderzocht. Deze waarneming wijst eerder in de richting van een korte incubatieperiode van gemiddeld vier dagen en een hoge infectiositeit, hetgeen geheel in strijd is met de hierboven genoemde suppositie.

Opvallend is het ontbreken van infecties met een adenovirus. Doordat wij patiënten met een exsudatieve tonsillitis niet in de onderzoeksgroep hebben opgenomen zijn mogelijk een aantal adeno-infecties

gemist. Het geringe aantal zeer jonge kinderen dat werd onderzocht is voor deze negatieve uitkomst mogelijk medeverantwoordelijk, daar ook de meeste adeno-infecties zich afspeelden in de eerste vijf levensjaren. Tenslotte bestaat ook de mogelijkheid dat adenovirussen althans in dit seizoen en in deze praktijk weinig of niet zijn voorgekomen.

Infectie met een rinovirus kon slechts eenmaal worden aangetoond. In het onderzoek van Mufson en medewerkers bestond de helft van het totale aantal isolaties uit rinovirussen. Dit verschil is waarschijnlijk grotendeels te verklaren door het verschil in patiëntenmateriaal, lopende patiënten enerzijds en bedlegerige patiënten anderzijds. Het aantal infecties met het respiratoir syncytiaal virus was eveneens minimaal. Dit virus infecteert overwegend zeer jonge kinderen. Zo konden *Elderkin* en medewerkers bij kinderen die opgenomen waren wegens een bronchiolitis of een pneumonie dit virus, dat bij deze aandoeningen etiologisch op de eerste plaats kwam, het meest frequent isoleren bij hen die jonger waren dan een half jaar, een leeftijdsgroep die in onze onderzoeksgroep niet voorkwam.

Het onderzoek naar het verband tussen virusinfecties en de leeftijd, respectievelijk het initiële aantal leukocyten, leverde geen nieuwe gezichtspunten op. Evenmin de waarneming dat een bepaald klinisch syndroom veroorzaakt kan worden door vele verschillende virussen en dat een bepaald virus de oorzaak kan zijn van verschillende ziektebeelden, waardoor het onmogelijk is een individueel ziektegeval op klinische gronden te determineren.

De hier gepubliceerde gegevens hebben slechts een casuïstische betekenis. Een soortgelijk onderzoek, mits gelijktijdig uitgevoerd in enkele regionaal verspreide praktijken en continu voortgezet, zou echter een nuttige bijdrage kunnen vormen voor de kennis van de etiologie van alledaagse infecties onder de Nederlandse bevolking, als aanvulling en correctie op het beeld dat het klinische onderzoek oplevert.

*Samenvatting.* In een huisartspraktijk werden in een tijd-

vak van 45 weken, dat liep van december 1964 tot november 1965, 1643 patiënten voor de eerste maal aan huis bezocht. Van 694 patiënten (42,1 procent) werd aangenomen dat zij mogelijk een acute virale infectie zouden doormaken. Om een inzicht te krijgen in de etiologie van deze acute infecties werden uit dit totaal van 694 patiënten, 75 patiënten (11 procent) volledig virologisch en serologisch onderzocht. Bij 32 van deze 75 patiënten (43 procent) kon op grond van dit onderzoek een diagnose worden gesteld.

Het influenza A virus kwam relatief het meest voor (elf patiënten). Hierna volgde het mycoplasma pneumoniae (negen patiënten), gevolgd door parainfluenza virus (vijf patiënten). De overige gevonden virussen, namelijk het respiratoir syncytiaal virus, influenza B, rinovirus, coxsackie virus en ECHO virus waren sporadisch vertegenwoordigd.

De gevonden virus-diagnosen werden verdeeld naar het jaargetijde, de leeftijd, het initiële aantal leukocyten, de voorlopige en de definitieve klinische diagnose.

Het verslag eindigt met een korte bespreking van een aantal ziektebeelden.

*Summary. Virological diagnosis in general practice.* In a general practice, first visits were made to 1643 patients over a period of 45 weeks, from December 1964 to November 1965. Of these, 694 patients (42.1 per cent) were assumed possibly to suffer from an acute virus infection. In order to gain some insight into the aetiology of these acute infections, a complete virological and serological study was carried out in 75 of this total of 694 patients (11 per cent). In 32 (43 per cent) of these 75 patients, a diagnosis could be established on the basis of these findings.

— Influenza A virus showed the highest relative frequency (11 patients), followed by mycoplasma pneumoniae (9 patients) and parainfluenza virus (5 patients). The remaining viruses (R.S. virus, influenza B, rhino-virus, Coxsackie virus and ECHO virus) were sporadically represented.

— The viral diagnoses established were divided according to season, age, initial leucocyte count, tentative and definite clinical diagnosis.

— A brief discussion of a number of disease pictures concludes this report.

- Banatvala, J. E., T. B. Anderson en B. B. Reiss, (1965) *J. Hyg. Camb.* 63, 155.  
Dierckx, L., D. J. van Zaane en J. van der Veen, (1965) *Ned. T. Geneesk.* 109, 300.  
Elderkin, F. M., P. S. Gardner, D. C. Turk en A. C. White, (1965). *Brit. med. J.* II, 722.  
Higgins, P. G., E. M. Ellis en D. G. Boston (1963) *Mon. Bull. Minist. Hlth. Lab. Serv.* 22, 71.  
Medical Research Council, working party on acute respiratory virus infections. (1965). *Brit. med. J.* II, 319.  
Mufson, M. A., P. A. Webb, H. Kennedy en R. M. Chanock. (1965). *J. Amer. med. Ass.* 195, 1.

## REFERATEN

VERZORGD DOOR DE STUDIEGROEP ARTIKELENDOCUMENTATIE

66-26. **Vaccination against measles: a clinical trial of live measles vaccine given alone and live vaccine preceded by killed vaccine. A report to the Medical Research Council by the Measles Vaccine Committee.** (1966) *Brit. med. J.* I, 441-446.

Het onderzoek, waarvan in dit verslag melding wordt gemaakt, vond plaats in 32 verschillende gebiedsdelen van Groot-Brittannië. Twee immunisatieprocedures werden onderzocht: levend verzwakt vaccin alleen of een dosis gedood vaccin, een maand later gevolgd door levend vaccin. Kinderen in de bedreigde leeftijdsgroep van tien maanden tot twee jaar, wier ouders toestemming hadden verleend, werden

in één van drie groepen ingedeeld om te ontvangen: a gedood vaccin, een maand later gevolgd door levend, b alleen levend vaccin en c geen vaccin. Groep a bestond uit 10.625; groep b uit 9.577 en groep c uit 16.328 kinderen.

Na de entingsprocedure werden de kinderen zes maanden vervolgd door de mazelen-epidemie van 1964-'65 heen. Nota werd genomen van reacties die de eerste drie weken na de enting optraden en van de opgetreden mazelen-gevallen in deze periode van zes maanden. De bedoeling is om de follow-up uit te strekken tot na een volgende epidemie. Gebleken is dat levend vaccin, indien alleen gegeven, meer ziekteverschijnselen gaf dan wanneer dit was voorafgegaan