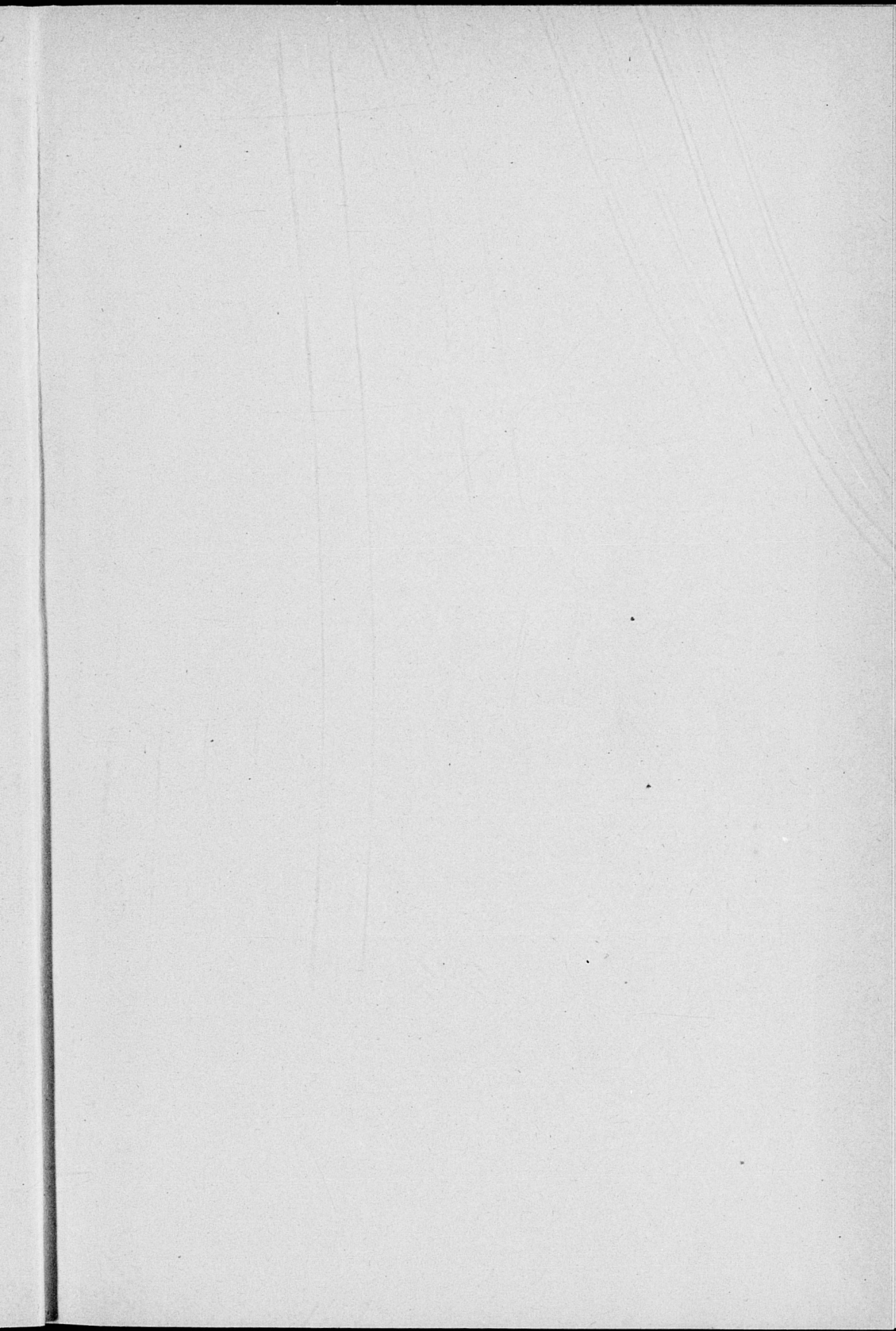


Over
ANTHRAX-PTOMAINEN,

DOOR

B. BRONGERS Lzn.,
Arts.

WILDERVANK. — H. K. VAN HALTEREN. — 1888.



OVER ANTHRAX-PTOMAINEN.

BIBLIOTHEEK UNIVERSITEIT UTRECHT



2823 474 2

OVER ANTHRAX-PTOMAINEN.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE

Rijksuniversiteit te Groningen,

op gezag van den Rector-Magnificus

Dr. F. J. VAN DEN HAM,

Hoogleraar in de faculteit der Letteren en Wijsbegeerte,

tegen de bedenkingen der Faculteit in het openbaar

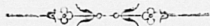
te verdedigen op ZATERDAG 19 MEI 1888,

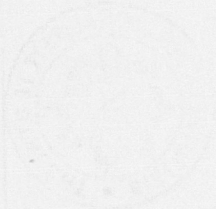
des namiddags te 2 uur,

DOOR

BRONGER BRONGERS LZN.,
ARTS,

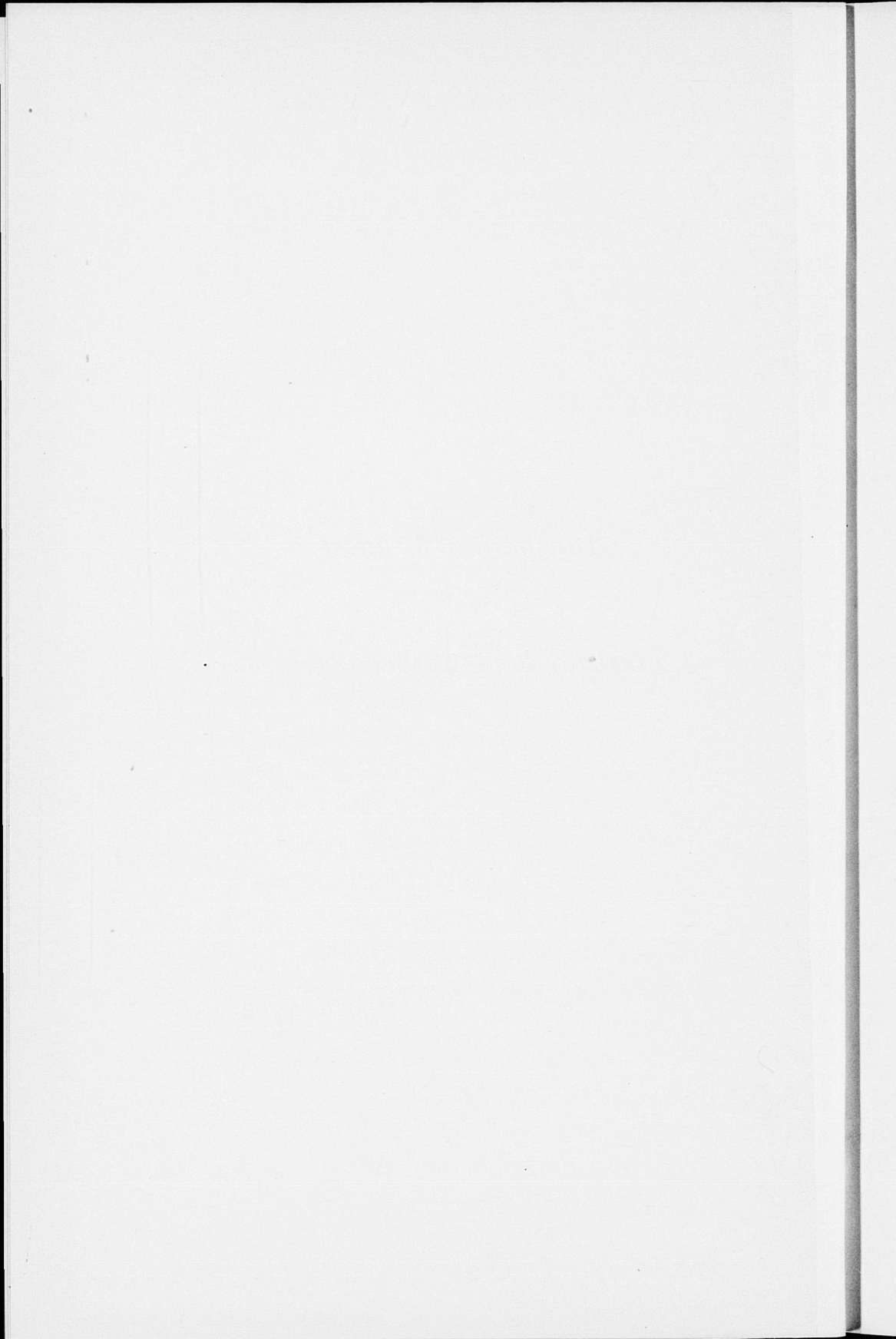
geboren te WILDERVANK.





Aan mijne Ouders
en
aanstaande Schoonouders

Opgedragen.



Over Anthrax-Ptomainen.

HOOFDSTUK I.

Inleiding.

Actiologie van Anthrax.

Hoewel het miltvuur reeds sinds de grijze oudheid als ziekte is bekend, getuige, dat in Mozes II. 9 eene beschrijving voorkomt van epidemiën, die naar alle waarschijnlijkheid anthrax-epidemiën waren, dat de Grieken en Romeinen anthrax der huisdieren kenden onder den naam *Οιδεμα*, sacer ignis, gutta robea, gutta renalis, pusula, en dat het den Perzen als ziekte niet onbekend was, die haar als perzisch vuur beschreven, hebben toch omtrent de oorzaak van zijn ontstaan steeds de meest verschillende mee-

ningen geheerscht. Vroeger, toen men nog niet overtuigd was, dat anthrax behoorde tot de contagieuse ziekten (en dit duurde tot in het begin dezer eeuw) zocht men de oorzaak in de eene of andere anatomische afwijking. Eerst in 1849 gelukte het aan Pollender ¹⁾ in het bloed van dieren (5 koeien), die aan typisch miltvuur waren gestorven, 18—24 uur na den dood, behalve roode bloedlichaampjes, die door hunne onregelmatige vorm van de normale afweken en witte bloedlichaampjes (chyluskörperchen), veel grooter en talrijker dan in normaal bloed, eigenaardige lichaampjes aan te toonen, die hij constant aantrof en die veel overeenkomst hadden met den *bacillus Vibrio* of *Vibrio ambiguus*, die door eene Jodiumoplossing zwak geel werden gekleurd en door $C_2H_4O_2$, HCl , H_2SO_4 en sterke kalisolutie niet werden aangetast; door HNO_3 oplossing echter spoedig opgelost. Wegens deze eigenschappen konden die lichaampjes geene dierlijke celsubstantie zijn (daar ze dan in azijnzuur en KHO moesten oplossen, niet in HNO_3) en besloot hij, dat ze van plantaardigen aard waren. Juist toen Pollender zijne onderzoekingen had

¹⁾ Casper's Vierteljahrschrift Bd. VIII.

gepubliceerd, werden deze bevestigd door *Prof. Brauell* ¹⁾ die het bloed van verschillende miltvuurdieren onderzocht, voornamelijk van paarden en schapen, en nu met kleine wijzigingen dezelfde veranderingen vond als Pollender. Door een ongelukkig toeval overleed een der bedienden, die bij de secties hadden geholpen en was hij nu ook in de gelegenheid diens bloed te onderzoeken en zoo Pollender's ontdekking tevens voor den mensch te bevestigen. Brauell vond bij de sectie van den bediende (Carl Schuppe) vermindering van het aantal roode bloedlichaampjes (Pollender vond het gelijk), de staafvormige lichaampjes meest langer dan Pollender ze beschreef; bovendien waren deze eerst zonder beweging, maar vertoonden na drie dagen onder het dekglasje zelfstandige beweging, terwijl hij ook knikking beschreef, hoewel de deeling door hem niet is kunnen worden waargenomen, maar hij besloot, dat deeling hierop was gevolgd, toen hij na een paar dagen alle lange in kleinere zag veranderd. Hij ging echter nog verder dan Pollender, doordat hij het bloed ook onderzocht vóór den dood zijner proefdieren en nu ook hierin die lichaampjes

¹⁾ Virchow's Archiv Bd. XI.

vond, maar ze komen, volgens zijne onderzoekingen niet eerder dan 1—3, zeldzamer 8—10 uur vóór den dood in het bloed voor; zoo ze echter voorkomen, gaan de dieren of menschen zeker dood en zou dus hieraan eene diagnostische en prognostische waarde zijn te hechten. Het gelukte hem echter ook twee veulens te infecteeren met anthrax, zonder dat in het geïnjecteerde bloed de staafvormige lichaampjes waren aan te toonen en toch na den dood der veulens in hun bloed wel aanwezig waren.

Zonder twijfel waren deze lichaampjes dezelfde die *Davaine* in 1863 voor bacteriën, of liever ter onderscheiding der rottingsbacteriën, die zelfstandige beweging vertoonden, voor *bacteridies* hield en die later met den naam *bacillus anthracis* werden bestempeld.¹⁾ Hij was de eerste, die de stelling verkondigde, dat deze bacteriën in oorzakelijk verband met de ziekte stonden, ja zelfs het specifieke anthraxvirus waren. In zijne „Recherches sur les infusoires du sang dans la maladie, connue sous le nom de sang de rate” zegt hij:

„le sang n' avait point encore d' odeur de putré

¹⁾ Comptes rendus de l' Académie de sciences Tom. LVII en LXXVII.

faction, il avait la couleur violacée ordinaire dans la maladie du sang de rate; examiné au microscope, il renfermait un nombre immense de bacterium, sans mouvements et tout à fait semblables à ceux, que j' avais déjà observés en 1850. J' inoculai immédiatement de ce sang (21 Juillet 1863) à deux lapins et à un rat blanc, tous très-bien portants et vigoureux, ayant leur sang parfaitement normal. Vingt-quatre heures après, ces trois animaux n' offraient aucun changement dans leur apparence, leur sang examiné avec beaucoup de soin, était sain et ne contenait aucun bacterium. Quarante-trois heures après l' inoculation, l' un des lapins fut trouvé mourant; je me hâtai d' examiner son sang, pris par une incision de la langue, et j' y constatai la presence d' une enorme quantité de bactéries identiques aux celles du mouton. Le nombre de ces corpuscules était tel, que je ne puis en donner bien l' idée qu' en le comparant aux myriades des filaments spermatiques de la sémence des animaux. Le sang du second lapin, examiné quarante-huit heures après l' inoculation, n' offrit aucun infusoire quelconque; le lendemain l' animal mourut inopinément, soixante-trois heures après l' inoculation. Son sang, examiné

une demi-heure après, contenait aussi un nombre considérable de bactéries en tout semblables aux précédentes. Un troisième lapin, inoculé avec le sang du premier et pendant que ce sang était encore tout frais, mourut au bout de dix-sept heures, après une très courte agonie. Examiné presque à l' instant de la mort, le sang contenait les mêmes bactéries que les précédents. Le nombre de ces corpuscules était moins considérable, toutefois il surpassait de beaucoup celui des globules sanguins. Le rat fut inoculé une seconde fois avec le sang du premier lapin, néanmoins il est encore vivant (26 Juillet) et n' offre rien de particulier dans son sang."

Hierop volgt eene beschrijving der bacteriën en hij eindigt zijn opstel :

„Je me borne pour le moment à signaler un fait que je crois nouveau. L' examen de six animaux atteints ou morts du sang de rate a montré six fois dans leur sang les mêmes êtres microscopiques. Ces corpuscules se sont évidemment développés pendant la vie de l' animal infecté et leur relation avec la maladie qui a entraîné la mort ne peut être mise en doute."

Hoewel dus Davaine hierover beslist zijne meening uitsprak, waren er toch nog vele, die aan de nieuwe theorie niet geloofden en die beweerden, dat anthrax bestond zonder bacteriën en dat, zoo men bloed van zoo'n anthrax-dier inspoot, bij het proefdier typisch anthrax werd opgewekt en die dus aanhangers waren vande theorie vroeger door Brauell verdedigd. *Bouley* ¹⁾ gelukte dit eveneens en ook *Bollinger* ¹⁾ kwam tot dezelfde conclusie, ofschoon hij zegt: „abgesehen davon, dass man die Bacteriën im Blute und in den Organen milzbrandiger Thiere wegen ihrer ausserordentlichen Kleinheit leicht übersehen kann, besonders wenn sie nur vereinzelt vorkommen, und dass derartige Blutuntersuchungen häufig nicht allseitig genug vorgenommen werden und die Bacterien bei localisirtem Auftreten im Körper unbemerkt bleiben, habe ich experimentell und microscopisch den Nachweis geführt, dass in derartigen infectiosem Blute ohne Bacterien schon die Keime derselben in Form von Kugelbacterien vorhanden sind. Ebenso war ich im Stande mit bacterienhaltigen Anthraxblute durch

¹⁾ Bollinger, Zoonosen, Ziemssen's Handbuch der Spec. Path. und Ther. Bd. III.

Impfung echten Milzbrand zu erzeugen, ohne dass das Blut der Impfthiere Bacterien enthält, wohl aber Bacterienkeime, die dann postmortal ausserhalb des Thierkörpers zu characteristischen Cylinderbacterien sich entwickeln."

Deze Bacteriënkeime zijn later door verschillende onderzoekers o.a. Siedamgrotsky ¹⁾, Fokker ²⁾, Roloff ³⁾, Feser ⁴⁾, Archangelsky ⁵⁾ ook nog aangetroffen en door Osol ⁶⁾, die zich in den laatsten tijd vooral heeft doen kennen in zijne inauguraldissertatie als een tegenstander der bacillentheorie (zie hoofdstuk IV) met den naam „protococcen" bestempeld.

Uit bovenstaande aanhaling uit Bollinger blijkt toch, dat hij meer overhelde naar de theorie van Davaine, die hij ook later kon bevestigen door de volgende proef: een zwanger schaap werd geïnfecteerd met anthrax, dood na $3\frac{3}{4}$ dagen; met het bloed, waarin bacillen, werd ingespoten een ander proefdier, waarop

¹⁾ Zeitschrift für vergleichende Pathologie 1875.

²⁾ Virchow's Archiv Bd. 88.

³⁾ Centralblatt 1884 pag. 75.

⁴⁾ Jahresberichte Virchow und Hirsch 1876.

⁵⁾ Centralblatt 1876.

⁶⁾ Centralblatt 1884 pag. 401.

exitus volgde en bij de sectie ook bleken bacillen aanwezig te zijn; het foetus-bloed was echter vrij van bacillen en veroorzaakte na inspuiting geen anthrax. Bollinger nam de placenta aan als een natuurlijk filter voor de bacteriën. Later werd de theorie van Davaine nog door verscheidene anderen bevestigd, het zou mij echter te ver voeren al deze onderzoekingen op te sommen, die door *Koch, Pasteur, de Bary* e. a. zijn in het werk gesteld, noch den strijd¹⁾ tusschen de verschillende onderzoekers hierover gevoerd; genoeg zij het, dat vooral in de laatste jaren ze als zeker bewezen is te beschouwen, nu het gelukt is, reinculturen van anthraxbacillen in te spuiten en dan typisch anthrax bij de proefdieren te veroorzaken.

Hoe echter die anthraxbacillen den dood van dier of mensch veroorzaken, ziedaar eene vraag, die nog steeds op antwoord wacht, en die ik mij ten doel stelde aan eene nadere proefneming te onderwerpen, vooral met het oog op de onderzoekingen van Dr. Albert Hoffa, die het vorige jaar in eene monographie „über die Natur des Milzbrandgiftes”

¹⁾ Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte 1881 Dr. Robert Koch „zur Aetiologie des Milzbrandes.”

tot verrassende uitkomsten kwam, die ik door mijne proeven niet kon bevestigen.

Voor ik echter hiertoe overga, moge hier een woord van dank zijne plaats vinden voor de welwillendheid, waarmede gij, hooggeachte promotor, hooggeleerde Fokker, mij bij de bewerking van dit proefschrift hebt willen ter zijde staan.

Den Zeergeleerden Heer Dr. Ch. H. Ali Cohen, assistent i/h. Hygienisch laboratorium, ben ik groote erkentelijkheid verschuldigd voor zijne hulpvaardigheid en voorlichting op dit voor den eerstbeginnende zoo moeilijk terrein.

Verder zij hier een woord van dank gericht tot U, hooggeleerde H.H. Professoren, Zeer Gel. Heer Lector en privaatsdocenten der medische faculteit, van wier onderwijs ik gedurende mijn studietijd heb mogen profiteeren. Wilt mij Uw zeer gewaardeerden steun, waar ik dien op mijne verdere loopbaan noodig mocht hebben, niet onthouden!



HOOFDSTUK II.

Historisch Overzicht van het Anthrax-Gift.

Nu we dus als zeker mogen aannemen, dat de bacillus anthracis in het lichaam voortwoekerende, ziekteverschijnselen veroorzaakt, die we bestempelen met den naam anthrax, is het van belang na te gaan hoe die ziekteverschijnselen door de verschillende experimentators werden verklaard. In het begin van het vorige hoofdstuk hebben we gezegd, dat de oorzaak oorspronkelijk gezocht werd in de eene of andere anatomische afwijking, zoo b.v. door *Kausch* in eene paralyse der longzenuwen. Toen echter door *Gerlach* was bewezen, dat anthrax contagieus was, zocht men naar het contagium en meende nu Gerlach, dat dit vluchtig was en zocht de oorzaak in eene bloedvergiftiging, terwijl *Heusinger* en *Virchow* het beschouwden als een malariagift, maar terwijl eerst-

genoemde als effect der woekering van dit gift in het lichaam aanneemt eene paralyse der vaten naar de milt en tengevolge daarvan gangreen, gevolgd door secundair dezelfde veranderingen in de andere organen van het lichaam, dacht laatstgenoemde meer aan een septisch ferment. In aansluiting met zijne theorie, meende Davaine door de verstopping van het capillair-systeem door de grootte en het aaneenkleven der bloedlichaampjes (chyluskörperchen) een groot deel der ziekteverschijnselen bij anthrax te kunnen verklaren, voornamelijk de cyanose, den carbunkel, en asphyxie. Hij wilde dus aan de anthrax-bacillen eene mechanische werking toekennen, eene theorie, die in lateren tijd vooral door *Pasteur*, *Toussaint* en *Klebs* werd verdedigd en die ook *Bollinger* in zijne drie theoriën over den anthrax-dood aannam.

Laatstgenoemde onderscheidde n.l. de volgende:

- 1°. *Anthrax apoplectiformis of acutissimus*;
- 2°. *Anthrax acutus*;
- 3°. *Anthrax subacutus*.

In het eerste geval zou bij de dieren de dood binnen een paar minuten volgen en zou de oorzaak te zoeken zijn in de enorme vermeerdering der anthrax-bacillen in het bloed, die dan door hun zuurstofont-

trekkend vermogen zooveel O aan de roode bloed. bloedlichaampjes zouden onttrekken, dat de dieren door CO₂ intoxicatie te gronde gingen. In de beide andere gevallen, waar de dood langzamer volgt, nam hij aan, dat er in het bloed secundair een chemisch gift werd gevormd, dat dan de koorts en overige verschijnselen zou veroorzaken. Voor den carbunkel, oedemen, transsudaten en bloedingen nam hij aan de mechanische werking der bacterien-embolien.

Deze theorie scheen en schijnt ook nu nog de aanlokkelijkste van allen; zij verklaarde toch gemakkelijk alle symptomen die men bij de zieke dieren aantrof, als dyspnoe, cyanose, klonische krampen, asphyxie; bij de sectie veneuze kleur van het bloed en de organen, kleine bloed-uitstortingen, hyperaemia hepatis, etc., maar zij heeft den tand des tijds niet kunnen verdragen. Andere onderzoekers, die op dit thema doorgingen, vonden weldra verschijnselen, die hiermede niet strookten. Zoo vond *Virchow* het bloed soms arm aan bacterien; *Joffroy* beweerde, dat de dood soms kon intreden, zonder bacillen aan te treffen; *Oemler* ¹⁾, dat het bloed nog helder rood

¹⁾ *Hoffa*, Ueber die Natur des Milzbrandgiftes.

was, terwijl reeds bacterien aanwezig waren, hetwelk ook *Hoffa* beweert meermalen te hebben gevonden; *Roloff*, dat hij geene dyspnoe had aangetroffen dan alleen in den allerlaatsten tijd der ziekte. *Pasteur* ¹⁾, een aanhanger der mechanische theorie, zooals we reeds zeiden, (deze filtreerde n.l. miltvuurbloed door middel van luchtverdunning door gips en kleicylinders, en zag nu, dat het serum, vrij van bacillen, bij ander normaal bloed gevoegd, in staat was een aaneenkleven der bloedlichaampjes teweeg te brengen) zegt daarentegen de Roloff'sche waarnemingen te kunnen verklaren, doordat de bloedlichaampjes in staat zijn hun O langen tijd gebonden te houden, maar later die afgeven, als bewijs waarvoor moet gelden, dat vogels niet vatbaar zijn voor anthrax, omdat hunne bloedlichaampjes zeer resistent zijn, zoodat de bacterien hun de O niet kunnen onttrekken, een bewijs, dat *Oemler* en *Feser* ²⁾ trachtten te ontzenuwen, doordat het hun gelukte anthrax van den mensch over te brengen op vogels (eenden, kippen, duiven, musschen, rôodborstjes,

¹⁾ *Pasteur*, Bull de l'Académie de med. et compt. rendus 1877—'83.

²⁾ Jahresberichte von Virchow und Hirsch 1876.

kanaries en distelvinken), terwijl laatstgenoemde nog sterk pleit tegen het aannemen van een chemisch gift. Hij zegt toch: „*Aus der Thatsache, dass getrocknetes Milzbrandblut nach 2- bis 26tägiger Conservirung noch virulent war, später aber nicht mehr, ziehe ich den Schluss, dass die Anthrax-bakterien allein die Virulenz bedingen und nicht chemische Stoffe, die durch eine fortdauernde Austrocknung bei niederer Temperatur kaum verändert wurden. Die Impfungen mit verdünntem Milzbrandblut ergaben das merkwürdige Resultat, dass 1cc millionenfach verdünntes Blut, das geimpfte Kaninchen nach 3 Tagen an Anthrax tötete, während unverdünntes frisches Blut, ferner das 100-, 1000- und 10,000fach verdünnte Blut bei der Impfung wirkungslos blieb. Da jedes chemische oder andere Gift durch eine so bedeutende Verdünnung unwirksam wird, so ist dieses Resultat ein weiterer Grund, die Anthrax-bakterien in der That für das Milzbrandgift zu halten.*”

Toussaint ¹⁾ liet geïnfecteerde dieren leven in eene ruimte, gevuld met O en zag, dat hierdoor de dood

¹⁾ Hoffa: „über die Natur des Milzbrandgiftes.”

der dieren noch vertraagd, noch verhinderd werd.

Een sterk bewijs tegen de theorie bracht *Nencki*¹⁾ in, die bij gezonde en geïnfecteerde konijnen bepaalde de hoeveelheid uitgescheiden phenol na toediening van één gram benzol aan elk der dieren. Hij vond geene vermindering bij de anthraxdieren. Tevens geeft *Nencki* nog aan, dat bij de sectie der anthraxdieren de bacillen meest in gering aantal aanwezig waren.

Ten slotte nog *Siedamgrotsky*²⁾

Deze doet zich kennen als een tegenstander der zuurstofonttrekkende en der mechanische theorie. Hij vindt het aantal bacteries niet zoo groot, dat zij door hun O onttrekkend vermogen de asphyxie enz. zouden verklaren, integendeel vindt hij gedurende het leven in het bloed ze slechts in sommige gevallen, daarentegen constant in den carbunkel op de plaats van inspuiting. Na den dood vindt hij ze in sommige gevallen in het bloed niet, maar wel constant in de milt. Constant komen echter volgens hem, zij het dan ook in niet groot aantal, voor, de door

¹⁾ Berichte der chemischen Gesellschaft 1884 Heft 16.

²⁾ Zeitschrift für vergleichende Pathologie 1875 Bd. I Heft IV.

Bollinger genoemde „Bacterienkeime;” ze komen voor zoowel op de plaats van inspuiting als in het bloed, zoowel intra vitam als post mortem en hechten zich voornamelijk vast aan de bloedlichaampjes. Hieruit zouden zich volgens hem weer jonge bacillen ontwikkelen. De geringe hoeveelheid bacillen zouden ook nooit op mechanischen weg de capillairen kunnen verstoppen. Hij onderzocht tevens bij de sectie microscopisch de vaten in den carbunkel, hersenen, Med: obl, en mesenterium en vond nergens een agglomeraat van bacteriën, wel enkele hoopjes witte bloedlichaampjes, maar deze konden nooit een bloedvat verstoppen. Ten slotte neemt hij als het meest waarschijnlijke aan, dat er in het lichaam gevormd wordt een chemisch product, hetwelk het aaneenklevan der bloedlichaampjes bevordert en den vaatwand zoodanig verandert, dat bloeditstoringen ontstaan.

„Für die Ansicht, dass die Milzbrand-bakterien Stoffe bilden, welche chemisch auf den Thierkörper einwirken, dafür möchten aus meinen Versuchen folgende allerdings schon lange bekannte Thatsache sprechen: Bei der Impfung des Milzbrand-blutes in den Hautkörper erfolgt als Effect stets

eine entzündliche Anschwellung. Dieselbe überträgt den Herd, in welchem Milzbrandbakterien und Bakterienkeime nachgewiesen werden können, stets um einen erheblichen Theil. Nicht die Anwesenheit der Bakterien allein kann diese Wirkung bedingen, sondern nur die Erzeugung chemischer Stoffe, welche schneller im Gewebe durch Lymphräume u.s.w. sich bewegen als die Bakterien. Ferner beobachtet man das Ansteigen der Temperatur bei Kaninchen sicher schon 24 Stunden nach der Impfung, während Bakterien im Blute ja meist erst kürzere Zeit vor dem Tode, wo die Temperatur oft wieder abfällt, nachgewiesen werden können."

Siedamgrotsky en *Feser*, wier woorden we hier hebben aangehaald, staan dus in hunne theoriën lijnrecht tegenover elkaar; terwijl toch laatstgenoemde aan de bacteriën alle waarde wil toekennen, helt eerstgenoemde over naar de derde door *Bollinger* opgestelde theoriën, n.l.: het vormen van een chemisch gift.

We kunnen hierbij in 't algemeen nu 3 mogelijkheden aannemen:

1e. de inhoud der bacillen kon zelve gittig zijn.

- 2e. de bacillen konden een in het bloed oplosbaar gift afscheiden, dat zij bereidden uit de opgenomen voedingsstoffen ;
- 3e. de bacillen konden het gift vormen uit de in het organisme aanwezige samengestelde verbindingen.

Ieder dezer mogelijkheden nu vindt voor de verschillende infectie-processen, die bij mensch of dier worden aangetroffen, aanhangers; zoo b.v.b. een opstel van Prof. Dr. F. Neelssen over septicæmie en pyæmie ¹⁾, waarin hij de oorzaak van den dood bij sepsis en anthrax verschillend opvat: voor de eerste namelijk neemt hij aan „*ein lösliches, von dem Organismus abtrennbare Gift, welches durch sie, respect. in ihnen bei ihrer Wucherung gebildet wird, aber unabhängig von ihnen in die Körperflüssigkeiten diffundiren kann und so zur tödtlichen Allgemeininfektion führt, ehe die Zahl der Organismen eine besondere Höhe erreicht hat;*” — „*bei Anthrax handelt es sich um eine Massenvirkung, der Organismus wird durch ausserordentlich grosse Zahl der im Blute wuchernden Keime*

¹⁾ Langenbeck's Archiv für klinische Chirurgie, 1884 Heft IV.

zerstört; und wenn wir den deletären Effect derselben auch kaum mechanisch auffassen dürfen, sondern eine chemische Giftwirkung annehmen müssen, so ist doch offenbar das betreffende Gift an die Einzelorganismen fixirt und kommt nur in dem Maasse zur allgemeinen Verbreitung im Körper, als diese selbst sich ausbreiten."

Neelsen is dus voor anthrax een aanhanger der eerste theorie; bij de beoordeeling stuiten we echter op dezelfde fout, waarom we ook de theorie der zuurstofonttrekking niet zoo maar zonder voorbehoud mochten aannemen, dat n.l. door latere onderzoekers wss aangetoond, dat het aantal bacteries na den dood bij anthrax zeer gering kon zijn. *Frisch* ¹⁾, die in de cornea van konijnen reinculturen van anthraxsporen entte, zag, dat in weerwil dat deze hierin kolossaal veel bacillen ontwikkelden, geen dier te gronde ging aan anthrax. Hieruit trok hij de conclusie, dat de bacillen zelve de infectie veroorzaken en geen chemisch gift afscheiden, want dan zou dit gift van uit de cornea in het geheele lichaam moeten worden opgenomen en zoo infectie

¹⁾ Jahresberichte von Virchow und Hirsch 1877.

veroorzaken, die met den dood moest eindigen. Nencki ¹⁾ bepaalde toen de chemische constitutie der anthraxbacillen en vond dat het hoofdbestanddeel was eene eiwitstof, (*anthraxprotein* genaamd), die gemakkelijk oplost in alcaliën, in water en verdunde zuren onoplosbaar is, echter in tegenstelling met andere eiwitstoffen geen zwavel bevat. Van den chemischen bouw der bacillen zou het nu afhangen of zij al dan niet in den strijd met de weefsel-elementen het onderspit delven. Nencki is dus een aanhanger der eerste theorie, terwijl hij zich doet kennen als een tegenstander der tweede theorie; hij filtreerde n.l. eene reincultuur van anthraxsporen, die vervloeid was en kreeg eene heldere alcalische vloeistof, waaruit hij door azijnzuur alle anthraxprotein præcipiteerde en van het heldere filtraat twee konijntjes inspoort 5 cc en de dieren bleven normaal.

De tweede theorie vond een verdediger in *de Barry* ²⁾, die meende, dat het gift, dat de bacillen afscheiden, aan hare oppervlakte bleef vastgehecht, omdat volgens de onderzoekingen van *Metschnikoff*

¹⁾ Berichte der chemischen Gesellschaft 1884 Heft 16.

²⁾ Vorlesungen über Bacterien 1885.

over præventieve inenting tegen anthrax, gebleken was, dat virulente bacillen in den strijd om het bestaan niet door de witte bloedlichaampjes werden omsingeld en verteerd, terwijl verzwakt virus en niet virulente bacillen door de bloedlichaampjes werden vernietigd. Er moest dus aan de oppervlakte iets zitten, eene eigenaardige chemische stof, die de bloedlichaampjes dit belette, want zat het alleen binnen in de bacterien, dan zouden de bloedlichaampjes bij aanraking daarop niet reageeren. Welke de aard van dit gift is, hierover laat de Bary zich niet uit; wel herhaalt hij de proef van Nencki door het heldere filtraat van vervloeiide anthrax-reinculturen in te spuiten en zag dan evenmin eenig effect. Hij neemt nu aan, dat dit gift, hetzij in zeer geringe hoeveelheid wordt afgescheiden en dan werkzaam is, of als het in grooter hoeveelheid wordt afgescheiden, buiten het levende lichaam wordt omgezet en dan onwerkzaam wordt. Als analoog met zijne theorie, grondt hij zich vooral op de onderzoekingen van Pasteur over de cholera des poules, die dezelfde proef deed als de Bary en Nencki met reinculturen van den bacillus der cholera des poules; hij filtreerde deze door kleicylinders, spoot het filtraat (soms 120

gram) in, en zag dan, dat de dieren niet de typische infectieziekte kregen, maar wel één karakteristiek symptoom, de sopor, vertoonden; deze toestand duurde pl. m. 4 uur en de dieren werden dan weer normaal.

De derde theorie is het, die in de laatste jaren, vooral ook op grond van onderzoekingen bij andere bacterie-processen, de meeste aanhangers heeft gevonden en waarvan speciaal bij anthrax Hoffa beweert die toxische producten, die alcaloidwerking vertoonen, te hebben gevonden, evenals *Pannum*, ruim 30 jaren geleden, die aantoonde voor de rottingsprocessen; deze ¹⁾ ontdekte n.l. het *putride gift*, dat vrij is van organismen, maar door deze kan worden geproduceerd. Hij nam in rotting verkeernde deelen van een lijk, welke rottende stoffen putride infectie vermochten te veroorzaken, kookte deze elf uur, verdampte daarna tot droog wordens, trok het residu uit met alcohol, verdampte dien alcohol, loste vervolgens dit residu op in water en kookte dit nog eens elf uur. Nu kreeg een dier, waarbij hij dit inspoot, putride infectie, en bleek

¹⁾ Virchow's Archiv Bd. 60 1874. *Pannum*, das *Putride Gift*.

het gift eene werking te bezitten als curare en plantenalcaloiden. Deze proeven van Panum werden later door verschillende onderzoekers herhaald en bevestigd.

Door den vooruitgang op chemisch gebied n.l., de verbeterde methoden ter opsporing der alcaloïden, werden steeds meer alcaloïden ontdekt, die door *Francesco Selmi* met den algemeenen naam *ptomainen* werden bestempeld en die voor pathogene bacteriën reeds werden aangetoond door *Brieger*¹⁾ voor den: *bacillus der typhus abdominalis* en *Staphylococcus pyogenes aureus* (Rosenbach), hoewel misschien latere onderzoekingen ook hierover nog meer licht zullen hebben te verspreiden, daar Brieger zelf zich hierover nog niet beslist uitlaat.



¹⁾ Brieger: Über Ptomaine und weitere Untersuchungen über Ptomaine 1885—1886.

HOOFDSTUK III.

Onderzoekingen van Hoffa.

Hoffa infecteerde witte muizen, cavia's en konijnen door onder de huid, onder antiseptische voorzorgen, een draadje te brengen, waarop anthraxsporen waren ingedroogd, en dan de huidwonde te naaien. De dieren kregen dan anthrax en uit het bloed, lever en milt werden reinkulturen gemaakt van anthraxbacillen op fleisch-infuspeptongelatine, agar-agar en bloedserum. Van deze reinkulturen infecteerde hij dan steriele vleeschbrij, (zijne proeven om de anthraxbacillen te laten woekeren in kunstmatige voedingsvloeistoffen als de Pasteur'sche (aq. dest. 100, suiker 10, tartras ammoniæ 1, phosphas kalicus 0.5,) en Nægeli'sche (aq. 100, tartras amm. 1, biphosphas kalicus 0.100, sulphas magnesicus 0.020 en chlore-

tum calcicum 0.010) waren mislukt.) Deze meer eenvoudige chemische verbindingen bevatten voor de anthraxbacillen dus niet de noodige voedingsstoffen voor verdere ontwikkeling. De wijze, waarop die vleeschbrij steriel werd gemaakt enz., zal ik bij mijne eigene proeven vermelden. Nadat de met geïnfecteerde vleeschbrij gevulde kolven, die we ter verkorting anthraxkolven zullen noemen te gelijk met de contrôle-kolven 3 à 4 weken in de broedstoof bij 37° C. waren gedigereerd, ging hij over tot het afscheiden der alcaloiden uit beide kolven, en wel volgens 3 methoden.

1e methode *Stas-Otto*.

2e methode *Brieger*.

3e methode *Fischer*.

Zooals bekend is, beruist de eerste der genoemde methoden, voor zoover ons aangaat, hierop, dat de zure zouten van sommige alcaloiden oplosbaar zijn in water en alcohol en onoplosbaar in æther, maakt men ze echter alcalisch en maakt dan dus de alcaloiden vrij, dan lossen ze op in æther, amylalcohol, chloroform, petroleumæther enz. en kunnen nu door verdamping der æther vrij en zuiver verkregen worden. De tweede methode (Brieger) bestaat hierin,

dat door toevoeging van HCl (niet in overmaat) de alcaloiden worden omgezet in de zoutzure verbindingen. Alles wordt nu tot siroopdikte ingedampt en door absoluten alcohol de alcaloiden opgelost; de oplossing gefiltreerd en dan hieraan toegevoegd eene alcoholische sublimaatoplossing 24 uur lang; het hierin gevormde neerslag wordt met water gekookt en gefiltreerd. Later wordt het kwik door H_2S verwijderd en dan dubbelzouten gevormd met platina-chloride, goudchloride of picrinezuur.

De derde methode is eene nieuwe methode, door Hoffa het eerst toegepast, op aanraden van Prof. E. Fischer, die ze voor eenvoudiger houdt dan de beide andere en er toch hetzelfde goede resultaat van verwacht. De massa wordt zuur gemaakt met HCl of H_2SO_4 en dan ingedampt in een vacuum; de ingedikte massa uitgetrokken met absoluten alcohol, door een met alcohol bevochtigd filter gefiltreerd, en dan weer in een vacuum verdampt. Het residu wordt dan eenvoudig opgelost in water (bij mijne proeven moest dit steeds nog eens gefiltreerd worden.) Nu voegt men er NaHO bij en schudt uit met æther enz. enz.

Met de methode *Stas-Otto*, kreeg Hoffa het volgende resultaat:

Anthraxkolf.

waterachtig-wijnsteenzure oplossing, algemeene alcaloidreacties giftig.

Ingespoten een kikker 1cc 4 u. 15 m.

4 u. 20 m. Vollständig reactionslos, lässt sich ruhig auf den Rücken legen, nehmt alle möglichen unnatürlichen Positionen an; keine Reflexe mehr, Herzaction langsam und unregelmässig. Pupillen weit.

4 u. 30 m. Der Sopor ist unmittelbar in den Exitus übergegangen, nachdem einige kramphafte Zuckungen voraus gegangen waren. Herz systolisch contrahirt.

Contrôlekolf.

waterachtig - wijnsteenzure oplossing.

Geene giftige alcaloiden.

Geen

ingespoten konijn (1800 gram) 5cc
5 u.

5 u. 5 m. Thier sehr unruhig, läuft hin und her.

5 u. 10 m. Athmung beschleunigt, parese der hinteren Extremitäten.

5. u. 20 m. Starke dyspnoetische keuchende Athmung, soporöser Zustand.

5. u. 25 m. Coma, Thier ganz reactionslos.
- 5 u. 27 m. Abgang blutigen Stuhles.
- 6 u. 30 m. Langzaam herstel, volgenden morgen nog niet weer geheel normaal.

Witte muis 1cc ingespoten 6 uur.

- 6 u. 5 m. Sopor, sterke dyspnoe.
- 6 u. 8 m. Exitus nach asphyctischen Krämpfen.

Resultaat.

Ingespoten cavia 5cc 4 uur.

- 4 u. 5 m. Thier unruhig, beschleunigte Herzthätigkeit und Athmung.
- 4 u. 10 m. Beginnender Sopor, Athmung keuchend.
- 4 u. 25 m. Sopor, starke dyspnoische respiration.
- 5 u. 20 m. Während das Thier ganz reactionslos mit höchster Athemnoth daliegt, treten einige krampfartige Zuckungen, und kurz darauf der Tod ein.

Waterachtig - wijnsteenzure oplossing, alcalisch
gemaakt met NaHO en met aether geschud.

Anthraxkolf.

algemeene alcaloidreacties

giftig

Ingespoten een kikker 1cc; Unmittelbar nach der Injection ganz reactionslos und sopor, exitus nach wenigen Minuten.

Herz systolisch contrahirt.

Ingespoten een kikker $\frac{1}{4}$ cc; es wiederholen sich dieselben Symptomen, exitus nach einer Stunde.

- Ingespoten een cavia 2cc 4 uur.
 - 4 u. 5 m. Thier sehr unruhig.
 - 4 u. 10 m. Athmung beschleunigt, paralyse der Extremitäten.
 - 4 u. 50 m. Sopor und starke dyspnoe.
 - 5 u. 40 m. Athmung regelmässiger, blutig-wässriger Stuhl.
 - 5 u. 50 m. Schwache Bewegungsversuche.
 - 6 u. 30 m. Thier hat sich wieder erholt.
-

Ingespoten een konijn 6cc 3 uur.

3 u. 5 m. beschleunigte Athmung.

Contrôlekolf.

geene giftige alcaloiden.

Geen resultaat.

- 3 u. 15 m. Starke Dyspnoe.
 3 u. 30 m. Sopor, Pupillen weit,
 Athmung unregelmässig.
 3 u. 35 m. Reichlich blutig, wässeriger
 Stuhl.
 3 u. 40 m. Dyspnoetische Krämpfe,
 die zum Tode führen.

Massa, na eerst met æther te zijn uitgetrokken,
 met amylalcohol geschud, geeft bij inspuiting geen
 resultaat, na verdamping der amylalcohol geene gif-
 tige bestanddeelen. Wordt echter de massa direct
 met amylalcohol uitgetrokken, dan:

Anthraxkolf.

algemeene alcaloidreacties

giftig.

Ingespoten kikker $\frac{1}{2}$ cc; fast momen-
 tan reactionslos, nach 10 Minuten
 todt, indem der Sopor unmittelbar
 in den Exitus übergeht.

Ingespoten witte muis 1 cc, nach
 kaum 1 Minute heftige Dyspnoe,
 asphyctische Krämpfe und Exitus.

Contrôlekolf.

geene giftige alcaloiden.

Geen resultaat.

Ingespoten witte muis $\frac{1}{4}$ cc, Exitus
nach 10 Minuten.

Ingespoten cavia 5 cc 12 uur.

12 u. 3 m. Thier sehr unruhig.

12 u. 5 m. Beschleunigte Athmung.

12 u. 10 m. Dyspnoe, beginnender So-
por.

12 u. 15 m. Injection von 0.005 gr.
Atropin.

12 u. 20 m. Thier reactionslos, Ath-
mung unregelmässig.

12 u. 25 m. Asphyctische Krämpfe.

12 u. 27 m. Exitus letalis.

Geen resultaat.

Ingespoten konijn (2000 gr.) 6 cc 3 u.

3 u. 15 m. Sopor, heftige Dyspnoe.

3 u. 20 m. Blutig wässeriger Stuhl.

3 u. 30 m. Exitus letalis, nach kur-
zen asphyctischen Krämpfen.

Als eindresultaat geldt dus, dat het Hoffa gelukt is uit de anthraxkolven giftige alcaloiden af te scheiden, die door de woekering der anthraxbacillen op steriel vleesch waren gevormd en deze alcaloiden, in het dierlijk lichaam ingespoten, veroorzaakten onder vrij constante symptomen den dood der proefdieren.

Normaal steriel vleesch, op dezelfde wijze bewerkt, bevatte geene giftige alcaloiden en bij inspuiting bleef dit zonder resultaat. De gebruikte æther en amyl-alcohol vertoonden geene alcaloidreacties en bij inspuiting geene vergiftigings-verschijnselen.

Het resultaat der *Brieger'sche* methode besprekende, zegt Hoffa, dat zijne proeven hiermede nog niet zijn voleindigd. Hij deelt echter zijne uitkomsten mede, omdat zij altijd reeds iets interessants opleveren. Daar de onderzoekingen volgens de methode Stas-Otto hem deden vermoeden, dat *choline* en *neurine*, eene rol speelden bij het ontstaan der ptomainen, nam hij als voedingssubstraat hier geene vleeschbrij, maar eene stof, die rijk is aan lecithine (waarvan choline een hoofdbestanddeel is) n.l.:

1°. *Eidooiers*. Hier komt Hoffa tot geen zeker resultaat; hoewel hij eerst dacht *neurine* te hebben gevonden als product der anthrax-bacillen, bleek later bij contrôleproeven met normale eidooiers, dat ook hierin zoowel *neurine* als *choline* voorkwam;

2°. Gebruikte hij als voedingssubstraat eene zuivere versch bereidde oplossing van *choline*, dan

bleek, dat hierop de bacillen niet voortwoekeren wilden;

3°. *Kippeneiwit*, als voedingssubstraat, bleek onvoldoende, want, wanneer er gedurende 5 weken bacillen op hadden gegroeid, vertoonde dit, volgens Brieger verwerkt, geene alcaloidreacties. Als slot-som kan dus gelden, dat Hoffa hier tot onzekere uitkomsten komt.

Als resultaat der *Fischer*-sche methode verkreeg Hoffa, evenals bij de methode Stas-Otto:

Anthraxkolf.

algemeene alcaloidreacties.

giftig.

Ingespoten cavia 4cc 5 uur.

5 u. 5 m. Thier sehr unruhig. Herz-action und Athmung beschleunigt.

5 u. 10 m. Sopor, stärkere Dyspnoe.

5 u. 16 m. 0.0005 gr. atropin subcutan.

5 u. 20 min. Aüsserste Dyspnoe, vollständige Reactionslosigkeit.

5 u. 22 m. Tod nach einigen krampfhaften Zuckungen.

Contrôlekolf.

geene giftige alcaloiden.

geen resultaat.

Ingespoten konijn (1800 gr.) 6cc 5 u.

5 u. 5 m. Herzaction und Athmung beschleunigt.

5 u. 25 m. Heftige Dyspnoe, dünner blutiger Stuhl, Sopor.

5 u. 30 m. Reactionslosigkeit, unregelmässiger Athmung.

5 u. 35 m. Tod nach kurzen asphyctischen Krämpfen.

geen resultaat.



HOOFDSTUK IV.

Eigen Onderzoek.

Om nu de onderzoekingen van Hoffa te controleren, deed ik drie proeven volgens de methodes van *Stas-Otto* en *Fischer* (de *Brieger*'sche methode werd door mij niet gevolgd, daar ook Hoffa van deze geene resultaten heeft medegedeeld.) Daarna stelde ik mij verder de vraag of het mij mocht gelukken de Hoffa'sche alcaloiden aan te treffen in het bloed en de organen van anthrax-konijnen en verder in eene milt van eene koe, aan anthrax gestorven.

Kortheid- en volledigheidshalve dient te worden vermeld, dat ik onder algemeene alcaloidreacties versta, reacties met:

platinachloride.

phosphorwolframzuur.

oplossing van *acidum tannicum*.

Kaliumkwikjodide.

Lugol'sche Joodoplossing.

en dat „alcaloidreacties aanwezig” wil zeggen, dat alle reagentia of de meeste een præcipitaat geven.

Mijne uitkomsten zal ik vermelden naar volgorde van den tijd van het onderzoek, door mij ingesteld.

Onderzoek Kcemilt.

Den 29en Januari 1887 werd ik in de gelegenheid gesteld de milt van eene aan miltvuur lijdend afge- maakte koe te onderzoeken. Het microscopisch onderzoek bevestigde de diagnose (præparaatjes wemelden van anthraxbacillen, en eene muis, bij welke een druppel bloed onder de huid was gebracht, stierf aan typisch anthrax.) Deze milt werd behandeld volgens *Stas-Otto* en *Fischer*.

Ik nam 100 gram der milt, hakte dit fijn en trok het uit met 200 gram alcohol 50 % (geen geconcentreerde alcohol, omdat dan de massa te veel coaguleert.¹⁾ Dit wordt nu, nadat door toevoeging van wijnsteenzuur-oplossing de massa zuur gemaakt is,

¹⁾ Dr. E. Ludwig. Medicinische chemie.

in de broedstoof geplaatst en van tijd tot tijd omgeroerd. Na nog eens weer met alcohol en wijnsteen-zuur te hebben uitgetrokken, wordt de massa gefiltreerd en telkens onderzocht op de zuurreactie. Het filtraat wordt nu ingedampt bij 60° C. om de alcohol te laten vervluchtigen, de rest door een met water bevochtigd filter gefiltreerd, meermalen met H₂O afgewassen en nu tot siroopdikte ingedampt.

Deze massa wordt door langzame toevoeging van alcohol uitgetrokken, waarbij een witachtig dik precipitaat ontstaat, dat door filtratie wordt verwijderd, het filtraat ingedampt en de rest in water opgelost. Deze wijnsteen-zuur-, waterige oplossing wordt gebruikt ter inspuiting.

Tegelijkertijd nam ik nog eens 100 gram der milt, dat ik, na het te hebben fijngemaakt, met Chamberlandwater aanmengde, (dat later toch weer verdampt) en door HCl zuur maakte. Deze massa wordt, na des nachts in de broedstoof te hebben gestaan, den volgenden dag op een waterbad van 70° C. ingedampt (niet in een vacuum, daar waarschijnlijk toch niet op apomorphine, atropine, hyoscyamine of physostigmine onderzocht behoeft te

worden). ¹⁾ Nu uitgetrokken met alcohol 96 % in overmaat en den volgenden dag weer gefiltreerd; het filtraat ingedampt bij 60° C. tot droog wordens toe en dan opgelost in water, alcalisch gemaakt door NaHO, dan æther bijgevoegd, in een schudkolfje geschud, den volgenden dag nog eens uitgeschud, beide ætherische massa's bij elkaar gevoegd en verdampt en de rest in water met een paar druppels HCl opgelost (de rest was een weinig fijn gekristalliseerde wit, geelachtige stof.) Het oplossen ging niet gemakkelijk. Het præcipitaat wordt nu nog eens uitgeschud met amyl-alcohol; na verdamping blijft hier over eene gele massa, gemakkelijk oplosbaar in water, waarbij een paar druppels HCl gevoegd zijn.

Stas-Otto.

waterachtig-wijnsteenzure oplossing.

alcaloidreacties aanwezig

Kikker $\frac{1}{2}$ cc; blijft leven.

Muis 1cc; blijft leven.

Fischer.

ætherisch extract.

geene alcaloidreacties.

Kikker $\frac{1}{2}$ cc; blijft leven.

Muis 1cc; zit stil neer, vertoont parese der achterste extremiteiten, 's nachts exitus letalis; *Sectie*.

¹⁾ Dr. E. Ludwig. Medicinische chemie.

milt niet vergroot, geene bacillen in milt of lever; streepculturen hiervan gemaakt, ontwikkelen zich geene bacillen; muis, ingespoten met een stukje der milt; blijft leven. Nog muis 1 cc; vertoont weder parese en 's nachts exitus, *sectie* dito.

Amylalcoholisch extract.

alcaloidreacties aanwezig.

Muis 1cc; blijft leven.

Als contrôle-proef wordt nu genomen eene normale koemilt, die microscopisch niets abnormaals bevat, en hiervan 100 gram op dezelfde wijze behandeld.

Stas-Otto.

waterachtig - wijnsteen-zure oplossing.

alcaloidreacties aanwezig.

Muis 1 cc; 2 u. 30 m.

6 u. 30 m., traag, reageert niet op prikkels, parese achterste extremititeiten.

9 u.; exitus.

Sectie: milt niet vergroot, geene bacillen.

Kikker $\frac{1}{2}$ cc; blijft leven.

Fischer.

aetherisch extract.

geene alcaloidreacties.

Muis 1 cc, parese achterste extremititeiten, herstelt echter weer en wordt nu volgende dag nog 1 cc ingespoten, blijft leven tot na verloop van 10 dagen exitus, waarschijnlijk ten gevolge van gangraen der huid op de plaats van inspuiting.

Sectie: milt niet vergroot, geene bacillen.

Kikker $\frac{1}{2}$ cc; blijft leven.

amylalcoholisch extract.

alcaloidreacties aanwezig.

Muis 1cc; volgenden dag leeft het dier nog, maar zit stil op dezelfde plaats, vertoont lichte klonische algemeene krampen. Paresse der achterste extremiteiten; 's nachts exitus. *Sectie*: milt niet vergroot, geene bacillen.

Als contrôle-proef, om te zien of de voor de proeven gebruikte alcohol misschien ook alcaloiden bevat, wordt 100 gram alcohol op dezelfde wijze behandeld, en hiermee ingespoten bij eene muis 1cc; blijft leven.

Onderzoek Miltvuurkonijnen.

Te dien einde bracht ik bij een matig groot konijn 3 zijden draadjes met anthraxsporen onder de huid. Bij de sectie bleek het dier aan anthrax te zijn gesuccombeerd. Het beest werd nu aseptisch geopend en in eene te voren uitgegloeide uitdampschaal opgevangen de bloedrijke organen, met name lever, (waaruit de galblaas verwijderd werd) milt, nieren, hart, longen en bloed. Deze worden later stuk gehakt en behandeld alleen volgens methode *Fischer*, geheel als voorgaande proef.

aeth. extract.

Lost niet of bijna niet op in met wat HCl vermengd water. Na filtratie alcaloidreacties aanwezig.

Ingespoten kikker $\frac{1}{2}$ cc; exitus na 6 dagen. *Sectie*: hart in systole.

Ingespoten kikker 1cc; exitus na 6 uur. *Sectie*: Hart in systole.

Ingespoten muis 1cc; parese achterste extremiteiten; exitus 's nachts. *Sectie*: geen bijzonders, milt niet vergroot, geene bacillen.

Ingespoten matig groot konijn (2200 gr.) 4cc, volgenden dag nog 2cc, amylalcoh. oplossing; 6cc te zamen. — Blijft leven.

. Als contrôle wordt nu een dito normaal konijn aseptisch geopend en dezelfde organen evenzoo behandeld :

aeth. extract.

alcaloidreacties aanwezig.

Ingespoten muis 1cc; blijft leven.

ingespoten kikker 1 cc; blijft leven.

ingespoten kikker $\frac{1}{2}$ cc; blijft leven.

Wordt nog eens de proef herhaald met een miltvuurkonijn.

aeth. extract.

alcaloidreacties aanwezig.

Ingespoten muis 1 cc; blijft leven.

amylalcoh. extract.

alcaloidreacties aanwezig.

Ingespoten kikker $\frac{1}{2}$ cc; blijft leven.

Ingespoten kikker 1cc; dood na 5 dagen. *Sectie*: hart in systole.

Ingespoten muis 1cc; parese der achterste extremiteiten; exitus na 25 minuten. *Sectie*: milt niet vergroot, geene bacillen.

Amylalcoh. extract.

alcaloidreacties aanwezig.

Ingespoten muis 1 cc; blijft leven.

ingespoten kikker 1 cc; blijft leven. reageerde echter in 't begin.

ingespoten kikker $\frac{1}{2}$ cc; blijft leven.

amylalcoh. extract.

alcaloidreacties in sterkere mate aanwezig.

Ingespoten muis 1cc; vertoont eerst reactie, later normaal, blijft leven.

Ingespoten kikker 1cc; exitus na 6 dagen. <i>Sectie</i> : hart in systole.	Ingespoten kikker 1cc; reageert minder op prikkels, totale paralyse, die overgaat in exitus letalis.
	Nog ingespoten kikker 1cc; met hetzelfde resultaat.
Ingespoten kikker $\frac{1}{2}$ cc; blijft leven.	Ingespoten kikker $\frac{1}{2}$ cc; zelfde resultaat.

Onderzoek Anthraxkolven.

I.

Voor dit onderzoek nam ik 5, door eene watteprop gesloten gesteriliseerde kolven, ieder van 250 gram inhoud. In ieder werd afgewogen 125 gram mager vleesch (beaf.) Er bleef nog over pl. m. 62 gram, dat ik deed in eene kolf, eveneens steriel, van 125 gram. Deze werden nu met zooveel Chamberland water overgoten, dat het vleesch even onder den waterspiegel stond, en er na omschudden eene dikke brij ontstond (het vleesch was te voren zeer fijn stukgehakt.) Deze kolven werden nu dagelijks gedurende 6 dagen een paar uur in de Koch'sche stoomstoof geplaatst om door intermitterend kookken de massa steriel te maken. Na afloop hiervan werden ze weer eens voor een dag in de broedstoof geplaatst om te zien of er zich ook iets ontwikkelde en dan

nog weer gedurende 6 dagen in de stoomstoof geplaatst, zoodat we dan mochten aannemen dat de geheele massa steriel was. Van deze kolven werden nu 4 geïnfecteerd met anthrax en twee dienden als contrôle-kolven. Dit infecteeren geschiedde op de volgende wijze: een muis werd een zijden draadje met sporen onder de huid gebracht en van het bloed streepculturen gemaakt en van de hier zich ontwikkelende kolonies eene steekkultuur op agar-agar. Van deze steekkultuur werd nu met een gegloeid platinastaafje iets overgebracht in een kolfje voedingsvloeistof, waarin zich dan na een paar dagen anthraxkolonies ontwikkelden; de kolonies werden door schudden in het kolfje verdeeld en dan door een pipet in ieder der 4 kolven evenveel gebracht. Alle kolven werden nu in de broedstoof geplaatst en bleven onder dagelijks omschudden daarin staan gedurende 22 dagen.

De bovenstaande vloeistof der anthraxkolven werd troebel, terwijl de contrôlekolven in de vloeibare bovenste laag helder bleven. In de anthraxkolven hebben zich in die 22 dagen vele anthraxdraden ontwikkeld, terwijl de contrôle-kolven voor steriel mochten gehouden worden.

Deze kolven werden nu verwerkt volgens de methode *Fischer*; anthrax- en contrôle-kolven reageerden beide zwak zuur; daar dit zuur echter onbekend was, werd het door HCl in de zoutzure verbinding overgebracht en dan verder behandeld als de koe-milt en organen der anthrax-konijnen.

Anthrax-kolven.

bruin gekleurde massa, onoplosbaar in H_2O + iets HCl.

aeth. extract.

alcaloidreacties niet of weinig aanwezig.

Kikker $\frac{1}{2}$ cc; blijft leven.

Kikker 1cc; vertoont sterk verminderde sensibiliteit, reflexen afgenomen, corneareflex goed; dier herstelt later weer en blijft leven.

Muis 1cc, exitus denzelfden avond.
Sectie: milt niet vergroot, geen anthrax-bacillen in milt of lever.

Konijn (1600 gram) 6cc; blijft leven.

amylalcoh. extract.

alcaloidreacties duidelijk.

Muis 1cc; blijft leven.

Kikker 1cc; blijft leven.

Contrôle-kolven.

meer heldere massa, onoplosbaar in H_2O + iets HCl.

aeth. extract.

alcaloidreacties niet of weinig aanwezig.

Kikker 1cc; blijft leven.

Muis 1cc; dood na 5 dagen.
Sectie: geen abnormaals.

amylalcohol. extract.

alcaloidreacties duidelijk.

Muis 1cc; blijft leven.

Kikker 1cc; blijft leven.

II.

De behandeling der massa is geheel dezelfde als bij proef I, alleen eene kleine verandering in het materiaal. In plaats van 6 kleine kolfjes nam ik hier twee grootere Literkolven, en deed in ieder $\frac{1}{2}$ K.G. vleesch, om de eene te gebruiken als anthrax- en de andere als contrôle-kolf. Na de infectie met anthrax bleven beide kolven nog 28 dagen in de broedstoof staan en werden dan behandeld volgens de methode *Stas-Otto*. De anthrax-kolf bevatte anthrax-bacteries in groote hoeveelheid, terwijl de contrôle-kolf geen abnormaals bevatte en dus als steriel mocht worden beschouwd. Reactie van beide was neutraal, of iets zwak zuur. Om geheel Hoffa te controleeren, werd in de kolf de dubbele hoeveelheid alcohol 96% gedaan (niet 50%, zooals bij de anthraxmilt en proefdieren, waar we bang waren voor te veel congulatie).

Anthrax-kolf.*aetherisch extract.*

alcaloidreacties aanwezig.

Muis 1cc; blijft stil zitten, reageert echter nog wel op prikkels; exitus volgenden dag. *Sectie*: Milt niet vergroot, geen bacillen, g. bijzonders.

Contrôle-kolf.*aetherisch extract.*

alcaloidreacties aanwezig.

Muis 1cc; als anthraxmuis, volgenden dag exitus letalis. *Sectie*: geen anthraxbacillen, milt niet vergroot, geen bijzonders.

Kikker 1cc; na een paar minuten geene reactie meer op prikkels, plotseling volkomen paretisch en schijnbare exitus.	Kikker 1cc; spoediger dan anthrax- kikker reageerde dit beest niet meer op prikkels; schijnbare exi- tus.
<i>Sectie:</i> nog oppervlakkige hartcon- tracties; 18 per minuut.	<i>Sectie:</i> nog oppervlakkige hartcon- tracties (20 per minuut).
<i>amylalcoh. extract.</i>	<i>amylalcohol. extract.</i>
alcaloidreacties aanwezig.	alcaloidreacties aanwezig.

Opmerking verdient hierbij, dat bij beide dezelfde reacties duidelijk aanwezig waren, n.l. met ptchlo-ride, ph.wolframzuur, en oplossing van acid. tannicum, terwijl de beide andere geen praecipitaat gaven, dus zoowel in anthrax als contrôle-vloeistof dezelfde alcaloidreacties. Juist de afwezige reacties waren het duidelijkst bij beide ætherische extracten.

Muis 1cc; trage beweging, exitus zelfden dag (na 4 uur).	Muis 1cc; exitus zelfden dag.
<i>Sectie:</i> milt niet vergroot, geene bacillen, geen bijzonders.	<i>Sectie:</i> milt niet vergroot, geene anthraxbacillen, geen bijzonders.
Kikker 1cc; dood na 4 dagen.	Kikker 1cc; dood na 4 dagen.
<i>Sectie:</i> hart in systole.	<i>Sectie:</i> hart in systole.

Door gebrek aan proefdieren werd ik verhinderd met inspuiten voort te gaan en werden nu de mas-sa's gedurende 14 dagen in het donker bewaard, toen het mij gelukte 3 jonge konijntjes te bekomen. Voor de amylalcoholische oplossing der contrôle-kolf ontbrak nog een proefdiertje.

Anthraxkolf.

Konijntje (310 gr.); 2cc *amylalcohol*.
extract. In 't geheel geen bijzonder
 ders waar te nemen; na 5 dagen
 dood en bij de *sectie* bleek:

In borst en buik veel sereus hae-
 morrhagisch vocht, geen peritoni-
 tis, milt week, weinig vergroot,
 zoo ze dit is. In milt en lever
 veel bacillen, gelijkende op anthrax-
 bacillen; muis geïnfecteerd met
 een stukje der milt, volgenden
 dag dood; bij de sectie anthrax-
 bacillen. Teven streepculturen en
 steekculturen gemaakt en hierin
 typische anthrax-bacillen gevon-
 den, zoodat we mogen aannemen,
 dat het konijntje aan anthrax was
 gesuccombeerd.

(Zie hoofdstuk V, conclusie).

Konijntje (340 gr.); 2cc *aeth. extr.*
 Vertoont in 't begin parese der
 achterste extremiteiten, herstelt
 later weer, maar vertoont op de
 plaats van insputing gangraen
 der huid, totdat na 14 dagen ex-
 itus letalis.

Sectie: op de buik de huid over
 eene groote oppervlakte necro-
 tisch, waaronder eene verdroogde
 korst en vochtige pus. Geen pe-
 ritonitis, milt niet vergroot, mi-
 croscopisch geene bacillen, zoodat
 als oorzaak van den dood waar-
 schijnlijk moet worden aangenomen
 de kolossale gangraen der huid.

Contrôlekolf.

Konijntje (360 gr.) 2cc
aeth. extr. Vertoont
 in 't begin ook parese
 der achterste extremi-
 teiten, herstelt echter
 later weer en blijft
 leven.

III.

Behandeling volgens methode Stas-Otto is geheel gelijk proef II, ook dezelfde hoeveelheid genomen. Reactie van beide kolven neutraal. De aetherische en amylalcoh. extracten opgelost in 5 à 6cc Chamberland water met een paar droppels HCl vermengd.

Anthrax-kolf.

aetherisch extract.

alcaloidreacties aanwezig.

Muis 1cc; vertoont typische parese der achterpooten, exitus na een paar uur. *Sectie:* Milt niet vergroot, geene bacillen in milt of lever, geen bijzonders.

Kikker 1 cc; na een paar minuten reageert het beest niet meer op prikkels en schijnbare exitus na een paar uur. Bij de *sectie* contraheerde zich het hart nog; bij prikkeling der nervus ischiadicus deze nog prikkelbaar, dus geene curare-werking.

amylalcohol. extract.

alcaloidreacties aanwezig.

Muis 1cc; na eenige spiercontracties volgde de dood na een paar minuten. *Sectie:* milt niet vergroot, in milt of lever geene bacillen, geen bijzonders.

Kikker 1cc; reageert niet op prikkels, na een paar minuten exitus.

Sectie: Hart in systole.

Contrôle-kolf.

aetherisch extract.

alcaloidreacties aanwezig.

Muis 1cc; exitus na een paar uur.

Sectie: milt niet vergroot, geene bacillen in milt of lever, geen bijzonders.

Kikker 1cc; na een paar minuten reageert het beest niet meer op prikkels, schijnbare exitus, maar het hart contraheert zich nog; na een paar uur *sectie:* hart in systole.

amylalcohol. extract.

alcaloidreacties aanwezig.

Muis 1cc; na eenige spiercontracties plotseling na een paar minuten exitus. *Sectie:* milt niet vergroot, geene bacillen, geen bijzonders.

Kikker 1cc; reageert niet op prikkels, na een paar minuten exitus.

Sectie: hart in systole.

Wordt nu ingespoten bij 4 konijntjes (oud 3 weken) 2cc van ieder der vochten. Bij geen dier in 't begin in 't oog vallende symptomen waar te nemen.

Konijntje, <i>aeth. extract</i> , exitus na 5 dagen. <i>Sectie</i> : milt iets vergroot, geene bacillen in milt of lever.	Konijntje, <i>aeth. extract</i> , exitus na 4 dagen. <i>Sectie</i> : milt niet vergroot, geene bacillen in milt of lever.
Konijntje, <i>amylalcoh. extract</i> , exitus na 4 dagen. <i>Sectie</i> : milt niet vergroot, geene bacillen in milt of lever.	Konijntje, <i>amylalcoh. extract</i> , leeft nog na 6 dagen, maar is later in de vacantie gesuccombeerd.

De eenige kwestie, die nu nog overbleef, was of misschien de door mij gebruikte æther en amylalcohol (de æthylalcohol was reeds vroeger onderzocht) zoo verontreinigd was door alcaloiden of andere stoffen, dat hieraan de alcaloidreacties en de dood der proefdieren konden worden toegeschreven. Om dit op te lossen, nam ik dezelfde kwantiteiten æther en amylalcohol als vroeger gebruikt en vermengde dit met evenveel NaHO als bij de vorige proeven, verdampte het en loste het residu op in wat Chamberland water, met een paar druppels HCl vermengd. Beide oplossingen vertoonden geene alcaloidreacties, en muizen en kikkers, ingespoten met dezelfde hoeveelheid als vroeger, bleven normaal.

Proef volgens Osol.

Aan het begin van het historisch overzicht werd door mij gezegd, dat we als zeker mochten aannemen, dat de bacillus anthracis de oorzaak is van anthrax; in hoofdstuk I werd echter tevens melding gemaakt van de proeven van Osol, die vooral in den laatsten tijd (1885) te velde trok tegen de bacillentheorie. Osol beweerde n.l., dat in anthraxbloed voorkwam een in water oplosbaar specifiek giftig bestanddeel, dat zoo zou inwerken op de bloedlichaampjes, dat deze veranderden in bacillen of protococcen, of ook, dat de volgens hem steeds in het normale lichaam voorkomende micro-organismen of Keime daarvan door de inwerking van dit gift veranderden in typische anthraxbacillen. De anthraxbacillen waren dus secundair en niet primair oorzaak van anthrax. Hoewel reeds à priori is aan te nemen, dat Osol proeffouten heeft gemaakt, besloot ik toch nog eens ééne proef te doen ter contrôle van Osol.

Hiertoe werd door mij een konijn geïnfecteerd met anthraxsporen, onder de huid gebracht. Bij de sectie bleek het bloed te wemelen van bacillen. Het dier werd nu aseptisch geopend en al het bloed met

een gesteriliseerden lepel er uitgeschept, de bloedrijke organen met Chamberland water uitgetrokken en dit uittreksel met het eerste bloed in eene kolf gedaan en dit den eersten dag

6 uur in de stoomstoof geplaatst,					
den tweeden dag	3	"	"	"	"
den derden dag	3	"	"	"	"
den vierden dag	7	"	"	"	"
19 uur te samen.					

De inhoud der kolf wordt nu gefiltreerd in eene andere gesteriliseerde ballonkolf door eenen gesteriliseerden trechter over glaswol. Het dikkere gedeelte, dat in de kolf achterblijft, wordt nog eens weer met Chamberland water overgoten en dan gedurende 7 uur in de stoomstoof geplaatst om na filtratie tegelijk met het eerste filtraat in de stoomstoof te worden geplaatst en wel

den eersten dag	2 uur,
den tweeden dag	2 uur,
den derden dag	2 uur,
samen 6 uur.	

Dit filtraat wordt dan eerst op een open vuur ingedampt, totdat er eene dikkere rest overblijft, die

dan later op een waterbad wordt ingedampt en het residu in Chamberland water opgelost. Van deze massa wordt dan ingespoten door middel van een spits uitgetrokken glazen buisje, welks inhoud ruim 1cc was, op de volgende wijze:

Het buisje, met een wattepropje gesloten, wordt vol gezogen, de punt onder de huid der proefdieren gebracht en dan de inhoud er uit geblazen.

ingespoten *muis* $\frac{1}{2}$ cc; blijft leven.

ingespoten *konijntje* (360 gram) 1 à 1,5 cc; blijft leven.

Streepculturen gemaakt van de massa op agar-agar, geene anthraxbacillen, hoewel het bleek, dat de massa niet volkomen steriel was (misschien door verontreinigingen der lucht).

Door gebrek aan proefdieren na 4 dagen nog ingespoten:

muis $\pm$ 1cc; exitus na 6 uur.

Sectie: milt niet vergroot, in milt en lever geene anthraxbacillen noch coccen. Oorzaak van den dood waarschijnlijk intoxicatie, geen anthrax, daar het beest te spoedig is gesuccombeerd.



HOOFDSTUK V.

Conclusie.

Welke conclusie nu uit mijne proefnemingen te trekken is? In de eerste plaats deze, dat ik, de onderzoeken van Hoffa controleerende, geenszins tot dezelfde resultaten ben gekomen, integendeel, terwijl bij Hoffa de dieren, ingespoten met anthrax-gift, constant binnen eenigen tijd, soms onmiddellijk na de inspuiting, succombeerden en de contrôle-dieren geen enkel symptoom van intoxicatie vertoonden, noch in die contrôle-vloeistoffen de algemeene alcaloidreacties waren aan te toonen en slechts geringe hoeveelheid pepton daarin aanwezig was, succombeerden bij mijne proeven de contrôle-dieren even spoedig, zoo niet spoediger dan de anthraxdieren, terwijl in beide injectie-vloeistoffen alcaloidreacties waren aan te toonen en zoowel bij anthrax als con-

trôle-vloeistof als vrij constant symptoom na inspuiting bij muizen de parese der achterste extremiteiten en bij kikkers het totaal niet meer reageren op mechanische prikkels was aan te nemen. Van eene specifieke werking van anthraxbacillen op vleeschbrij is mij dus nimmer iets gebleken, vooral niet bij die proeven, die volkomen volgens Hoffa waren bewerkt, ja zelfs, wanneer de alcaloidreacties minder duidelijk aanwezig waren, succombeerden de dieren soms eerder dan waar ze duidelijk aanwezig waren, terwijl ook soms in beide injectievloeistoffen met dezelfde reagentia alcaloiden konden worden aangetoond, daarentegen de andere reagentia geen præcipitaat gaven, zoo b.v.b. in proef II, waar de amylicalcoholische oplossing uit de beide kolven duidelijk reacties gaven met platinachloride, phosphorwolframzuur, en solutio acidî tannici, terwijl kaliumkwikjodide en Lugol'sche Joodoplossing geen præcipitaat gaven en de beide laatste reacties juist alleen waren aan te toonen in de aeth. oplossing. Tevens volgt hieruit dat ik niet met Hoffa kan instemmen, waar hij zegt:

„Wenn ich die Weinsäure Lösung mit NaHO alkalisch gemacht hatte und dieselbe nun mit aether oder amylicalcohol auszog, so erhielt ich stets nur ein

und zwar immer dasselbe Alcaloid. Dasselbe war in Aether und Amylalcohol löslich und ging nicht oder nur spurweise in Amylalcohol über, wenn zuvor sorgfältig mit Aether extrahirt worden war und umgekehrt,“

want bij mijne proeven trok ik eerst tweemaal uit met aether en dan nog dezelfde massa met amylalcohol en gaf toch het amylalcoholisch extract de alcaloidreacties vaak duidelijker dan het aetherische. Evenals Hoffa, die dit ook aanvoert, zal ik niet ontkennen, dat de mogelijkheid bestaat, dat mijne stoffen, waarmee ik experimenteerde, niet *chemisch* zuiver waren, en is het misschien daaraan te wijten, dat ik tot geene constante resultaten kwam en de dood der dieren bij de verschillende proeven niet op denzelfden tijd volgde (de hoeveelheid water ter oplossing was ook altijd niet gelijk) maar toch bij vergelijking van proef II en III, beide volgens Stas-Otto bewerkt, blijkt duidelijk, dat zoowel anthrax- als contrôlekolf giftige bestanddeelen bevat, geheel in tegenspraak met Hoffa. Natuurlijk is alleen peil te trekken op de gesuccombeerde dieren, daar bij de dieren, die geene vergiftigingssymptomen vertoonden, *misschien* niet genoeg was ingespoten, en zij, die eerst reactie vertoonden, maar later weer herstelden,

zeker te min hadden ontvangen, twee gevallen, die ik meermalen kon constateeren. Wie van ons beiden nu het zuiverst heeft geëxperimenteerd, hierop zullen latere onderzoekingen een beslissend antwoord moeten geven!

Zeër interessant is het resultaat, na inspuiting van een konijntje met 2cc amylalcoh. extract anthrax (proef II), dat succombeerde en bij de sectie bleek te zijn anthrax, een resultaat, dat ons zou doen denken aan de juistheid der Osol'sche waarnemingen. Echter het beest was geplaatst in een hokje, dat vroeger door een anthrax-konijn was ingenomen geweest en nu blijkbaar niet goed was gedesinfecteerd geworden. Het ontstaan van anthrax tenminste op deze wijze is door Hoffa ook nooit aangenomen geworden. Interessant is het resultaat zeker, maar geloofwaardig niet.

Verder bleek mij, dat de methode *Fischer* tot het opsporen van alcaloiden niet zoo goed is als de methode *Stas-Otto* of *Dragendorff*. In de eerste plaats is ze niet zuiverder, daar ik veel moeite had met het filtreeren der massa's, die soms dagen op het filter moesten staan en noch door luchtverduunning noch anderszins een helder filtraat gaven, zoodat

van zuiver reageeren hierbij geen sprake kon zijn. Ook door den langen duur van dit filtreeren is ze geenszins korter dan Stas-Otto. Van het vet, dat bij de methode Stas-Otto volgens Hoffa veel last zou veroorzaken, doordat het meê in de alcohol oplost, heb ik in 't geheel geen last gehad en dit is ook te voorkomen door het vleesch zoo mager mogelijk te nemen.

Wat het onderzoek aangaat der anthraxmilt, ook hierin gelukte het mij niet het alcaloid Hoffa terug te vinden en geldt hiervan al het bovengenoemde.

De resultaten van mijne onderzoekingen met miltvuurkonijnen komen het meest met die van Hoffa overeen; de anthrax-proefdieren succombeerden gedeeltelijk, de contrôle-dieren bleven alle leven, terwijl slecht één enkele eerst reactie vertoonde, maar later herstelde; van eene specifieke alcaloidwerking was echter ook hier geen sprake, daar de contrôle-vloeistof duidelijk alcaloidreacties vertoonde, terwijl ook hier weder, nadat reeds tweemaal met aether was uitgeschud, in de amylalcoholische oplossing meer alcaloiden overgingen en deze zich bij inspuiting werkzamer betoonde.

Wat ten laatste de kwestie Osol aangaat, hierover

is, juist omdat ze zoo interessant is, reeds genoeg geëxperimenteerd, evenwel met negatief of gedeeltelijk negatief resultaat, en kan ook ik niet aannemen, dat Osol gelijk heeft, zoo tenminste aan mijne ééne proef waarde mag worden gehecht.

Wanneer mij echter nu ten slotte de vraag wordt gesteld: „hoe is dan de anthraxdood te verklaren?” dan moet ik hierop het antwoord schuldig blijven. Dit stelde ik me echter ook geenszins ten doel; mijn doel was alleen, zooals ik in de inleiding van dit boekje heb gezegd, de onderzoekingen van Hoffa te controleeren, en hieraan meen ik te hebben voldaan. Mogen mijne pogingen welwillend beoordeeld worden!



Stellingen.

Stellingen.

I.

Hoffa's miltvuur-ptomaine is problematisch.

II.

Het feit, dat als product der bacteriewerking ptomainen kunnen worden gevormd, geeft nog niet het recht à priori te concludeeren, dat de pathogeniteit van sommige bacteriën op de vorming van bepaalde ptomainen zou berusten.

III.

Ten onrechte zegt Eichhorst dl. IV pag. 643: „die Natur des Milzbrandgiftes ist bekannt.”

IV.

De methode van Fischer voor onderzoek op ptomainen is onzeker en niet aan te raden.

V.

Er bestaat geene goede verklaring voor de werking van alcohol aan het ziekbed.

VI.

De waarde van een geneesmiddel beoordeel men naar zijne therapeutische, niet naar zijne pharmacologische werking.

VII.

De naam pneumonia fibrinosa is path. anatomisch juister dan pneumonia crouposa.

VIII.

Bij chronische catarrhale aandoeningen van maag en ingewanden en daaruit voortvloeiende digestiestoornissen is de toediening van antiseptica de meest rationeele therapie.

IX.

Bij vermoeden op pericarditis is eene proefpunctie op de grens der matheid geïndiceerd.

X.

Bij tuberculosis pulmonum is eene flinke behandeling met antiseptica (kreosoot) en frissche zeelucht te verkiezen boven een verblijf te Davos of „in geschlossenen Heilanstalten.”

XI.

De wet op de besmettelijke ziekten behoorde niet in haren vollen omvang te worden toegepast bij gevallen van typhus abdominalis.

XII.

Bij de mechanische therapie der caries der wervellichamen dient men tevens rekening te houden met de specifiek anti-tuberculeuze therapie.

XIII.

Bij de behandeling van fracturen der patella beschouwe men de incisie met daaropvolgenden beennaad als ultimum refugium.

XIV.

Na verwondingen is het alleen geoorloofd, patienten met de „Esmarch'sche Binde” te vervoeren, zoo men zeker weet, dat binnen 6 uren een chirurg de verdere behandeling op zich kan nemen. Is dit niet het geval, dan opereere men, ook in de moeilijkste gevallen, liever zelf.

XV.

Wanneer bij placenta prævia het ostium uteri voor

1 à 2 vingers toegankelijk is, dient bij een levend kind, de tamponade, streng antiseptisch doorgevoerd, in het belang van het kind te worden voortgezet, totdat er zooveel ontsluiting is, dat de keering gemakkelijk kan volbracht worden.

XVI.

De laparoelytrotomie verdient bij sectio caesarea aanbeveling boven de oudere methodes.

XVII.

De raad van Mattei en Hegar om bij een niet vernauwd bekken eene billiging in eene schedelligging te veranderen, is theoretisch juist, practisch van geene waarde.

XVIII.

Aan een apotheek-houdend medicus moest de levering van geneesmiddelen aan patienten buiten zijne gemeente verboden zijn.



