

Sero-epidemiologie van bof

DR. J. H. T. WAGENVOORT, M. HARMSSEN, F. J. VAN DEN BROEK*,
R. D. VAN DEN BROEK-HARTSUIKER*, B. N. HAVERKAMP*,
B. J. BENAÏSSA-TROUW, DR. C. A. KRAAIJEVELD EN
PROF. DR. K. C. WINKLER

Met behulp van de plaque-reductietechniek werd de frequentie van antilichamen tegen bof bij kinderen en volwassenen in Nederland onderzocht. Uit het onderzoek bleek dat antilichamen tegen bof over het algemeen op jeugdige leeftijd worden verkregen en dat ze vermoedelijk gedurende de rest van het leven persisteren. Tevens vond tijdens een bofepidemie een gezinsonderzoek plaats, waarbij zeventien klinische en achttien subklinische gevallen van bof werden waargenomen.

Inleiding

Bof is in het algemeen een onschuldige ziekte met parotitis als voornaamste symptoom. Als gevolg van de viremie zijn er soms meer ernstige gevolgen, zoals meningitis en orchitis. Volgens gegevens uit Engelse huisartspraktijken is orchitis een van de meest voorkomende complicaties, met een gemiddelde frequentie van 0,6 procent. Symptomatische bof-meningo-encephalitis komt in 0,3 procent van de gevallen voor (*Incidence; Retrospective survey*).

De leeftijd waarop bof optreedt, hangt samen met de bevolkingsdichtheid en de communicatiemogelijkheden. Ten aanzien van de incidentie zijn aangifte en rapportering onbetrouwbaar aangezien 25-30 procent van de infecties met bof zeer mild of subklinisch verlopen (*Feldman*). Volgens het Center for Disease Control, Atlanta (Georgia, USA) (*Mumps survey 1972*) komt 50 procent van de infecties voor bij kinderen jonger dan 6 jaar en 90 procent bij kinderen jonger dan 14 jaar. In de DDR valt de leeftijdstop op 4-5-jarige leeftijd (*Stelzner und Talaska*). De frequentie van bof is voor beide seksen gelijk. Epidemieën bij militairen suggereren echter, dat een aanzienlijk aantal kinderen niet tijdens hun jeugd wordt geïnfecteerd.

De sero-epidemiologie van bof is onderzocht met behulp van de complementbindingsreactie (CBR) (*Liao and Benenson*), de hemagglutinatie-remmingsreactie (HAR) (*Black and Houghton; Niederman et al.*) en de virus-neutralisatie-

techniek (NT) (*Kenny et al. 1976*). Neutraliserende antilichamen zijn beter geschikt voor de sero-epidemiologie, aangezien de aantoningstechniek erg gevoelig is en veel specifiekier dan CBR en HAR.

Van de verschillende technieken om neutraliserende antilichamen te bepalen, is de plaque-reductietechniek (PRT) de meest gevoelige (*Kenny and Schell 1975*). Deze techniek werd nog niet op grotere schaal toegepast. De oorzaak hiervan ligt vooral in zijn technische bewerkelijkheid.

Materialen en methoden

De ontwikkeling van de microbepaling van de plaque-reductie in paletten is elders uitvoerig beschreven (*Wagenvoort*). Hierbij worden kleine hoeveelheden (50 mcl) van een variabele serumverduunning met een constante hoeveelheid bofvirus geïncubeerd. Na de inwerking van het serum wordt het mengsel op een monolaag van gevoelige Hep-2-, of Vero-cellen gebracht, zodat onge-neutraliseerde virusdeeltjes de cellen kunnen infecteren. Elk virusdeeltje geeft dan aanleiding tot plaatselijk celversterf. Na circa een week bebroeden kunnen deze plekjes met behulp van een vitale rode kleurstof zichtbaar worden gemaakt als zogenaamde witte plaques, en vervolgens worden geteld. Bij een juiste virusverduunning is elke plaque van een ongenueutraliseerd virusdeeltje afkomstig. Zodoende kan de neutraliserende werking van elke serumverduunning worden bepaald. De antilichaamtiter van het onderzochte se-

rum is de reciproke van die serumverduunning, waarbij het aantal plaques tot 50 procent gereduceerd is. Door interpolatie kan deze waarde worden berekend.

Bij de interpretatie van de resultaten beschouwen wij een serum dat onverdund ten minste 50 procent plaque-reductie geeft, als positief en als een teken van immuniteit. De titer is in deze situatie 1 (0 in ¹⁰ log-waarden – meestal wordt van de logaritmische waarden gebruik gemaakt).

Bij alle tests werd een referentieserum (verkregen door immunisering van cavia's) mede onderzocht. De standaarddeviatie van de titers van het referentieserum bedroeg 0,23 in ¹⁰ log-waarden. In voorproeven, waarbij de sera ook werden onderzocht met behulp van de CBR en de HAR, bleek onze plaque-reductietechniek gevoelig en specifiek.

Onderzochte sera. Serummonsters werden verkregen van ongeveer 1000 gezonde volwassen bloeddonors in de provincie Utrecht en van (poli)klinische patiëntjes van het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht. De afdeling Verloskunde van het Academisch Ziekenhuis Utrecht stelde vijftientig „paren“ serum, afkomstig van navelstrengbloed en van moeders, ter beschikking. Plasmamonsters, verkregen na vingerprik in met heparine gecoate buisjes, gaven in alle gevallen dezelfde titer als het serummonster.

Bij het gezinsonderzoek werden van kinderen en moeders in totaal meer dan 1000 plasmamonsters verzameld door een vingerprik (bij babies een hielprik). Alle serum- en plasmamonsters werden door verhitting (20 minuten bij 56° C) van complement bevrijd.

Het gezinsonderzoek is opgezet door drie huisartsen en de afdeling Virologie van het Laboratorium voor Microbiologie te Utrecht; het vond plaats in Nieuwegein, in een recent gebouwde wijk met bewoners van uiteenlopende sociaal-economische achtergronden en afkomstig uit verschillende streken van Nederland.

Een verzoek om medewerking, vergezeld van een uiteenzetting over het doel van het onderzoek en van de procedure, werd aan 370 gezinnen gestuurd. Van 239 gezinnen (65 procent) werd een positief antwoord ontvangen. Respondenten (r) en non-respondenten (nr) stemden redelijk met elkaar overeen met betrekking tot de leeftijd van de kinderen (gemiddelde leeftijd r = 4,1 jaar; nr = 4,2 jaar), het aantal kinderen per

* Huisarts te Nieuwegein.

gezin ($r = 1,93$; $nr = 1,74$) en het percentage jongetjes ($r = 54$ procent, $nr = 47$ procent). Van de medewerkende gezinnen hadden 131 gezinnen twee kinderen, 75 één kind en de overige meer dan twee kinderen.

In januari 1978 werden alle gezinnen bezocht; een anamnese ten aanzien van bof in het gezin werd genoteerd en een eerste bloedmonster voor serologisch onderzoek werd van moeders en kinderen verkregen. Vanaf het huisbezoek werden alle gevallen van bof in het gezin gemeld. Ongeveer vier weken na het optreden van bof werd opnieuw bloed afgenomen van patiëntjes (reconvalescenten-bloedmonster) en gezinscontacten (moeders en overige kinderen). In oktober 1978 werd tijdens het serologisch vervolgonderzoek (ter detectie

van subklinisch verkregen antilichamen) een tweede bloedmonster van de sinds het eerste bloedmonster seronegatief gebleven kinderen en hun moeders verkregen. In februari 1979 werden bloedmonsters verzameld van achtenveertig kinderen die serologisch bevestigde bof hadden doorgemaakt gedurende de epidemie tussen oktober 1977 en juni 1978.

Resultaten

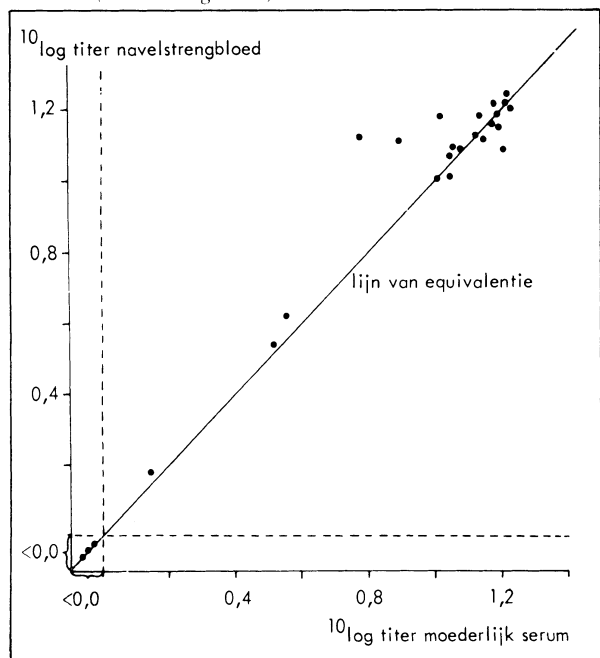
Titers bij pasgeborenen en 0-1 jarige babies. Bij vijftientig „serum-paren“ van navelstreng- en moederlijk serum waren de antilichaamtiters vrijwel gelijk (figuur 1). De daling van de antilichaamtiters gedurende het eerste levensjaar is te zien in figuur 2. In vier

gevallen bleken voorheen negatieve antilichaamtiters positief te zijn geworden in de tweede helft van het eerste levensjaar, vermoedelijk ten gevolge van subklinische infectie. In twee andere gevallen „persisteerden“ antilichamen tot de leeftijd van vijftien maanden.

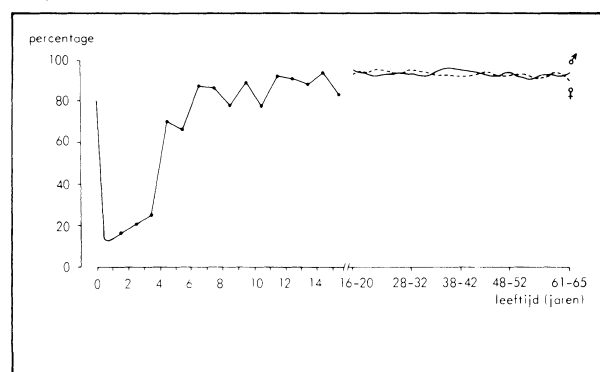
Antilichaamfrequentie op verschillende leeftijd. Figuur 3 toont bij 800 kinderen het percentage seropositieve kinderen voor leeftijden variërend van 0 tot 16 jaar. Antilichamen worden vooral verworven op 4-jarige leeftijd. Op die leeftijd bezit meer dan 50 procent van de kinderen antilichamen. Op 14-jarige leeftijd is dat 90 procent.

Neutraliserende antilichamen bij volwassenen. Ongeveer 95 procent van bijna 1000 volwassenen bezit een positieve titer in iedere leeftijdsgroep (16-20, 17-

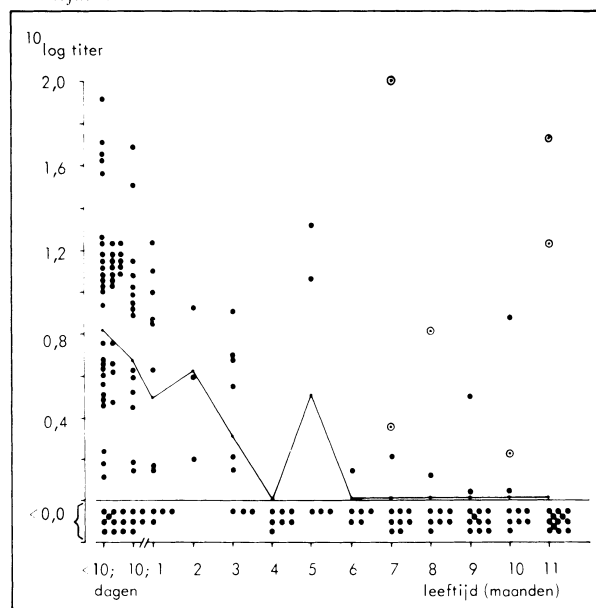
Figuur 1. Antilichaamtiters (bof, PRT) van moeders en pasgeborenen (navelstrengbloed).



Figuur 3. Percentage seropositieve kinderen (jaarcijfers) en volwassenen (voortschrijdende vijfjaars-gemiddelden) (bof, PRT).

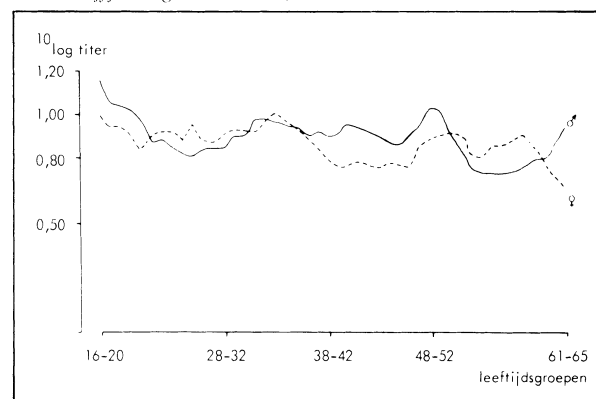


Figuur 2. Antilichaamtiters (bof, PRT) gedurende het eerste levensjaar.*



* ● = passieve immuniteit; ○ = verworven immuniteit. De lijn geeft de gemiddelde passief verkregen antilichaamtiter aan.

Figuur 4. Antilichamtiters van volwassenen (voortschrijdende vijfjaars-gemiddelden).



Tabel 1. Klinische en subklinische bofgevallen en ontsnappingen bij het gezinsonderzoek. Aantallen (tussen haakjes aantallen babies).

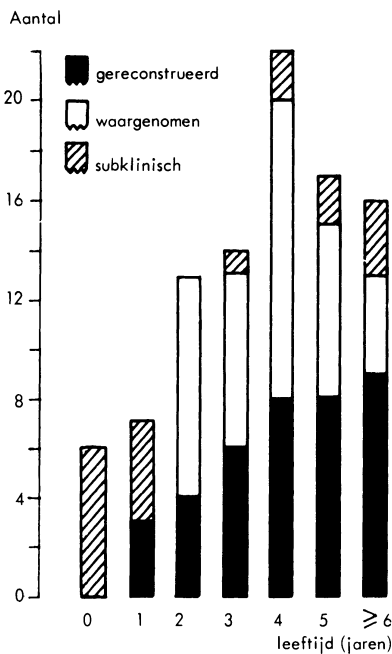
	Gezinnen	Klinische bof	Subklinische bof	Ontsnappingen
Gereconstrueerd (oktober '77-januari '78)	30	39	5 (2)	5 (2)
Waargenomen (januari-juni '78)	25	38	3 (1)	9 (3)
Serologisch vervolgonderzoek (oktober '78)	8	—	10 (3)	3 (1)
Totaal	63	77	18 (6)	17 (6)

21 tot 61-65 jaar) (figuur 3). De titer varieert tussen juist detecteerbaar (log titer 0,0-0,1) tot zeer hoog (2,0-2,4). De spreiding is in alle leeftijdsgroepen voor mannen en vrouwen ongeveer gelijk. Ook blijkt dat de gemiddelde antilichaamtiter redelijk stabiel (0,8-1,0) blijft bij de verschillende leeftijdsgroepen (figuur 4).

Het gezinsonderzoek. Na het eerste serologische onderzoek in januari 1978 werd bij achtendertig kinderen in vijftientig gezinnen klinische bof (zevendertig maal parotitis, eenmaal meningitis) waargenomen tot in de zomer. Drie kinderen in deze gezinnen toonden seroconversie zonder symptomen. Negen kinderen (waaronder drie babies) bleven seronegatief en mogen als ontsnappingsgevallen beoordeeld worden. Een anamnese van recent voorgevallen bof-parotitis (oktober 1977-januari 1978) werd opgegeven bij negenendertig kinderen in dertig gezinnen en bevestigd door het serologisch onderzoek in januari 1978. Uit deze reconstructie kon bij deze gezinnen tevens het voorkomen van vijf subklinische gevallen en vijf ontsnappingsgevallen afgeleid worden uit de serologische gegevens en de anamnese.

Bij het serologische vervolgonderzoek in oktober 1978 werden nog tien seroconversies gevonden bij kinderen in gezinnen waar bof niet was voorgekomen. Tabel 1 vat deze gegevens samen en laat zien, dat achttien subklinische gevallen van bof werden vastgesteld bij een totaal van vijftiennegentig bofgevallen (19 procent). De leeftijdsverdeling van deze gevallen is weergegeven in figuur 5. Het is natuurlijk twijfelachtig of babies (0-1 jarigen) beschouwd mogen worden als ontsnappingsgevallen, daar zij nog door niet meer detecteerbare hoeveelheden antilichaam beschermd zouden kunnen zijn. De vier seroconversies in oudere babies en persisterende antilichamen bij twee babies van 12 maanden (figuur 2), die werden geconstateerd tij-

Figuur 5. Leeftijdsverdeling klinische en subklinische bofgevallen tijdens het gezinsonderzoek.



dens het serologisch vervolgonderzoek, tonen zonder twijfel dat oudere babies geïnfecteerd kunnen worden. Het subklinisch verloop van deze infecties kan het gevolg zijn van gedeeltelijk passieve immuniteit (zie figuur 5, eerste kolom). De seizoenverdeling van zevenenzeventig klinische gevallen is weergegeven in figuur 6. Het dal tussen december 1977 en maart 1978 kan wellicht verklaard worden door een verminderde infectiekans gedurende de kerstvakantie. De epidemie eindigde in juni 1978. Er werd geen bof geconstateerd bij de onderzoekspopulatie gedurende de winter en het voorjaar van 1979. De micro-epidemiologie van bofgevallen in de drieënzestig gezinnen is weergegeven in figuur 7. De eenenveertig primaire gevallen in gezinnen met meer kinderen infecteerden zesentwintig (van de zevenendertig) broertjes of zus-

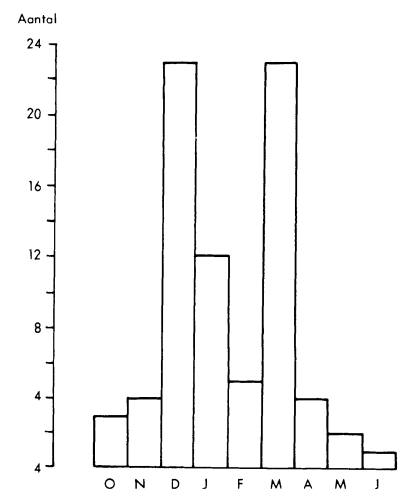
jes (zes babies werden niet meegerekend), wat neerkomt op een infectiekans van 0,71. De meeste primaire gevallen werden op de kleuterschoolleeftijd (4-5 jaar) gevonden.

Gedurende de epidemie werden vijftien negentig van oorspronkelijk 290 seronegatieve kinderen seropositief, wat een gemiddelde besmettingskans van de gevoelige populatie van 0,30 suggereert. De gemiddelde leeftijd van de geïnfecteerde kinderen was vier jaar, die van de 195 niet geïnfecteerde kinderen 3 jaar. Afgezien van de zeventien ontsnappingsgevallen (tabel 1; figuur 7) behoorden deze niet geïnfecteerde kinderen tot gezinnen waar geen bof was voorgekomen. Blijkbaar zijn zij niet buitenshuis besmet geraakt.

Antilichaamtiters. De resultaten zijn samengevat in tabel 2. De gemiddelde antilichaamtiter bij kinderen zonder recente bof is hoger dan die van volwassenen, maar lager dan die van kinderen met recente bof. Het toenemen van de titer tijdens het eerste jaar na bofvirusinfectie betekent alleen, dat het reconvalescenten-bloedmonster vaak vóór het bereiken van de maximale titer werd afgenomen. Samen doen deze gegevens veronderstellen, dat het dalen van de titer reeds tijdens de jeugd een aanvang neemt.

De tabel suggereert voorts, dat kinderen die subklinische bof doormaakten (negatieve anamnese), minder hoge titers vormen dan kinderen bij wie de ziekte zich volledig ontwikkelde. Ook vonden we bij de moeders van 103 gezinnen waarin bof was voorgekomen, hogere titers dan bij de moeders van 130 gezinnen waarin bof nog niet was voor-

Figuur 6. Spreiding van de zevenenzeventig klinische bofgevallen over de negen maanden van de epidemie.



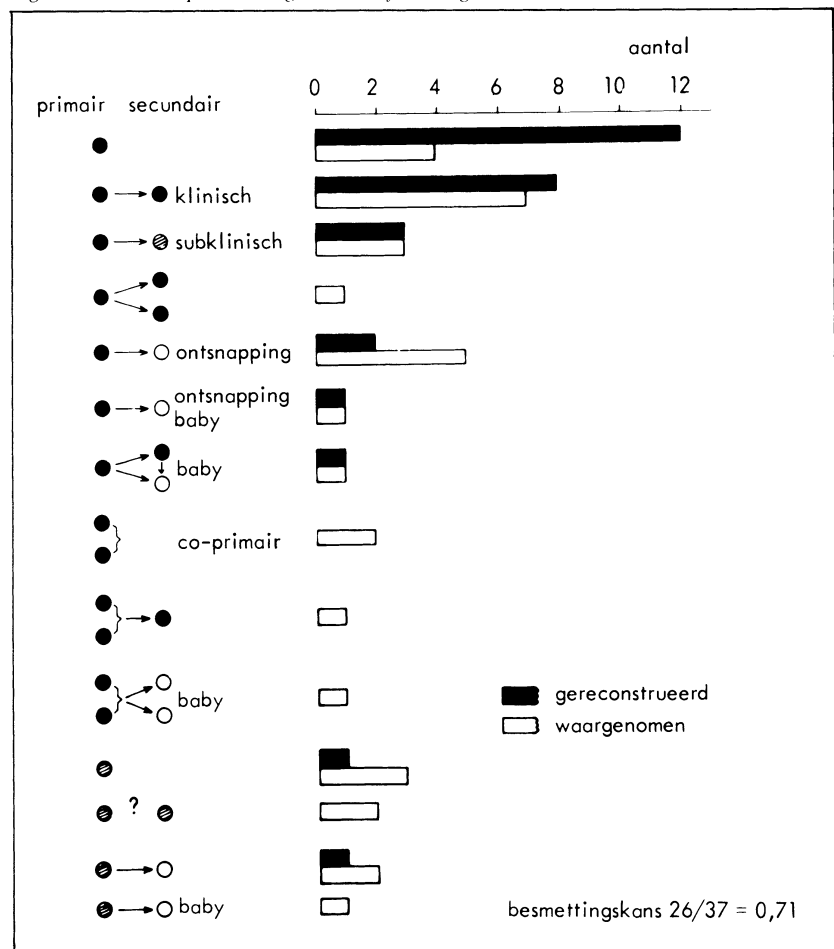
gekomen, wat een titerstijging door her-nieuwde blootstelling suggereert. Tijdens het onderzoek werd inderdaad een significante stijging van de individuele titers tussen het eerste en het tweede bloedmonster geconstateerd bij zeven van de achtentwintig moeders in gezinnen met bof. Een significante titerstijging werd aangenomen als de titerstijging ten minste 1,96 maal de standaarddeviatie van het verschil bedroeg. Slechts vier significante titerstijgingen werden waargenomen bij de achtennegentig moeders in de gezinnen, waarin geen bof was voorgekomen. Dit verschil is significant (chi-kwadraat: $p < 0,001$). Van de 233 moeders waren er achttien seronegatief, zowel bij het eerste als bij het tweede serologisch onderzoek. Van deze moeders waren er zes blootgesteld aan bof door een van hun kinderen. Vier andere moeders werden zelfs tweemaal geëxponeerd. Van deze tien moeders hadden er drie een positieve en vier een twijfelachtige anamnese betreffende bof gedurende hun jeugd. Het is onwaarschijnlijk, dat al deze tien moeders in de nabijheid van virus verspreidende kinderen aan de infectie ontsnapten. Zij leken beschermd te worden door niet detecteerbare hoeveelheden antilichaam of door cellulaire immuniteit, al of niet tezamen met antilichamen.

Bespreking

Uit de gegevens van *Ennis en Hilleman* komt naar voren, dat elke positieve titer in de neutralisatietechniek immuniteit aangeeft. Het bewijs berust evenwel op de afwezigheid van klinische bof na blootstelling.

In het algemeen mag men stellen, dat elke specifieke titer bij volwassenen overeenkomt met de aanwezigheid van herinnerings-B-lymfocyten, die op-

Figuur 7. Micro-epidemiologie van bof in de gezinnen.



nieuw gestimuleerd zullen worden bij reïnfectie en zo klinische bof zullen voorkomen. De zogenaamde immuniteit van tien seronegatieve moeders laat zien dat enerzijds neutraliserende antilichamen beneden de detectiegrens kunnen beschermen of dat anderzijds cellulaire immuniteit zonder antilichamen hierbij betekenis kan hebben. De prevalentie van antilichamen in onze studie geeft aan, dat bof op een vroege

leeftijd wordt verkregen waarbij de leeftijdstop tussen 4 en 7 jaar valt (figuur 3). We moeten er ons van bewust zijn, dat de gemiddelde bevolkingsdichtheid in Nederland meer dan 400 inwoners per km² is en dat onze resultaten hoofdzakelijk betrekking hebben op kinderen in een dicht bevolkte satellietstad van Utrecht. In een zuivere plattelandsomgeving kan de besmettingskans lager zijn. Momenteel leeft slechts 12 procent van de Nederlandse bevolking in een dergelijke omgeving (*Statistisch zakboek*).

Volgens het Center for Disease Control (*Mumps surveillance*) komt in de USA 5-10 procent van de bofgevallen voor bij jonge volwassenen, maar deze waarneming kan ook betrekking hebben op minder dichtbevolkte gebieden. In de USA daalde het aantal gevallen van bof onder recruten aanzienlijk tussen de beide wereldoorlogen, hetgeen wijst op een verschuiving van de infectie naar lagere leeftijd bij een toenemende bevolkingsdichtheid (*Feldman*). Volgens onze gegevens is 5 procent van de volwassenen seronegatief, of doordat zij ontsnapt zijn aan infectie (gedurende

Tabel 2. Gemiddelde antilichaamtiter bij verschillende seropositieve groepen.

Groepen	Aantal	Gemiddelde log titer	p
Volwassenen	964	0,92	
Kinderen			< 0,001
geen recente bof	395	1,15	< 0,01
wel recente bof	95	1,31	
Kinderen - 4 weken na de ziekte	48	1,46	
Kinderen - 1 jaar na de ziekte	48	1,64	
Kinderen - seropositief januari '78			< 0,05
positieve anamnese m.b.t. bof	98	1,39	
negatieve anamnese m.b.t. bof	71	1,27	
Moeders - seropositief januari '78			< 0,025
kind(eren) seropositief	103	0,90	
kind(eren) seronegatief	130	0,78	

hun jeugd) of doordat de antilichamtiter tot beneden de detectiegrens gedaald is. De relatief constante gemiddelde titers (figuur 4). bij de opeenvolgende leeftijdsgroepen suggereren echter, dat bij de meeste mensen de hoeveelheid antilichamen tegen bof gedurende het gehele leven gelijk blijft.

De titerstijging bij een aantal moeders geeft aan dat reïnfectie kan bijdragen tot het persisteren van de antilichamen. De importantie van reïnfectie ten opzichte van het persisteren van antilichamen in de totale bevolking blijft onbekend. Het feit dat immuniteit in stand blijft, blijkt ook duidelijk uit epidemiologische gegevens. In een geïsoleerde bevolking bleek bij een bofepidemie vijftig jaar na de laatste explosie nog immuniteit te bestaan (Reed et al.).

De besmettingskans in gezinnen met primaire ziektegevallen van bof was 0,70, waaruit moge blijken dat althans in het gezin de besmettingskans van bof die van mazelen kan evenaren (Simpson). De gemiddelde besmettingskans gedurende de epidemie (ongeveer negen maanden) was 0,30. In de daaropvolgende winter (1979) werden in de onderzoekspopulatie geen bofgevallen waargenomen. Dit is in overeenstemming met de ervaring, dat bofepidemieën eenmaal in de twee tot drie jaar voorkomen.

Vaccinatie met levend verzwakt bofvirus is effectief (Hilleman). Aangezien bof goedaardig verloopt, is bestrijding van de ziekte zelf niet zeer noodzakelijk. Slechts de (vrij zeldzame) complicaties bij bof op oudere leeftijd zou men willen voorkomen. Aangezien 90 procent van de kinderen die de lagere school verlaten, antilichamen tegen bof bezit, lijkt voor een algemene vaccinatie van de bevolking in de verstedelijkte gebieden niet veel aanleiding te bestaan. Recent is door Van der Veen aandacht geschonken aan de vaccinatieproblematiek. Niettemin is het wellicht zinvol, dat de Gezondheidsraad zich gaat buigen over de indicaties voor bofvaccinatie en de eventuele opnemingservan in het landelijk inentingsschema.

Naschrift

Wij zijn Dr. J. C. de Jong, hoofd van de afdeling Respiratoire Virusinfecties van het Laboratorium voor Virologie van het RIV (Bilthoven) zeer erkentelijk voor hulp, advies en bepaling van CBR- en HAR-titers en vele personen en diverse instellingen, die ons bloedmonsters, informatie of advies verschaften.

De resultaten van dit onderzoek werden oorspronkelijk gepubliceerd in *The Journal of Hygiene (Camb.)*.

Samenvatting. Antilichamen tegen bof werden bepaald in een hoofdzakelijk stedelijke bevolking door middel van een plaque-neutralisatie-techniek. De resultaten verkregen uit sera van ongeveer 800 kinderen tonen dat antilichamen tegen bof op een vroege leeftijd worden verkregen, waarbij de leeftijdstop tussen het vierde en zesde levensjaar valt. Op 15-jarige leeftijd bezit circa 90 procent van de kinderen antilichamen tegen de bof. Bij 95 procent van de volwassenen (18-65 jaar) werden neutraliserende antilichamen gevonden. De relatief constante titer bij opeenvolgende leeftijdsgroepen suggereert, dat antilichamen gedurende het leven persisteren.

Tijdens een gezinsonderzoek in een huisartspraktijk werden zeventien klinische en achttien subklinische bofgevallen waargenomen. In gezinnen met een primair geval bedroeg de besmettingskans voor de overige gevoelige kinderen in dat gezin $26/37 = 0,71$. De gemiddelde besmettingskans gedurende de epidemie was 0,30. De gemiddelde titer van de neutraliserende antilichamen is maximaal gedurende het eerste jaar na de ziekte, maar daalt reeds tijdens de jeugd. Seropositieve moeders die werden blootgesteld aan bof in het gezin, toonden in enkele gevallen een significante titerstijging. Enkele seronegatieve moeders bleven ook na blootstelling seronegatief.

Summary. Sero-epidemiology of mumps.

In a Dutch population group neutralizing antibodies against mumps virus were determined by a plaque reduction technique, which proved reproducible, sensitive and specific. The results with sera of about 800 suburban children show that mumps is acquired at an early age with peak acquisition rates between the ages of four and six years. Over 90 percent have acquired mumps before the age of 14 years. More than 95 percent of about 1000 adults (18-65 years) have neutralizing antibodies. The relatively constant median titre suggests that antibodies persist during life.

During a family study seventy-seven clinical and eighteen subclinical cases were observed. In families with index cases the attack rate was $26/37 = 0,71$. Eleven children (excluding six babies) escaped infection. The mean attack rate during the epidemic was 0,30. The mean titre of mumps neutralizing antibody is maximal during the first year after the disease but declines during childhood. Mothers exposed to mumps in the family occasionally showed a significant rise in titre.

Some seronegative mothers remained seronegative after exposure.

Black, F. J. and W. J. Houghton. The significance of mumps hemagglutinin titers in normal populations. (1967) *Amer. J. Epidemiol.* **85**, 101-107.

Ennis, F. A. Immunity to mumps in an institutional epidemic: correlation of insusceptibility to mumps with serum plaque neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibodies. (1969) *J. infect. Dis.* **119**, 654-657.

Feldman, H. A. Mumps. In: A. S. Evans (ed.). *Viral infections of humans. Epidemiology and control.* John Wiley & Sons, London/New York, 1976.

Hilleman, M. R. Mumps vaccination. (1970) *Mod. Trends med. Virol.* **2**, 241-261.

Incidence and complications of mumps. The Research Unit of the Royal College of General Practitioners. (1974) *J. roy. Coll. gen. Practit.* **24**, 545-551.

Kenny, M. T. and K. Schell. Microassay of measles and mumps virus and antibody in Vero cells. (1975) *J. Biol. Stand.* **3**, 291-306.

Kenny, M. T., J. E. Jackson, E. M. Medler et al. Agerelated immunity to measles, mumps and rubella in Middle American and United States children. (1976) *Amer. J. Epidemiol.* **103**, 174-180.

Liao, S. J. and A. S. Benenson. Immunity status of military recruits in 1951 in the United States. II. Results of mumps complement-fixation tests. (1954) *Amer. J. Hyg.* **59**, 273-281.

Mumps surveillance. Report no. 2. *Center for Disease Control, Atlanta (Ga., USA)*, 1972.

Mumps surveillance. July 1974-December 1976. *Center for Disease Control, Atlanta (Ga., USA)*, 1978.

Niederman, J. C., J. R. Henderson, E. M. Opton et al. A nationwide serum survey of Brazilian military recruits. II. Antibody patterns with arboviruses, polioviruses, measles and mumps. (1967) *Amer. J. Epidemiol.* **86**, 319-329.

Reed, D., G. Brown, R. Merrick et al. A mumps epidemic on St George Island, Alaska. (1967) *J. Amer. med. Ass.* **199**, 967-971.

Retrospective survey of the complications of mumps. A. (1974) *J. roy. Coll. gen. Practit.* **24**, 552-556.

Simpson, R. E. H. Infectiousness of communicable diseases in the household (measles, chickenpox and mumps). (1952) *Lancet* **II**, 549-554.

Statistisch zakboek 1978. *Centraal Bureau voor de Statistiek, Voorburg*, 1978.

Stelzner, A. and W. Talaska. Epidemiologische und serologische Mumpsanalysen. (1972) *Disch. Gesundh.-Wes.* **27**, 2083-2089.

Van der Veen, J. Algemene enting van kinderen tegen bof? (1979) *Ned. T. Geneesk.* **123**, 714-715.

Wagenvoort, J. H. T. Epidemiologie van bof in Nederland. *Diss. Utrecht*, 1979.