

## Adrian Stokes en 'trench jaundice'

Peter C. Wever

**De Ierse arts en bacterioloog Adrian Stokes reisde op de dag dat Groot-Brittannië in 1914 Duitsland de oorlog verklaarde als vrijwilliger naar Londen. Een week later vertrok hij in dienst van het Royal Army Medical Corps met de eerste Britse troepen naar Frankrijk. Het grootste deel van de Eerste Wereldoorlog was Stokes werkzaam in het No. 1 Mobile Bacteriological Laboratory van het Brits-Canadees veldhospitaal Remy Siding in Vlaanderen. In april 1916 werd hij geconfronteerd met een uitbraak van 'trench jaundice' ofwel epidemische geelzucht (ziekte van Weil) onder de troepen. De omstandigheden in de loopgraven droegen bij aan de honderd gevallen die in korte tijd door Stokes werden geïdentificeerd. In 1917 publiceerde hij in *The Lancet* als eerste dat de bacterie *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*, de verwekker van epidemische geelzucht, kon worden geïsoleerd uit nieren van ratten. Daarop volgde een campagne voor bestrijding van ratten in de loopgraven, waarmee de ziekte werd ingedamd.**

**B**ij het Vlaamse gehucht Lijssenthoek was tijdens de Eerste Wereldoorlog het Brits-Canadees veldhospitaal Remy Siding gevestigd. In tenten en barakken waren in piekperiodes 4000 bedden beschikbaar, waarmee Remy Siding het grootste veldhospitaal bij de frontstad Ieper was. De hospitaalbegraafplaats weerspiegelde het oorlogsgeweld. De sterfdata van gesneuvelden volgden met een vertraging van enkele dagen de gebeurtenissen aan het front.

Tegenwoordig staat de hospitaalbegraafplaats bekend als Lijssenthoek Military Cemetery en liggen er 10.784 mensen van 30 nationaliteiten begraven. In het in 2012 geopende bezoekerscentrum is een luistermuur ingericht waar audiofragmenten zijn te horen met teksten uit brieven en dagboeken (bron: [www.lijssenthoek.be](http://www.lijssenthoek.be)). Een van deze audiofragmenten betreft een herinnering aan de Ierse arts Adrian Stokes.

Te horen valt dat Stokes in Remy Siding bezig was met '... onderzoek naar een obscure endemische ziekte die zich begon voor te doen onder de troepen.' Deze obscure ziekte stond bij de Britten in de loopgraven bekend als 'trench jaundice', daarbuiten als 'epidemische geelzucht' of 'ziekte van Weil' (naar de Duitse arts die de ziekte in 1886 beschreef).<sup>1-3</sup> In korte tijd identificeerden Stokes en collega's ongeveer 100 gevallen van epidemische geelzucht. Daardoor werd succesvol onderzoek naar deze ziekte mogelijk.<sup>4</sup>

**ADRIAN STOKES**

Stokes werd in 1887 geboren in een voorname Ierse familie waar een aantal vooraanstaande artsen uit zijn voortgekomen (figuur 1). Zijn grootvader William Stokes verleende de familienaam aan het ademhalingspatroon dat bekend staat als Cheyne-Stokes-ademhaling.<sup>4</sup> Hij studeerde geneeskunde aan het Trinity College in Dublin, waar hij na een onderzoeksstage aan het Rockefeller Institute in New York werd aangesteld als assistent pathologie ('pathology' omvatte toentertijd microbiologie). Omdat hij meende dat pathologie en klinische geneeskunde te ver van elkaar verwijderd waren geraakt, combineerde hij zijn werk met een aanstelling als assistent-arts bij het Royal City of Dublin Hospital.

Op 4 augustus 1914 verklaarde Groot-Brittannië Duitsland de oorlog. Diezelfde dag nog reisde Stokes als vrijwilliger af naar Londen. Een week later vertrok hij in dienst van het Royal Army Medical Corps met de eerste

Jeroen Bosch Ziekenhuis, Regionaal Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectiepreventie, 's-Hertogenbosch.

Dr. P.C. Wever, arts-microbioloog (tevens: *Military Medicine Historical Research Society*) ([p.wever@jzbz.nl](mailto:p.wever@jzbz.nl)).



**FIGUUR 1** De Ierse arts en bacterioloog Adrian Stokes, die tijdens de Eerste Wereldoorlog de verwekker van epidemische geelzucht (ziekte van Weil) aantoonde in de nieren van ratten uit de loopgraven in Vlaanderen (figuur afkomstig uit een eerdere publicatie).<sup>4</sup>

Britse troepen naar Frankrijk.<sup>4-6</sup> Over Stokes is geschreven: ‘In any trouble his instinct was to go and help’.<sup>3</sup> Anekdoten uit het eerste oorlogsjaar illustreren dit. Geschokt door de aanblik van ontelbare tetanus gevallen in de eerste oorlogsmaanden, reed Stokes op een meegebrachte motor met zijspan naar Parijs om anti-tetanuserum op te halen en daarmee ambulances en verbandplaatsen te bevoorraden.<sup>3-5</sup> Anticiperend op het concept van een mobiel bacteriologisch laboratorium, vervoerde hij later in hetzelfde voertuig een broedstoof om met succes een *Salmonella*-drager te identificeren die verantwoordelijk was voor een uitbraak van buiktyfus in de Guards’ Brigade.<sup>5-7</sup>

#### EPIDEMISCHE GEELZUCHT

Op 1 juli 1915 arriveerde Stokes in het veldhospitaal Remy Siding, waar hij werd toegevoegd aan het No. 1 Mobile Bacteriological Laboratory (bron: Lijssenthoek

Project, [www.lijssenthoek.be/nl/pagina/143/project.html](http://www.lijssenthoek.be/nl/pagina/143/project.html)). Daar werd hij vanaf april 1916 geconfronteerd met een toenemend aantal gevallen van epidemische geelzucht onder de troepen. De bacterie *Spirochaeta ictero-haemorrhagiae* – tegenwoordig bekend als *Leptospira* species – was eerder in hetzelfde jaar beschreven als verwekker van epidemische geelzucht (figuur 2).<sup>1</sup>

In navolging van nog niet-gepubliceerde bevindingen uit Japan richtte Stokes zijn onderzoek onder meer op de rat als mogelijk reservoir voor de verwekker. De omstandigheden waarin dit onderzoek plaats vond, zijn beeldend beschreven in de memories van kapitein Philip Gosse, die enige maanden samenwerkte met Stokes: ‘My mornings at Remy Siding were spent dissecting dead rats which had been sent in from different places, and in the afternoons I visited various camps and billets about the [mouse] traps. The rat dissecting was not all a bouquet of flowers, for the weather had become very hot and many of the corpses were far from fresh ...’.<sup>8</sup>

De bevindingen van Stokes werden al op 27 januari 1917 gepubliceerd in *The Lancet*. Het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* publiceerde kort daarna een samenvatting: ‘... de Engelsche onderzoekers twijfelen er niet aan, of de spirochaeta ictero-haemorrhagica (Duitsch: sp. nodosa) is de verwekker der ziekte. Slechts éénmaal vonden zij dit microörganisme in het bloed van een lijder en ook in de organen der gestorvenen waren de spirochaeten haast niet te vinden; slechts in één nier gelukte hen dit. Veel makkelijker is het de aanwezigheid der spirochaeten aan te toonen met behulp van Guineesche biggetjes. Brachten zij 3 cM<sup>3</sup> bloed, dat op den 4<sup>den</sup> tot 9<sup>den</sup> ziektedag aan een lijder was ontnomen, in de buikholte van een Guineesch biggetje, dan kregen deze voor 52 pCt. een spirochaetose met karakteristieke verschijnselen, waaraan zij in 8 tot 15 dagen te gronde gingen. ... STOKES en zijn medewerkers vonden bij eenige ratten („field-rats”) uit de streek, waaruit hun lijders kwamen, in de nieren spirochaeten, die bij Guineesche biggetjes de karakteristieke afwijkingen deden ontstaan.’<sup>2</sup> Als gevolg van deze waarnemingen werd een succesvolle campagne voor bestrijding van ratten in de loopgraven opgezet waarmee de ziekte werd ingedamd.<sup>4</sup>

De omstandigheden in de loopgraven droegen zonder meer bij aan het grote aantal gevallen van epidemische geelzucht dat door Stokes en collega’s werd geïdentificeerd.<sup>1</sup> De alom aanwezigheid van voedsel in de vorm van rantsoenen en lijken, en de afwezigheid van natuurlijke vijanden hadden ratten tot een plaag doen uitgroeien.<sup>9</sup> Maar epidemische geelzucht was een wereldwijd voorkomende ziekte met sterke internationale competitie in het onderzoeksveld. In 1917 verschenen ook publicaties van Japanse, Franse en Amerikaanse onderzoekers die spirocheten hadden geïsoleerd uit nieren van ratten. Stokes

kreeg zijn observatie – al dan niet gefaciliteerd door *The Lancet* – als eerste gepubliceerd, maar het waren Yutaka Ido en collega's die in Japan als eersten spirochetes hadden aangetroffen in rattennieren. Zij publiceerden hun bevindingen in september 1917 in *The Journal of Experimental Medicine*.<sup>1,10,11</sup> Niettegenstaande deze ontdekkingen, wordt leptospirose nog steeds genoemd als de meest wijdverspreide zoonose in de wereld.<sup>12</sup>

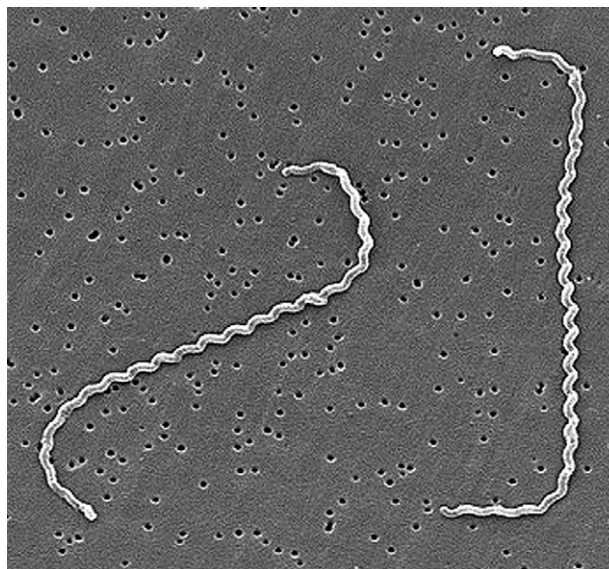
Na de Eerste Wereldoorlog werd Stokes hoogleraar aan het Trinity College en Guy's Hospital Medical School in Londen.<sup>5</sup> Zijn ervaring met epidemische geelzucht maakte dat de Rockefeller Yellow Fever Commission twee keer een beroep op hem deed om in West-Afrika onderzoek te doen naar de verwekker van gele koorts. Op 40-jarige leeftijd, op 19 september 1927, stierf hij in Lagos, Nigeria, aan gele koorts, vermoedelijk opgelopen na een beet door een experimenteel met gelekoortsvirus geïnfecteerde muskiet.<sup>5,6</sup>

**In deze serie schenken we aandacht aan mensen die 100 jaar geleden probeerden om het onvoorstelbare lijden van soldaten en burgers in de Grande Guerre te verlichten. De aandoeningen die ontstonden in de loopgraven en de industriële oorlogsvoering, dwongen hen te zoeken naar creatieve oplossingen. Hiermee staan zij aan de basis van de moderne geneeskunde.**

Marcel Schoneveld maakte mij opmerkzaam op het audiofragment over Adrian Stokes in het bezoekerscentrum van Lijssenthoek Military Cemetery.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 4 februari 2015



**FIGUUR 2** Scanning-elektronenmicroscopische opname van *Leptospira interrogans* serovar. icterohaemorrhagiae strain RGA die in 1915 door Paul Uhlenhuth en Walther Fromme werd geïsoleerd uit het bloed van een in België gelegerde Duitse soldaat ('RGA' staat voor het Reichsgesundheitsamt in Berlijn; bron afbeelding: Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library).

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8648

[KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8648](http://www.ntvg.nl/A8648)

## LITERATUUR

- 1 Stokes A, Ryle JA, Tytler WH. Weil's disease (spirochaetosis icterohaemorrhagica) in the British Army in Flanders. *Lancet*. 1917;189:142-53.
- 2 Broers CW. Epidemische geelzucht. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1917;61:1211-2.
- 3 Anoniem. In memoriam. Adrian Stokes. *Ir J Med Sci*. 1927;2:681-4.
- 4 Anoniem. Adrian Stokes. 1887-1927. *J Pathol Bacteriol*. 1928;31:121-5.
- 5 Anoniem. Obituary. Adrian Stokes, D.S.O., O.B.E., M.D.Dubl., F.R.C.S.I., M.R.C.P. Lond., Sir William Dunn Professor of Pathology at Guy's Hospital, London University. *BMJ*. 1927;3482:615-8.
- 6 Anoniem. Obituary. Adrian Stokes, D.S.O., M.D. Dub., M.R.C.P. Lond. F.R.C.S. Irel. *Lancet*. 1927;210:734-6.
- 7 Porter R. The late prof. Adrian Stokes. *Lancet*. 1927;210:789-90.
- 8 Gosse P. *Memoirs of a camp-follower*. Hfdst 5. Londen: Longmans, Green and Co; 1934:169.
- 9 van Bergen L. *Before my helpless sight. Suffering, dying and military medicine on the Western Front, 1914-1918*. Hfdst 2. Farnham: Ashgate; 2009:126-7.
- 10 Ido Y, Hoki R, Ito H, Wani H. The rat as a carrier of Spirochaeta icterohaemorrhagiae, the causative agent of Weil's disease (spirochaetosis icterohaemorrhagica). *J Exp Med*. 1917;26:341-53.
- 11 Noguchi H. Etiology of yellow fever. VIII. Presence of a *Leptospira* in wild animals in Guayaquil and its relation to *Leptospira icterohaemorrhagiae* and *Leptospira icteroides*. *J Exp Med*. 1919;30:95-107.
- 12 Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:296-326.