

OVER IMMUNITEIT IN VERBAND MET DE SERUMTHERAPIE.

DOOR

E. G. A. TEN SIETHOFF.

De hoogst interessante onderzoeken van den laatsten tijd omtrent immuniteit en de groote belangstelling, die de jongste resultaten der z. g. serumtherapie, (het immuniseeren van dieren en menschen door inspuiting van serum) opwekken, hebben mij er toe gebracht het een en ander mede te deelen omtrent dit onderwerp. Ik doe dit vooral ook daarom, omdat er zooveel overdreven verwachtingen worden gekoesterd van deze therapeutische methode bij de bestrijding der zoozeer gevreesde diphtherie. Ik zeg met opzet overdreven verwachtingen, omdat, voornamelijk onder leeken, de voorstelling bestaat alsof het middel gevonden zoude zijn, dat de ziekte in alle gevallen met succes zal bestrijden en derhalve de vrees voor diphtherie veel van hare verschrikking heeft verloren. Onder zulke omstandigheden vind ik het nuttig, ja noodig, er op te wijzen, dat wij dergelijk vast vertrouwen niet mogen stellen in het serum in alle gevallen van diphtherie. Ik hoop u duidelijk te maken hoe men gekomen is tot deze wijze van behandeling en wat wij, steunende op onze tegenwoordige kennis van de werking der micro-organismen op ons lichaam, mogen verwachten van het opwekken van immuniteit en de genezing van ziekten langs dezen weg.

Ik hoop u duidelijk te maken dat er reden kan bestaan voor tweestrijd in het gemoed van den geneesheer, die, geroepen bij een patientje lijdende aan diphtherie, niet terstond weet of hij het serum zal aanwenden of niet.

Vooraf wil ik met u bespreken wat ons bekend is omtrent de werking der lagere organismen op ons lichaam, hoe deze het lichaam aanvallen en hoe dit zich verdedigt tegen de overweldigers.

Immunitet is de eigenschap bestand te zijn tegen infectie, of anders uitgedrukt: niet ziek of slechts in geringe mate ziek te worden, wanneer het organisme besmet is door bepaalde microben.

Men onderscheidt eene aangeboren, natuurlijke immunitet en een immunitet, kunstmatig verworven door inenting »tegen een bepaalde ziekte», zooals een leek het zou uitdrukken. De aangeborene immunitet zullen wij slechts vluchtig aanroeren en ons meer bepalen tot de kunstmatig opgewekte. De leer der immunitet houdt zich bezig met de vraag: hoe versterken wij 't organisme in zijn strijd tegen de ziektestoffen?

Men kan verschillende graden van immunitet aannemen, en voor het gemak twee hoofdtypen onderscheiden: absolute en relatieve immunitet. Absolute immunitet, wanneer de in het lichaam gedrongen microben zich niet kunnen ontwikkelen. Relatieve immunitet, als die microben zich wel is waar vermeerderen, maar onschadelijk zijn. Deze onschadelijkheid kan het gevolg daarvan zijn, dat de productie van gifstoffen verminderd is, doordat de microben geen geschikten bodem voor hun groei en ontwikkeling vonden of dat de productie van gifstoffen onverminderd is, maar het organisme beter bestand tegen deze, m. a. w. beter in staat is ze te vernietigen of hunne werking te neutraliseeren. In een bepaald geval zal het moeilijk zijn uit te maken, welke van deze oorzaken men ter verklaring der geconstateerde relatieve immunitet moet aannemen. Bij enkele infectieziekten is het bekend aan welke der verschillende factoren men het ziektebeeld moet toeschrijven.

Zoo weet men dat de verschijnselen, die men bij miltvuur constateert, b.v. bij Guineesche biggetjes, meer te verklaren zijn door de kolossale woeking der miltvuurbacillen in het bloed en zoodoende ook in de verschillende organen van het dier. Deze werking is dus meer een mechanische.

Daarentegen moet men bij tetanus de verschijnselen verklaren uit de inwerking van een hevig gif, dat, door de tetanusbacillen gevormd op de plaats waar deze het lichaam indringen, van daaruit wordt geresorbeerd, opgenomen en, als niet georganiseerde stof circuleerende, op het lichaam en wel voornamelijk het zenuwstelsel inwerkt.

Dit verschil tusschen toxische en mechanische werking hangt af van het verschil in reactie dat zeker individu vertoont voor een be-

paalde gifstof. Is het gif sterk werkend op zeker soort van individuen, dan zal de werking der infectie zich reeds openbaren bij een geringe productie van deze of, wat hiermede overeenkomt, bij een geringe vermeerdering der micro-organismen.

Bij deze soort van infectieziekten treedt derhalve de toxische werking op den voorgrond, ook al zijn de anatomisch merkbare veranderingen ten gevolge der infectie gering. (Tetanus.)

Zoo ook bij diphtherie. Er zijn toch gevallen van diphtherie, n.l. de kwaadaardige vormen dier ziekte, waarbij de reactie een zoo hevige is, dat zij niet verklaard kan worden uit de lokale verschijnselen. Men moet hier aannemen dat de opneming van het gif, geproduceerd door de microben, snel plaats heeft, terwijl de mensch uiterst gevoelig voor het diphtheriegif is.

Eveneens kan men bij cholera de verschijnselen slechts verklaren door aan te nemen, dat het hierbij geproduceerde bacteriegif bijzonder gevaarlijk is voor het menschelijk lichaam.

Werkelijk heeft men van verschillende ziekten de gifstoffen als chemische lichamen kunnen bereiden en heeft men proefondervindelijk hunne toxiciteit nagegaan.

Bij andere ziekten zijn de anatomische veranderingen, door de infectie veroorzaakt, reeds sterker, alvorens die nadeeligen invloed uit te oefenen, hoewel ook bij deze nog de gifstoffen tot de sterk werkende moeten worden gerangschikt.

Zoo de septicaemie (bloedvergiftiging) en de typhus. Ook kan men de influenza hierbij opnoemen.

Weer een volgende rubriek kan men maken van de croupouse pneumonie (longontsteking), waar de verhouding tusschen anatomische afwijking en reactie van het individu weer meer (meer dan bij de vorige ziekte) in 't voordeel der eerste valt en waar men dan moet aannemen, dat de gifstof weder minder hevig werkt.

Nog minder is dat het geval bij de tuberculose (tering), waar de anatomische veranderingen nog grooter zijn.

Nog weer minder bij Erysipelas (roos), gonorrhoe (druiper).

Wanneer wij den invloed willen nagaan, dien een infectieziekte op een bepaald individu uitoefent, moeten wij verschillende factoren in rekening brengen: het micro-organisme, het door dit gevormde gif en het individu waarop het inwerkt. Verder is het niet van belang ontbloot de omstandigheden na te gaan, waaronder de inwerking van het micro-organisme door zijn gif op het individu plaats heeft.

Gelukkig heeft niet elke infectie ook een ziek-worden ten gevolge. Wanneer er niet in de natuur oorzaken werkzaam waren, die het ontstaan en de verbreiding der ziekten tegengingen, zouden de ziekten en de haar veroorzakende microben zich in het oneindige vermeerderen.

Elke epidemie sterft uit, zelfs als er geen maatregelen ter bestrijding genomen zijn. Die maatregelen, ik wil het hier even vermelden, zijn zeer zeker nuttig en noodig; wij kunnen toch het verdwijnen eener epidemie bespoedigen en, als wij maar snel genoeg de geschikte maatregelen nemen, voorkomen dat een beginnende epidemie meerdere uitbreiding krijgt, ja de ziektegevallen beperken tot enkele.

De door de natuur den bacteriën in den weg gelegde moeilijkheden, die hun voortwoekeren beletten, zijn voor het grootste gedeelte in de eigenschappen dier bacteriën zelve gelegen. Is een micro-organisme niet in staat zich buiten het dierlijk lichaam te vermeerderen of zelfs zich in het leven te houden, dan sterft het af. De ware parasieten zijn daardoor in veel geringer mate in staat zich te verspreiden dan die bacteriën, die ook buiten het lichaam de voor hun leven noodige gegevens vinden, die z.g. saprophytisch kunnen leven.

Syphilis is slechts te verkrijgen door aanraking met den lijder aan syphilis. Eveneens is dit het geval met de gonorrhoe.

Andere bacteriën kunnen wel een saprophytisch bestaan hebben, maar produceeren in dien toestand minder resistente nakomelingen. Wanneer miltvuurbacillen buiten het lichaam komen en in hun nieuwe omgeving geen geschikten bodem vinden om sporen te vormen, blijven zij wel leven, doch zijn minder gevaarlijk. Zij zelve gaan, wanneer zij opgenomen worden met voedsel, in het normale maagsap van hun nieuwen gastheer te gronde, terwijl de sporen gemakkelijk hadden kunnen weerstand bieden.

Andere microben, die overal aanwezig zijn, zullen op ons geen nadeeligen invloed hebben, omdat zij niet in ons lichaam kunnen dringen. De wondinfectiebacteriën zijn slechts in staat door wonden binnen ons lichaam te dringen. Andere moeten zieke of minder weerstandbiedende weefsels aantreffen om zich te kunnen ontwikkelen, zoo de diphtherie- en de pneumonie-bacteriën.

Aan den anderen kant zal een der voornaamste factoren voor het al of niet reageeren van een individu op het binnendringen van een schadelijk micro-organisme, gelegen zijn in den toestand van dat individu zelf.

Zoo is een normaal maagdarmlkanaal in staat de bacteriën onschadelijk

te maken. Een zieke maag verhoogt de dispositie tot het ziek worden, b.v. bij infectie met cholera-smetstof.

Behalve deze gemakkelijk te verklaren ongevoeligheid voor infectie van gezonde individuen is er nog een immuniteit van bepaalde individuen, ja van geheele soorten van individuen voor bepaalde ziekten, terwijl andere juist voor deze bijzonder gevoelig zijn. Zoo weten wij dat negers betrekkelijk immuun zijn voor malaria, maar gevoelig voor tuberculose; — dat alle menschen vrij gevoelig zijn voor het miltvuur, — honden, katten en kippen volslagen ongevoelig, immuun, in tegenstelling van b.v. Guineesche biggetjes, muizen en schapen; — dat geiten minder gevoelig zijn voor tuberculose en Guineesche biggetjes zeer gevoelig voor deze ziekte; — dat de kippencholera voornamelijk voor deze dieren zoo gevaarlijk is; — dat kippen immuun zijn voor tetanus, witte muizen voor diphtherie.

Maar ook verschillen de menschen onderling ten zeerste wat betreft de vatbaarheid voor infectieziekten. De een krijgt nooit mazelen, ofschoon hij er niet minder gelegenheid voor had dan een ander. Kinderen zijn minder vatbaar voor tuberculose en cholera — vatbaarder voor diphtherie. Schapen kunnen aan miltvuur ziek worden, maar krijgen de ziekte zelden meer dan eenmaal. Bij den mensch, die er echter beter weerstand tegen kan bieden, kan zij ontelbare malen bij denzelfden persoon optreden. Mazelen krijgt de mensch meestal slechts eens in zijn leven.

Dit laatste, het slechts eenmaal lijden aan een ziekte en door dat ééne ziekzijn als het ware beschut zijn tegen een herhaaldelijk ziek worden ten gevolge dierzelfde soort van besmetting, het onwillekeurig met elkander in verband brengen dezer geconstateerde feiten, had reeds lang geleden den mensch op het denkbeeld gebracht kunstmatig de ziekte te verwekken, met het doel een uitbreken dier ziekte op lateren leeftijd te voorkomen.

Bij verschillende volken vindt men aanwijzingen, hoe zij kunstmatig tegen pokken hebben ingeënt, met echte pokstof. Deze werd dan verzameld van lijdens, die aan een minder ernstigen vorm lijdende waren. Zoo hebben volken in den Kaukasus, die geregeld meisjes leverden voor de harems, hun dochteren de pokziekte bezorgd op nog jeugdigen leeftijd, eensdeels om den kans te ontloopen dat, als zij het meisje groot gebracht hadden, het een offer zou worden der vroeger hevig heerschende pokziekte, om zich dus kosten en moeiten te besparen, anderdeels omdat door de pokken geschonden meisjes duur-

der betaald werden. De Turksche heeren hadden minder gevaar ze te verliezen.

De Brahmanen enten nog heden ten dage de pokstof in, zooals zij het eeuwen geleden deden. De bedoeling was de ingeënte menschen een gemitigeerden vorm der ziekte te laten doorstaan en hen zoo niet-ontvankelijk te maken voor de hevige ziekte.

Men had toch opgemerkt, dat de graad der verkregen immuniteit niet in rechte reden stond tot de hevigheid van den eersten aanval; een lichte aanval beschutte tegen den hevigen vorm der ziekte.

Een minder schadelijke wijze van handelen werd in 1796 (1896 eeuwfeest) door JENNER ontdekt. Hij constateerde dat inenting met vaccine (de bij de koe aan den uier voorkomende pokziekte) den mensch beschutte tegen een volgende besmetting met variola of echt pokkengif. Hij entte in van de koe op den mensch en entte dan verder van mensch op mensch.

De immuniteit hierdoor verkregen duurt echter niet levenslang en in sommige gevallen schijnt ze ook niet absoluut te zijn, maar de groote beschermende kracht is bij alle epidemiën na dien tijd gebleken.

Van den aard van het werkzame bestanddeel bij de inenting met pokstof is nog niets bekend, maar op het voetspoor van JENNER zijn toch PASTEUR en alle anderen voortgegaan. PASTEUR ging, op wetenschappelijke basis steunend, experimenteeren met culturen van kippen-cholerabacteriën en kwam in 1880 tot het resultaat, dat hij in staat was, door inspuiting van verzwakte bacteriën, kippen ongevoelig te maken voor de besmetting met sterke, onverzwakte.

De methoden om een colonie van bacteriën kunstmatig te verzwakken waren door hem en anderen reeds eenige jaren vroeger ontdekt.

Zoo kan men bv. miltvuurbacillen verzwakken door de culturen eenigen tijd op een hoogere temperatuur te brengen (43° C.). Al naar gelang van den tijd, gedurende welken men die schadelijke hooge temperatuur laat inwerken, krijgt men min of meer verzwakte cultures.

Ook gelukte het PASTEUR door inspuiting, eerst van de zwakste, later van sterkere tot de sterkste cultures van miltvuurbacillen, dieren immuun te maken voor de infectie met virulent miltvuurgif.

In het groot werd dit toegepast op schapen, ook op runderen, in verschillende landen van Europa.

Niet alleen echter hooge temperaturen zijn in staat bacteriën-cultures te verzwakken, hetzelfde doel leerde men bereiken door toevoeging van 1 pct. carbolzuur en andere antiseptica.

Een nieuwe weg is die, dat men de bacteriën laat verzwakken door ze in het lichaam te kweeken van een voor die ziekte minder gevoelig dier.

Ditzelfde had vroeger reeds JENNER gedaan. Toen zijn toevallig gevonden vaccine uitgestorven was, beproefde hij met succes vaccine te krijgen door inenting der koe met verzwakt variolapokgif.

PASTEUR vond dat de bacillen der varkensvlekziekte, Schweine-rotlauf, virulenter worden in het lichaam van duiven, verzwakt echter door het verblijf in het lichaam van het konijn. Dit laatste dier is derhalve in staat de bacillen zoo te verzwakken, dat zij als vaccin kunnen dienst doen.

Het gelukte PASTEUR ook het vaccin te vinden voor de hondsdolheid. Hij vond dat de virulentie verhoogd wordt door verblijf in 't lichaam van een konijn, dat het gif echter verzwakt wordt bij overbrenging op apen. PASTEUR stapt nu eens af van den gewonen weg, dien hij tot nu toe gevolgd had. Hij had toch 't vaccin door de apen geleverd kunnen aanwenden. In dit geval echter scheen hem deze methode niet te bevallen; hij verkoos liever de zeer gevoelige konijnen als proefdieren te gebruiken en verzwakte het gif, dat tot nu toe volslagen onbekend is, maar voornamelijk in het ruggemerg van dolle dieren schijnt voor te komen. Hij droogt daarvoor het ruggemerg op een bepaalde wijze en kan, naar gelang van den graad van uitdroging, ook graden van virulentie maken. Hij ent dan in met het zwakste gif en klimt vervolgens op.

Hij heeft deze methode ook toegepast op reeds aan dolheid lijdende en met het dolheidsgif ingeënte dieren en constateerde 't feit, dat het mogelijk is het verloop dezer ziekte te influenceeren door vaccinatie na de besmetting. Hij spuit in met gedroogd ruggemerg dat met water is fijngewreven.

Tot nu toe hebben wij gezien, dat men vaccins bereidde door inspuiting van verzwakte, maar dan toch nog levende micro-organismen of hunne cultures (al kennen wij nu ook nog niet de microben van de pokken en van de hondsdolheid). Een volgende schrede op dezen weg was de inenting met afgestorven cultures en de daarin bevatte giftige stoffen. Nadat door PANUM, NENCKI en anderen ontdekt was; dat in rottende stoffen eigenaardige giftige bestanddeelen voorkomen, door PASTEUR dat dergelijke giftige stoffen ook in gesteriliseerde cultures van bacteriën gevonden worden en door BRIEGER deze alkaloidachtige lichamen, de Ptomainen, waren afgezonderd en onderzocht, kwam

men tot de conclusie, dat de werking der bacteriën van de door hen gevormde gifstoffen afhangt.

PASTEUR constateerde dat een cultuur van bacteriën door lang staan onwerkzaam kan worden, dat de bacteriën daarin te gronde gaan ook al is de voedingsbodem niet uitgeput en verklaarde dit door aan te nemen, dat de gevormde ptomainen giftig terugwerken op de bacteriën zelve. Deze gevoeligheid der bacteriën voor hun eigen gif was de basis voor een geheele reeks van nieuwe onderzoeken. De verwachting, dat een zekere giftstof alleen door een bepaalde bacterie zou worden geleverd, heeft zich echter niet verwezenlijkt; zelfs worden dezelfde ptomainen geleverd door gevaarlijke en door onschuldige microben, zoo bijv. cadaverine door de cholera-bacteriën, maar ook door de rottingsbacteriën.

Men kende echter nog niet alle door een bacterie gevormde vergiften. Deze kennis werd later uitgebreid door de ontdekking der toxalbuminen, n.l. eiwitachtige lichamen, die de eigenlijk specifieke vergiften zouden zijn. Roux heeft 't eerst gevonden dat 't gif der diphtherie zeer gevoelig was voor verwarming (bij 65° wordt 't vernietigd) en dat het door kunstmatig chemisch gevormde neerslagen uit de oplossing wordt medegesleept en geprecipiteerd. Deze beide eigenschappen heeft het gemeen met de z.g. enzymen, fermenten die bij de spijsvertering een rol spelen. Later leerde men deze toxalbuminen ook bereiden door praecipitatie met alcohol absolutus uit de gesteriliseerde cultures en wel voor de diphtherie, de tetanus en enkele andere.

Voornamelijk met tetanus-toxalbuminen is gewerkt en het bleek, dat uiterst geringe hoeveelheden toxalbuminen in staat zijn sterke reacties te verwekken (in overeenstemming met de werking der fermenten, die ook in minimale kwantiteiten werkzaam zijn).

Deze eiwitachtige lichamen, toxalbuminen, worden niet gevormd ten koste van het eiwit van den voedingsbodem; want zij ontstaan ook in volkomen eiwitlooze omgeving, maar, zooals men nu aannemen moet, uit het veranderde lichaam der bacteriën, het celplasma. Uit de specificiteit van dit plasma wil men nu ook de specificiteit der bacteriegiften verklaren.

Nu bleek het echter aan ROUX en YERSIN, dat de toxalbumine der diphtherie volkomen onbruikbaar was voor het opwekken van immuniteit, terwijl door FRÄNKEL gevonden was dat de gifvrije voedingsbodem wel daartoe in staat was.

Er moesten dus in die culturen nog andere stoffen aanwezig zijn en, om weer de specificiteit te verklaren, onderstelde men de aanwezigheid van producten afkomstig van het specifieke bacterie-plasma. Deze stoffen nu zijn wel in staat om de immuniteit te verwekken. Het is bij verschillende ziekten (diphtherie, typhus, pneumonie, vlekziekte) gelukt, dieren voor deze immuun te maken door de gesteriliseerde en van gif bevrijde cultures.

Een andere weg werd ingeslagen door BEHRING, die in 1890 ontdekte dat bloedserum van immuun gemaakte dieren in staat is de door hen verkregen immuniteit over te brengen op de met hun serum behandelde dieren; en wel ontstaat die immuniteit oogenblikkelijk. Dit is het eerst gevonden bij diphtherie en tetanus, later bij bijna alle infectieziekten. De immuniteit bestaat zoowel tegenover de levende, virulente bacterien als tegen het door deze gevormde gif.

Inspuiting van dit serum zou zodoende ook werkzaam zijn tegen reeds bestaande infectie en genezing bewerken. Inspuiting van infectieuze stoffen tegelijk met een voldoende hoeveelheid serum heeft geen ziek worden ten gevolge. Inspuiting van infectiestoffen 24 uren na injectie van serum heeft ook geen ziek worden ten gevolge.

In het serum neemt men de aanwezigheid aan van stoffen, die werkzaam zijn tegen de gifstoffen, de toxinen; vandaar hun naam, antitoxinen.

Voor een bepaalde hoeveelheid toxine heeft men altijd een bepaalde hoeveelheid antitoxine-houdend serum noodig om hare werking te verijdelen. Hoe langer men na de infectie wacht met de seruminspuiting, hoe meer serum er noodig is en hoe onzekerder de genezing. Daar men nu in een bepaald ziektegeval op geenerlei wijze kan bepalen hoe groot de massa toxine is, die in het lichaam circuleert, moet men terstond een maximale hoeveelheid antitoxine-houdend serum inspuiten, die zelfs voor het ongunstigste geval toereikend zou zijn.

Daarom bereidt men dan ook serum, dat zooveel mogelijk antitoxine bevat, in zoo groote concentratie als slechts mogelijk is. Hoe gevoeliger het dier, dat het serum moet leveren, voor de infectie is, hoe meer waarde de door deze verkregene immuniteit heeft. Deze dieren zijn voor dit doel derhalve beter geschikt dan de van nature immune dieren. De natuurlijke immuniteit kan men niet overenten en deze zou men zodoende van de geheele immuniteit moeten aftrekken.

De werkzame kracht van zeker serum moet derhalve gemeten worden. Dit doet men door te berekenen, hoeveel gram proefdier door een gram

serum wordt beschut tegen de kleinste dosis zeker doodend vergif.

En hoe werkt nu dat serum?

BEHRING is niet geheel spontaan gekomen op het denkbeeld der bloedserumtherapie. Gaan wij daarom eens na wat zij ontdekt hadden, die vóór hem gearbeid hebben.

Er zijn (ook nu nog) twee richtingen te onderscheiden, die de immuniteit elk op hare wijze verklaart. Deze strijd is volstrekt nog niet beslist. De eene, met METSCHNIKOFF aan de spits, zoekt in de weefsel-elementen en voornamelijk in de witte bloedlichaampjes de werkzame kracht in den strijd van het lichaam tegen de bacteriën. Hij toonde aan, dat de witte bloedlichaampjes, de overal in 't lichaam aanwezigen, in staat zijn bacteriën te vernietigen en in zich op te nemen, te verslinden (phagocytose).

De andere zoekt in de lichaamsvochten, voornamelijk in het bloed, het bolwerk tegen de besmetting.

Wij zullen ons niet in dien strijd begeven, maar toch even opmerken dat de eerste theorie, ook nu nog, wel te verdedigen is.

Maar wij zullen ons bepalen tot de tweede theorie. Deze steunt op tal van onderzoekingen met allerlei lichaamsvochten (uit de voorste oogkamer, het hartezakje, bloedserum, bloed), waarbij bleek dat al deze een slechten invloed uitoefenen op den groei van bacteriën. Bloed van bepaalde dieren heeft op deze of gene bacterie een giftigen invloed. Bepaalde bacteriën worden gedood door een bepaald soort bloed ook wel van verschillende dieren. Deze bactericide werking gaat slechts tot zekere hoogte en is niet absoluut. Verwarmd verliest het bloed deze eigenschap.

Van dieren, die kunstmatig geïmmuniseerd zijn, kan het bloed deze bactericide eigenschap krijgen. Een dier, dat gevoelig is voor een bepaalde ziekte en welks bloed geen giftige werking op de bacteriën dezer ziekte heeft, verkrijgt deze eigenschap na kunstmatig immuun gemaakt te zijn.

Immuniserende werking en bactericide werking is echter niet hetzelfde; want bloed van kippen, die van nature immuun zijn voor miltvuur en tetanus, heeft geen bactericide werking op miltvuurbacillen of tetanusbacillen. Deze verkrijgt het eerst na immuniseeren tegen tetanus of miltvuur. (Natuurlijke immuniteit is voorloopig alleen te verklaren door de theorie van METSCHNIKOFF, die de hoofdrol aan de weefsels en leucocythen toedeelt.)

De grondleggende onderzoekingen over immuniteit moet men zoeken

in den arbeid van EHRLICH. Hij werkte met giftige planteneiwitten *Ricin* en *Abrin*. Voederde hij muizen met steeds stijgende doses ricin, dan kon hij deze dieren ten slotte geheel ongevoelig maken voor ricin. Hetzelfde resultaat kreeg hij bij voeding met abrin. Kinderen van een abrin-immunen vader en een normale moeder erfden geen abrin immuniteit. Wel kinderen van abrin-immune moeders. Daarna vond hij dat het serum van abrin-immune dieren deze immuniteit kon overbrengen op normale dieren. Maar abrin-immune dieren gaven alleen abrin-immuniteit, ricin-immune dieren alleen ricin-immuniteit.

Hij vond echter een ander planteiwit, *robin*, dat in staat was tegelijk ricin- en abrin-immuniteit te verschaffen. EHRLICH vond ook dat er verband bestaat tusschen den graad der verkregen immuniteit en de hoeveelheid ingebracht immuniseerend vergif; dit was 't uitgangspunt van de quantitative meting van immuniteit. Merkwaardig zijn ook nog de onderzoekingen van EHRLICH over de overbrenging van immuniteit door het zoogen, dus door de melk. Hij had opgemerkt dat jongen van abrin-immune moeders hunne abrin-immuniteit behielden zoolang zij de moedermelk gebruikten. Anders ging deze eigenschap spoedig verloren. Alleen de maag van jonge dieren is in staat het antitoxine op te nemen zonder het te ontleden. Oudere dieren verwerken het in den maag en maken het daardoor onwerkzaam. Wil men de abrin-immuniteit door middel van de melk overbrengen op oudere dieren, dan moet men dezen de melk onder de huid inspuiten. Om nu te bewijzen dat de melk immuniseerende stoffen bevatte, verruilde hij immune jongen met andere normale. Deze verkregen al zuigende de immuniteit, terwijl de door een niet-immune moeder gezoogde, eerst immune jongen, deze eigenschap verloren. Zij behielden die eigenschap zoolang er immuniseerende stoffen in hun lichaam circuleerden. Hij noemde dit passieve immuniteit, in tegenstelling met de actieve immuniteit, die ontstaat wanneer het dier zelf, als reactie op ingebrachte toxine, antitoxine heeft gemaakt.

Denzelfden overgang van antitoxine in de melk vond men later bij tetanus en ook bij diphtherie.

BEHRING stelt zich nu voor, dat de antitoxinen vernietigend werken op de specifieke vergiften. Ware dit bewezen dan zou dus die vernietiging, geheel buiten de cellen van het lichaam om optreden, en dus de theorie van METSCHNIKOFF een gevoeligen knak gekregen hebben. Maar dat het niet zoo is, is overtuigend bewezen door BÜCHNER en nog kort geleden door ROUX.

BEHRING grondde deze bewering op het feit, dat inspuiting van antitoxine-houdend serum tegelijk met de toxine geen uitwerking had. Antitoxine en toxine zouden elkander vernietigen.

BÜCHNER en ook ROUX zeggen: het feit is goed geconstateerd, maar de verklaring onjuist. De toxine wordt niet vernietigd.

Bereidt men een mengsel van tetanustoxine en zooveel antitoxine, dat dit mengsel niet de minste werking uitoefent op muizen en spuit men datzelfde mengsel in bij caviae, dan moest ook op deze dieren de werking gelijk nul zijn. Men ziet dan echter bij deze dieren sterke tetanische contracties optreden. Om een neutraal mengsel te maken voor caviae moet men veel meer antitoxine bijvoegen.

Toxine en antitoxine werken derhalve elk afzonderlijk in op het lichaam. Antitoxine kan alleen werkzaam zijn doordat het de weefsels ongevoelig maakt voor de inwerking van het toxine.

Men heeft dus ook hier weer niets dan een immuniseering, een ongevoelig maken voor toxinen.

Deze werking op de weefsels, die deze resistent maakt, heeft alleen op gezond weefsel plaats; op ziek weefsel kan het niet werken, die invloed zou ten minste minimaal zijn of gelijk nul. Roux zegt dat mengsels, zelfs met een overmaat van antitoxine, nog ziekteverwekkend werken als de dieren eerst verzwakt zijn.

Antitoxine werkt langs een omweg. Het werkt eerst op het lichaam, maakt dit op de een of andere wijze sterker, meer resistent, sterker weerstand biedend tegen de toxine of minder geschikt voor het aangrijpen door de toxine. Het zwakke lichaam is niet in staat zóó op de antitoxinen te reageeren dat het zelf meer weerstand-biedend wordt.

De werking is dus die van een immuniseering, zij het dan ook de snelste wijze van immuniseeren die wij kennen. Men mag dus niet spreken van geneesserum (duitsch: Heilserum), maar van immuniseerend serum.

Men heeft gevonden dat serum van een dier, dat aan tetanus stierf, in staat is andere dieren tegen tetanus te beschermen. Men zoude kunnen verwachten dat het serum, dat niet in staat was het eerste dier te beschermen, dit ook niet zou kunnen doen bij het tweede dier, vooral omdat men slechts een klein gedeelte van het bloedserum van het eerste dier inspuit. Men krijgt dus het zonderlinge resultaat, dat een groote hoeveelheid serum (en dus ook antitoxine) niet in staat is een dier te beschermen, terwijl een kleine hoeveelheid antitoxine het wel kan.

Alleen te verklaren is dit wederom daardoor, dat de immuniseerende werking niet uitsluitend afhangt van de inwerking van antitoxine op toxine, maar dat het dierlijk lichaam ongetwijfeld zekere rol, de groote rol speelt. Bij het dier, dat gestorven is, was blijkbaar het lichaam niet in staat zóó te reageeren op de werking der antitoxine, dat het meer weerstandbiedend werd. Een klein gedeelte van diezelfde hoeveelheid antitoxine is wel in staat een lichaam, dat nog een zeker reactievermogen bezit, in gunstigen zin te bewerken.

BEHRING stelt zich ook voor, dat de antitoxinen producten zijn van het dierlijk organisme; maar wanneer men nagaat de specifieke werking der antitoxinen, dat nl. tetanus-antitoxine alleen inwerkt op tetanusgif, diphtherie-antitoxine alleen beschermt tegen diphtherie-gif, dan kan men deze alleen verklaren door ook voor de antitoxinen een specifieke afkomst aan te nemen, dus een afkomst van het lichaam der bacteriën.

Bij het immuniseeren in het algemeen, en ook bij het immuniseeren met bloedserum (daar men, zooals wij zagen, deze beide manieren als gelijkstaande moet beschouwen), bij het immuniseeren dus, heeft men te doen met ontstaan en als het ware opstapelen van specifieke producten van de lichamen der bacteriën in het lichaam. Deze producten zijn dan werkzaam, doordat zij een (niet volkomen nauwkeurig bekende) werking uitoefenen op het lichaam van het dier, waarin zij zijn gebracht. Zij brengen nu zoodanigen invloed te weeg op het lichaam, dat dit daardoor tot meerdere activiteit wordt geprikkeld en zich beter verdedigt tegen zijn aanvallers.

Wanneer men nu bloedserum van zoodanig geprepareerde dieren overbrengt op andere dieren, zijn het deze specifieke producten van de lichamen der bacteriën, deze immuniseerende stoffen, deze antitoxinen, die men overbrengt tegelijk met het bloedserum en deze antitoxinen werken dan op dezelfde wijze, immuniseerend, op dat dier in.

Er is nog een andere ontdekking, van BEHRING zelf, die niet volkomen overeen te brengen is met zijn theorie van de vernietiging van de toxine door de antitoxine. Ik bedoel het feit der overgevoeligheid van een dier voor de infectie, waartegen het met succes is geimmuniseerd. Dit klinkt heel vreemd, niet waar? dat een dier, dat geimmuniseerd was, zelf overgevoelig wordt voor dit gif. En toch kan het.

Een paard wordt met een bijna doodelijke dosis gif behandeld; als het paard beter wordt, werkt zijn serum antitoxisch; het dier geneest en bezit dus een zeker weerstandbiedend vermogen. Daarenboven, zijn

serum bevat antitoxinen en het is dus beter gewapend tegen nieuwe infectie dan vóór dien tijd, vóór de immuniseering. Niet alleen kan het paard nu niet een tweede dosis gif beter verdragen, neen, een kleinere dosis, zelfs de kleinste dosis gif is in staat het te doodden; een $\frac{1}{1000}$ van de normaal doodelijke dosis is in staat het dier nu te doodden. BEHRING noemt terecht zoo'n dier overgevoelig.

Onbegrijpelijk zou dit zijn, als het antitoxisch werkend serum in staat ware het gif te vernietigen. Begrijpelijk wordt het, wanneer men aanneemt dat het antitoxisch serum immuniseerend inwerkt op normale weefsels en daartoe niet in staat is, wanneer de weefsels ziek zijn of niet in staat op voldoende wijze (in gewenschten zin) op dezen invloed te reageeren.

Aan de overgevoeligheid zien wij derhalve, dat het gif een zekeren nadeeligen invloed uitoefent, (ik bedoel hier alleen nadeeligen invloed met het oog op een latere immuniseering, andere nadeelige invloeden van het gif waren reeds lang bekend). Als het gif eenigen tijd heeft ingewerkt op het lichaam, dan wordt dit gevoeliger voor het gif; hoe langer hoe gevoeliger. Het is dus ongeveer hetzelfde als ware de hoeveelheid gif vergroot in vergelijking tot het reactievermogen van het lichaam. Wil men nu deze als het ware vergrootte hoeveelheid gif neutraliseeren, dan moet men meer antitoxine inspuiten.

Maar, zooals wij zagen, is dit niet altijd voldoende en wellicht ook niet altijd ongevaarlijk. Voldoende is het niet, als het lichaam niet in staat is om in gunstigen zin te reageeren op de antitoxine, zoodanig dat het meer weerstandbiedend wordt, en ongevaarlijk is het wellicht ook niet. Men denke slechts aan het overgevoelige paard, dat niettegenstaande, of misschien wel juist door zijn grooten voorraad antitoxine, ziekelijk, minder resistent was geworden.

Men ziet dat de aanwending van het serum in de praktijk groote bezwaren in den weg staan. Ten eerste zijn de kansen voor de genezing door aanwending van het serum veel minder gunstig dan wanneer het waar was, wat BEHRING zegt, dat antitoxine toxine vernietigt. Ware dit zoo, dan zouden wij in staat zijn het lichaam van gif te bevrijden; maar helaas zijn wij niet daartoe in staat. Antitoxine en toxine blijven naast elkander bestaan en, waar de antitoxine niet door bemiddeling van de weefselementen het lichaam resistenter kan maken en meer bestand tegen de toxine, daar gaat de toxine haar gang. Dan is er dus van het antitoxine-houdend serum geen heil te verwachten, ja wellicht kan het schadelijk zijn.

Voor zoover wij nu weten, heeft elke infectie van een lichaam de vorming van antitoxine ten gevolge. Hetzij nu die infectie een met opzet aangebrachte is, hetzij deze, ik zoude haast zeggen, van zelf optreedt en dus de infectie op een min of meer gezond lichaam inwerkt, doet niets ter zake; de infectiemicroorganismen met hun toxinen zijn de oorzaak van de vorming van antitoxinen en deze antitoxinen moeten het lichaam bewerken en weerstandbiedend maken. Het nut van de invoering van serum kan men dus daarin zoeken, dat men die vorming van antitoxinen niet overlaat aan het zieke lichaam en ook niet afwacht, of dit zieke lichaam ze bereiden zal in al dan niet voldoende mate, maar dat men de vorming van antitoxinen overlaat aan een ander individu en de in diens lichaam gevormde antitoxische stoffen in het zieke lichaam inspuist.

Het intreden der genezing hangt dus daarvan af, of het zieke lichaam nog een zeker weerstandbiedend vermogen bezit en of dat vermogen zóó kan worden versterkt, dat het den strijd tegen de schadelijke agentia kan volhouden.

Meer en meer komt men er toe de hoofdrol bij de genezing van infectieziekten toe te kennen aan het lichaam.

Zooals wij reeds zagen, berust de genezing niet op het vermogen van het serum om de bacteriën te dooden (de bactericide werking.) Evenmin mogen wij ook, volgens hetgeen wij besproken hebben, de oorzaak zoeken in de antitoxische werking van het serum, zooals BEHRING die aannam ten minste. We zagen dat het serum geen toxine vernietigt. Het serum werkt langs een omweg op de toxine, nl. door verandering van het lichaam, dus door dit immuun te maken. Ook de behandeling met serum is dus een immuniseerende.

Ik herhaal deze uitspraak omdat zij mij voor het goede begrip der zaak zoo belangrijk voorkomt.

Nog een steun voor deze opvatting vinden wij in het geconstateerde feit, dat het antitoxine uit het lichaam kan verdwijnen, zonder dat de immuniteit verdwijnt. Een zekeren tijd na het invoeren van antitoxine in het lichaam verdwijnt deze daaruit, maar nog lang daarna kan de immuniteit behouden blijven. Wordt er dan een bacterie met zijn toxine, of de toxine alleen, in dat lichaam ingevoerd, dan kan het uitblijven der infectie niet worden toegeschreven aan de antitoxine, die er niet meer is. Men moet aannemen, dat die gedeelten van het lichaam, die vroeger ontvankelijk voor het gif waren, nu ongevoelig zijn geworden. En kan men het bloed niet meer daarvoor verantwoordelijk stellen,

dan moet men aannemen, dat de weefselementen van het lichaam zoodanig veranderd zijn, dat zij ongevoelig, immuun zijn. De onderzoekingen van PFEIFFER en ISSAEFF over cholera doen ons ook een groote rol toekennen aan de weefsels en vooral aan de leucocythen.

Men kan Cavia's (Guineesche biggetjes) door injectie van uit cholera-bacillen bereid gif immuun maken, doch slechts tot zekere hoogte; dat wil zeggen, overschrijdt men een zekere dosis, dan sterft het geimmuniseerde dier toch. Het serum, alleen ingespoten, kan een ander dier ook weer tot zekere hoogte immuniseeren. Het serum ingespoten tegelijk met de minimale lethale dosis beschut niet. Het gif werkt als ware het *alleen* ingespoten.

Het bloedserum werkt dus hier niet antitoxisch.

ISSAEFF heeft terstond na de injectie een vermindering der leucocythen geconstateerd, weldra gevolgd door een sterke vermeerdering. Hetzelfde constateerden EVERARD, MASSART en DEMOOR.

METSCHNIKOFF schrijft eveneens de oorzaak der immuniteit toe aan de leucocythen. Injectie van serum zoude deze tot verhoogde werkzaamheid aanzetten en de phagocytose doen toenemen. Volkomen hetzelfde verdedigt SANARELLI.

KURT MÜLLER komt; bij een nauwkeurig onderzoek van het miltvuur bij ratten, tot de conclusie, dat de phagocytose niet zoo'n rol speelt, maar hij kent toch ook weer de hoofdrol toe aan alle cellen van het lichaam (ook aan de leucocythen). Deze werking zou berusten op de afscheiding van chemische producten. Ook de leucocythen zouden voornamelijk werkzaam zijn door afscheiding van chemische stoffen, al kunnen de leucocythen ook daarenboven nog de bacillen van het miltvuur verslinden (phagocytose).

Wanneer wij nu onze gedachten nog eens formuleeren, dan kunnen wij zeggen: dat de injectie van serum alleen dan kan werkzaam zijn, als het lichaam nog in staat is met succes zich te wapenen tot den strijd en dien strijd vol te houden tot het heeft overwonnen; dat de genezing waarschijnlijk tot stand komt door de werking der antitoxinen op de weefsels en de leucocythen; dat men de vorming dezer antitoxinen kan overlaten aan het geïnfecteerde lichaam (zelf-genezing) of de vorming der antitoxinen kan opdragen aan het lichaam van een niet ziek dier en daarna de gevormde antitoxinen inspuiten bij het geïnfecteerde dier.

Hoe eerder men de injectie verricht hoe beter, want, 1^o hoe sterker het lichaam nog is, hoe eerder kans op verhooging van het

weerstandbiedend vermogen; 2° zooals wij zagen, hoe langer de infectie geduurd heeft, hoe minder de kans op herstel. Het lichaam reageert steeds sterker tegen het gif, zoodat men meer zou moeten inspuiten.

Wij zullen nu nog even de diphtherie meer in het bijzonder behandelen.

Reeds lang wist men, dat de diphtherie een zeer besmettelijke ziekte is, maar langen tijd bleef men in het onzekere omtrent de oorzaak. Kon men bij de andere infectieziekten, die men had leeren toeschrijven aan den invloed van bacteriën, één enkele bacterie in alle gevallen vinden en kon men daar bewijzen, dat die eene bacterie de oorzaak was, bij de diphtherie was dit anders. Noch in bloed, noch in de inwendige organen, nergens vond men de bacterie voor de ziekte karakteristiek.

De eenige plaats, waar men ze ten slotte vond, was de zieke plaats in de keel, nl. in het beslag, de pseudo-membraan, die zich op de zieke plaats bevindt. Merkwaardig is, dat men deze (Löffler'sche) bacterie slechts vindt aan de buitenste oppervlakte dezer pseudo-membraan, en niet in de nabijheid van de zieke weefsels. Men zoude de specifieke bacterie in de zieke weefsels verwachten; zij wordt daar echter niet gevonden.

Het in de pseudo-membraan door de bacteriën gevormde gif wordt opgenomen en door het lichaam gevoerd, waar het zijn schadelijke werkingen kan ontvouwen. Zoo zien wij optreden de hartsverlamming, en allerlei andere verlammingen (oogspierverlammingen, verlamming van verhemelte, enz.).

Een andere moeilijkheid doet zich echter voor bij de diphtherie. Men vindt er nl. niet altijd dezelfde bacterie en in elke membraan vindt men daarenboven vele soorten van bacteriën tegelijkertijd bij elkander. Men vindt er staafvormige bacteriën (bacillen) en coccenachtige (kogelvormige bacteriën, er uitziende als kleine korrels). Deze coccin vindt men of als kettinkjes aan elkander geregen (streptococcen), of als kleine hoopjes bij elkander, als druiventrosjes (staphylococcen). LÖFFLER meende in 1884 dat in vele gevallen de bacil de uitsluitende oorzaak was en tegenwoordig houden de bacteriologen werkelijk dezen Löfflersche bacil voor den specifieke bacil der diphtherie.

Waar men den bacil niet vindt, heeft men niet met diphtherie te doen. Klinisch moge het geval volkomen gelijken op diphtherie, de echte diphtherie is het dan niet, zeggen zij.

Om dezen bacil te vinden kan men in een geval van diphtherie de membranen microscopisch onderzoeken. Omdat echter zoo vele andere (ook wel staafvormige) bacteriën aldaar voorkomen, verdient het aanbeveling de verschillende soorten van bacteriën door kweeken van elkander te scheiden.

Men strijkt met een platinadraadje, dat te voren door uitgloeien is gesteriliseerd, over de membraan en strijkt daarna met dit staafje over den voedingsbodem, waarop men de kweeking wil laten geschieden. Men kan de bacillen kweeken op suikerhoudenden bouillon of glycerine-agar, maar het best is toch gestolde bloedwei. Deze geente buisjes brengt men dan in een broedstoof, waar men de temperatuur op ongeveer 35—37° C. houdt. De verschillende bacteriën maken verschillende koloniën, verschillend in kleur, of vorm, of glans. Het geringste verschil, dat men met het bloote oog of bij zwakke vergrooting aan zoo'n kolonie ontdekt, is voldoende om het vermoeden te wettigen, dat zij door verschillende bacteriën zijn gevormd. Men ent dan van al die koloniën nieuwe buisjes (evenveel buisjes als koloniën) en kan op deze wijze alle bacteriënsoorten scheiden en afzonderlijk kweeken.

De eigenschappen van alle bekende bacterie-koloniën zijn nauwkeurig opgeteekend en men kan dus de gevonden met de bekende gegevens controleeren.

Men doet dan met die verschillende cultures proeven op dieren; zoo heeft men met den Löfflerschen bacil diphtheritische membranen kunnen opwekken en den dood kunnen verwekken door hartsverlamming. Blijven de dieren leven, dan treden er ook wel andere verlammingen op.

Het gelukte aan rous uit de cultures van diphtherie-bacillen de toxine af te scheiden en met deze ook bij dieren vergiftigings-symptomen en verlammingen te verwekken.

De geheele behandeling met serum berust nu daarop, dat men den Löfflerschen bacil houdt voor de oorzaak van diphtherie.

Zooals wij zagen, is een der methoden om dieren voor eene infectieziekte immuun te maken, dat men deze dieren inent met verzwakte cultures van die bacterie. Zoo ook hier. Men verzwakt de cultures door toevoeging van joodtrichloride. Door geleidelijk stijgen met de dosis, bij het inspuiten met de zoo verzwakte diphtheriecultures, kan men immuniteit opwekken voor het sterkste gif. Met het serum van deze geimmuniseerde dieren kan men weer andere dieren immuun maken.

Men vond dat de intensiteit der immuniseerende werking van het bloedserum afhing van den graad van immuniteit, door het geïmmuniseerde dier bereikt. Men stelt zich voor, dat, hoe hooger de immuniteitsgraad is, er des te meer antitoxinen in het bloedserum aanwezig zijn.

BEHRING gebruikte eerst schapen voor het leveren van serum. Nu gebruikt hij paarden. De door ROUX gevolgde methode is de volgende:

Men moet uitgaan van cultures van diphtherie-bacillen, die een bepaalden en hoogen graad van virulentie bezitten. Men kweekt de bacillen in bouillon; 1 cM³. bouillon, waarin men de bacillen bij lichaamstemperatuur heeft gekweekt, moet een Cavia in 24 uren dooden.

De bouillon, waarin zich de bacillen hebben ontwikkeld en waar zij hun toxinen hebben bereid, wordt nu gefiltreerd door een Chamberlandfilter. De oplossing van toxinen moet nu een bepaalden graad van toxiciteit bezitten: $\frac{1}{10}$ cM³ van deze oplossing moet een Cavia in 24 uren dooden.

Met deze toxine worden nu paarden ingespoten. In den beginne spuit men slechts weinig in (1 cM³). Als de reactie geheel afgelopen is spuit men meer in, daarna nog meer enz. in steeds stijgende dosis. Het opklimmen met de dosis toxine hangt af van de reactie van het dier, zoodat een ongevoelig paard 2 à 3 maanden, een gevoelig paard 2, 3 en 4 maal langeren tijd noodig heeft om de maximale dosis te kunnen verdragen. Heeft men 1 liter toxine bij het paard ingespoten, dan kan men na eenige dagen beginnen met het aftappen van bloed. Dit wordt eerst onderzocht op zijn antitoxisch vermogen; is dit voldoende, dan tapt men eenige (6) liters bloed af.

Wanneer men bloed in een glas bv. laat staan, zal het stollen. Na eenigen tijd heeft het bloed als 't ware een afgietsel gevormd van het glas, waarin het opgevangen was. Deze roode bloedkoek nu trekt zich langzamerhand samen en perst een helder geel vocht uit: de bloedwei. De hoeveelheid bedraagt ongeveer de helft van het vroegere quantum bloed.

Die bloedwei nu, dat serum, verzamelt men in fleschjes. BEHRING voegt aan zijn serum carbolzuur toe. ROUX echter bewaart het serum zooals het is. Na de aftapping van bloed spuit men het paard opnieuw toxine in en tapt elke 3 weken 6 liter bloed af.

De werkzame kracht van het serum bepaalt men als volgt.

Men spuit een Cavia in met een hoeveelheid serum, die $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{100000}$, enz. gedeelte van het lichaamsgewicht van 't dier bedraagt en na 24 uur spuit men het dier $\frac{1}{3}$ cM³ bouilloncultuur van den diph-

theriebacil in. Heeft men nu $\frac{1}{100.000}$ van het lichaamsgewicht ingespoten en veroorzaakt $\frac{1}{3}$ cM³. der bouilloncultuur geen ziekteverschijnsel, dan bezit het serum de sterkte $\frac{1}{100.000}$. Meestal spuit roux in, 20 cM³ serum van $\frac{1}{100.000}$.

Wat nu de toepassing op den mensch betreft, hangt de aanwending van dit serum geheel af van de aanwezigheid van Löffler's bacillen, of liever moet men in een gegeven geval zeker zijn dat de oorzaak voor dit diphtheriegeval de Löffler'sche bacil is.

De medicus zal geroepen worden bij een patientje, alle symptomen vertoonende van diphtherie, met pseudo-membranen in de keel, enz. enz. en toch kan dit alles veroorzaakt zijn zonder dat de Löfflersche bacil te vinden is.

Afgezien daarvan dat allerlei caustica in staat zijn op slijmvliezen membranen te vormen, kunnen die membranen ook gevormd worden door allerlei andere bacteriën, o. a. ook door de reeds genoemde streptococcen en staphylococcen. Men heeft ook verlammingen geconstateerd uitsluitend ten gevolge van de werking van strepto- en staphylococcen. Men weet dus in een gegeven geval niet welke bacil er in het spel is.

Vindt men den Löfflersche bacil echter, dan is men nog niet zeker dat deze de oorzaak, de hoofdoorzaak of uitsluitende oorzaak van het ziek zijn is. Ten eerste weet men dat de Löfflersche bacil niet altijd een membranenverwekkende ontsteking veroorzaakt, maar ook wel een eenvoudig sereus ontstekingsproces, een vorm, die niet te onderscheiden is van een gewonen katarrh.

(Dat zou gebeuren als de bacil verzwakt is, wanneer de prikkel, dien hij uitoefent, van te geringe intensiteit is om zoo heftige ontsteking te veroorzaken.)

Men heeft ook bij volkomen gezonde menschen en kinderen diphtheriebacillen gevonden, zonder een spoor van ziek zijn. Dan neemt men aan dat of de bacillen nog zwakker zijn of dat zij geen gunstigen bodem hebben gevonden op het gezonde slijmvlies.

Daarenboven heeft men gevonden, dat die gevallen van diphtherie, waar de Löfflersche bacil in gezelschap was van staphylococcen maar vooral van streptococcen, oneindig veel gevaarlijker zijn dan de zuivere Löffler-bacillen-diphtherie.

Voor de rationeele toepassing der serumtherapie is het noodig dat men overtuigd zij dat de Löfflersche bacil de schuldige is. Het serum toch bevat slechts de antitoxine van den Löfflerschen bacil. Eigenlijk moest men de toxine kunnen bereiden uit de membranen,

want tegen deze toxinen werkt alleen de antitoxine. De Löfflersche bacil behoeft volstrekt niet het ziektebeeld te karakteriseeren. Heeft men de toxinen, dan weet men wie de schuldige is. Zoover is men echter niet. Welken invloed (een gunstigen of een ongunstigen) deze antitoxine bezit op de streptococcen en staphylococcen weet men ook nog niet.

Er bestaat een statistiek van het ziekenhuis in München, waar de resultaten met de serumbehandeling niet gunstig waren, wat men toeschreef aan de aanwezigheid van strepto- en staphylococcen. Aan statistieken echter, waar de resultaten door elkaar zijn vermeld van zuivere Löffler-bacillen-diphtherie met den gemengden vorm van deze met strepto- of staphylococcen, hecht men geen waarde.

De bacterioloog kan beslissen of in een geval van diphtherie deze of gene bacteriën voorkomen, niet altijd zal hij echter kunnen uitmaken aan welke bacterie het hoofdaandeel is toe te kennen.

Wanneer men den Löfflerschen-bacil als oorzaak aanneemt, moet men ook tegen hem met het serum te velde trekken bij niet-zieken en dit wordt dan ook aangeraden, ten einde deze te immuniseeren.

Aan den anderen kant moet men de inspuitingen nalaten, wanneer *alleen* strepto- of staphylococcen de oorzaak zijn der diphtherie.

Voordat men echter weet, welke de schuldigen zijn (in afwachting van de bacteriologische diagnose, die na 24 uren eerst kan gesteld worden), zal men óf niet óf wel kunnen inspuiten.

Zijn de Löffler-bacillen de schuld dan heeft men 24 uren laten verloren gaan, want hoe eerder de injectie geschiedt hoe beter. Zijn zij er niet, en had men terstond ingespoten, dan heeft men irrationeel gehandeld. Of daarenboven de inspuiting altijd geheel zonder gevaar is, is nog niet bewezen. Er zijn gevallen gepubliceerd waar de injectie niet onschadelijk bleek.

Daarenboven zijn de hevigste gevallen van diphtherie die gevallen waar, strepto- en staphylococcen mede in 't spel zijn.

Roux gaat nu zoo te werk:

Elk verdacht kind krijgt 20 cM³. serum $\frac{1}{100.000}$ (boven de 15 jaar 30—40 cM³).

Is den volgenden dag de temperatuur niet typisch gedaald dan spuit hij weer 10—20 cM³. in.

In de gevallen, waar de Löfflersche bacil tegelijk met de staphylo- of streptococcen voorkomt, spuit hij den volgenden dag altijd weer 20 cM³. in en de volgende dagen weer hoeveelheden serum afhankelijk van pols, ademhaling en temperatuur.

In sommige gevallen krijgen de kinderen 140—160 cM³. serum in 14 dagen.

De meeste sterfgevallen komen voor onder deze categorie van kinderen.

Voor zoover wij nu weten heeft de serumbehandeling

1°. meestal een gunstig resultaat bij de gevallen van zuivere Löffler-bacillen-diphtherie; indien het lichaam nog resistent genoeg is.

2°. een minder gunstig resultaat bij die vormen, waar naast den bacil van LÖFFLER nog strepto- en staphylococcen voorkomen;

3°. geen gunstig resultaat bij die vormen van diphtherie, waar de bacil van LÖFFLER niet de ziektemaker is.

Al mogen dus de verwachtingen, die men koesteren mag omtrent de genezende kracht, niet voor alle gevallen zóó hoog zijn, als men zoude wenschen, toch schijnt het alsof wij werkelijk een groote schrede nader zijn tot ons doel.

Is echter de aanwending van het serum, het invoeren van serum met zijn bestanddeelen (antitoxine etc.), volkomen onschadelijk? Al mogen er niet terstond schadelijke bijwerkingen te constateeren zijn, zullen deze op den duur altijd uitblijven? Wie zal het nu zeggen?

De tijd zal het ons leeren.

Hopen wij dat het eindoordeel gunstig zal zijn.

Deventer, Januari '95.