Bacteriurie bij febris typhoidea

BACTERIURIE

BIJ

FEBRIS TYPHOIDEA.

J. M. BAART DE LA FAILLE.

BACTERIURIE BIJ FEBRIS TYPHOIDEA.

BACTERIURIE

BIJ

FEBRIS TYPHOIDEA.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. H. C. DIBBITS,

Hoogleeraar in de Faculteit der Wis- en Natuurkunde,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN

DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN

op Dinsdag 2 Juli 1895, des namiddags te 3½ ure,

DOOR

JOHAN MARCUS BAART DE LA FAILLE,

Assistent bij de Pathologie,

GEBOREN TE LEEUWARDEN.

LEEUWARDEN,
COÖPERATIEVE HANDELSDRUKKERIJ.
1895.

AAN MIJNE OUDERS.

Ofschoon thans het tijdstip nog niet is aangebroken, dat ik afscheid moet nemen van de Alma mater, biedt het verschijnen van dit boekje mij een goede gelegenheid, om uiting te geven aan de dankbaarheid, welke ik gevoel jegens allen, die het pad mijner studiën hebben gebaand, geëffend en veraangenaamd.

Uwe lessen, H.H. leeraren bij het gymnasiaal en middelbaar onderwijs te Leeuwarden zijn mij dikwijls van groote waarde geweest bij de meer zelfstandige beoefening der wetenschap aan de universiteit en in het bijzonder denk ik aan U, die mij in de natuurkundige en biologische vakken hebt ingeleid.

Aan de Groningsche hoogeschool heb ik mijn blik en kennis in dit opzicht mogen verruimen onder de leiding van enkelen, die reeds zijn heengegaan en van anderen, die van mijn groote erkentelijkheid jegens hen zullen overtuigd zijn.

Door toevallige omstandigheden over onze oostelijke grenzen gekomen, ben ik te Heidelberg ingewijd in de pathologie op eene wijze, die mij liefde en eerbied voor de wetenschap van het leven en voor de medische kunst heeft doen opvatten.

Ik beschouw het als een voordeel, reeds vroeg een vrijer manier van studeeren te hebben mogen volgen, dan bij ons in zwang is en door een ruim onderwijs-materiaal indrukken te hebben ontvangen, die mijne theoretische studiën hebben vereenvoudigd. Toch heb ik ook ruimschoots gelegenheid gehad, om meer het goede te leeren waardeeren, dat aan onze Nederlandsche opleiding tot arts eigen is.

Wat ik de laatste vier jaren in Utrecht heb ondervonden, valt mij moeilijk nu reeds te zeggen. Met groote welwillendheid ontvangen door U, Hoogleeraren der medische faculteit, heb ik mij spoedig zeer verheugd, onder Uwe leiding te mogen werken. Het groote voorrecht,

dat ik met verscheidene Uwer ook buiten de college-uren dikwijls heb mogen spreken en in mijn betrekking als assistent dagelijks veel door Uwen leerrijken omgang heb kunnen profiteeren, beschouw ik als het voornaamste, dat mij is te beurt gevallen. Met weemoed denk ik hier terug aan Prof. Salzer en onder mijne tegenwoordige leermeesters staat mij in de eerste plaats voor oogen mijn hooggeachte chef en promotor Prof. Spronck. Ruim drie jaar heb ik dagelijks in Uw instituut de pathologie beoefend en daarbij steeds Uw kennis en ervaring bewonderd, Uw vriendelijke leiding gewaardeerd. Uwe goede lessen, de wijze, waarop gij mij tot onderzoek hebt aangespoord en de steun, daarbij van Uwe zijde ondervonden, zal ik nimmer vergeten.

Bij de onderzoekingen, waarvan het resultaat hier volgt, is mij groote welwillendheid te beurt gevallen van velen, wier namen ik niet afzonderlijk behoef te vermelden. Behalve aan Prof. Talma en mijne collega's in het Ziekenhuis te Utrecht, ben ik inzonderheid grooten dank verschuldigd aan Prof. Pel, die mij den toegang opende tot het rijke materiaal der Amsterdamsche klinieken, en aan H.H. assistenten in het Binnengasthuis, die mij de behulpzame hand hebben geboden.

Ouderen vrienden en verwanten, levendig gevoel ik, hoezeer Uw raad en steun mij ten goede zijn gekomen. Tijdgenooten, vrienden en kennissen, commilitones en Gij, die mijn geest hebt ontspannen door Uw scherts, wij hebben gezamelijk in onzen bloeitijd van het leven genoten, zooals het zich lachend aan ons vertoonde; Uw invloed erken ik dankbaar, Uw omgang zal niet alleen bij mij in aangename herinnering voortleven, maar, naar ik hoop, nu en dan ook werkelijkheid zijn. Valete amici!

Mijn vader, Uw voorbeeld heb ik willen volgen. Aanvaard dit boekje, de bescheiden vrucht mijner studiën, steeds door U aangemoedigd met groote liefde!

INHOUD.

INLEIDING.

In Mei 1893 maakte Prof. Spronck mij attent op de publicaties van onderzoekers, die bij lijders aan typhus abdominalis den bacil van Eberth-Gaffky in de urine hadden gevonden. Wanneer het bleek, dat deze hierin vrij constant voorkwam, zou het bacteriologisch onderzoek mogelijk zekerheid kunnen brengen, waar de klinische diagnose febris typhoidea twijfelachtig is. Hoewel bij typhus-lijders de bacil van Eberth in de faeces is aangetoond, heeft dit onderzoek met een klinisch doel zelfs in een goed laboratorium op het oogenblik groote bezwaren. Het scheen mij toe, dat men met een methode, waardoor uit de urine deze bacil snel in reincultuur kon worden verkregen, meer kans van slagen had. Uit de litteratuur bleek mij toch, dat in een groot aantal gevallen bacillen gemakkelijk waren gekweekt en bij denzelfden patient eerder in de urine dan in de faeces werden gevonden.

Juist werd in de kliniek van Prof. Talma een patiente verpleegd waar de diagnose typhus abdominalis vaststond. Ik onderzocht de urine microscopisch en vond in groote hoeveelheid bacillen, die zich voortbewogen. De gelatine-plaatcultures, die werden aangelegd, vertoonden uitsluitend kolonies, welke geheel met die van Eberth's bacil overeenkwamen. Bij nader onderzoek bleken alle echter eigenschappen te bezitten, die nooit aan dezen waren toegekend, maar wel aan het bacterium coli

commune van ESCHERICH, zoodat de aanwezigheid van dezen bacil moest worden aangenomen. De vraag deed zich nu voor, is het werkelijk steeds de bacil van EBERTH geweest, die vroegere onderzoekers in de urine beweren te hebben gevonden en wel in een tijd, toen men op andere differentieel-diagnostica tusschen beide vormen vertrouwde dan thans? Kwam misschien meermalen b. coli alleen of te zamen met b. EBERTH voor, zoodat de bacteriologische diagnose met zekerheid veel minder snel zou zijn te stellen?

Ik trachtte die vragen te beantwoorden, door bij alle patienten, waar in de kliniek febris typhoidea werd geconstateerd of vermoed, de urine systematisch te onderzoeken. Hierbij ondervond ik eenige moeilijkheden, die voor een deel voortvloeien uit de aanwezigheid van andere species dan b. EBERTH, voor een ander deel het vraagstuk der identiteit raken van dezen en b. ESCHERICH. Om in dit laatste door eigen ondervinding eenig uitzicht te verkrijgen, isoleerde ik een aantal coliforme bacteriën, ten einde hunne eigenschappen te kunnen vergelijken met de bacillen, welke ik bij patienten met febris typhoidea cultiveerde.

Het klinische doel in het oog houdende, waarmee in de urine van typhus-lijders naar bacteriën werd gezocht, heb ik de diagnostiek van deze als hoofdzaak behandeld. Vooraf zal het echter wenschelijk zijn na te gaan, onder welke omstandigheden in het algemeen bacteriurie bij den mensch kan voorkomen, zonder speciaal aan typhus te denken. Het volgende moge een bijdrage zijn tot de kennis der pathologische urine, in het bijzonder bij febris typhoidea!

HOOFDSTUK I.

Bacteriurie.

Of de *normale* urine bacteriën bevat, is een vraag, die tot de oudste in de bacteriologie behoort. Reeds voordat PASTEUR zich hiermee bezig hield, had onze landgenoot VAN DEN BROEK (1) in 1858 urine van ossen en honden boven kwik opgevangen en gezien, dat deze aldus bewaard, niet werd omgezet. PASTEUR (2) bracht in 1863 op vrij gecompliceerde wijze urine direct uit de urethra in steriele kolven en zag bij afsluiting van de lucht, dat geen rotting volgde. Hierdoor meende men langen tijd, dat het bewijs zou geleverd zijn voor de steriliteit der urine. Evenwel weten wij thans, dat lang niet alle bacteriën omzetting der urine kunnen te weeg brengen en dat deze niet voor alle een goede voedingsbodem is, zoodat zij kunnen afsterven. Wanneer men in gesteriliseerde kolven zoo aseptisch mogelijk urine opvangt, door een gezond mensch per urethram ontlast, dan kan men deze langen tijd bewaren, zonder dat kleur, helderheid en reactie veranderen, zooals LUSTGARTEN EN MANNABERG (3) zagen en toch kan men in de pas geloosde urine een geheele flora vinden van dezelfde bacteriën, die ook in de urethra worden aangetroffen. Na twee maanden was evenwel deze urine volkomen steriel geworden. ENRIQUEZ (4) beweert wel is waar, dat hij bij elf gezonde mannen de aseptisch opgevangen urine in twee van de drie gevallen kiemvrij vond, maar HOFMEISTER (5) kreeg in 54 gevallen constant een positief resultaat. Na de verschillende onderzoe-

kingen omtrent de microben, die in de normale urethra woekeren, is het wel niet twijfelachtig, dat de urine, ook indien zij in de blaas kiemvrij mocht zijn, bij het doorstroomen der urethra bacteriën meevoert. Zelfs wanneer men een gesteriliseerden katheter gebruikt, brengt men steeds urethra-bacteriën in de blaas of in het venster van den katheter, zoodat op die wijze geen zuivere blaasurine is te verkrijgen. Ook uitspoelen der urethra met antiseptica vermindert, volgens Petit en Wassermann (6) het aantal kiemen slechts weinig. Bij dieren heeft men de blaas zoo aseptisch mogelijk gepuncteerd en in de urine naar bacteriën gezocht. Wyssokowitsch (7) kwam tot het resultaat, dat de normale urine kiemvrij is, terwijl anderen na hem dit nog niet als zeker beschouwen.

Aangezien het bij den mensch voor een klinisch doel onmogelijk is, de blaasurine zoo te verkrijgen, dat zij niet verontreinigd is door urethra-microben, zullen wij allereerst vermelden, wat het onderzoek en de systematiek der bacteriën heeft opgeleverd. Daar het orificium urethrae en zijne omgeving vrijwel kunnen worden gedesinfecteerd, hebben wij ons bezig te houden met de bacteriën, die tusschen dit ostium en den m. urethralis bij den man en de vrouw voorkomen. Het getal onderzoekers, dat ze bestudeerde, is niet groot, en de resultaten, waartoe zij kwamen, loopen te veel uiteen, dan dat men zich nu reeds een oordeel kan vormen over de species, die hier het meest voorkomen. Daar deze laatste grootendeels uit de lucht afkomstig zijn, is het mogelijk, dat in dit opzicht bij rassen, volken en individuen belangrijke verschillen bestaan. Wijl aan sommige species der urethra pathogene beteekenis is toegeschreven en enkele eenige overeenkomst vertoonen met b. Eberth, moge hier een kort overzicht volgen van hetgeen de litteratuur daaromtrent vermeldt.

Lustgarten en Mannaberg (3) spreken alleen van de mannelijke

urethra, die zij in 1887 bij acht gezonde personen onderzochten, aanvankelijk door microscopische droogpraeparaten te maken van het verdunde secreet. Constant kwamen voor een tiental coccen en bacillen, waaronder de *smegmabacillus* van MATTERSTOCK en ALVAREZ en TAVEL en een diplococcus, dien zij om de overeenkomst in vorm met dien van NEISSER *pseudogonococcus* noemen. Later konden zij in cultuur verkrijgen *staphylococcus pyogenes aureus* en *diplococcus subflavus* van BUMM, en verder één bacil, één staphylococcus, vier diplococcen, twee streptococcen en nog een bijzonderen coccus. In hoeverre deze bacteriën facultatief pathogeen kunnen zijn en urethritis of cystitis veroorzaken, durven deze schrijvers niet zeggen, met uitzondering van staphylococcus pyogenes.

STEINSCHNEIDER (8) onderzoekt de urethra bij 86 personen, waarvan 68 aan gonorrhee leden. Benevens andere bacteriën, verkreeg hij voornamelijk drie soorten van diplococcen in cultuur, welke hij voor identisch houdt met drie van de vier species, door LUSTGARTEN en MANNABERG geïsoleerd.

Terwijl deze onderzoekingen de urethra van den man betreffen, vond V. GAWRONSKY (9) in die der vrouw 15 maal bacteriën in 62 gevallen en wel 3 maal *streptococcus pyogenes*, 9 maal *staphylococcus pyogenes* en 3 maal *bacterium coli*.

ROVSING (10) entte uit de urethra van 15 mannen, 10 vrouwen en 5 jongens en isoleerde drie staphylococcen, drie streptococcen en twee micrococcen, die alle ureum omzetten. Hij had verder nog bacillen en micrococcen gevonden, welke deze eigenschap niet bezaten, maar deze werden niet verder bestudeerd.

In 1891 publiceerden PETIT en WASSERMANN (6) hun onderzoekingen over urethra-bacteriën. Wat de normale urethra betreft, onderzochten zij vier gezonde personen. Hierin constateerden zij nooit bovengenoemde pseudogonococcen of smegmabacillen. Zij verkregen in cultuur vijf micrococcen, waarvan drie nage-

noeg met elkaar overeenkomen, zes bacillen, twee sarcinen en twee saccharomyces-soorten.

In 1893 is een onderzoek in deze richting gedaan door HOFMEISTER (5). Hij vond bij 6 gezonde mannen de flora lang niet zoo rijk; grootendeels waren het diplococcen, waarvan hij twee species en enkele variëteiten onderscheidt.

Ik heb in de beschrijving geen overeenkomst kunnen ontdekken tusschen die en een der 22 vormen, door de pas genoemde onderzoekers aangegeven. Maar juist in deze beschrijvingen ligt de groote moeilijkheid, wanneer de eigenschappen der soorten in onze voedingsbodems zoo weinig sprekend zijn, als met deze urethra-bacteriën het geval is, hun groei dikwijls gering is en zij niet of zeer weinig pathogeen zijn. Wel vormen vele pigment, doch wij weten van hoe ondergeschikte beteekenis dit kenmerk is voor de onderscheiding van species. Het zou dan ook nauwelijks de moeite loonen, deze quaestie nader te beschouwen, wanneer niet door ROVSING (10) was beweerd, dat de urethra-bewoners onder sommige omstandigheden in de blaas kunnen geraken en zelfs een cystitis kunnen te weeg brengen. HOFMEISTER zag evenals LUSTGARTEN en MANNABERG, dat in normale urine de bacteriën, welke bij het stroomen door de urethra zijn meegevoerd, na eenigen tijd afsterven. Voegde hij daarentegen voedingsstoffen toe, dan had vermenigvuldiging plaats met eenige omzetting van ureum. De laatste bevordert zeker het ontstaan van cystitis en daarom is het van belang te vermelden, dat volgens PETIT en WASSERMANN vele urethra-bacteriën wel degelijk van normale urine een kleine hoeveelheid ureum omzetten. Verder wijst HOFMEISTER er op, dat door hem in de urethra nooit streptococcen of *b. Proteus (Hauser)* werden aangetroffen, eenmaal staphylococcus aureus en eenmaal een bacil, die met een der species van LUSTGARTEN en MANNABERG identisch zou zijn. In praeparaten van urethrasecreet werd ook de smegmabacil gezien.

Tot dusverre hebben wij ons bezig gehouden met de bacteriën, die in de versch geloosde urine van normale personen kunnen voorkomen. Wanneer deze gaan lijden aan infectieuse processen van de organa uropoetica, op welke wijze zij mogen tot stand komen, dan spreekt het van zelf, dat de bacteriën, die hiervan de oorzaak zijn, met de urine kunnen worden meegevoerd. Verder is het mogelijk, dat kiemen, die in de normale piswegen geen geschikt milieu vinden om zich te ontwikkelen, dit wel hebben in pathologische gevallen.

Wanneer wij met de *urethra* beginnen, hebben wij hoofdzakelijk rekening te houden met de urethritis gonorrhoica; de urine bevat dikwijls massa's *gonococcen*, die juist in dezen zuren voedingsbodem zich goed kunnen ontwikkelen. Turro (**11**) vond naast den gonococcus dikwijls een ietwat dikkeren diplococcus, die gele kolonies in zure voedingsbodems vormt en een kleinen bacil, die gelatine peptoniseert, *bacillus vorax*. Van andere purulente ontstekingen der urethra, tenzij zij kunstmatig zijn teweeggebracht of na een trauma zijn ontstaan, is weinig bekend. Onlangs is door Van der Pluym en Ter Laag (**12**) een geval gepubliceerd, waar post coitum extra matrimonium zich een acute etterige katarrh ontwikkelde, die een reincultuur van *bacterium coli* opleverde, terwijl microcopisch in de leucocyten geen gonococcen waren te vinden, maar uitsluitend bacillen. Dat anders zelfs virulente colibacillen weinig neiging hebben zich in de urethra te vermenigvuldigen, zag Reymond (**13**) bij een zijner waarnemingen. Een man met gezonde urethra kreeg een purulente cystitis, veroorzaakt door b. coli; bij iedere urineloozing passeerden vele bacillen en veroorzaakten zelfs een etterige balanitis. In de urethra waren na een loozing slechts weinige exemplaren te vinden en een paar uur hierna bijna in het geheel geene.

Na gonorrhee blijft somtijds lang een katarrhale uitvloeiing

der urethra bestaan. Oberlaender (**14**) was verwonderd in dit schijnbaar onschuldig slijmsecreet, dat soms nauwelijks een leucocyt bevat, vele gonococcen te vinden. Lustgarten en Mannaberg (**3**) meenen dan ook, dat men hier met den *pseudogonococcus* te doen heeft. Petit en Wassermann (**6**) verklaren echter, dat zij bij een duizendtal onderzoekingen van zulke chronische urethritides nooit pseudogonococcen vonden, noch den smegmabacillus, maar wel sarcinen, die bij een oppervlakkige beschouwing met de eerste kunnen worden verward.

Reymond (**13**) zag bij grijsaards soms een chronische urethritis ontstaan, waarschijnlijk afhankelijk van de urethra-bacteriën.

Omtrent de aetiologie van *cystitis* zijn in het laatste decennium verscheidene publicaties verschenen. Rovsing (**10**) vond in 26 gevallen de urine alcalisch door ammonia en cultiveerde, meest in reincultuur, een groot aantal species, die alle ureum omzetten, en waarvan een gedeelte pyogeen was voor proefdieren. Capman (**15**) leverde een kritiek op deze onderzoekingen en komt tot de conclusie, dat het getal species van Rovsing belangrijk kan worden verkleind, wanneer men aan ondergeschikte, zeker niet constante kenmerken minder gewicht hecht. Deze reductie als juist erkennende, ziet men, dat Rovsing, 11 maal *staphylococcus pyogenes* vond, 7 maal een „*streptococcus ureae liquefaciens*" (de eenige nieuwe species) 7 maal *micrococcus albicans amplus (Bumm)*, 3 maal *bacterium coli commune* en 1 maal *diplococcus subflavus (Bumm)*. Rovsing nu constateerde, dat, als hij reinculturen hiervan bij dieren in de blaas spoot, er ureum-omzetting noch cystitis volgde; bracht hij echter door een urethraligatuur gedurende 6—12 uur urine-retentie teweeg, dan werd de urine alcalisch, en de eene species gaf een lichte, katarrhale, de andere een zwaardere, purulente cystitis.

Reymond (**13**) onderzocht de urine bij 17 cystitis-patienten,

die nooit waren gesondeerd. Hij vond hierbij 7 maal een reincultuur van micrococcen, welke met een der soorten van PETIT en WASSERMANN schenen overeen te komen en 3 maal bacillen, die met twee van hunne species overeenstemden. Alle patiënten, waar deze urethra-bacteriën werden geconstateerd, en wel in groote quantiteit en meest in reincultuur, waren meer of minder prostatici; drie hadden voor vele jaren een gonorrhoe gehad, die genezen was, bij twee dagteekenden de blaasbezwaren sedert het bestaan der urethritis. Bestudeert men die gevallen volgens de beschrijving van den onderzoeker, welke met al zijne cultures bij cavia's abscessen kon te weeg brengen, dan schijnt het niet gewaagd, een aetiologisch verband te zien tusschen de aanwezigheid der urethra-bacteriën in de blaas en de cystitis, die trouwens niet zeer heftig was.

Uit deze meedeelingen volgt in ieder geval: het is mogelijk, dat urethra-bacteriën den slagboom passeeren, dien de m. urethralis vormt en hiervoor schijnt urine-retentie tengevolge van strictura urethrae gunstig te zijn. Dat bij urethritis gonorrhoica de gonococcus in de blaas kan geraken ook zonder sondeeren of injecties, is bekend; waarschijnlijk vergezellen hem urethra-bacteriën. Een andere vraag is, of de laatste in staat zijn zich in de gezonde blaas te vermenigvuldigen, wanneer niet een factor in het spel komt, die hun gunstig is. Omtrent de gewone urethra-bacteriën is men het, meen ik, eens, dat zij dien wel behoeven, zooals aanhoudende urine-retentie, een trauma of een pathologische afwijking der blaasmucosa. Zijn zij eenmaal in de conditie gekomen, dat zij zich vermeerderen, dan kan ook een zekere hoeveelheid ureum worden omgezet, welke factor met andere samenwerkt, om de mucosa in ontsteking te doen geraken of die te onderhouden.

De beteekenis van die bacteriën voor de cystitis-aetiologie treedt echter geheel op den achtergrond tegenover andere, die

voor een deel reeds langer als zoodanig bekend staan, voor een deel eerst in de laatste jaren zijn herkend. Bumm (15) vond in de urine bij cystitis post partum staphylococcus pyogenes aureus. Doyen (17) onderscheidde niet minder dan 4 micrococcen en 10 bacillen in de urine zijner patienten. Sommige zijn, voor zoover mij bekend is, nooit door anderen weer gevonden; zeker zijn eenige identisch met staphylococcus pyogenes aureus en albus, met streptococcus pyogenes, met bacterium coli commune. Rovsing (10) trof ook staphylococcus p. citreus aan.

Clado (18) isoleerde uit pathologische urine 12 soorten; hiervan beschreef hij er slechts één, welke hij „*bactérie septique de la vessie*" noemde. Hallé en Albarran (19) vonden denzelfden bacil, waaraan zij den naam „*bacterium pyogenes*" gaven. Krogius (20), Achard en Renault (21) en Reblaud (22) kwamen terzelfder tijd tot de conclusie, dat deze bacil, ook door hen in tal van cystitis-gevallen geïsoleerd, geheel overeenkomt met b. coli commune. Daarentegen beweerde Morelle (23), dat hij niet met dien, maar met *b. lactis aërogenes (Escherich)* identisch is. Over dit geschilpunt wordt nader in Hoofdstuk III gesproken.

Van weinig minder beteekenis is een bacil geworden, die door Krogius (20) als „*Urobacillus liquefaciens septicus*" is beschreven, door Schnitzler (24) eveneens grondig is bestudeerd en sedert hem o.a. door Capman (15). Algemeen wordt die bacil thans met Krogius gehouden voor *b. Proteus (Hauser)*. Opmerking verdient, dat wanneer een cultuur daarvan bij dieren in de blaas wordt gespoten, zonder bijkomende omstandigheid, een cystitis ontstaat met sterke ureum-omzetting. Voor alle andere bacteriën, die voor de oorzaak van cystitis worden gehouden, is daarentegen nog een hulpfactor noodig, zooals ook Reblaud (22) aantoonde. Deze vond in zoodanige gevallen bij de vrouw o. a. micrococcus albicans amplus *(Bumm)*, diplococcus subflavus *(Bumm)* en *bacillus griseus (Weichselbaum)*. Den laat-

sten houd ik voor identisch met b. coli, gelijk in Hoofdstuk III zal worden besproken.

Lundström (25) heeft twee staphylococcen uit cystitis-urine geïsoleerd, die onderling groote overeenkomst bezitten; de een doet echter de gelatine niet vervloeien, *st. ureae candidus*, de ander daarentegen wel, *micrococcus ureae liquefaciens*. Krogius (20) trof den laatsten tweemaal aan, maar naast b. coli en den gonococcus. Hij zag in zijne cultures de eigenschap van de gelatine te peptoniseeren, verloren gaan. Ik houd beide soorten waarschijnlijk voor identisch met diplococcus albicans, welke volgens Bumm (26) geringe vervloeiing teweegbrengt, door Capman (15) echter tot de niet vervloeiende wordt gerekend.

Eindelijk bestaan er nog twee belangrijke vormen van blaasontsteking, nl. die door den *gonococcus (Neisser)* en door den *tuberkelbacil* worden veroorzaakt. Wanneer men echter de urine zonder bijzondere voorzorgen op onze gewone voedingsbodems brengt, zullen deze beide soorten geen kolonies vormen.

Blaasontstekingen van verschillenden oorsprong kunnen opstijgen en *pyelo-nephritis* teweegbrengen. Doyen (27) vond als oorzaak daarvan *b. Proteus* en den *bacil* van *Clado*. Albarran en Hallé (19) brachten die kunstmatig teweeg door inspuiting eener cultuur van hun „bacterium pyogenes" in den ureter. Dat een cystitis, afhankelijk van de gewone ettercoccen, kan opstijgen tot de nier, is genoeg bekend, evenals van tuberculeuze processen; voor de gonorrhoïsche ontsteking is het eveneens hoogst waarschijnlijk.

Omgekeerd kunnen ook in de nieren abscessen en kaashaarden haematogeen ontstaan, die dikwijls aanleiding geven tot een neerdalend proces. Meermalen werd in zulke primaire abscessen b. coli in reincultuur gevonden. Natuurlijk ontstaan deze ook dikwijls metastatisch na een infecticus proces op een verwijderde

plaats in het lichaam. Zoo deelen Chantemesse en Widal *) een geval mee van een nierabsces door b. coli in het reconvalescentietijdperk van typhus abdominalis. Albarran en Hallé konden met hun bacil langs haematogenen weg ook nierabscessen verkrijgen. Etienne (28) deelt een geval mee, waar bij een pyelo-nephritis de *pneumobacil* van *Friedländer* werd aangetroffen. Nicolaier (29) heeft onlangs een publicatie gedaan omtrent een etterige nephritis, waar hij een nieuwen *kapselbacil* had gevonden, die bij muizen behalve septichaemie locale nierprocessen teweegbracht. Over al die bacillen wordt nader in Hoofdstuk III gesproken.

In tegenstelling met deze gemakkelijk zichtbare nierabscessen, waarbij natuurlijk het overige parenchym meer of minder meelijdt, komen ook meer diffuse ontstekingsprocessen van bacterieelen oorsprong voor, waarbij het niet tot vernietiging van weefsels komt. Hier bedoel ik die vormen van *genuine* en van *secundaire nephritis*, waar microscopisch duidelijk infiltratiehaarden met bacteriën zijn te zien, terwijl de laatste met cylinders of soms als cylinders in de urine voor den dag komen. Toch moet het parenchymateuze nierlijden volstrekt niet geheel op rekening geschoven worden van de plaatselijke bacterie-werking, maar voor een goed deel van de algemeene intoxicatie, vooral bij secundaire nephritis, b.v. na roodvonk. De primaire vorm is waargenomen door Litten (30), die van „mycotische nierziekte", door Cornil en Babes (31), die van „néphrite bactérienne primitive" spreken. Letzerich (32) zag de ziekte bij 25 kinderen, waarvan 4 stierven. Daar hij een massa staafjes ook in het interstitieele nierweefsel zag liggen, koos hij den naam „nephritis bacillosa interstitialis primaria". Lustgarten en Mannaberg (3) vermelden drie gevallen van acute nephritis, waarbij

---

Soc. méd. des hôpitaux. 30 December 1892.

opvallend veel *streptococcen* in de urine voorkwamen. Bij een van deze bestond echter een algemeen acuut eczema, zoodat deze casus ons brengt tot den secundairen vorm, die bij *infectieziekten* zoo dikwijls voorkomt.

Vooreerst kan men samen nemen alle ziekten, waarbij *streptococcen* en *staphylococcen* een groote rol spelen, als pyaemie, septichaemie, endocarditis, osteomyelitis, erysipelas, angina enz. Faulhaber (**33**) heeft zorgvuldig de nieren onderzocht van patienten, welke aan deze aandoeningen waren te gronde gegaan met verschijnselen van acute parenchymateuze nephritis. In vele gevallen vond hij streptococcen in groote hoeveelheid in en buiten de vaten o. a. in de kapselruimten. De urine was niet bacteriologisch onderzocht, maar de coccen zullen hierin niet hebben ontbroken. Immers zijn door Von Jaksch (**34**), door Cornil en Babes (**31**) bij erysipelas, door Senetz *) bij cryptogene septichaemie streptococcus in de urine gevonden en door Neumann (**35**) bij endocarditis ulcerosa en bij osteomyelitis staphylococcus p. aureus. In al deze gevallen bestond nephritis.

Eveneens constateerde Faulhaber na croupeuse pneumonie dikwijls den *pneumococcus* in de nieren, die meer of minder in ontsteking verkeerden, en éénmaal den *b. pneumoniae (Friedländer)*. Deze werd ook eenmaal aangetroffen na een acute rhinitis met otitis media. Eindelijk vermeldt deze schrijver vier gevallen van *typhus abdominalis*, waar macroscopisch slechts de diagnose troebele zwelling der nieren kon worden gesteld. Microscopisch was echter meer of minder duidelijk ontsteking waar te nemen. De capillairen bevatten bacillen, die ook in cultuur werden verkregen, soms eveneens de tubuli. Van de urine wordt hier niet gesproken; dat typhusbacillen, wanneer zij in de nier voorkomen, hierin niet noodzakelijk behoeven over te gaan, meent

*) Petersburger med. Wochenschrift, 1883, S. 45.

Neumann (36) op grond van twee waarnemingen, waar zelfs duidelijk nephritis bestond. Koujajeff (37) vermeldt echter een typhus-geval, waar acute nephritis was, de infiltratiehaarden bacillen bevatten en uit de urine b. Eberth werd gekweekt.

Men heeft er veel over gestreden, in hoeverre deze nephritis of zelfs eenvoudig troebele zwelling noodig was, om den overgang van bacteriën uit het bloed in de tubuli uriniferi mogelijk te maken. Sommigen meenen, dat zij in de urine kunnen overgaan, zonder dat eenige laesie aan het nierparenchym is waar te nemen, zoodat met deze bacteriurie geen albuminurie behoeft samen te gaan. Het dierexperiment is hierbij te hulp geroepen.

Voor ruim tien jaren meenden velen, dat de nieren, welke als excretie-organen het lichaam van vele vergiften bevrijden, ook het vermogen bezaten om bacteriën uit het bloed te elimineeren. Wyssokowitsch (7) heeft deze opvatting sterk bestreden op grond van het resultaat, verkregen na intraveneuse injectie van verschillende species, pathogene en saprophyten. De laatste vond hij niet in de urine terug, evenmin b. typhi, v. cholerae, v. Finkler-Prior, b. pneumoniae; macroscopisch was geen afwijking der nieren te constateeren. Streptococcus p. zag hij éénmaal terug, terwijl een nierinfarct was ontstaan, staphylococcus p. vertoonde zich reeds zeer spoedig, maar na 24 uur waren steeds abscesjes zichtbaar. Hij komt tot de conclusie, dat van een physiologische eliminatie der bacteriën geen sprake is, daar voor hunne passage der nieren een laesie noodig is. De meeste schrijvers, die dit onderwerp bestudeerden, vinden deze meening te absoluut, in de eerste plaats Berlioz (38), die in een uitvoerige monographie zijn resultaten publiceerde, zoowel aan het ziekbed, als experimenteel verkregen. Soms zag hij overgang in de urine van een klein getal bacteriën, o. a. bij den *diplococcus pneumoniae*, *b. pneumoniae*, *streptococcus erysipelatis*, *b. tetragenus*, *b. pyocyaneus*, maar bijna altijd

was er tevens albuminurie. Hij kon het getal vermeerderen door tegelijk cantharidine in het bloed te brengen. Trambusti en Maffucci (39) zagen constant bij konijnen *typhusbacillen* in de urine overgaan bij volkomen intact blijven van capillairen en parenchymcellen. Orth (40) en Baumgarten (41) neigen er ook toe over, om deze mogelijkheid aan te nemen. Het meest bewijzend zijn natuurlijk de onderzoekingen, waar men zich niet tevreden heeft gesteld met de eiwitreactie der urine en het macroscopisch onderzoek der nieren. Daarom heeft m. i. de pas verschenen mededeeling van Sittmann (42) slechts betrekkelijke waarde, zoolang de microscopische details nog niet zijn gepubliceerd. Deze onderzoeker keert weer eenigszins tot de eerste voorstelling terug, dat de nieren het lichaam van sommige bacteriën bevrijden en dat men dit tijdens een ziekte kan bevorderen. Hij infecteerde konijnen intraveneus met staphylococcus p. en zag bij sterke virulentie na acht, bij geringere na vijf uur constant de coccen in de urine verschijnen, wat gemiddeld na 46 uur ophield.

Van het grootste belang zijn voor ons echter speciaal die publicaties, welke betrekking hebben op *b. coli commune* en den *bacil* van *Eberth*, zoowel bij dieren als bovenal bij den mensch.

Omtrent den eersten bacil zijn de laatste jaren belangrijke waarnemingen gedaan door Kreghus (20, 43, 44). „La *bactériurie*, telle que je la comprends ici, est caractérisée d'une part par la présence de bactéries en très grande quantité dans l'urine fraîchement émise, et d'autre part par l'absence d'un processus inflammatoire des voies urinaires." Aldus omschrijft hij een symptoom, dat een zeker ziektebeeld geheel kan beheerschen en verklaren. De wijze, waarop de bacteriën in de blaas zijn gekomen, treedt bij dezen vorm van bacteriurie geheel op den achtergrond tegenover hare sterke vermenigvuldiging in

de urine, die een uitstekende voedingsbodem blijkt te zijn. Zij heeft tengevolge een productie van toxische stoffen, welke echter hoogstens een geringe irritatie der mucosa teweeg brengen. Men heeft wel gemeend, dat de laatste niet in staat zou zijn chemische stoffen op te nemen en in de circulatie te doen overgaan. Bary (45) heeft aangetoond, dat zij dit vermogen wel bezit en hieruit zijn dan ook te verklaren de symptomen eener algemeene infectieziekte als koorts, die aanvalsgewijze of continueel verschijnt, miltzwelling, gebrek aan eetlust, bittere smaak in den mond etc. De reden, waarom geen eigenlijke cystitis ontstaat, is volgens Krogius hierin te zoeken, dat geen hulpfaktor in het spel is. Komt die er dan ook bij, zooals een trauma, urine-retentie, kouvatten, chemische prikkeling der mucosa, dan gaat met de bacteriurie blaasontsteking gepaard.

Krogius onderscheidt nevens deze *primaire* bacteriurie een *secundaire*, die voorkomt als gevolg van infectieziekten en bij de genuine acute nephritis van infectieuzen oorsprong. In hoeverre b. coli bij de laatste een rol speelt, is mij niet bekend. Over metastatische nierabscessen, veroorzaakt door dezen bacil, is reeds gesproken. Maar er komen ook pathologische toestanden voor, waar b. coli een hoofd- of een ondergeschikte rol speelt, en hij in de urine wordt gevonden, zonder dat de nierlaesie van groote beteekenis is. Zoo vermeldt Péré (46), dat hij in Tonkin bij 18 dysenterie-lijders 11 maal dezen bacil in de urine kon aantoonen. Slechts driemaal was hierbij albuminurie. Silvestrini (47) isoleerde hem uit de schijnbaar normale urine van een man, die aan carcinoma ventriculi en sterke obstipatie leed. Verder ziet men, dat bij sommige algemeene infectieziekten de colibacil, na zich in den darm sterk te hebben vermenigvuldigd, met verhoogde virulentie in het bloed overgaat en dan de nieren kan passeeren. Speciaal vinden wij dit bij febris typhoidea, zooals aan het slot van dit hoofdstuk uitvoerig

zal worden meegedeeld. Misschien is op deze wijze ook de aanwezigheid van b. coli in de urine te verklaren bij een patient met typhus exanthematicus, waargenomen door Péré. (46)

Alvorens over te gaan tot de bacteriurie, die bij febris typhoidea voorkomt, hebben wij met het oog op de verwantschap van b. Eberth en b. coli nog nader den *primairen vorm* van Krogius te beschouwen. Want uitsluitend schijnt het de laatste te zijn, welke deze ziekte teweegbrengt. De patienten klagen somtijds hoogstens over vermeerderden aandrang tot urineeren en onaangename reuk der urine. Wanneer het symptoom der bacteriurie niet toevallig door den medicus wordt ontdekt, komen zij eerst onder behandeling wegens algemeene verschijnselen. De urine is zuur, opalesceert, of is zeer troebel en blijft dit na filtratie, terwijl vorming van sediment de bovenste lagen niet helder maakt, zooals bij cystitis dikwijls het geval is. Microscopisch ziet men nagenoeg geen cellen, maar vele bacillen, dikwijls tot draden verbonden, welke zich voortbewegen. De eiwitreactie valt negatief uit. Uitspoelen der blaas met nitras argenti en inwendig gebruik van salol geneest de ziekte meest spoedig.

In de litteratuur vinden wij hieromtrent het volgende.

Het woord „*bacteriurie*" wordt, hoewel in ruimeren zin, het eerst gebruikt door Roberts (48) die in urine met opalescentie, foetor en, wat hem bijzonder trof, zure reactie, korte bacillen en micrococcen zag. Dit was in een tijd, toen de plaatcultuurmethode nog onbekend was, zoodat de aard dezer bacteriën niet zeker is. Uit de beschrijving meen ik echter te moeten opmaken, dat Roberts met twee gevallen van coli-cystitis te doen had en niet met eenvoudige bacteriurie. Schottelius en Reinhold (49) evenwel observeerden een patient met zeer troebele urine, zonder verschijnselen van den kant der piswegen. Zij isoleerden een bacil, die nauwkeurig beschreven wordt. Er bestaat geen twijfel, dat deze b. coli commune is, hoewel ons

de bijzonderheid treft, dat hij volgens Gram niet werd ontkleurd. Over deze tegenstrijdigheid wordt later in Hoofdstuk III gesproken.

Ultzmann (50) zag deze bacteriurie dikwijls bij personen, die nooit te voren waren gesondeerd, maar een prostatitis purulenta gonorrhoica hadden doorgemaakt. Darmbacteriën uit het rectum zouden hierdoor in de blaas zijn geraakt.

Runeberg (51) wees er het eerst op, dat het symptoom met ernstige verschijnselen eener algemeene intoxicatie kan gepaard gaan, waarvan de oorzaak eerst door het urine-onderzoek wordt opgehelderd.

Stenbeck (52) vond toevallig bij een patiente een zure urine, die er als een bouillon-cultuur uitzag. Hij isoleerde een organisme, dat door hem „Bacillus ureae acidus" werd genoemd, maar geheel met b. coli overeenkomt. Patiente succombeerde aan een ander lijden en bij de obductie kon geen cystitis of nephritis worden geconstateerd.

Max Melchior (53) was de eerste, die duidelijk uitsprak, dat men in deze gevallen met een reincultuur van *b. coli* te doen heeft.

Krogius (44) bevestigt dit na persoonlijke waarneming bij acht patienten. In één geval was bij de autopsie geen teeken van ontsteking aan blaas en nierbekkens macrocopisch te bespeuren. Deze schrijver tracht ook de vraag te beantwoorden, hoe b. coli in de blaas is gekomen bij deze primaire bacteriurie. Het viel hem op, dat dikwijls gonorrhee in de anamnese te vinden was. Hierbij kan een prostata-absces zijn voorgekomen en door deze of een andere etterige aandoening in het kleine bekken kan de overgang van b. coli uit het rectum in de blaas gemakkelijk zijn gemaakt; een directie communicatie is hiervoor volgens Reymond (54) niet noodig. Catheteriseeren en een voorafgegane cystitis worden verder door Krogius beschuldigd. Hij moet echter erkennen, dat er nog andere oorzaken zijn. De

haematogene oorsprong schijnt hem minder aannemelijk, gelijk ik uit zijn publicatie meen te moeten opmaken.

Dat bij lijders aan *febris typhoidea* bacteriën in de urine voorkomen, is een feit, dat reeds zeer vroeg is waargenomen. Bouchard (55) deed in 1881 op het congres te Londen de meedeeling, dat hij ze bij 65 patienten 21 maal tegelijk met eiwit had aangetroffen. In 9 gevallen, waar autopsie plaats had, vond hij deze terug in de nieren, waar een nephritis bestond. Van welken aard deze bacteriën geweest zijn, is thans niet te zeggen. Evenmin valt dit met zekerheid op te maken uit het onderzoek van Capitan (56), die bij febris typhoidea driemaal nephritis constateerde; eens bevatten de cylinders staafjes, een andermaal bestonden zij bijna geheel uit coccen, terwijl in het derde geval weinig bacteriën in de urine waren.

Hierna kwam de tijd, dat men door middel van plaatcultures bacteriën isoleerde en de soort bepaalde. Gaffky (57) had uit de milt van typhuslijders den bacil gekweekt, dien Eberth (58) er het eerst had aangetroffen en voor de oorzaak der ziekte had gehouden. Terwijl de laatste te vergeefs naar dezen in de nieren had gezocht, vond Gaffky den bacil hier in 7 gevallen driemaal. Geen wonder, dat men hem in de urine ging zoeken, waar Hueppe *) hem dan ook vond, doch slechts éénmaal in 18 gevallen. Seitz (59) deed 16 maal zulk een onderzoek bij 7 patienten, waarvan hij vrij groote hoeveelheden urine nam. Bij twee, die acute nephritis hadden, constateerde hij op de gelatine-platen in de tweede week der ziekte herhaaldelijk en uitsluitend den typhus-bacil, die zich zoowel in zure, als in alcalische urine sterk vermenigvuldigde. Chantemesse en Widal (60) moesten in twee gevallen afwezigheid van eiwit en van

*) Opmerking in een referaat van de hand van Hueppe in Fortschritte der Medicin, 1886, blz. 447.

bacillen constateeren. Berlioz (38) onderzocht systematisch de urine van 13 typhus-patienten; hij vermengde telkens 3—4 cM³. met gelatine en goot hiervan platen. Zoodoende verkreeg hij tweemaal talrijke kolonies, bij één patient den 20sten dag der ziekte, nadat het onderzoek den 7den dag negatief was uitgevallen, bij een ander den 14den dag. De eerste had bijna geen, de tweede vrij veel eiwit in de urine. De kolonies bleken te zijn die van b. Eberth, wat vooral op grond van de aardappel-culture werd aangenomen. Koujajeff (37) vond dezen driemaal in de urine van 20 patienten. Hij meende, dat de bacillen eerst in de derde week der ziekte of later hierin verschenen. In één geval bestond een acute nephritis, in de beide andere was slechts een spoor eiwit in de urine. Stenbeck (52) vond tweemaal bij typhuslijders bacillen, die niet werden geisoleerd. Ik zou deze publicatie dan ook zijn voorbijgegaan, wanneer de schrijver niet vermeldde, dat de patient opgenomen werd in comateuzen toestand, terwijl de urine veel eiwit bevatte, zoodat men aan uraemie dacht, totdat men door het waarnemen der bacteriurie op het juiste spoor der diagnose kwam, welke later werd bevestigd. Gross (61) ving de urine zoo zuiver mogelijk op in buisjes; circa 20—25 cM³. verdeelde hij over 4 à 5 buisjes met voedingsbouillon. Eenmaal zag hij hierin een reincultuur van b. typhi groeien.

Twee omvangrijke systematische onderzoekingen werden in het jaar 1890 gepubliceerd, waarop men tot dusverre voornamelijk heeft vertrouwd, wanneer het voorkomen van typhus-bacillen in de urine ter sprake kwam. De eerste is van Neumann (36) die wilde nagaan, of het opsporen hiervan een bruikbaar hulpmiddel voor het stellen der klinische diagnose zou kunnen zijn. Hij vermengde telkens 25 druppels urine met gelatine. Onder 48 patienten verkreeg hij op de platen bij acht herhaaldelijk talloos vele kolonies van b. typhi, terwijl bij één patient één druppel

urine 25, bij een ander 15 en bij een derde slechts één bacil bevatte. In twee gevallen constateerde hij daarentegen *streptococcus p.* De typhus-bacillen konden bij twee patienten nog den 10den dag der reconvalescentie worden aangetoond, terwijl zij bij twee anderen eerst na den 16en en den 21en dag waren verdwenen. In geen geval bestond ernstig acuut nierlijden; de urine bevatte bijna zonder uitzondering slechts weinig of geen eiwit. De tweede publicatie is van Karlinski (62). Hij ving gedurende de ziekte van 38 typhus-patienten herhaaldelijk de urine per katheter zoo steriel mogelijk op en mengde hiervan telkens 1 c.M³. met een relatief groote hoeveelheid gelatine. Op dezelfde wijze behandelde hij de urine van 6 cadavers, waar typhus abdominalis werd gevonden: 6—18 uur post mortem werd met een sterielen troicart de blaas gepuncteerd. Het resultaat was, dat in 21 gevallen op de platen kolonies opkwamen van b. typhi, zooals Karlinski meent op grond van nader onderzoek vooral met behulp van de aardappel-culture. In een geval werd streptococcus p. gevonden. Het aantal kolonies wisselde sterk, van slechts één enkele tot ontelbaar vele. Meest bleef het echter per cM³. urine beneden 100. Eenmaal kon Karlinski de bacillen reeds den derden dag der ziekte aantoonen, éénmaal verschenen ze eerst den 14den dag, maar toen dadelijk in groote hoeveelheid. Over het algemeen verdwenen de bacillen weder vrij spoedig, hetgeen merkwaardig is, omdat Karlinski vond, dat zij zich in steriele urine buiten het lichaam bij 37° meestal sterk vermenigvuldigen.

Uit de opgaven van Karlinski is duidelijk, dat er een samenhang bestaat tusschen pathologische nierprocessen en het optreden van bacteriurie. Als algemeene regel geldt bij hem: geen eiwit, geen bacillen. Ofschoon het omgekeerde niet waar is, schijnt er een zekere evenredigheid te bestaan tusschen de hoeveelheid eiwit en het aantal bacillen per cM³. urine. Tegelijk trachtte

Karlinski ook den b. typhi in de faeces op te sporen. Bij denzelfden patient gelukte hem dit meestal eerst later en met meer moeite, dan in de urine.

Wanneer men de uitkomsten van al de genoemde onderzoekingen onderling vergelijkt, valt dadelijk het groote verschil op, dat bestaat in de verhouding van de positieve tot de negatieve. Aan de verschillende quantiteit urine, welke elk der onderzoekers gewoon was te gebruiken voor de cultures, is dit niet voldoende te wijten. Verder zou het denkbaar zijn, dat in zwaardere typhus-gevallen, waar sterker vermenigvuldiging van bacillen in het lichaam heeft plaats gehad, deze ook eerder in de urine zullen verschijnen. En daar de infectie in de eene reeks van gevallen veel heviger is dan in een andere, is ook a priori te verwachten, dat de casuistiek verschillend resultaat zal geven. Toch moet er op gewezen worden, dat doodelijke afloop van een niet gecompliceerd geval zeer goed kan voorkomen, zonder dat in de urine bacillen verschenen, gelijk uit de publicaties der laatst genoemde onderzoekers blijkt. Gewoonlijk gaat echter een zware typhus-infectie gepaard met een sterke intoxicatie en deze met veranderingen in het nierparenchym, welke volgens het algemeen gevoelen bevorderlijk zijn voor de passage van bacteriën. Bijna allen constateerden, dat bacteriurie meestal samenging met albuminurie. Neumann hecht hieraan het minst gewicht en wijst er op, dat de laesie van het geheele nierweefsel, die zich afspiegelt in het eiwitgehalte der urine, kan voorkomen, onafhankelijk van de locale infiltratiehaarden, waaruit de typhus-bacillen in de pisbuisjes geraken, zonder dat dit symptomen behoeft te geven. Koujajeff (37) nl. vond in de substantia corticalis hoopjes leucocyten, die hij „lymphomen" noemt en waarin steeds bacillen voorkwamen, terwijl deze in de tubuli weinig in getal waren. Hij beschouwt zulk een lymphoom als een granulatiegezwel, onder invloed der bacillen

ontstaan. Zij zijn ook door andere onderzoekers opgemerkt, maar deze spreken meer van plaatselijke ontstekingshaarden. FAULHABER (33), die in de nieren van vier typhus-gevallen bacillen microscopisch kon aantoonen, vond evenwel dat de algemeene parenchymateuze veranderingen meer op den voorgrond traden tegenover de locale, en dat de bacillen vrij diffuus verspreid waren in de capillairen van schors en merg en verder sporadisch in de piskanaaltjes.

Het komt mij voor, dat uit de litteratuur mag geconcludeerd worden: het verschijnen van b. typhi in de urine gaat bijna altijd samen met albuminurie en dikwijls met acute nephtitis. Ontbreekt de eerste geheel, dan is de kans op bacteriurie gering, ofschoon men uit sommige gevallen van NEUMANN en van de vroeger genoemde coli- en staphylococcen-bacteriurie schijnt te mogen opmaken, dat laesie van nierparenchym niet noodzakelijk is. Evenwel moet men bedenken, dat b. coli in gesterileerde urine een uitstekenden voedingsbodem vindt, zooals mij zelf bleek, zoodat betrekkelijk weinige exemplaren, die de nier passeerden, in de blaas enorm kunnen woekeren en hier blijven leven, nadat een eventueel bestaan hebbend nierlijden al lang genezen is. PÉRÉ (46) observeerde een geval van coli-bacteriurie, dat acht maanden duurde en toen in cystitis overging. Wat nu voor b. coli geldt, behoeft niet juist te zijn voor b. typhi. Wel toonde KARLINSKI aan, dat deze in eiwithoudende urine tamelijk goed groeit, maar bij behoorlijke urineloozing toch onvoldoende om de blaasurine bacterichoudend te laten blijven, zoodat deze in het reconvalescentie-stadium van typhus weder vrij wordt. Het is dus wenschelijk bij het bacteriologisch onderzoek grootere quantiteiten urine te gebruiken, waar men bij febris typhoidea b. Eberth wil opsporen, opdat een gering aantal kiemen niet aan de waarneming ontsnapt, terwijl hiervoor bij de coli-bacteriurie minder gevaar bestaat.

Een vraag, die na het lezen der stukken van de genoemde schrijvers zeer voor de hand ligt, is deze: zijn het werkelijk steeds *typhus-bacillen* geweest, die zij beweren gevonden te hebben? Omtrent het bewijs wordt ons in enkele publicaties weinig meegedeeld, misschien omdat voldaan was aan den voornaamsten eisch, die men in de jaren vóór 1890 stelde: de typische aardappel-culture van Gaffky. De meeste onderzoekers deelen dit echter uitdrukkelijk mee. En toch is deze vraag vooral thans onze volle aandacht waard, omdat wij weten, dat de onzichtbare aardappel-culture niet steeds karakteristiek is voor b. Eberth, gelijk in in Hoofdstuk III nader wordt besproken, maar ook bij b. coli commune is aangetroffen. En merkwaardig is, dat juist deze bacil in den laatsten tijd door eenige onderzoekers uit de urine van typhus-lijders is geïsoleerd.

Péré (46) vermeldt ter loops, 6 maal bij 44 patienten met febris typhoidea *b. coli* te hebben gevonden in de urine. Silvestrini (47) zag bij 7 lijders in ieder stadium der ziekte bacillen, die nu eens meer op b. Eberth, dan weer meer op b. coli geleken, tot den 14den dag der reconvalescentie. De urine was steeds vrij van eiwit. Naar aanleiding hiervan zou een scepticus de vraag kunnen opperen: zijn het wel ooit ware typhusbacillen geweest, die gevonden zijn, en was het niet steeds b. coli of een variëteit hiervan, die in de urine is overgegaan? Door de onderzoekingen van Sanarelli (63) weten wij immers, hoe deze bacil bij febris typhoidea zich in het darmkanaal sterk vermeerdert, virulent wordt en in het lichaam circuleert.

Hiertegen kan slechts worden aangevoerd, dat Silvestrini (47) een konijn, Fraenkel en Simmonds (64) eens een muis met b. Eberth geïnfecteerd hebben, waarna zij de bacillen wederom in de urine zagen verschijnen. Trambusti en Maffuci (39) zagen bij konijnen zonder laesie der nieren constant typhusbacillen in de urine overgaan. In hoeverre deze echter gecon-

troleerd zijn wat hun echtheid betreft, is mij onbekend en tenminste bij de proeven van de laatste onderzoekers, die vóór 1886 werden gedaan, is de diagnose van den urine-bacil m. i. niet boven allen twijfel verheven.

Het komt mij dus gerechtvaardigd voor, dat door mij een nieuw onderzoek werd ingesteld naar de aanwezigheid van b. Eberth in de urine van lijders aan febris typhoidea.

HOOFDSTUK II.

Bacteriologisch urine-onderzoek.

In het vorige caput is alles meegedeeld, wat bekend is omtrent het voorkomen van bacteriën in de urine van een patient, die lijdt aan febris typhoidea met of zonder complicaties, afhankelijk of onafhankelijk van deze ziekte. Wanneer wij de urine zoo voorzichtig mogelijk door een sterielen katheter opvangen, kunnen wij grove verontreiniging met *urethra-bacteriën* vrijwel uitsluiten en de weinige kiemen, die in de urine mochten geraken, meestal spoedig als zoodanig herkennen door de eigenaardigheden dezer species. Toch kunnen zij de eerste dagen van het onderzoek last genoeg veroorzaken, gelijk zal blijken, en dit des te meer, wanneer het niet mogelijk is geweest te katheteriseeren. Mochten zij niettegenstaande deze voorzorg talrijk zijn, dan zou men moeten denken aan hun overgang van de urethra in de blaas, wat zeker niet speciaal bij febris typhoidea voorkomt, maar afhangt van een toevallige oorzaak als urethritis, strictura urethrae, sondeeren, meestal uit anamnese of status praesens op te maken. Ofschoon de mogelijkheid moet worden toegegeven, dat *b. coli commune*, hetwelk bij mannen nooit, bij vrouwen meermalen in de normale urethra is aangetroffen, in de blaas zou kunnen geraken b.v. tijdens een partus, en zich hier vermeerderen, zal dit in een bepaald geval van typhus zelden aanleiding tot moeielijkheden geven bij de beoordeeling van het bacteriologisch onderzoek.

Staphylococcus pyogenes is meermalen in de urethra gevonden en wanneer deze in groote hoeveelheid mocht voorkomen in de urine bij typhus, bestaat er geringe kans, dat infectie der blaas van de urethra uit heeft plaats gehad; daar wij echter weten, hoe dikwijls juist bij deze ziekte een secundaire staphylococcen-infectie van het geheele lichaam voorkomt, en deze coccen de nieren kunnen passeeren, zal de waarschijnlijkheid, dat het laatste geschied is, het grootst zijn. Hetzelfde geldt voor *streptococcus pyogenes*. Bovendien kunnen die bacteriën moeielijk zooals b. coli worden verwisseld met b. Eberth, welken wij uit een practisch oogpunt speciaal wenschen op te sporen.

Wanneer bij typhus cystitis bestaat, welke ziekte meest duidelijke klinische symptomen geeft, hebben wij hiermee uit bacteriologisch oogpunt ook rekening te houden, vooral als ze door b. coli onstaan is. In dat geval wordt het isoleeren van van b. typhi moeielijker. Hetzelfde geldt wanneer abscessen van de hoogere piswegen door b. coli voorkomen. De processen, door *b. Proteus* te weeg gebracht, zullen slechts bij oppervlakkig urine-onderzoek aanleiding tot verwarring kunnen stichten.

Verreweg de grootste moeielijkheden biedt ons echter de *coli-bacteriurie*, die zich dikwijls door geen bijzondere symptomen verraadt en althans weinig tijdens een febris typhoidea, omdat ook zij de teekenen eener algemeene intoxicatie kan geven. En hoewel in de litteratuur weinig gevallen van primaire bacteriurie zijn vermeld en ook op den secundairen vorm met b. coli eerst in de laatste jaren de aandacht is gevallen, moeten wij na de publicaties van Sanarelli (**63**) hiermee ernstig rekening houden. En dit geldt niet alleen van typhus. Volgens Lesage en Macaigne (**65**) kan b. coli zich ook bij andere vormen van enteritis in het darmkanaal sterk vermeerderen en virulent worden, terwijl Snoeck Henkemans (**66**) reeds bij een lichte experimenteele enteritis dien bacil in het bloed zag overgaan.

Dat hij dan dan ook in de blaas kan geraken en hier lang blijven, is wel waarschijnlijk na de waarnemingen van Péré (64) bij dysenterie, en is verder experimenteel bewezen door Krogius (20), die b. coli intraveneus bij konijnen inspoot en in de urine terugvond. Wat Sundberg (67) reeds in den proc. vermiformis van normale konijnen zag, n.l. dat darmbacteriën tusschen de epitheelcellen der mucosa indrongen, constateerde Oker-Blom (68) in andere deelen van den darm, als een ligatuur was aangelegd. Posner en Lewin (69) bonden bij konijnen het rectum en de urethra af, en zagen steeds b. coli in de urine verschijnen.

Wanneer men bij typhus in de urine dus bacillen aantreft, die morphologisch en in cultuur voor *b. Eberth* zouden kunnen worden gehouden, moet met alle hulpmiddelen de *diagnose* van verschillende kolonies worden gesteld, daar onlangs nog weder door Nicolle (70) is bekend gemaakt, hoe moeilijk het is in en buiten het lichaam b. typhi en b. coli te scheiden, waar deze naast elkaar voorkomen.

Zeker ligt het voor de hand, om door toevoeging van sommige stoffen aan de gelatine, zooals lakmoes en melksuiker, deze scheiding gemakkelijk te maken, maar aangezien dit vraagstuk, gelijk in het volgende hoofdstuk zal blijken, nog in een stadium van overgang en onzekerheid verkeert, meende ik thans mijn methode van onderzoek daardoor niet te moeten compliceeren.

Van Mei 1893 tot April 1895 werd door mij de urine bacteriologisch onderzocht van 27 patienten, bij sommige slechts éénmaal, bij andere meermalen gedurende of na de ziekte. Bij de meeste was vóór het eerste onderzoek de diagnose febris typhoidea klinisch gesteld op grond van de symptomen, die in elk geval zooveel mogelijk vermeld zullen worden. Bij eenige patienten bestond slechts een vermoeden op deze ziekte, maar werd de diagnose later gesteld, bijna zonder uitzondering met

groote zekerheid. Het is mij niet mogen gelukken, in één geval door het bacteriologisch onderzoek de diagnose te stellen op een moment, waar zij uit de klinische symptomen nog niet voldoende was op te maken.

Steeds werd het orificium urethrae en de omgeving zooveel mogelijk mechanisch gereinigd en met antiseptische vloeistoffen afgespoeld. De vrouwen werden gekatheteriseerd, de mannen slechts bij uitzondering. De eerste hoeveelheid der urine werd niet gebruikt, het overige gedeelte opgevangen in een steriel kolfje, met wattenprop afgesloten. Wanneer er eenigen tijd verliep, voordat van deze urine op voedingsbodems kon worden overgebracht, werd het kolfje afgekoeld en in ijs gezet, om de vermeerdering van bacteriën tegen te gaan.

Ongeveer 10 cM³. urine werd gebracht in een steriel buisje, met wattenprop voorzien, en gecentrifugeerd gedurende ongeveer 7 minuten met den centrifugator van Dr. Muencke. Voorzichtig werd circa 9 cM³. afgegoten, terwijl de rest met het eventueel aanwezig sediment in het onderste deel van het buisje bleef, dat bolvormig is en een betrekkelijk nauwe communicatie heeft met het overige. Deze vorm werd aanbevolen door Stenbeck (52) om de vloeistof en het bezinksel, na het centrifugeeren in den bol aanwezig, te verhinderen, zich bij het afgieten weer met de hoogere lagen te vermengen.

Een steriel penseel werd daarna gedrenkt met hetgeen onder in het buisje zich bevond en daarmee werd gestreken over de oppervlakte van groote agar-platen, daags te voren gegoten en door een verblijf van 24 uur in de stoof bij 37° gedroogd en gecontroleerd op reinheid. Na het uitstrijken der urine werden platen weder bij 37° geplaatst. Slechts een weinig van de urine in het bolletje werd daarvoor gebruikt; het grootste overgebleven gedeelte of een dergelijke hoeveelheid uit een nieuw buisje werd vermengd met pl. m. 10 cM³. voedingsgelatine.

Deze werd uitgegoten in een schaal van Petri, nadat vooraf nog een verdunning was gemaakt in een tweede gelatine-buisje waarvan eveneens een cultuurplaat werd aangelegd. In den zomer werden die bij kamertemperatuur geplaatst, anders in de stoof bij pl. m. 22° C. Zoodoende kon ik door de laatste methode de resultaten der agar-platen controleeren, welke het voordeel bieden, meestal binnen 24 uur duidelijke kolonies te bevatten, wanneer bacteriën in de urine voorkomen, maar het nadeel bezitten, dat de kolonies veel minder karakteristiek zijn dan op de gelatine-platen, waar zij soms eerst na dagen een een min of meer typisch aspect krijgen.

Van de platen werden verschillende kolonies afgestoken, microscopisch onderzocht en overgeënt in verschillende voedingsbodems, die met het oog op de differenticel-diagnose geschikt zijn. Daar, zooals uit mijne waarnemingen zal blijken, de platen in vele gevallen steriel bleven, was hierdoor het bewijs geleverd, dat toevallige verontreiniging bij die eenigszins gecompliceerde manier van werken kan worden vermeden. Verder zij nog opgemerkt, dat bij de eerste waarneming, waar het microscopisch urine-onderzoek reeds dadelijk een grooten rijkdom aan bacillen aantoonde, slechts enkele platina-lissen urine in gelatine werden uitgezaaid, hetgeen ook in enkele der volgende gevallen geschiedde. Waar de aanwezigheid van bacteriën niet is gebleken, was echter telkens gebruik gemaakt van een veel grootere hoeveelheid urine, die bovendien gecentrifugeerd was. Dat deze laatste handelwijze duidelijk een nadeeligen invloed heeft gehad op de levende bacteriën, kan ik niet aannemen, al bestaat tot deze vraag misschien eenige aanleiding na de publicatie van Wilckens (71) omtrent het centrifugeeren van melk. Ik meende in het gebruik van den centrifugator een voordeel te zien, om nl. de bacteriën, in 10 cM³. aanwezig grootendeels opeen te hoopen in 1 cM³., daar het verwerken

van een zoo groote hoeveelheid urine practische bezwaren had. Opzettelijke vergelijking leerde mij later, dat het verschil in het aantal kolonies uit 1 cM³. gecentrifugeerde en 1 cM³. niet aldus behandelde urine, zoo belangrijk niet was, als ik a priori had vermoed, maar toch in het eerste geval grooter was.

Van de opgevangen urine werd telkens de kleur, doorschijnendheid en reactie opgeteekend. Na filtratie werd op eiwit onderzocht door de salpeterzuur-proef volgens Heller met de modificatie van Hammarsten. Indien er aanleiding toe bestond, werd een druppel van de al of niet gecentrifugeerde urine microscopisch onderzocht, met het oog op bacteriën, cellen en cylinders.

Wanneer op de agar- of gelatine-platen een kolonie werd aangetroffen, welke met die van b. typhi of b. coli overeenkwam, dan werd hiervan overgeënt, 1°. in een zwak alcalische oplossing van 1% pepton en 1% NaCl. 2°. in een buisje van Einhorn, gevuld met zwak alcalische oplossing van 1% pepton, 1% glucose en 1% NaCl., 3°. in een buisje met gesteriliseerde melk, die neutraal of zwak zuur reageerde. Nadat de buisjes 12—24 uur bij een temperatuur van 37° C. hadden gestaan, werd van de pepton-cultuur *a.* een microscopisch droog-praeparaat gemaakt, gekleurd met verdunde oplossing van Ziehl; *b.* een hangende druppel onder het microscoop gebracht; *c.* door toevoeging van 1 cM³. eener 0,02% oplossing van kaliumnitriet en van 5 druppels zuiver, sterk zwavelzuur de indolreactie beproefd. Door het buisje van Einhorn werd nagegaan, of gasproductie had plaats gehad. Ik koos de zooeven genoemde samenstelling van den suikerhoudenden voedingsbodem in tegenstelling van Dunbar (72), die vleeschwater met NaCl. neemt, omdat in het laatste het suikergehalte zeer wisselend is. Na tweemaal 24 uur werd nagezien, of de gasvorming nog was voortgegaan en of de melk was beginnen te stollen. Indien

dit niet het geval was, werd op een agar-buisje een druppel melk uitgestreken en door een verblijf in de broedstoof bij 37° gecontroleerd, of de bacteriën daarin waren gegroeid of gestorven.

Op grond van de morphologische kenmerken der bacterie in het droogpraeparaat en den hangenden druppel, van hare beweeglijkheid, van het uiterlijk der pepton- en plaatcultures (ook bij zwakke vergrooting) en eindelijk op grond van de uitkomst, welke indol-reactie, gasvorming en melk-coagulatie opleverden, werd voorloopig vastgesteld, of de overgeënte kolonie afkomstig was van b. Eberth, b. coli, een verwanten vorm daarvan of in tegendeel van een bacterie, welke geheel van genoemde bacillen verschilt. Dit laatste was dikwijls het geval en een verwisseling was slechts mogelijk geweest op de platen, waar de kolonies pas waren opgekomen, terwijl na enkele dagen meest een meer of minder duidelijk onderscheid ontstond.

Door herhaalde overenting op verschillende voedingsbodems en onder allerlei omstandigheden, werden de geïsoleerde species nader bestudeerd, voornamelijk om te zien, of waargenomen afwijkingen constant of toevallig waren.

EERSTE WAARNEMING.

G. v. M. oud 25 j. Interne kliniek van Prof. Talma.
Zaal 16, krib 9.

Patiente gevoelt zich sedert 7 April 1893 ziek. Den 21en April wordt zij in het ziekenhuis opgenomen met algemeene symptomen eener acute infectieziekte. Den 26en April worden roseolae zichtbaar, terwijl geen miltzwelling is te constateeren; de temperatuur schommelt tusschen 39° en 39,7° C. Pulsus magnus, mollis, frequens (pl. m. 120). Respiratiefrequentie 30—38.

Den 28en April gaat de algemeene toestand achteruit, de roseolae verbleeken, de milt neemt iets toe in grootte.

29 April incontinentia alvi et urinae. Nieuwe roseolae komen te voorschijn, terwijl de oude weer duidelijk worden. Milttumor neemt toe.

4 Mei. De roseolae zijn voor het grootste deel verbleekt. De milt is nog grooter geworden, doch niet palpabel. Decubitus. Temperatuur 37,8—40,1—40,1°. Pulsus parvus, mollis, frequens (114—127).

13 Mei. Het sensorium blijft gestoord. Polsfrequentie hoog in verhouding tot de temperatuur. Dit blijft voortduren tot:

8 Juni. De algemeene toestand wordt veel beter. De temperatuur schommelt tusschen 36,2 en 38,5°, de polsfrequentie tusschen 110 en 120.

26 Juni. De algemeene toestand was steeds vooruitgaande (behalve een hooge polsfrequentie), totdat patiente onder plotselinge benauwdheid succombeert.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

A. 13 Mei '93. Urine, per katheter ontlast, ziet een weinig troebel, ook na filtratie, bevat zeer vele bacillen, soms tot draden vereenigd, die zich matig snel voortbewegen. Eenige platina-lissen worden in galatine gebracht.

15 Mei. Op de gelatine-plaat bevinden zich eenige kolonies, op die van b. typhi gelijkend. Overgezet in melk en bouillon (Einhorn's buisje.)

17 Mei. Melk gestold, in bouillon geen gas aanwezig.

B. 17 Mei. Nieuwe urine wordt behandeld zooals die van 13 Mei. Van het eerst geënte gelatine-buisje worden verdunningen gemaakt.

18 Mei. Reincultuur op gelatine-platen.

20 Mei. Meerdere kolonies overgezet in melk, in bouillon en op aardappelschijven.

23 Mei. Melk gestold. Geen gasontwikkeling. Op aardappelen een dikke bruine of grijze cultuur.

C. 27 Mei. Nieuwe urine van hetzelfde aspect wordt behandeld als die van 13 en 17 Mei.

Hetzelfde resultaat, behalve dat één kolonie in melk overgezet, deze nà 4 dagen nog niet heeft doen stollen. Door herhaald overzetten wordt een cultuur verkregen, die dit na 2 dagen doet.

D. 31 Mei. Nieuwe urine, zuur reageerend, bruinrood, sterk troebel, en na filtratie een spoor eiwit bevattend, wordt behandeld als de vorige.

6 Juni. Op plaat 1 ontelbare kleine, op plaat 2 en 3 goed uitgegroeide kolonies. Van 4 dezer, die onderling verschillen in vorm, ofschoon alle overeenkomend met die, welke men bij b. typhi en b. coli commune aantreft, wordt overgezet op schuin gestolde agar.

7 Juni. Dikke, volumineuze streep. Hiervan overgezet in melk, in zuur en in alcalisch vleeschwater (waaraan geen Na.Cl. en pepton is toegevoegd.) Van de melkbuisjes is na 3 dagen slechts één gestold. Na herhaald overzetten doen alle 4 cultures de melk in 2 dagen stollen. In de buisjes van Einhorn met alcalisch vleeschwater komt nooit eenige gasontwikkeling, wel in de andere na 1, 2 of 3 dagen.

13 Juni. Van de vier agar-cultures overgezet in bouillon, en na 24 uur de troebele cultuur in den hangenden druppel bekeken. Bacillen afzonderlijk, of tot draden verbonden, bewegen zich matig snel voort.

25 Oct. Van de agar-cultures wordt overgezet in een oplossing van 1% pepton, 1% Na. Cl. en 1% glucose, welke zich in buisjes van Einhorn bevinden. Hierin binnen 24 uur overvloedige gasontwikkeling.

Thans wordt overgezet in een oplossing van 1% pepton en 1% Na.Cl. Na 24 uur valt de indolreactie positief uit.

4 Mei 1894. Van deze cultures, voortgekweekt op agar (elke 3 maanden overgezet) wordt geënt op aardappelschijven. Er ontwikkelt zich bij 37° een dikke, bruin-gele streep, waarbuiten geen groei valt te constateeren.

19 Dec. 1894. Overgezet van een voortgekweekte culture in pepton- en suiker-pepton-oplossing, in melk.

Indolreactie positief, gasvorming, stolling.

E. 6 Juni 1893. Nieuwe urine is zuur, troebel, bevat na filtratie nagenoeg geen eiwit, hoewel in het geringe sediment eenige cylinders (leucocyten- en korrelige cylinders) benevens enkele epitheelcellen en leucocyten te zien zijn.

Verder vele bacillen, soms tot draden verbonden. Deze urine wordt behandeld als te voren.

8 Juni. De gelatine-platen geven hetzelfde aspect als vroeger.

Den 28sten Juni 1893 werd door mij de *obductie* verricht 42 uren post mortem. Uit het sectie-protocol neem ik het volgende over:

Decubitus in de regio sacralis.

Geringe perimalleolaire oedemen.

Buikholte bevat 40 cM³. transsudaat, rechter pleuraholte 100 cM³. transsudaat. Het hart is grooter dan de vuist, slap. De kleppen zijn normaal, de ostia verwijd. De linker ventrikel bevat stolsels, de hartspier is bleek, vertoont microscopisch eenige vettige degeneratie. De milt is lang 15, breed 10, dik 2,5–3 cM. en weegt 250 G. Een chocoladekleurige pulpa is gemakkelijk af te schrapen. De nieren zijn slap, bieden een bont aspect door afwisselende anaemische en roode vlekken. De schors is gezwollen, vertoont microscopisch troebele zwelling en vettige degeneratie.

Het darmslijmvlies is sterk rood, vertoont op verschillende plaatsen haemorrhagiën. In het colon, te beginnen circa 1½ M. boven de valvula Bauhini bevindt zich een reeks van ulcera, die de Peyersche plaques voor een deel verwoest hebben. Deze ulcera zijn scherp van rand, hebben een zwarten bodem, die meest in de tunica muscularis, soms in de subserosa ligt. Rondom de valvula Bauhini uitgebreide ulceratie. In coecum, proc. vermiformis en colon tot 5 cM. boven den anus kleine ulcera. Mesenteriaalklieren gezwollen; op doorsnee vloeit hieruit een weeke massa.

Blaasslijmvlies geïnjicieerd.

De anatomische diagnose in haar geheel luidde:

Typhus abdominalis.

Enteritis ulcerosa intestini ilei, coeci, crassi et proc. vermiformis. Gastritis — Splenitis acuta — Lymphadenitis acuta glandul. mesentericarum. — Decubitus regionis sacralis.

Nephritis parenchymatosa acuta levior — Cystitis catarrhalis. — Degeneratio parenchymatosa hepatis — Bronchitis acuta levior.

Dilatatio et degeneratio adiposa cordis. — Hydrops anasarka levis crurum — Ascites — Hydrothorax dexter — Oedema pulmonum.

Den dag voor de obductie, 27 Juni, 23 uren post mortem is door

een snede in de 9e intercostaalruimte de *milt* blootgelegd. Uit de pulpa wordt onder behoorlijke voorzorgen geënt in gelatine, waarvan 3 platen worden gegoten.

1 Juli. Deze vertoonen typische kolonies van b. typhi.

Het microscopische praeparaat vertoont bacillen, overeenkomende met den b. Eberth; in den hangenden druppel vindt men staafjes, die zich vrij snel voortbewegen. Geen melkstolling, indolvorming of gasproductie is te constateeren in de hiervoor geschikte voedingsbodems. Vergeleken met den bacil uit de urine gekweekt, is de groei iets langzamer in gelatine.

4 Mei 1894. Van de cultuur, die voortgekweekt is door elke 3 maanden over te zetten op nieuwe agar, wordt geënt op aardappelschijven. Na eenige dagen bestaat een grijze, smalle, circumscripte streep, waarbuiten geen groei plaats heeft.

19 Dec. 1894. Overgezet van een voortgekweekte agar-cultuur in pepton-, suiker-pepton-oplossing, in melk. Geen indolreactie, gasproductie of stolling.

TWEEDE WAARNEMING.

v. Z. oud 20 j. Stedelijk Ziekenhuis, Utrecht, Dr. Trouw. Zaal 17.

Patient wordt 31 Mei 1893 opgenomen met klachten over zware hoofdpijn en pijnlijke ledematen, nadat hij zich een week ziek had gevoeld, veel dorst had en constipatie.

De temperatuur is 38,8°.

3 Juni. Patient is apathisch. De temperatuur wisselde de vorige dagen tusschen 38,2 's morgens en 39° 's avonds. Plotselinge remissie tot 35,8° 's avonds.

4 Juni. Snelle stijging der temperatuur tot 38°; hierna langzame daling. Roseolae op den buik. Milttumor bij percussie duidelijk.

8 Juni. De temperatuur schommelt de laatste dagen tusschen 35 en 36,5°. Polsfrequentie 90. Tong droog, beslagen. Defaecatie traag.

9 Juni. De algemeene toestand gaat vooruit, de verschijnselen verminderen. Patient herstelt langzamerhand.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

A. 8 Juni. Patient loost urine, die geelbruin, troebel en zuur is, geen mucus, en een weinig eiwit bevat. Het sediment vertoont vele

leucocyten en enkele epitheelcellen, benevens bacillen en coccen. De urine wordt op dezelfde wijze als bij de eerste waarneming behandeld.

13 Juni. Op de platen 2 soorten kolonies, 1°. die sterk de gelatine doen vervloeien (coccen) 2°. die overeenkomen met b. typhi.

De eerste soort wordt niet nader bestudeerd, van de tweede worden kolonies overgezet in pepton-oplossing, in melk en in zuur vleeschwater.

15 Juni. Een microscopisch praeparaat vertoont weinig bacillen, die vrij groot zijn, doch overigens niet van b. typhi afwijken. In den hangenden druppel ziet men bacillen met vrij levendige beweging, soms tot draden vereenigd. Er is nagenoeg geen groei in het zure vleeschwater en de melk. Ook de agar-streep-cultures zijn uiterst dun en doorschijnend. Door herhaald overzetten worden deze echter iets krachtiger. Hiervan wordt overgebracht in een Einhorn's buisje met bouillon.

18 Juni. In de melkbuisjes is eenige groei geconstateerd door het aanleggen van plaat-cultures; stolling blijft uit. In het Einhorn's buisje eenige groei, maar geen gasproductie.

25 Oct. Van een herhaaldelijk overgezette agar-culture wordt geënt in suiker-pepton-, in pepton-oplossing en in melk. De bacillen groeien hierin matig; geen gasproductie, indolvorming of stolling heeft plaats.

4 Mei 1894. De agar-cultuur komt steeds meer overeen met andere cultures van den b. Eberth, hoewel de groei nog steeds gering is op alle voedingsbodems. Op een aardappelschijf wordt een streep geënt. Na eenige dagen is geen cultuur te zien, maar de bacillen hebben zich, blijkens het microsc. praep. over de geheele oppervlakte verspreid.

19 Dec. 1894. Overgezet van voortgekweekte cultures in pepton-, in suiker-pepton-oplossing en in melk. Geen indolproductie, gasvorming of stolling.

B. 17 Juni. Nieuwe urine, zuur, een weinig troebel met vlokjes, bevat na filtratie geen eiwit en is bijna helder. Het sediment vertoont cellen. Op dezelfde wijze wordt deze behandeld als te voren.

20 Juni. Op de gelatine-platen vindt men naast betrekkelijk weinig vervloeiende kolonies, vele andere, welke op die van b. typhi gelijken. Van de laatste soort overgezet.

24 Juni. Deze cultuur vertoont zeer langzamen groei, ontwikkelt zich zeer armoedig en komt geheel overeen met die, welke bij onderzoek A zijn gekweekt.

DERDE WAARNEMING.

G. W. oud 26 j. Interne kliniek van Prof. Talma. Zaal 5, krib 3.

Patient wordt 11 Sept. 1893 opgenomen, nadat hij zich de laatste 8 dagen ziek gevoeld heeft. Hij is debiel, apathisch. De buik is opgezet en vertoont roseolae. Sterke milttumor. Bronchitis. Ontlasting op erwtensoep gelijkend. Temperatuur 39,3—39,6°. Polsfrequentie 100—104. Urine bevat een spoor eiwit.

15 Sept. Bloeddiarrhee.

29 Sept. Nieuwe roseolae. Sterke milttumor. De rechter benedenkwab der long is gedempt; hier bij auscultatie rhonchi sibilantes.

15 Oct. Exantheem verdwenen. Temperatuur de laatste dagen normaal.

Patient herstelt langzaam.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

12 Oct. Pas geloosde urine, lichtgeel van kleur, helder, geen sediment gevend, zuur, zonder eiwit, wordt behandeld als in de beide vorige gevallen.

14 Oct. De gelatine-platen vertoonen, behoudens enkele vervloeiende, een groote hoeveelheid kolonies van hetzelfde aspect, als b. Eberth vormt. In het droogpraeparaat en den hangenden druppel volkomen overeenkomst met dezen bacil; de beweeglijkheid is vrij groot. Er wordt overgezet in oplossing van pepton, suiker-pepton en in melk. Geen indol- en gasvorming, geen stolling.

4 Mei '94. Van een agar-cultuur, door voortkweeking verkregen, worden aardappelschijven geënt en bij 37° bewaard. Na eenige dagen bevindt zich hierop een bruingele, circumscripte streep, waarbuiten geen onzichtbare groei.

19 Dec. Overgezet in pepton-, en suiker-pepton-oplossing en in melk. Geen indol- en gasproductie, geen stolling, bij vrij goeden groei.

VIERDE WAARNEMING.

J. A. V. B., oud 25 j. Privaatpatient.

Patient begon zich in het begin van September lusteloos te gevoelen en klaagde over hoofdpijn, dorst en slapeloosheid. Deze verschijnselen namen toe, terwijl diarrhee ontstond,

10 Sept. De lichte temperatuursverheffingen der vorige dagen worden sterker. Roseolae worden zichtbaar.

20 Sept. Temperatuur de vorige dagen 's morgens 37, 's avonds 38,5°, stijgt. De algemeene toestand gaat achteruit. Duidelijke milttumor. Eiwit in de urine.

28 Sept. 's Avonds temperatuur boven 40°. Delireeren. Polsfrequentie stijgt tot 140.

7 Oct. Temperatuur daalt. Bloeddiarrhee.

12 Oct. Herhaaldelijk urineeren, soms met pijn gepaard. De urine is zeer troebel, bevat veel cellen.

20 Oct. De algemeene toestand gaat vooruit. De urine wordt minder troebel, het sediment verdwijnt.

30 Oct. De patient herstelt zeer langzaam.

Klinische diagnose: febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

30 Oct. 1893. Versch geloosde urine, zuur, bevat na filtratie geen eiwit en is vrij sterk troebel. Het sediment bestaat uit leucocyten, enkele epitheelcellen en vrij veel bacillen, die zich voortbewegen. De urine wordt behandeld als in de vorige gevallen.

2 Nov. Op de platen schijnt uitsluitend één soort kolonies voor te komen en wel in groot aantal, geheel op die van b. typhi gelijkend. Hiervan overgezet in pepton-, suiker-pepton-oplossing en in melk. Geen indol- en gasvorming, geen stolling. In het gekleurde droogpraeparaat en in den hangenden druppel volkomen overeenkomst met b. Eberth.

4 Mei '94. Van een voortgekweekte agar-culture geënt op aardappelschijven. Na eenige dagen een duidelijke geel-bruine streep, waarbuiten geen bacillen groeien.

19 Dec. Overgezet in pepton-, suiker-pepton-oplossing en in melk. Geen indol- en gasproductie, geen stolling, bij krachtigen groei.

VIJFDE WAARNEMING.

A. oud 34 j. Interne kliniek van Prof. Talma.
Zaal 5, krib 2.

Patient is ziekenoppasser in een zaal, waar een patient met febris typhoidea verpleegd wordt. Hij klaagt sedert het begin van October '93 over algemeene ziektesymptomen.

19 Oct. Patient krijgt koude rillingen en kan zijn werk niet meer verrichten. De temperatuur is 39,7°.

26 Oct. De temperatuur schommelt tusschen 38° en 40°. De milt is vergroot.

31 Oct. Sensorium gestoord de vorige dagen. Darmbloeding.

2 Nov. Herhaaldelijk bloederige ontlasting. Incontinentia urinae et alvi.

5 Nov. Temperatuur 's morgens 37,6, 's avonds 40,2°. Polsfrequentie 130. Patient succombeert.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.
Om bijzondere reden geen obductie.

Urine-onderzoek.

31 Oct. '93. Versch geloosde urine, sterk zuur, vele uraten bevattend, vertoont na filtratie geen eiwit. In het sediment vindt men leucocyten en enkele epitheelcellen. De urine wordt behandeld als in de vorige gevallen.

3 Nov. Op de gelatine-platen bevinden zich kolonies van verschillend aspect, waaronder vervloeiende en chromogene. Enkele kolonies, die met het bloote oog en microscopisch eenigszins op die van b. typhi gelijken, worden overgezet op agar. Zij blijken echter spoedig van de laatste in sterke mate te verschillen, zoodat zij niet nader worden nagegaan, behalve één kolonie, waarvan de overeenkomst op agar de eerste dagen tamelijk groot is, zoodat zij met die van b. typhi kan worden verwisseld. Op gelatine-platen bestaat eveneens de eerste dagen zekere gelijkenis. Het microscopisch droogpraeparaat vertoont zeer dikke staafjes, tot draden vereenigd. De groei in pepton is slecht, er ontstaat geen diffuse troebelheid. In den hangenden druppel zijn de bacillen beweeglijk. In pepton-oplossing geen indol, in suiker-pepton-oplossing gasproductie, in melk geen stolling. De agar-streep-cultuur gaat na een paar weken sterk afwijken van b. typhi, ze is dik, volumineus, bruinachtig.

ZESDE WAARNEMING.

J. H. v. O. oud 19 j. Stedelijk Ziekenhuis, Dr. Muysken. Zaal 18.

Patient wordt 21 Oct. opgenomen met algemeene symptomen eener acute infectieziekte. Temperatuurverloop, milttumor, roseolae pleiten voor febris typhoidea. Na een tijdperk van voornitgang treedt reci-

dief op, gelijk temperatuur, nieuwe roseolae schijnen te bewijzen, terwijl de milt gezwollen blijft. In dit stadium wordt voor het eerst de urine onderzocht. Patient succombeert 20 Dec. 1893.

De *obductie* werd door mij verricht den 20en Dec. 1893. 9 uren post mortem. Uit het sectie-protocol neem ik het volgende over:

Colon opgezet. In rechter pleuraholte een weinig helder vocht. Linker hart bevat vloeibaar bloed, het rechter hart is slap. De hartspier is bleek en troebel. De ostia zijn verwijd. De milt is vergroot, de lengte is 17, de breedte 12, de dikte 5 cM. Het gewicht bedraagt 600 G. De pulpa is zeer week. De nieren zijn zeer groot, de schorssubstantie is breed, de teekening hiervan is onduidelijk. De acineuze leverteekening is verdwenen. Het maagslijmvlies is gezwollen en vertoont kleine bloeduitstortingen.

Het geheele darmslijmvlies is sterk geïnjicieerd. Sommige Peyersche plaques en solitaire follikels zijn sterk gezwollen, andere vertoonen ulceratie, terwijl sommige ulcera gereinigd zijn. De mesenteriaalklieren zijn gezwollen. Blaasslijmvlies vertoont roode vlekjes.

De anatomische diagnose in haar geheel luidde:

Typhus abdominalis.

Enteritis ulcerosa intestini ilei et crassi. — Gastro-enteritis catarrhalis acuta — Splenitis acuta — Lymphadenitis acuta glandularum mesentericarum — Degeneratio parenchymatosa cordis, hepatis et renum — Dilatatio cordis — Cystitis catarrhalis acuta.

Uit de *milt* wordt onder behoorlijke aseptische voorzorgen geënt in gelatine en hiervan worden 3 platen gegoten.

Hierop ontwikkelt zich een reincultuur van kolonies, die alle gelijken op die van b. typhi. Eveneens volkomen overeenkomst in het microscopisch droogpraeparaat. In den hangenden druppel ziet men bacillen, die zich vrij snel voortbewegen. In pepton-oplossing geen indolvorming, in suiker-pepton geen gasproductie, in melk geen stolling.

4 Mei 1894. Van deze cultures, voortgekweekt op agar, wordt geënt op aardappelschijven. Na eenige dagen heeft zich bij 37° een grijze, smalle, circumscripte streep ontwikkeld, waarbuiten geen groei plaats heeft.

19 Dec. 1894. Van een voortgekweekte agar-cultuur overgezet in pepton- en suiker-pepton-oplossing en in melk. Geen indolvorming, gasproductie of stolling.

Urine-onderzoek.

A. 7 Dec. 1893. Versch geloosde urine, donker van tint, helder, sterk zuur reageerend, bevat veel uraten, geen eiwit. Deze wordt behandeld zooals in de vorige gevallen.

9 Dec. De gelatine-platen zijn steriel gebleven.

B. 9 Dec. Opnieuw wordt pas geloosde urine genomen, geheel als de vorige, behoudens wat vlokjes mucus. Deze wordt gecentrifugeerd en van de onderste laag in het buisje wordt uitgezaaid in gelatine, die 3 platen levert.

14 Dec. De platen zijn steriel gebleven.

C. 20 Dec. De urine wordt uit de blaas genomen 9 uren post mortem en hiervan wordt een klein deel gemengd met gelatine. De platen hiervan vertoonen na eenige dagen geen kolonies, welke op die van b. Eberth gelijken.

ZEVENDE WAARNEMING.

J. B. oud. 6 j. Interne kliniek van Prof. Talma.
Zaal 16, krib 14.

Patient wordt opgenomen 17 Januari 1894, nadat hij acht dagen ziek was geweest en diarrhee had gehad. De milt is vergroot, er zijn roseolae. De longen klinken achter gedempt tympanitisch bij percussie, terwijl bij auscultatie rhonchi sibilantes zijn te hooren. De temperatuur is boven 39°.

23 Jan. Patient vertoonde de vorige dagen febris continua; de morgen- en avondtemperaturen worden lager. Overigens is de toestand dezelfde, de roseolae echter zijn verdwenen.

26 Jan. Temperatuur subnormaal. Patient herstelt.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

23 Jan. 1894. Versch geloosde urine, zuur reageerend, vrij donker van kleur, een weinig troebel, geeft na filtratie geen eiwitreactie. Den volgenden dag is er wat sediment, dat weinig epitheelcellen en leucocyten bevat. De urine wordt gecentrifugeerd en van de onderste laag in het buisje wordt een deel gebracht in gelatine.

26 Jan. Op de platen zijn slechts enkele kolonies opgekomen van verschillend aspect. Enkele, welke overeenkomst hebben met die van

b. typhi, worden afgestoken en op agar overgezet. Een van deze cultures, waarvan de groei langzaam is, gelijkt veel op die van b. Eberth, zoodat verwisseling mogelijk is. Hiervan wordt overgezet in pepton-, suiker-pepton-oplossing en in melk. Geen indolproductie, gasvorming of stolling. Het microscopisch droogpraeparaat vertoont zeer korte, dikke bacillen. In den hangenden druppel constateert men, dat deze zich nagenoeg niet voortbewegen.

De gelatine-platen, van deze reincultuur aangelegd, vertoonen na eenige dagen kleine, ronde kolonies, bij opvallend licht wit, bij doorvallend licht ondoorschijnend, die overeenkomst bezitten met diep gelegen kolonies van b. Eberth. Sommige, die meer oppervlakkig liggen, zijn wat uitgebreider en doorschijnender, dikwijls niervormig en bij zwakke vergrooting grauw van kleur. Geen kolonie vertoont echter den vorm van een blad of geeft microscopisch het beeld van den „montagne de glace". De gelatine wordt niet vervloeid. De agar-streep-culture wordt na een paar weken intensief wit en is glanzend, vochtig, soms vrij dik.

Bij voortgezet kweeken blijken deze eigenschappen constant. De groei is in en op verschillende voedingsbodems langzaam.

In pepton-oplossing verkrijgt men gewoonlijk na eenige dagen een vrij troebele cultuur. Het microscopisch droogpraeparaat vertoont hoopjes elliptische bacteriën, die soms als tetraden bijeenliggen of enkele naast elkaar, zoo, dat zij met de grootste afmeting naar elkander toegekeerd zijn.

Eenmaal werd een zwakke indolreactie waargenomen. Zeker is dit niet een variëteit van b. Eberth. Omtrent de diagnose wordt aan het slot van dit hoofdstuk gesproken.

ACHTSTE WAARNEMING.

N. H., oud 18 j. Interne kliniek van Prof. Pel.
Zaal H, No. 27.

Patiente is 11 Mei 1894 acuut ziek geworden met rillingen, in het Binnengasthuis. De temperatuurcurve, polscurve, milttumor, roseolae en algemeene zieketetoestand doen de diagnose stellen: febris typhoidea.

11 Juni. De temperatuur is 's morgens 36, 's avonds 40,3°.

Sedert dezen dag is de temperatuur dalende en patiente herstelt.

Urine-onderzoek.

A. 22 Mei 1894. Urine wordt onder behoorlijke voorzorgen per katheter opgevangen, in ijs pl. m. 5 uur bewaard en getransporteerd. Zij is bruin van kleur, helder, reageert zuur, bevat geen eiwit.

Ongeveer 10 cM³. worden gecentrifugeerd, waarna het buisje wordt uitgegoten tot op ½ cM³. Hierin wordt een steriel penseel gedompeld, dat op 2 agar-platen wordt uitgestreken. De rest wordt vermengd met gelatine, waarvan platen worden gegoten.

23 Mei. De agar-platen zijn steriel.

29 Mei. De gelatine-platen vertoonen slechts een enkele kolonie, die later blijkt bij 37° bijna niet te groeien.

B. 31 Mei. Nieuwe urine met dezelfde eigenschappen wordt op dezelfde wijze behandeld als bij onderzoek A. Echter wordt circa 1 cM³. in plaats van ½ cM³. gecentrifugeerde urine met gelatine vermengd.

1 Juni. De agar-platen zijn steriel.

3 Juni. Gelatineplaat 1 (onverdund) bevat eenige diepliggende kolonies, welke het aspect hebben van b. Eberth. Bovendien komen er eenige meer oppervlakkige kolonies voor, die een weinig geel zijn. Ofschoon de agar-streep-culture van deze laatsten gelijkt op die van b. typhi, wijkt deze in den hangenden druppel en het microscopisch droogpraeparaat te veel af, om dezen korten, bijna onbeweeglijken bacil hiermee te identificeeren. Er bestaat daarentegen groote overeenkomst met den bacil, bij de zevende waarneming geisoleerd.

7 Juni. Van de eerstgenoemde kolonies der gelatine-plaat is één overgezet geworden op agar, welke een culture levert, typisch voor den b. Eberth. Hiervan geënt in pepton-oplossing, waarin geen indolreactie volgt en waarvan gelatine-plaat-cultures worden aangelegd. Eveneens geënt in suikerpepton-oplossing, waarin geen gasproductie volgt. Het microscopisch droogpraeparaat vertoont dikke staafjes, die zich in den hangenden druppel matig snel voortbewegen. In melk treedt geen stolling op.

13 Juni. Opnieuw geënt in pepton- en suiker-pepton-oplossing. Zwakke indolreactie, maar geen gasproductie.

De plaat-cultures, 7 Juni aangelegd, vertoonen de verschillende soorten van kolonies, die voor b. typhi en b. coli karakteristiek zijn; de oppervlakkige hebben zich echter nergens tot groote bladen uitgebreid. Een dezer wordt afgestoken en overgezet op agar, in pepton-oplossing, welke een zeer zwakke indolreactie geeft, en in melk, die niet stolt.

15 Nov. 1894. Van deze agarculture wordt overgezet in pepton-, en suiker-pepton-oplossing en in melk. De indolreactie valt positief uit, de melk is na 3 dagen gestold, er is echter geen gasproductie. Door het aanleggen van gelatine-plaat-cultures wordt de reinheid der agar-culture gecontroleerd. De platen bevatten geen verontreiniging. Van een der kolonies wordt overgezet in pepton- en suiker-pepton-oplossing en in melk. Indolreactie zwak, vrij overvloedige gasproductie, stolling.

C. Nieuwe urine, met dezelfde eigenschappen als die van 22 Mei, wordt op dezelfde wijze behandeld.

20 Juni. Agar- en gelatine-platen zijn geheel steriel gebleven.

NEGENDE WAARNEMING.

M. S. oud 19 j. Interne kliniek van Prof. Pel. Zaal I, No. 46.

Patiente werd verpleegd in het Binnengasthuis, waar zij den 16en April 1894 de teekenen eener algemeene infectieziekte begon te vertoonen, die zeer langzaam verloopen is. In aanmerking genomen de temperatuurcurve, miltzwelling en roseolae, wordt de diagnose febris typhoidea gesteld.

22 Mei Patient is nog niet geheel afebriel, ofschoon de symptomen harer ziekte bijna zijn verdwenen. Patiente herstelt.

Urine-onderzoek.

22 Mei. Urine zuur, helder, lichtgeel, geen eiwit bevattend, is per katheter ontlast en wordt behandeld als die van de achtste waarneming.

23 Mei. Agar-platen steriel, behoudens één enkele kolonie.

26 Mei. De gelatine-platen vertoonen slechts enkele kolonies, die een vermoeden op b. typhi wettigen.

29 Mei. Al deze kolonies blijken geheel over een te komen met de bacterie bij de zevende waarneming geïsoleerd.

TIENDE WAARNEMING.

J. S. oud 12 j. Interne kliniek van Prof. Pel. Zaal I, No. 44.

Patiente is den 10en Mei 1894 opgenomen met de teekenen eener algemeene infectieziekte.

De diagnose is eenigen tijd twijfelachtig gebleven, maar wordt ten slotte door Prof. Pel gesteld op febris typhoidea.

Sedert 18 Mei is er apyrexie en patiente herstelt.

Urine-onderzoek.

22 Mei. Urine zeer zwak alcalisch, helder, zonder eiwit, is per katheter ontlast en wordt behandeld als die van de achtste waarneming.

23 Mei. De agar-platen zijn steriel gebleven.

26 Mei. De gelatine-platen eveneens.

ELFDE WAARNEMING.

T. L. oud 13 j. Interne kliniek van Prof. Pel. Zaal I, No. 41.

Patiente werd ongeveer 15 April 1894 ziek, met algemeene symptomen, die toenamen, zoodat zij 23 April in het Binnengasthuis werd opgenomen. Hier ontwikkelde zich volkomen het beeld van febris typhoidea. Sedert 14 Mei is er apyrexie en patiente herstelt.

Urine-onderzoek.

22 Mei. Urine zwak zuur, iets troebel, geen eiwit bevattend, is per katheter ontlast en wordt behandeld als in het achtste geval.

23 Mei. De agar-platen vertoonen langs de penseelstrepen een groot aantal grijze kolonies, voor een deel tot een dikke streep samengegroeid, doch op sommige plaatsen goed geisoleerd. Zij schijnen alle van dezelfde soort te zijn, niet sterk gegroeid, microscopisch doorschijnend. Van eenige wordt overgezet in pepton- en suiker-peptonoplossing en in melk.

24 Mei. Het droogpraeparaat vertoont bacillen, die geheel met b. typhi overeenkomen. In hangenden druppel ziet men staafjes, die zich snel voortbewegen. De indolreactie valt negatief uit. Gasproductie en melkstolling blijven uit evenals de volgende dagen.

25 Mei. De gelatine-platen, die den vorigen dag nog slechts zeer kleine kolonies vertoonden, zijn nu hiermee bezaaid; zij hebben geheel het aspect van die, welke b. typhi geeft. Ook de overige eigenschappen stemmen volmaakt overeen.

19 Dec. 1894. Van de op agar voortgekweekte cultures opnieuw overgezet in pepton- en suiker-pepton-oplossing en in melk. Geen indolreactie, geen gasvorming, geen stolling.

TWAALFDE WAARNEMING.

M. S. oud 18 j. Int. kliniek van Prof. Pel.
Zaal I, No. 39.

Patiente is 3 April 1894 opgenomen met teekenen eener acute infectieziekte, welke weldra duidelijk febris typhoidea bleek te zijn en normaal verliep. Sedert 25 April was patiente afebriel, totdat 20 Mei de temperatuur wederom stijgt en een recidief optreedt.

Patiente geneest.

Urine-onderzoek.

22 Mei. Urine zuur, helder, zonder eiwit, wordt per katheter ontlast en behandeld als die bij de achtste waarneming.

23 Mei. De agar-platen zijn steriel.

26 Mei. De gelatine-platen eveneens.

DERTIENDE WAARNEMING.

A. K. Int. kliniek van Prof. Pel.
Zaal I, No. 42.

Patiente werd in het Binnengasthuis verpleegd wegens parametritis. Sedert 26 Mei 1894 steeg de temperatuur dagelijks en wel met remissies, terwijl algemeene symptomen eener acute infecticziekte optraden.

31 Mei. Milttumor duidelijk te constateeren. Febris continua.

3 Juni. Patient is afebriel en herstelt.

De diagnose febris typhoidea werd met zekerheid gesteld.

Urine-onderzoek.

A. 31 Mei. Urine vrij zuur, donker, helder, zonder eiwit, is per katheter opgevangen en behandeld als die in de vorige waarnemingen.

3 Juni. Agar- en gelatine-platen bevatten slechts enkele kolonies, die blijken overeen te komen met de bacterie, geïsoleerd bij de zevende waarneming.

B. 15 Juni. Nieuwe urine, lichtgeel, zeer zwak alcalisch, helder, zonder eiwit, is per katheter ontlast en wordt behandeld als te voren.

18 Juni. Agar- en gelatine-platen zijn steriel gebleven.

VEERTIENDE WAARNEMING.

v. d. V. Int. kliniek van Prof Pel.
Zaal D, No. 48.

Patient heeft thuis eenigen tijd ziek gelegen, waarbij hij diarrhee had en wordt den 28en Mei 1894 opgenomen met hoofdpijn, milttumor en een temperatuur van 38,7°. De diagnose wordt gesteld: febris typhoidea.

Patient wordt weldra afebriel en herstelt.

Urine-onderzoek.

31 Mei. Urine licht van kleur, vrij helder, zuur, zonder eiwit, is per katheter ontlast en wordt behandeld als bij de vorige waarnemingen.

3 Juni. De agar- en gelatine-platen zijn steriel gebleven.

VIJFTIENDE WAARNEMING.

A. P. S. oud 24 j. Binnengasthuis, Afd. Dr. Crooekewit.
Zaal DE, No. 13.

Patiente is den 1en Augustus 1894 opgenomen met symptomen eener algemeene infectieziekte.

5 Aug. Milttumor en roseolae zijn te constateeren.

10 Aug. De laatste verdwijnen.

15 Aug. De temperatuur is dalende met remissies.

23 Aug. De temperatuur stijgt weer tot 38,8°. De milttumor bestaat nog.

3 Sept. Patiente is afebriel en herstelt.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

A. 6 Aug. Urine zuur, geelbruin, helder, zonder eiwit, is per katheter opgevangen en wordt behandeld als bij de vorige waarnemingen. De agar- en gelatine-platen blijven steriel.

B. 1 Sept. Nieuwe urine, gelijk aan de vorige, wordt op dezelfde wijze verkregen en behandeld. De platen blijven steriel.

ZESTIENDE WAARNEMING.

C. M. K., oud 31 j. Int. kliniek van Prof. Pel. Zaal C, No. 11.

Patient heeft zich vijf weken niet wel gevoeld en is daarom den 23en Juli 1894 opgenomen. Hij vertoont febris continua, milttumor en roseolae.

9 Aug. De temperatuur daalt: patient blijft hierna afebriel en herstelt.

Klinische diagnose: febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

A. 6 Aug. Urine helder, licht van kleur, zuur, zonder eiwit, is geloosd, nadat glans penis en orificium urethrae zoo goed mogelijk zijn gereinigd.

7 Aug. De agar-platen bevatten verscheidene kleine kolonies, die niet zoo doorschijnend zijn, als men bij b. typhi pleegt te vinden.

9 Aug. De gelatine-platen vertoonen talrijke kleine kolonies, waarvan een groot deel later blijkt de gelatine te peptoniseeren, terwijl een ander deel bij zwakke vergrooting dikke, zwarte, korrelige, niet vervloeiende kolonies zijn.

22 Aug. Van de agar- en gelatine-platen zijn twee species geïsoleerd, welke beide sterk van b. typhi afwijken. De *eerste* is een coccus, die op agar dikke, vuil-witte of oranjeachtige kolonies vormt, op de gelatine bruine, ondoorschijnende kolonies, welke na eenigen tijd een vervloeiingszone bezitten.

Over de diagnose hiervan wordt later gesproken.

De *tweede* is een fijne cocco-bacil, die in pepton-oplossing en op agar karakteristieke, doffe, grijze, schubben vormt.

B. 1 Sept. Nieuwe urine, geel, zuur, zonder eiwit, slechts een lichte troebelheid vertoonend, is per katheter ontlast en wordt behandeld als te voren.

De agar- en gelatine-platen blijven steriel.

ZEVENTIENDE WAARNEMING.

F. K. oud 19 j. Militair Hospitaal te Utrecht.

Patient is den 7en Aug. 1894 opgenomen met verschijnselen van

febris typhoidea in het eerste stadium; de temperatuur klom 's avonds tot 40,2°.

Patient heeft de volgende 14 dagen febris continua met avondtemperaturen van circa 40°, waarop den 24en Aug. grootere remissies intreden. Milttumor en roseolae zijn aanwezig.

Patient herstelt.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

28 Aug. Urine wordt door patient na reiniging van de glans penis geloosd in een steriel kolfje en spoedig hierna gecentrifugeerd en behandeld als in vorige gevallen. Ze is donker geel, vrij helder, zwak zuur, zonder eiwit.

29 Aug. De agar-platen vertoonen vele kolonies, die voor een deel eenige overeenkomst bezitten met b. typhi.

30 Aug. De gelatine-platen vertoonen eveneens meerdere soorten van kolonies. Op deze en de agar-platen worden hoofdzakelijk gevonden 3 species, welke overeenkomen met de bacterie in de zevende, en met de beide soorten, welke in de zestiende waarneming zijn geïsoleerd.

ACHTTIENDE WAARNEMING.

L. W. oud 20 j. Militair Hospitaal te Utrecht.

Patient wordt den 31en Juli 1894 opgenomen met hevige algemeene ziekteverschijnselen en een temperatuur van 40,2°.

De volgende drie weken heeft hij febris continua, milttumor, roseolae, bloederige ontlasting.

Sedert 19 Aug. is hij afebriel en herstelt.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

28 Aug. Urine, lichtgeel, zwak alcalisch, zonder eiwit, wordt door patient geloosd en behandeld als in het vorige geval. Ze is helder, maar spoedig vormt zich hierop een vettig, irisecrend vlies, dat microscopisch uit platen bestaat zonder karakteristieken vorm, die oplossen in aether.

29 Aug. De agar-platen vertoonen kolonies, welke eenige overeenkomst met die van b. typhi hebben.

30 Aug. De gelatine-platen vertoonen eveneens kolonies, waarvan een deel later oranje-bruinachtig wordt en de gelatine doet vervloeien, een ander deel wit blijft en dit niet doet. Beide species, die ook op de agar-platen voorkomen, zijn identisch met de bacteriën bij de zevende waarneming en bij de zestiende (sub 1) geïsoleerd.

NEGENTIENDE WAARNEMING.

W. v. O. oud 29 j. Int. kliniek van Prof. Talma. Zaal 6, krib 10.

Patient wordt 24 Aug. 1894 opgenomen met algemeene ziekteverschijnselen, vooral hoofdpijn. De temperatuur stijgt de volgende dagen tot een maximum van 39,3°. Bronchitis, milttumor en roseolae zijn duidelijk te constateeren.

29 Aug. De algemeene toestand verbetert vrij plotseling, patient is afebriel en geneest.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

30 Aug. Urine donker van kleur, zuur, helder, zonder eiwit, is per katheter ontlast en wordt behandeld als bij de vorige waarnemingen.

2 Sept. Agar- en gelatine-platen zijn steriel gebleven.

TWINTIGSTE WAARNEMING.

v. D. oud. 25 j. Int. kliniek van Prof. Stokvis. Zaal 8/9.

Patient is den 7en Aug. 1894 opgenomen met algemeene ziekteverschijnselen en een temperatuur van 39,5°. Hij had de volgende weken febris continua met avondtemperaturen van hoogstens 39,9°. Mede op grond van verdere symptomen wordt de diagnose febris typhoidea gesteld.

26 Aug. De remissies in de temperatuurcurve worden grooter, patient is sedert 1 Sept. afebriel en herstelt.

Urine-onderzoek.

1 Sept. Urine licht van kleur, helder, zwak alcalisch, zonder eiwit, wordt geloosd na zorgvuldige reiniging van de glans penis.

4 Sept. Agar- en gelatine-platen vertoonen slechts weinige kolonies, alle van dezelfde soort, die blijkt over een te komen met de bacterie, geïsoleerd bij de zevende waarneming.

EEN EN TWINTIGSTE WAARNEMING.

W. oud 20 j. Int. kliniek van Prof. Pel. Zaal C, No. 24.

Patient wordt 6 Sept. 1894 opgenomen met algemeene ziekteverschijnselen en een temperatuur van 38,4°. Er ontstaat febris continua met avondtemperaturen van ± 40°, terwijl milttumor en roseolae te constateeren zijn.

16 Sept. De temperatuur schommelt tusschen 37 en 39,8°. Patient herstelt.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

17 Sept. Urine donkelgeel, zuur, iets troebel, een weinig eiwit bevattend, geen sediment vormend, is per katheter ontlast en wordt behandeld als bij de vorige waarnemingen.

20 Sept. Agar- en gelatine-platen zijn steriel gebleven.

TWEE EN TWINTIGSTE WAARNEMING.

G. D. oud ± 50 j. Int. kliniek van Prof. Hertz. Zaal F, No. 56.

Patiente is den 2en Sept. 1894 ziek geworden en den 11en Sept. opgenomen met een temperatuur, die 's avonds tot 38,9° steeg.

13 Sept. Febris continua, milttumor en roseolae.

16 Sept. De temperatuur wisselt tusschen 38,8 en 39,9°.

Patient herstelt.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

17 Sept. Urine, bruin, zwak zuur, troebel als een bouillon-cultuur van bacteriën, een weinig eiwit bevattend, is per katheter ontlast. Deze wordt niet gecentrifugeerd, maar terstond met een penseel op

agar-platen uitgestreken, terwijl eenige druppels met gelatine worden vermengd, die in platen wordt uitgegoten.

18 Sept. De agar-platen vertoonen kolonies, welke veel op die van b. typhi gelijken.

19 Sept. De gelatine-platen vertoonen vele kolonies, alle geheel met die van b. typhi overeenkomend, ofschoon de oppervlakkig gelegene de volgende dagen weinig zich in de breedte uitbreiden.

Zoowel van deze, als van die op de agarplaten wordt overgezet in pepton- en suiker-pepton-oplossing en in melk. In den hangenden druppel ziet men staafjes, die zich matig snel voortbewegen. De indolreactie is zwak, er is geen gasproductie en de melk stolt na eenige dagen.

20 Oct. Door herhaalde overenting gelukt het gelatine-platen te verkrijgen, waarnaast kleine, ronde, ook uitgebreide, melkwitte, bladvormige kolonies zich bevinden.

DRIE EN TWINTIGSTE WAARNEMING.

M. B. oud 10 j. Int. kliniek van Prof. Hertz. Zaal G, No. 3.

Patiente is den 11en Sept. 1894 opgenomen met algemeene ziekteverschijnselen en een temperatuur van 39,3°. De volgende dagen is er febris continua met avondtemperaturen van ± 39,5°, milttumor en roseolae zijn te constateeren en verder alle symptomen van febris typhoidea, behalve dunne ontlasting.

Patiente herstelt.

Urine-onderzoek.

17 Sept. Urine bruin, helder, zuur, zonder eiwit, is per katheter ontlast, wordt gecentrifugeerd en behandeld als bij de vorige waarnemingen.

20 Sept. Agar- en gelatine-platen zijn steriel gebleven.

VIER EN TWINTIGSTE WAARNEMING.

H. v. S. oud 25 j. Int. kliniek van Prof. Pel. Zaal I, No. 36.

Patiente is opgenomen den 13en Sept. 1894 met algemeene ziekte-

verschijnselen en een temperatuur, die stijgt tot 39,3°. De volgende dagen bestaat febris continua, vertoonen zich roseolae en milttumor, zoodat de diagnose: febris typhoidea gesteld wordt.

Patient herstelt.

Urine-onderzoek.

17 Sept. Urine bruin, zuur, helder, duidelijk de eiwitreactie gevend, is per katheter ontlast en wordt behandeld als in het vorige geval.

20 Sept. De agar- en gelatine-platen zijn steriel gebleven.

VIJF EN TWINTIGSTE WAARNEMING.

M. P.

Int. kliniek van Prof. Pel.
Zaal I.

Patiente is opgenomen den 30en Aug. 1894 met algemeene ziekteverschijnselen en een temptratuur van 39,3°.

2 Sept. Febris continua, roseolae, milttumor.

11 Sept. De temperatuur daalt.

13 Sept. Opnieuw temperatuursverheffing.

16 Sept. De temperatuur schommelt tusschen 39,1 en 40,2°.

De roseolae zijn verdwenen, de milttumor is nog aanwezig.

Patiente herstelt.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

17 Sept. Urine bruin, helder, zuur, zonder eiwit, is per katheter ontlast en wordt behandeld als bij de vorige waarnemingen.

20 Sept. Agar- en gelatine-platen zijn steriel gebleven.

ZES EN TWINTIGSTE WAARNEMING.

S. S. oud 22 j.

Int. kliniek van Prof. Talma.
Zaal 16, krib 4.

10 Oct. 1894. Patiente gevoelt zich reeds ongeveer 8 weken ziek, had hoofdpijn, koorts, afwisselend diarrhee en constipatie en wordt

in debielen toestand opgenomen. Zij vertoont vele roseolae en sterken milttumor. De temperatuur stijgt tot 40,4°.

12 Oct. Febris continua. De rechterlong klinkt achter gedempt. Rhonchi zijn hier te hooren.

18 Oct. De temperatuur is de laatste dagen gedaald tot de norm. Algemeene toestand veel verbeterd.

30 Oct. De temperatuur stijgt weer vrij snel, patiente klaagt over pijn in het linkerbeen; het periost is hier gezwollen en bij druk zeer gevoelig.

9 Nov. Patiente heeft voortdurend febris continua behouden. Hierna slechts een enkelen dag lichte temperatuursverheffing. De polsfrequentie blijft echter nog relatief groot.

Patiente herstelt.

Urine-onderzoek.

A. 12 Oct. Urine zuur, helder, vrij licht van kleur, zonder eiwit, is per katheter ontlast en wordt behandeld als bij de vorige waarnemingen.

13 Oct. De agar-platen vertoonen eenige kolonies, die wat op b. typhi gelijken, maar de volgende dagen blijken overeen te komen met de bacterie, geïsoleerd bij de zevende waarneming.

17 Oct. De gelatine-platen blijken dezelfde kolonies te bevatten.

B. 18 Oct. Nieuwe urine met dezelfde eigenschappen wordt op dezelfde wijze opgevangen en behandeld.

21 Oct. De agar-platen vertoonen twee soorten van kolonies, evenals de gelatine-platen. Hoofdzakelijk komen voor die, welke ook bij het onderzoek A zijn aangetroffen, verder in klein aantal oranjeachtige kolonies, die de gelatine doen vervloeien en gevormd worden door de bacterie, geïsoleerd bij de zestiende waarneming.

ZEVEN EN TWINTIGSTE WAARNEMING.

H. F. L. K. oud 12 j. Privaatpatient.

Nadat patient zich ongeveer een week lusteloos heeft gevoeld en constipatie had, moet hij den 16en Maart 1895 het bed houden wegens koorts en pijn in het hypogastrium.

17 Maart. Na het gebruik van een purgans en defaecatie verdwijnt deze; de temperatuur stijgt echter tot 39° en de hoofdpijn neemt toe.

23 Maart. De laatste is hevig; patient delireert. De tong is

droog, beslagen, met rooden rand. Na het gebruik van calomel volgt defaecatie. De temperatuur schommelt tusschen 38,6 en 39,6°.

24 Maart. Patient hoest. Geringe milttumor. De longen zijn bij percussie en auscultatie nagenoeg normaal.

25 Maart. Algemeene toestand beter. Temperatuur boven de 39°.

28 Maart. Deze daalt langzaam met grootere morgenremissies. De toestand gaat vooruit. De miltzwelling is iets toegenomen.

4 April. De temperatuur is normaal geworden. Patient herstelt.

Klinische diagnose: Febris typhoidea.

Urine-onderzoek.

24 Maart. Terwijl de klinische symptomen nog geen recht geven de ziekte met zekerheid te herkennen, wordt urine per katheter ontlast. Deze is geelbruin, zuur, een weinig troebel, geeft geen sediment en bevat geen eiwit; ze wordt behandeld als bij de vorige waarnomingen.

25 Maart. Op de agarplaten geïsoleerde kolonies aanwezig, welke groote overeenkomst met die van b. Eberth hebben. Van enkele overgezet in pepton- en suiker-pepton-oplossing.

26 Maart. Het microscopisch droogpraeparaat vertoont bacillen, die geheel op b. typhi gelijken. In den hangenden druppel ziet men staafjes, die zich matig snel voortbewegen. De indolreactie valt positief uit. In de buisjes van Einhorn is gas aanwezig.

De platen, den 24en Maart gegoten (een buisje gelatine met 1 cM³. gecentrifugeerde urine gemengd en hiervan bovendien een verdunning), vertoonen vrij talrijke kolonies. Verreweg de meeste komen overeen met die van b. typhi of b. coli, enkele doen de gelatine vervloeien. Van de eerste soort wordt overgezet in pepton- en suiker-pepton-oplossing en in melk. Volkomen overeenkomst met de cultures van de agar-platen verkregen. Indolvorming, gasproductie en melkstolling.

Het resultaat van het bacteriologisch *urine-onderzoek* is geweest:

1°. dat in geval 2, 3, 4 en 11 een bacil is geïsoleerd, die in het microscopisch droog praeparaat en den hangenden druppel, door groei op verschillende voedingsbodems, door negatieve biologische eigenschappen, speciaal wat indolproductie, gasvorming en melkstolling betreft, *niet* van b. Eberth afwijkt;

2°. dat in geval 1, 8, 22 en 27 een bacil is geïsoleerd, welke morphologisch en in cultuur niet van b. Eberth afwijkt, maar wel door indolproductie, gasvorming en melkstolling, welke eigenschappen vooral bij voortkweeken duidelijk worden, behalve in geval 22, waar alleen de gasvorming steeds is uitgebleven;

3°. dat in geval 7, 8, 9, 13, 17, 18, 20 en 26 een cocco-bacil is geïsoleerd, die op de agar- en gelatine-platen de eerste dagen met de vorige gemakkelijk verward kan worden, maar morphologisch en in cultuur hiervan sterk afwijkt;

4°. dat in geval 16, 17, 18 en 26 een cocco-bacil is geïsoleerd, die eveneens, ofschoon reeds in mindere mate de eerste dagen deze overeenkomst vertoont op de agar- en gelatine-platen, doch later sterk afwijkt;

5°. dat in geval 5 een bacil is geïsoleerd, welke op de gelatine-platen en biologisch overeenkomst vertoonde met b. Eberth doch morphologisch en in oudere agar-streepculture hiervan verschilt.

Verder werd bij de *obductie* in geval 1 en 6 uit de *milt* telkens een bacil geïsoleerd, die in de bovengenoemde eigenschappen geheel met b. Eberth overeenstemt.

De cocco-bacil sub 3 werd soms op de platen in een vrij ruime, maar niet bijzonder groote hoeveelheid aangetroffen en dan juist in die gevallen, waar niet gekatheteriseerd was, terwijl anders slechts weinige kolonies aanwezig waren, behalve in geval 26. Het laatste mogelijk uitgezonderd, hebben we blijkbaar steeds met verontreiniging van de urethra-flora te doen.

De eigenschappen van de bacterie sub 3, zooals zij bij de zevende waarneming vermeld zijn, vergelijkende met die, welke in de litteratuur worden opgegeven voor de verschillende species, uit de urethra geïsoleerd, treft mij de overeenkomst met den *micrococcus albicans amplus* van Bumm, met den *diplococcus* onder 7 door Lustgarten en Mannaberg, onder 1 door Steinschneider beschreven, met den *micrococcus* N°. 3 van Petit en Wassermann en met den *staphyloccus ureae candidus* van Lundström. Ik zou hier te ver gaan met te betoogen, dat die alle hoogst waarschijnlijk identisch zijn. Omdat aan de meeste van hen het vermogen is toegekend, cystitis te veroorzaken, indien een hulpfactor aanwezig is, verdienen deze vormen onze aandacht.

De cocco-bacil sub 4. werd niet in groote hoeveelheid aangetroffen. Ik meen ook hierin weer een urethra-bacterie te zien, die de urine verontreinigde en houd hem waarschijnlijk voor identisch met den *diplococcus subflavus* van Bumm, ook door Lustgarten en Mannaberg en door Steinschneider in de urethra gevonden, en die volgens Roysing cystitis kan veroorzaken.

Den bacil sub 5. benevens andere bacteriën, een of meer malen in grootere of kleinere hoeveelheid op de platen gevonden, kan ik niet met bekende soorten identificeeren.

De bacil sub 2. genoemd, kwam in de urine telkens in groote hoeveelheid voor behalve in geval 8, waar de agar-platen geen enkele, de eerste gelatine-plaat slechts eenige kolonies bevatte, zoodat bij deze vrouw een toevallige verontreiniging der urine met dezen bacil, mogelijk uit de urethra afkomstig, niet geheel is buiten te sluiten. Locale etterige ontsteking van de organa uropoetica bestond zeker niet in deze 4 gevallen, evenmin een ander plaatselijk proces in het lichaam, waardoor de aanwezigheid dezer bacillen zou worden verklaard, maar wel een duidelijke febris typhoidea, waarbij in geval 1 blijkens de obductie zonder twijfel ulcera in den darm. Alle door mij waargenomen eigen-

schappen der laatste bacillen komen geheel overeen met die van het typische *bacterium coli commune* van Escherich, behoudens het gemis aan gasproductie in geval 22, wat echter niet tegen deze diagnose pleit zooals later zal blijken. We moeten hier dus aannemen een secundaire coli-bacteriurie bij typhus, gelijk die door Péré reeds was waargenomen.

De bacillen, sub 1. genoemd, kwamen steeds in groote hoeveelheid in de urine voor, en wel naar het scheen in reincultuur, zoodat de isoleering geen moeite opleverde. Door den bijzonder langzamen groei, die in geval 2 vooral in de eerste weken plaats had, was deze bacil moeilijk te bestudeeren uit een diagnostisch oogpunt.

Hunne eigenschappen, voorzoover zij boven vermeld zijn, komen overeen met die, welke voor den *b. Eberth* worden opgegeven en ook met die, welke gevonden zijn bij de bacillen, uit de twee milten van andere typhus-lijders gekweekt. Tot zekere hoogte schijnt het dan ook gerechtvaardigd te zeggen: de infectiekiem is in deze gevallen in de urine aangetoond. De vraag is echter, bieden de meest alle negatieve kenmerken, waardoor onze bacillen zich onderscheiden, voldoenden waarborg, dat wij toch niet met een variëteit van b. coli commune te doen hebben, vóór de ziekte reeds in het lichaam aanwezig. Indien slechts de waarschijnlijkheid hiervan mocht blijken, zou het positief resultaat, dat deze 4 gevallen opleverden, met veel minder recht kunnen worden aangevoerd als argument, om zulk een urine-onderzoek in een klinisch twijfelachtigen casus aan te bevelen als veilig diagnotisch hulpmiddel. Om deze quaestie te beoordeelen is het noodig na te gaan, waar en onder welke omstandigheden de bacil van Eberth en b. coli in het lichaam zijn gevonden, en welke waarde de criteria hebben, die men heeft aangenomen om deze twee voldoende te onderscheiden. Hierover zal het volgend hoofdstuk handelen.

Ten slotte zij nog opgemerkt, dat in de 4 gevallen, sub 1

genoemd, de urine de dagen, dat zij met positief resultaat onderzocht werd op bacillen, geen eiwit bevatte, behalve bij het onderzoek A van geval 2, verder dat bij de 4 waarnemingen sub 2, tweemaal een weinig albumen werd gevonden (1 en 22) en tweemaal niet (8 en 27). In de gevallen 3 en 4 was echter verscheidene dagen vóór het bacteriologisch onderzoek eiwit in de urine geconstateerd. Omgekeerd bevatte de urine in twee gevallen (21 en 24) wat eiwit, terwijl geen bacteriën werden gevonden.

Bij de waarnemingen sub 1. werd het eerste onderzoek driemaal in een laat stadium der ziekte verricht, éénmaal in de tweede week (2), en wat die sub 2 aangaat, éénmaal in een laat stadium (1), tweemaal in de tweede week (8 en 22) en éénmaal in de eerste week (27) der ziekte.

HOOFDSTUK III.

De diagnose van den typhusbacil.

In 1881 deelde Eberth (58) mede, dat hij in de coupes van milt en lymphekliereu bij 40 cadavers, waar de diagnose typhus abdominalis werd gesteld, 18 maal met behulp van anilinekleurstoffen staafjes had gevonden, die in groepen bijeen lagen. Koch (73), Meijer en Gaffky (57) verkregen een dergelijk resultaat en meenden dat hunne bacillen identisch waren met die van Eberth. In de milt van lijders, aan andere ziekten overleden, werden deze door hen nooit aangetroffen. Dat men daarentegen constant denzelfden bacil vindt in de milt van typhus-patienten, trachtte Gaffky het eerst aan te toonen door cultuurproeven. Hij verkreeg in 13 gevallen op de gelatineplaten dezelfde reincultuur van bacillen, die morphologisch overeenkwamen met die van Eberth. Gaffky meende, dat zijn bacil, die beweeglijk was, enkele karakteristieke eigenschappen vertoonde en niet met andere kon worden verwisseld. Vooral hechtte hij gewicht aan de culture op aardappelen. Entte hij n.l. schijven hiervan, dan zag hij de eerstvolgende dagen met het bloote oog niets dan eenige meerdere vochtigheid. Microscopisch bleek echter elk deeltje van de oppervlakte een massa bacillen te bevatten, zoodat deze met een bijna onzichtbaar vlies was bedekt. Deze eigenaardigheid heeft enkele jaren voor het specifieke kenmerk van den b. Eberth gegolden.

Kwam men dus spoedig tot eenstemmigheid omtrent het

constante voorkomen van den bacil in de milt van typhus-lijders, volgens de eischen van Koch was echter nog lang niet het stringent bewijs geleverd, dat hij als de *oorzaak* der *febris typhoidea* is te beschouwen. Opzettelijke infectie-proeven bij den mensch zijn hiervoor niet genomen, gelijk in eenige andere gevallen; men trachtte bij dieren met dezen bacil kunstmatig ileo-typhus te verkrijgen. Gaffky zelf was de eerste, die met reinculturen bij een groot aantal verschillende dieren experimenteerde, echter zonder positief resultaat.

Sedert hebben talrijke onderzoekers getracht bij dieren typhus abdominalis teweeg te brengen, de een met meer, de ander met minder succes, zoodat de uitkomsten van vele experimenten lijnrecht met elkaar in strijd schenen. Sanarelli (**63**) heeft ten slotte bewezen door zijn uitgebreide proeven, dat het mogelijk is met bacillen, uit de milt van typhus-patienten gekweekt, bij cavia's ziekteprocessen in het leven te roepen, welke de grootste overeenkomst vertoonen met de bij den mensch waargenomene, al moet worden toegegeven, dat het geprotaheerde verloop met de febris continua remittens niet is verkregen, maar de dieren òf zeer acuut te gronde gaan, òf na twee dagen vrij zeker de algemeene infectie te boven zijn, zoodat zij genezen. Wat de posttypheuse chronische etteringsprocessen betreft, hierin bestaat volmaakte overeenkomst tusschen mensch en dier. Sanarelli toonde tevens al de bronnen van fouten aan, welke vroegere onderzoekers tot andere conclusies hadden gebracht omtrent den aard der ziekte bij dieren, en bewees, dat èn de menschelijke èn de experimenteele typhus moet beschouwd worden als een algemeene infectie door een bacil, die zich in het geheele lichaam, en wel hoofdzakelijk in het lymphoid weefsel en op de sereuze vliezen vermenigvuldigt, terwijl de door hem geproduceerde vergiften primo een algemeene werking uitoefenen op het zenuwstelsel, secundo een locale electieve werking op

alle lymphoide weefsels en slijmvliezen. De meening, dat febris typhoidea meestal primair een meer of minder hevig infectieus proces in den darmwand zou zijn, vanwaar secundair de infectie en intoxicatie van het geheele lichaam zou uitgaan, is hierdoor twijfelachtig geworden. Ook wordt de vroegere tegenstrijdigheid minder duister, waarom onderzoekers nooit typhus konden veroorzaken bij overigens gevoelige dieren door het brengen van groote doses virulente cultures in het darmkanaal. Want het is zeer de vraag, of dit zelfs bij den mensch voor de vermenigvuldiging der bacillen wel een goed milieu is en de pathologische veranderingen der darmmucosa kunnen volkomen verklaard worden door den invloed van toxinen, die op een geheel andere plaats van het lichaam gevormd zijn en in het bloed circuleeren.

Blijkt het dus thans, een veertiental jaren nadat Eberth zijn bacil ontdekte in de milt van typhus-lijders, dat deze voldoet aan de drie eischen van Koch, om als oorzaak dezer ziekte te worden erkend, toch zijn eenige waarnemingen bekend geworden welke met de constante aanwezigheid in strijd schijnen of het uitsluitend voorkomen van dezen bacil bij febris typhoidea twijfelachtig maken.

Wanneer onderzoekers beweren in de milt geen bacillen aan te treffen, dan kan men zeggen, zij zijn aan de waarneming ontsnapt. Nicolle (70) deelt echter mee, dat hij bij een sectie, waar anatomisch typhus abdominalis met perforatie van den darm werd gediagnosticeerd, in de milt slechts een reincultuur van b. coli vond en geen b. Eberth kon aantoonen. De Haan (74) kweekte uit de milt van een typhus-patient b. Eberth naast b. coli. Babes (75) isoleerde uit de organen van 12 lijken met typhus abdominalis bacillen, die onderling niet identisch waren en meer of minder constante verschillen met b. typhi boden. Deze hebben voor een deel betrekking op de toch reeds zoo polymorphe kolonies der gelatine-platen en vertoonden boven-

dien neiging om te verdwijnen, zoodat men hoogstens van atypische cultures kan spreken. Voor een ander deel zijn er echter onder de exemplaren van Babes zonder twijfel eenige, die men voor b. coli kan houden.

Nu men evenwel weet, dat bij febris typhoidea secundair een sterke invasie van b. coli plaats heeft, en als men bedenkt, hoevele variëteiten van b. coli in ons darmkanaal reeds voorkomen, gelijk wij nog nader zullen zien, dan is de aanwezigheid van b. coli in de milt bij deze ziekte ongedwongen te verklaren. En tegenover de weinige gevallen waar b. Eberth in de milt niet werd gevonden, staan zoovele onderzoekingen met positief resultaat, o. a. waar tijdens het leven miltpunctie werd verricht en die bacil in reincultuur werd aangetroffen, dat aan den eersten eisch ruimschoots is voldaan.

Het tweede postulaat van Koch luidt: „dat de bacil bij geen andere ziekte als toevallige en niet pathogene parasiet voorkome." Het zou n.l. mogelijk kunnen zijn, dat de bacil, die men als uitsluitende oorzaak eener ziekte wil beschouwen, ook normaal of bij andere pathologische toestanden in het lichaam aanwezig was, onder invloed van het ziekte-proces virulent werd, en zich in het lichaam ging vermeerderen, zonder in aetiologisch verband te staan met deze ziekte. Inderdaad zijn hiervan voorbeelden bekend. De vraag moet ten opzichte van b. Eberth zoo gesteld worden: zijn behalve bij patienten, waar duidelijk typhus abdominalis bestond, wel eens bacillen gevonden, welke met dien van Eberth overeenkomen, zonder dat zij virulent behoeven te zijn. Werkelijk komen èn in het normale lichaam èn bij verschillende pathologische processen (ook in de milt) èn in onze naaste omgeving, zonder dat sprake is van een typhusepidemie, bacillen voor, waarvan het zeer wel mogelijk is, dat zij identisch zijn met b. Eberth en de pathogene eigenschappen van dezen kunnen aannemen onder zekere omstandigheden. Mal-

voz (76) vond bij cadavers van patienten, die niet aan febris typhoidea waren gestorven, bacillen, waaraan hij alle eigenschappen van b. Eberth zegt te moeten toeschrijven. Babes (75) kweekte uit de organen van een dysenterie-lijk, van een muis en uit water bacillen met dezelfde morphologische en biologische kenmerken, als b. Eberth vertoont. Zoodanige bacillen zouden dus secundair, misschien zelfs onder invloed der febris typhoidea, in de milt kunnen zijn geraakt en door Eberth en Gaffky ten onrechte voor de ziekteoorzaak zijn gehouden, indien niet Sanarelli de aetiologische beteekenis van de bacillen der milt, welke met die van deze beide onderzoekers overeenkomen, boven allen twijfel had verheven.

Hiermee is echter de vraag niet opgelost: vormt b. Eberth een *afzonderlijke species* met scherp omschreven, weinig veranderlijke eigenschappen, zooals b.v. b. anthracis, behoudens verschil in virulentie? Zooals gezegd is, werden zeer naverwante vormen gevonden en het lag voor de hand te beproeven, om b. coli uit den darm onder bijzondere omstandigheden specifiek pathogene en biologische eigenschappen van b. typhi te doen aannemen. In hoeverre de zelfstandigheid van b. Eberth moet worden gehandhaafd, zal later nog nader worden behandeld. Mocht evenwel blijken, dat deze gering is en de typhus-bacil hoogstens als een variëteit is te beschouwen van in ons lichaam normaal voorkomende saprophyten, dan zou hierin niets exceptioneels zijn gelegen, daar wij weten, dat streptococcus en staphylococcus pyogenes en de pneumococcus zoowel onschuldige parasieten in ons lichaam kunnen zijn, als ook onder bijzondere, ons nog vrij duistere omstandigheden, pathogeen kunnen worden en de meest uiteenloopende pathologische processen veroorzaken. Evenwel zou de oplossing van de quaestie in dezen zin van groote practische beteekenis zijn voor de diagnostiek en daarom verdient zij de volle aandacht. Blijkt

het, dat onschadelijke typhiforme bacillen gemakkelijk in b. Eberth met al zijne pathogene eigenschappen overgaan, dan kan men verwachten, dat deze ook geen groote stabiliteit zal bezitten. De differentiëele kenmerken, die men tot nu toe meende te moeten aannemen, worden dan van nog geringer beteekenis, tenzij mocht blijken, dat de wijziging van eenige zeer uiteenloopende, biologische eigenschappen volkomen coïncideert met het verkrijgen van een specifiek vermogen. Het laatste aan te toonen, zou zeker het beste middel zijn, om de diagnose van b. Eberth te stellen, maar gelijk wij zullen zien, gaat dit nog met groote moeilijkheden gepaard. Worden dan in het lichaam van een patient of in een cadaver bacillen gevonden, die de beweerde morphologische en biologische eigenschappen van den typhus-bacil bezitten, zoo zal men aan hen hoegenaamd geen pathogene beteekenis mogen toekennen, gelijk men gewoon is te doen aan tuberkelbacillen, die in sputa of in urine worden gevonden. Zij zouden dan immers colibacillen kunnen zijn, die onder invloed eener ziekte het vermogen hadden verkregen, zich in het lichaam te verspreiden. Het zoeken naar b. Eberth in een ziektegeval, waar de diagnose febris typhoidea niet gesteld kan worden, zou dan uit een klinisch oogpunt onvruchtbaar zijn.

De gemakkelijk waarneembare eigenschappen, welke b. Eberth vertoont morphologisch, ten opzichte van anilinekleurstoffen en in de cultuur op en in onze meest gebruikte voedingsbodems, zijn zoo dikwijls beschreven, dat een opsomming hier overbodig is. Alleen moge herinnerd worden, hoe weinig scherp deze zijn te omschrijven, daar zij binnen zekere grenzen aan groote variabiliteit onderhevig zijn. Al deze, om zoo te zeggen, grovere kenmerken heeft b. Eberth echter gemeen met tal van andere bacillen en het zoeken naar constante differentiëel-dia-

gnostica tusschen hen, heeft teweeg gebracht, dat men aan elk hunner fijnere morphologische, biologische en bijzondere pathogene eigenschappen heeft toegeschreven, welke voor één of meerdere verwante vormen karakteristiek zouden zijn en dus voor de vraag der specificiteit van groote waarde. Alvorens tot de behandeling hiervan over te gaan, is het echter van belang de voornaamste bacteriën te kennen, waarmee b. Eberth verwant is, van welke hij zou kunnen afstammen of waarmee hij zelfs zou kunnen worden geidentificeerd. In de eerste plaats komen die in aanmerking, welke, 't zij normaal, 't zij pathologisch in het menschelijk lichaam worden aangetroffen.

In 1885 deelde Escherich (77, 78) mee, dat hij in de faeces van neonati, die eenige dagen met moedermelk waren gezoogd, hoofdzakelijk twee species had aangetroffen, die evenwel groote overeenkomst vertoonden. De eene, een langer, dikker staafje, kwam voor bijna uitsluitend in het colon en werd door hem *bacterium coli commune* genoemd, de andere, een kortere, dunnere bacil, voornamelijk in het bovenste deel van het jejunum en kreeg den naam van *bacillus lactis aërogenes*. Het was voornamelijk op grond van den vorm, dat Escherich beide bacillen meende te moeten onderscheiden, ofschoon hij zag, dat de groei in gelatine en op aardappelen bijna gelijk was, zij dezelfde pathogene werking hadden, zij beide druivensuiker deden gisten met gasontwikkeling, terwijl zij melk deden zuur worden en stollen. Hij vond echter, dat deze laatste eigenschappen bij b. lactis sterker uitkwamen en meende, dat lactose bij afwezigheid van zuurstof slechts door b. lactis, niet door b. coli werd omgezet. Aan den laatsten bacil schrijft hij verder een zwakke eigenbeweging toe, aan den eersten niet. Escherich verklaart uit zijne waarneming, volgens welke b. lactis bij afwezigheid van zuurstof lactose omzet, het feit, dat deze bacil juist in het jejunum voorkomt, terwijl hij in het onderste gedeelte van den

darm, waar de melksuiker is verdwenen, bijna niet meer wordt aangetroffen; daarentegen zou b. coli hier een goeden voedingsbodem vinden. Evenwel heeft Baginsky (79) kort daarna aangetoond, dat b. coli hetzelfde kan doen, waarmee de voornaamste reden, om twee species te onderscheiden, vervalt. Na de laatste onderzoekingen van Kayser (80) over melkzuurfermenten bestaat er m. i. geen twijfel meer, dat zulk een scheiding geheel kunstmatig zou zijn en naar analogie hiervan kan men zich zeer goed voorstellen, dat de coli-culture van Escherich een biologisch-chemische eigenschap miste, die de culture van Baginsky wel bezat. Dit punt wordt later bij de differentiëel-diagnose van b. Eberth en b. coli verder behandeld evenals het verschil in motiliteit en vermogen om gas te produceeren. Wat ten slotte het onderscheid in vorm en lengte aangaat, het is zeer wel mogelijk, dat dit tot stand komt door de verschillende levensomstandigheden en b. lactis in een lager gelegen darmstuk b. coli wordt, daar het polymorphe karakter van beide bacteriën voldoende bekend is.

Opvallend is zeker, dat terwijl b. coli in de litteratuur zulk een groote rol is gaan spelen, over b. lactis bijna niet meer wordt gesproken, behalve door Denys en zijn leerlingen. Op de identiteit van beide bacillen komen wij nog terug, wanneer over hunne overeenkomst met een bacterie wordt gesproken, die voor cystitis van groote aetiologische beteekenis is.

Ofschoon Escherich reeds het pathogene vermogen kende, dat b. coli bezit tegenover cavia's en konijnen, vermoedde hij niet, dat de onschuldige darmbewoner zulk een rol speelt in pathologische processen bij den mensch. Door verschillende onderzoekers toch is deze bacil bij tal van katarrhale, sereuse, fibrineuse, etterige ontstekingsprocessen in bijna alle organen aangetroffen, terwijl experimenteel dezelfde aandoeningen bij dieren kunnen worden teweeg gebracht. Zelfs kan bij den

mensch ook, hoewel zelden, de coli-septichaemie ontstaan, die bij dieren na intraveneuze injectie van deze bacillen wordt waargenomen.

Toen men de biologische eigenschappen van b. coli nader bestudeerde, vond men, dat in denzelfden darm bacillen voorkwamen, die afweken van het als normaal aangenomen type, welks hoofdkenmerken zouden wezen: geringe eigenbeweging, vermogen om uit suiker gas te vormen, om melk te doen stollen en indol te produceeren. Vormen, die één, twee of drie dezer eigenschappen misten, hebben sommigen, b. v. Germano en Maurea (81) als afzonderlijke species beschouwd, anderen b. v. Gilbert en Lion (82, 83), Achard en Renault (84) als variëteiten, onder den naam van para-colibacillen beschreven. Noch voor het een, noch voor het andere bestaat m. i. goede grond, gelijk uit de later te vermelden waarnemingen van anderen en mijzelf zal blijken.

Toen in 1883 getracht werd, meer licht te verspreiden omtrent de aetiologie van cholera asiatica, had Emmerich (85) in de faeces van lijders aan deze ziekte een bacil gevonden, die voor dieren pathogeen bleek te zijn en dien hij *bacillus neapolitanus* noemde. Weisser (86) toonde echter aan, dat deze geheel overeenkwam met b. coli, gelijk hij dit deed voor den z. g. *faeces-bacillus* of *b. cavicida* van Brieger (87), zoodat deze twee species uit het bacteriologisch systeem zijn geschrapt. Hiertoe is men in Duitschland nog niet overgegaan ten opzichte van *bacillus enteritidis* van Gärtner *), welke, naar de beschrijving te oordeelen, m. i. slechts door een bijzondere virulentie uitmunt.

Passet (88) beschrijft onder den naam *bacillus foetidus* een staafje, dat hij in een absces bij den anus vond. Karlinski (89)

*) Correspondenzblätter des allgem. ärtzlichen Vereins von Thüringen, 1888.

trof dezen bacil 17 maal aan bij menschen en dieren en wel steeds in de buurt van het spijsverteringskanaal. In alle eigenschappen, ook de pathogene, zou deze bacil met b. coli overeenkomen; alleen op grond van het uitblijven der gasproductie in glucose-pepton-oplossing en wegens den sterken foetor der pepton-cultures, kreeg ook deze bacil een eigen naam. PASSET zelf erkent, dat de sterke foetor soms ontbreekt, wij weten thans, dat in onzen darm colibacillen leven, die geen gas produceeren; na het vergelijkend onderzoek van VENDRICKX (90) is er geen reden deze species te handhaven.

In 1887 deelde CLADO (18) mede, dat hij uit pathologische urine o. a. een bacil had geïsoleerd, dien hij nauwkeurig beschrijft en inspoot bij dieren, om de pathogene werking na te gaan. Hij sprak van „*bactérie septique de la vessie.*" Kort hierna meldde HALLÉ (91), dat hij in de urine van een cystitislijder een organisme had ontdekt, dat hij bij de sectie in de nierbekkens, nierabscessen, de miltpulpa en het bloed terug vond. Met ALBARRAN (19) onderzocht hij daarop de urine van 50 patienten met lijden der piswegen en vond 47 maal hetzelfde staafje. Zij noemden dit „*bactérie pyogène*", wegens de ettering, welke zij in weefsels na injectie verkregen. Bij het onderzoek naar de aetiologie van cystitis is deze bacil verder in een groot aantal gevallen geïsoleerd. ACHARD en RENAULT (21) en later KROGIUS (20) hebben gemeend hem voor identisch te moeten houden met b. coli, de laatste onderzoeker op grond van het dierexperiment. MORELLE (23) evenwel meende, dat deze bacil dien hij 13 maal uit cystitis-urine isoleerde, afwijkt van b. coli en overeenkomt met b. lactis. Hij had n.l. uit de faeces van een kind aan de borst een bacil gekweekt, dien hij voor b. lactis houdt — waarom vermeldt hij niet nader — en gebruikte aan den anderen kant een b. coli, over welks herkomst hij niet nader bericht. Nu vond hij in de kolonies op de gelatine-platen, van deze

twee cultures afkomstig, kleine verschillen, zooals in den vorm, de terugkaatsing van het licht, de vochtigheid en nuance. Maar verder constateerde hij een onderscheid in pathogene werking, waaraan hij meer gewicht hecht, n.l. dat b. lactis evenals de bacil, dien hij uit de urine geïsoleerd had, bij konijnen in de buikholte gespoten, peritonitis teweeg bracht, wat volgens LARUELLE (92) b. coli niet doet, tenzij men een prikkelende stof als gal tegelijk injiciëert. KROGIUS (20) weerlegt m. i. deze argumenten te recht en deelt mee, dat de bacillen, door hem bij cystitis geïsoleerd, dezelfde eigenschappen vertoonden als MORELLE juist bij b. coli op de gelatineplaten ziet. Verder gelukte het hem somtijds bij konijnen een peritonitis teweeg te brengen met deze cultures en bij cavia's verkreeg hij door intraperitoneale injectie met zijn urine-bacil precies dezelfde peritonitis als met b. coli, uit den darm gekweekt. Bovendien bewogen de bacillen van MORELLE zich voort en ten slotte moet ik opmerken, dat de wijze, waarop deze zijn controle-cultuur van b. lactis geïsoleerd heeft, er meer voor pleit, dat hij b. coli heeft gekweekt dan een b. lactis in de beteekenis van ESCHERICH.

FRIEDLÄNDER (93, 94) vond in het jaar 1882 in de long bij pneumonie een korten bacil, oorspronkelijk voor een coccus gehouden, die sedert hem als de „*pneumobacillus*" is bekend gebleven, ofschoon de specifieke beteekenis voor deze ziekte weldra in twijfel werd getrokken en deze bacil overal in en nabij de luchtwegen wordt aangetroffen. De beschrijving der morphologische en cultuur-kenmerken stemt zoo merkwaardig overeen met die, welke van b. coli en zijn verwanten wordt gegeven, dat DENYS en MARTIN (95) het de moeite waard achtten vier cultures van FRIEDLÄNDER's bacil van verschillende herkomst te vergelijken met hun b. lactis aërogenes. De voornaamste

kenmerken, waardoor de eerste zich heet te onderscheiden van b. coli is de onbeweeglijkheid en het bezit van een kapsel, mits de bacil in het lichaam gegroeid was.

C. Fraenkel (96) zegt echter, dat het zelfs met bijzondere middelen niet altijd gelukt, deze bij den pneumobacil aan te toonen. Denys en Martin zwijgen over deze kapsel, beschouwen de mobiliteit als een diagnosticum van geen beteekenis, daar zij bij eenzelfde cultuur die nu eens wel, dan eens niet aantroffen, en zien in de cultures op verschillende voedingsbodems en in de pathogene eigenschappen geen essentiëel verschil met b. lactis, zoodat zij tot de identiteit concludeeren. Evenals in een dissertatie van Ury (97) wordt evenwel in een algemeen overzicht over het voorkomen en de pathogeniteit van den pneumobacil bij den mensch, thans weer zijne zelfstandigheid door Etienne (28) verdedigd. De laatste onderzoeker verwijt aan Denys en Martin, dat zij van de kapsel geen notitie nemen. Merkwaardig is het verder te lezen, hoe de bacil van Friedländer volgens Fransche onderzoekers alle mogelijke etterige ontstekingen veroorzaakt in de nabijheid van neus-, mond-, en keelholte, etterige en sereuze ontsteking van de verschillende weivliezen, broncho-pneumonie, pyelo-nephritis, phlegmonen en eindelijk pyaemie en septichaemie met endocarditis. Men ziet, juist hetzelfde, wat aan b. coli wordt ten laste gelegd; de kapsel is echter een struikelblok voor velen, om tot de identiteit te besluiten.

Weichselbaum (98) vond in 29 gevallen van endocarditis ulcerosa en verrucosa tweemaal een bacil, dien hij *„bacillus endocarditidis griseus"* noemt, en éénmaal een organisme, waaraan hij den naam *„bacillus endocarditidis capsulatus"* gaf. Over beide wordt in de litteratuur verder weinig meer gesproken en meestal worden bij deze ziekte etter-coccen gevonden, zoodat men niet dagelijks versche cultures kan verkrijgen, om met de oorspron-

kelijke van WEICHSELBAUM te vergelijken. Leest men echter zijne beschrijving, dan verkrijgt men den indruk in het eerste geval stellig met b. coli of een na verwanten vorm te doen te hebben; evenwel zouden bacillen uit jonge cultures zich volgens GRAM kleuren, ofschoon in de coupes van het endocard, waar het ziekteproces zetelt, sommige ontkleurd worden. Wat b. endocarditis capsulatus betreft, welke volgens WEICHSELBAUM morphologisch geheel aan den bacil van FRIEDLÄNDER herinnert, deze zou in de cultures hiervan een weinig afwijken. Wegens het voorkomen van een kapsel om vele bacillen in de coupes van een thrombus in het hartoor, maakt hij hiervan een afzonderlijke species, hoewel de kapsel ontbrak in de infarcten van milt en nieren. Wanneer men nu bedenkt, dat NETTER en MARTHA (**99**), THIROLOIX *) en MACAIGNE (**101**) b. coli als oorzaak van endocarditis hebben gevonden, dat GILBERT (**83**) erkent, dat *b. endocarditidis* van GILBERT en LION niets anders is dan een *„para-colibacillus"*, die afwijkt door immobiliteit, groote virulentie en vermogen, om meningitis te veroorzaken, dan moet het voorkomen van een kapsel bij WEICHSELBAUM's bacillen een gewichtig differentiëel kenmerk zijn, om deze als afzonderlijke species te blijven beschouwen.

NICOLAIER (**29**) vond bij etterige nephritis onlangs een *„kapselbacillus"*, dien hij als een nieuwe species beschouwt, ofschoon in de meeste opzichten volmaakte overeenkomst met b. coli bestaat. Tegenover KROGIUS (**102**), die zijn opvatting bestrijdt, voert NICOLAIER aan, dat de bacil dikker is dan die, welke van b. typhi en b. coli worden afgebeeld, dat hij, hoewel niet constant, een kapsel vormt, dat hij gelatine- en agar-cultures geeft, die zoo vloeibaar zijn, dat zij naar beneden zakken en eindelijk bovenal, dat muizen aan septichaemie te gronde gaan met locale haarden in de nieren, terwijl konijnen en cavia's op

*) Geciteerd door WURTZ (100), blz. 161.

dezelfde wijze subcutaan geënt, in het leven bleven en konijnen, zelfs intraveneus geïnfecteerd, niet stierven. Zeker moet worden toegegeven, dat deze laatste uitkomsten verschillen van hetgeen men bij een virulente coli-cultuur gewoon is te zien, maar de eigenaardige dunvloeibaarheid van cultures is ook door Denys en Martin (**95**) waargenomen bij een hunner pneumobacillen en werd te voren reeds door Laruelle beschreven. Wat eindelijk het voorkomen van een kapsel betreft, Krogius (**102**) heeft deze ook wel gezien om colibacillen uit cystitis-urine gekweekt. De laatste infecteerde ook muizen met een b. coli uit den darm geïsoleerd, en zag in de organen om de bacillen ook duidelijke kapsels. De Stoecklin (**103**) zag ze eveneens, en Bunge (**104**) heeft bij verschillende ciliëndragende bacteriën o.a. bij b. coli en b. typhi duidelijk en constant kapsels kunnen aantoonen, wanneer hij cultures nam van bepaalden ouderdom en de bacillen volgens een bepaalde methode kleurde. Ik zelf heb bij b. Eberth deze kapsels meermalen waargenomen. Krogius komt dan ook m.i. terecht op tegen de zucht van sommige onderzoekers, om steeds nieuwe bacillen te ontdekken, die geen reden van bestaan hebben, wanneer zij ongedwongen als een variëteit van bekende species kunnen worden opgevat.

Niet alleen in het lichaam van mensch en dier zijn b. coli en zijn variëten gevonden, maar ook daarbuiten.

Het feit alleen, dat bij den neonatus spoedig na de geboorte het darmkanaal constant dezen bacil bevat, wijst er op, dat hij in de buitenwereld zeer verspreid moet zijn. In de eerste plaats vindt men hem in de *melk* en hier is hij zeker de oorzaak, dat deze na korter of langer tijd zuur wordt. Hueppe (**105**) schreef dit verschijnsel toe aan een bacterie, dien hij *„bacillus acidi lactici"* noemde en die volgens zijne beschrijving groote overeenkomst heeft met b. coli. Ofschoon Escherich (**77**) reeds

de gelijkenis had opgemerkt tusschen *„le ferment lactique"* van PASTEUR, zijn b. lactis aërogenes en den b. acidi lactici, bestond er een reden, waarom hij de beide laatste bacillen niet voor identisch hield. HUEPPE meende n.l., dat zijn bacil lactose niet omzette, tenzij zuurstof aanwezig was, en ESCHERICH vond, dat deze voor de werking van b. lactis niet noodzakelijk was. In het vervolg van dit hoofdstuk zal blijken, dat de bacillen, die men uit zure melk kweekt, in hun eigenschappen verschillen en zich niet onder alle omstandigheden gelijk gedragen. DENYS en MARTIN (**95**) zagen volmaakte overeenkomst met hun b. lactis en vonden ook de „Polkörner" van BUCHNER, die door HUEPPE waarschijnlijk voor sporen zijn aangezien in den tijd, toen hij b. acidi lactici beschreef. WURTZ en LEUDET (**106**) kwamen terzelfder tijd tot de conclusie, dat de „bacille lactique" identisch is met b. coli.

LEHMANN (**107**) vond verleden jaar, dat het z.g. zuurdeeg, hetwelk bij het bakken van grauw brood en roggebrood wordt gebruikt, een bacil bevat, uit het meel afkomstig, die het zetmeel doet gisten en hierbij gas vormt, waardoor het deeg rijst. Voorloopig noemt hij dezen *„bacillus laevans"*, ofschoon hij moet erkennen, dat deze geheel met b. coli identisch is, en dat de laatste meel op dezelfde wijze doet gisten. Daar de samenstelling van het gevormde gas verschilde van die, welke voor b. coli wordt opgegeven, en hij nooit een b. laevans vond, die de melk deed stollen en indol vormde, terwijl uit dextrose wel, uit maltose weinig, uit lactose geen gas werd geproduceerd en de virulentie zwak was, meende hij hierin eenigen grond te zien voor het aannemen eener afzonderlijke species. Wanneer men echter bedenkt, hoe uit den darm colibacillen worden gekweekt, welke niet in staat zijn indol te vormen, melk te doen stollen en gas te produceeren uit glucose, dan is die zeker zwak te noemen.

Dat b. coli vrij in de *lucht* voorkomt, is dan ook niet te verwonderen en verschillende onderzoekers hebben dit feit kunnen constateeren, b.v. bij verontreiniging van aseptische verbandstoffen door de lucht, zooals Henke (**108**) deed. Evenmin is het vreemd, dat b. coli in *water* is aangetroffen, zonder dat nog van verontreiniging met faecaliën sprake behoeft te zijn, ofschoon de ervaring er wel voor pleit, dat drinkwater, hetwelk duidelijk vele colibacillen bevat, in dit opzicht verdacht is. Naast het type van b. coli zijn ook in het water dikwijls bacillen gevonden, die hiervan afwijken en zelfs geheel tot b. Eberth naderen. Sanarelli (**63**) deelt mee, dat hij te Rome in drinkwater zeer beweeglijke bacillen vond, die geen indolreactie gaven, geen melk coaguleerden, geen lactose deden gisten, maar die onschadelijk bleven voor proefdieren, ook nadat hij getracht had ze virulent te maken. Babes (**75**) doet een dergelijke meedeeling. Weichselbaum (**109**) onderzocht in een tijd, toen te Weenen veel typhus voorkwam het leidingwater en vond hierin zes soorten, die veel op b. Eberth geleken. Vivaldi (**110**) vond tijdens een typhus-epidemie in stinkend drinkwater b. coli, die zeer langzaam groeide, de aardappel-culture van Gaffky gaf en weinig zuur vormde, zoodat melk eerst na 20 dagen stolde, welke eigenschappen echter spoedig weer verloren gingen.

Verschillende onderzoekers beweren bij typhus-epidemien b. Eberth in het *drinkwater* te hebben kunnen aantoonen, hoewel in kleine hoeveelheid en naast b. coli. Vooral de publicaties uit vroegere jaren, toen men minder scherp lette op de verschillende differentiëel-diagnostica moeten met groot wantrouwen worden aangezien, vooral na hetgeen Nicolle (**70**) nog pas heeft meegedeeld. Uit water, dat bijna zeker de bron was van een epidemie in Constantinopel, kon hij nooit b. Eberth isoleeren, maar wel b. coli en coliforme bacteriën, die met b. typhi alle negatieve kenmerken gemeen hadden en zich slechts onder-

scheidden door een snelleren groei in gelatine en vooral op aardappelen.

Tegenover al de genoemde vormen wordt nu door de meeste bacteriologen de bacil van EBERTH gesteld, omdat hij van hen zou afwijken in verschillende opzichten, welke primo van *morphologischen*, secundo van *biologischen* aard zijn en tertio bij het *dierexperiment* aan het licht komen.

Ofschoon duidelijk is gebleken, hoe polymorph b. Eberth zich kan voordoen, meenen sommigen, dat er b.v. in weefsels over het algemeen eenig verschil in grootte zou bestaan met b. coli. Ten minste SANARELLI *) uit zich in dien geest en zegt, dat in den darmwand de typhus-bacillen meest kort en dik zijn met eigenaardige groepeering, terwijl b. coli daar langer is en onregelmatiger, wat de afmeting betreft. Evenwel erkent hij op een andere plaats **) dat de cultuur-methode onmisbaar is, om met groote zekerheid b. typhi van b. coli in weefsels te onderscheiden. MUELLER (**111**) meent, dat in praeparaten, die van aardappel-cultures zijn gemaakt, b. coli plomper is dan de andere. DUNBAR (**12**) zag, dat wanneer in coli-kolonies op aardappelen twee bacillen samenhangen, het schijnt, alsof hiertusschen een inkerving bestaat, omdat de naar elkaar toegekeerde uiteinden elliptisch zijn. Bij dezelfde kolonies van b. typhi zag hij dit nooit.

Grooter morphologisch verschil tusschen beide genoemde bacteriën scheen te zijn gevonden, toen men methoden had leeren kennen om *ciliën* te kleuren. Wanneer een onderzoeker een nieuwe of gewijzigde methode in toepassing bracht, wijdde hij aan de differentiëel-diagnostiek bijzondere aandacht. FERRATI (**112**) kleurde volgens LOEFFER (**113**) b. coli en b. Eberth en zag geen

*) Annales de l'Institut Pasteur, 1895, blz. 212.

**) Loc. cit. 1892, blz. 736.

onderscheid. Andere onderzoekers meenden echter verschil te zien in het aantal ciliën. Luksch (**114**) werkte op dezelfde wijze maar vond bij b. coli 1—3, bij b. typhi regelmatig 8—12 ciliën. Fremlin *) en Remi en Sugg (**115**) bevestigden dit. Mueller (**111**) meent, dat in goed gelukte praeparaten b. coli meest 4—6 kortere, minder gekronkelde ciliën heeft dan b. typhi, waar 8—14 langere worden gevonden.

De Stoecklin (**103**) kleurde precies volgens de methode van Loeffler, maar voegde, om goede praeparaten te verkrijgen, bij b. coli en b. typhi een verschillend aantal druppels alcali toe; hij ziet daarin een gewichtig differentiëel-diagnosticum. Moore (**116**) stelde eveneens een vergelijkend onderzoek in en komt tot het resultaat, dat wel is waar b. typhi in het algemeen meer ciliën heeft dan b. coli, maar dat in een bijzonder geval moeilijk de diagnose is te stellen. Nicolle en Morax (**117**) brachten een verbetering aan in de methode en concludeerden, dat het aantal ciliën van b. coli niet alleen kleiner is, maar dat zij ook moeilijker kleurbaar en teerder zijn, dan die van b. Eberth. Het kwam mij bij het lezen van al deze onderzoekingen voor, dat zij zich over een te gering aantal exemplaren van cultures uitstrekken. Daarom verdient het onderzoek van Germano en Maurea (**81**) onze aandacht, die een honderdtal bacteriën, alle b. typhi, b. coli en verwante vormen, isoleerden en hunne ciliën kleurden. Zij komen tot de slotsom, dat een groot aantal daarvan zich bij al hunne soorten laat vinden. Toch kwamen zeer beweeglijke typhiforme bacillen voor zonder ciliën of enkele met slechts één zweepdraad, wat zij bij b. typhi nooit waarnamen. Bunge (**104**) maakte gebruik van een nieuwe kleurmethode bij b. coli van verschillende herkomst, welke hij met één typhus-bacil vergeleek. Bij den laatsten was het getal ciliën over het algemeen nog kleiner dan bij een der coli-soor-

*) Archiv für Hygiene, Bd. 19.

ten, die uit den darm van een patient met enteritis was gekweekt. Verschil in lengte en vorm van de ciliën vond hij niet. De laatste publicatie daaromtrent is van FERRIER (**118**) die de invloeden bestudeerde, welke het aantal en den aard der ciliën bij beweeglijke bacteriën kunnen wijzigen. Deze verklaren misschien in zekere mate de geringe overeenstemming, waartoe vroegere onderzoekers kwamen. Immers de temperatuur van kweeking, de ouderdom der culture, antiseptica en de passage door het lichaam van een dier zijn factoren, die van grooten invloed zijn. Misschien zijn juist de ciliën wel het meest veranderlijke van een bacterie. Neemt men echter genoemde omstandigheden in aanmerking, dan wil FERRIER de kleuring der ciliën uit een differentiëel-diagnostisch oogpunt niet geheel ontraden en hij vindt bij b. typhi gemiddeld 10—12 ciliën, bij b. coli daarentegen 2—3.

Een ander morphologisch verschil tusschen beide bacillen meent MUELLER (**111**) te zien, wanneer hij ze kweekt volgens de methode van BOLTON—GLOBIG op *zure aardappelen*. Hadden de cultures 4—6 dagen bij 37,5° in de stoof gestaan en maakte hij voorzichtig dekglaspraeparaten, dan verkreeg hij bij b. typhi duidelijk „Polkörner", welke door BUCHNER *) nader onderzocht zijn. Het zijn uni- of bipolaire sterk getingeerde deelen van den bacil, terwijl het midden ongekleurd blijft. B. coli vertoont wel deze lacunes, maar niet de „Polkörner".

Wat de verhouding tegenover *kleurstoffen* betreft, daaromtrent is men het algemeen eens, dat alle vormen, die hier in aanmerking komen, gemakkelijk aniline-kleurstoffen opnemen, maar die verliezen bij GRAM's methode. BABES (**75**) meent echter, dat b. typhi ze soms meer dan de andere bacillen vasthoudt. Omgekeerd moet men letten op de mededeeling van CLADO (**18**), dat zijn „bactérie septique de la vessie" zich volgens GRAM

*) Centralblatt für Bakteriologie, Bd IV.

kleurde en op die van SCHOTTELIUS (49), wiens bacil hetzelfde deed, maar overigens volmaakte overeenkomst met b. coli vertoonde. GERMANO en MAUREA (81) vonden één typhiformen bacil, die evenmin volgens GRAM ontkleurd werd.

Bieden de morphologische verschillen, die zijn waargenomen, dus tot nog toe weinig zekerheid, waar men in een bepaald geval de differentiëel-diagnose tusschen b. Eberth en b. coli heeft te stellen, evenmin kan dit gezegd worden van de *biologische eigenschappen*, welke aan beide zijn toegeschreven, eensdeels omdat zij te weinig constant bleken te zijn, anderdeels omdat de practische toepassing ons nog ervaring moet schenken.

De *beweeglijkheid* in vloeistoffen heeft in de eerste plaats de aandacht van velen getrokken. Zij bleek n.l. niet steeds gelijk te zijn, daar de snelheid en de aard der beweging dikwijls verschilden. Maar voor éénzelfde species of zelfs voor afstammelingen eener zelfde culture waren deze niet constant, doch afhankelijk van verscheidene factoren, als de ouderdom der cultuur, de samenstelling der vloeistof, de temperatuur, het licht, welker invloed op een gegeven moment niet steeds voldoende bekend is. Maakt men de physische en chemische omstandigheden, op welke laatste WLADIMIROFF (119) heeft gewezen, evenwel gelijk, dan verkrijgt men in den hangenden druppel niet altijd het beeld te zien, dat men bij een zekere cultuur verwacht. Ik hecht dan ook slechts betrekkelijke waarde aan de meeningen, dat onbeweeglijkheid of snel zich voortbewegen karakteristieke en betrouwbare kenmerken zouden zijn voor de verschillende vormen, welke wij hier op het oog hebben. Ofschoon moet worden toegegeven, dat b. Eberth zich dikwijls voordoet als een staafje, dat zich vrij snel in een eigenaardige, slangvormige lijn voortbeweegt, zijn door SANARELLI*) ook immobiele typhus-bacillen waargenomen en daarentegen colibacillen,

*) Annales de l'Institut PASTEUR, 1892, blz. 737.

die buitengewoon snelle bewegingen maakten. Dat de darmbacterien van deze groep voor $^2/_5$ wel, voor $^3/_5$ niet beweeglijk zouden zijn, gelijk De Stoecklin (**103**) beweert, kan ik afgaande op eigen ervaring, moeilijk gelooven. Germano en Maurea (**81**) zagen, dat vele bacillen, die eerst voor onbeweeglijk waren gehouden, mobiel werden, wanneer aan de bouillon wat glucose werd toegevoegd. Daar er ongetwijfeld een verband bestaat tusschen het het aantal ciliën, dat een bacterie bezit, en zijne beweeglijkheid, kan men a priori verwachten, dat evenals het morphologische kenmerk, ook het biologische binnen zekere grenzen veranderlijk is.

In het algemeen kan men zeggen, dat b. Eberth en b. coli in en op onze gewone voedingsbodems kolonies vormen, welke geheel met elkaar overeenkomen, of liever beide hetzelfde verschillend aspect kunnen vertoonen. Wel heeft men gemeend, dat op de gelatine-platen van b. typhi een soort van kolonies voorkwam, welke daarvoor karakteristiek zijn zou, wegens eigenaardige nerven in het blad, maar deze zijn ook bij coli-kolonies gevonden. Eenige jaren echter heeft de *aardappel-culture* van Gaffky (**57**) als specifiek voor b. Eberth gegolden. Vele onderzoekers, o. a. Ali Cohen (**120**) toonden aan, dat deze eigenaardige groei bij afstammelingen derzelfde cultuur niet constant was, ook door kleine verschillen in de samenstelling der aardappelen, zooals soms uit de reactie blijkt van het sap. Zelfs wanneer op twee schijven van denzelfden knol twee cultures van b. typhi worden overgeënt, verkrijgt men niet steeds een overeenkomstig aspect. Toch beschouwen Germano en Maurea (**81**) deze vergelijkende wijze om de aardappel-culture in toepassing te brengen, als een vrij bruikbaar hulpmiddel voor de differentiëel-diagnostiek. Echter moet worden opgemerkt, dat dezelfde schrijvers en verder o. a. Pruhl *) Wurtz en Herman (**121**) en Dunbar (**72**) meedeelen, ook bij z.g. typhiforme en coliforme

*) Geciteerd door Germano en Maurea.

bacillen dezelfde typische cultuur te hebben waargenomen. Omgekeerd heeft men gemeend, dat wanneer op aardappelen een dikke, bruine streep werd verkregen, gelijkende op erwten-purée, zooals b. coli dikwijls geeft, men zeker niet met b. Eberth te doen zou hebben. WURTZ en HERMAN beweren echter twee exemplaren van den laatsten te bezitten, die soms dezelfde cultures geven. DUNBAR zegt, dat deze cultuur van b. typhi er soms zoo kan uitzien, dat men stellig meent met b. coli te doen te hebben.

Een ander verschil, dat men in het algemeen kan waarnemen bij beide genoemde vormen is het volgende: Worden zij op dezelfde voedingsbodems gelijktijdig uitgezaaid, dan groeit b. coli sneller en krachtiger dan b. Eberth. Maar de groei der afzonderlijke exemplaren van beide soorten biedt zooveel verscheidenheid, dat in dat verschil moeielijk een betrouwbaar herkenningsteeken kan worden gezien in een bijzonder geval. Hetzelfde geldt zeker voor een verschijnsel, door ALMQUIST (122) ontdekt. Hij bewaarde een b. coli, uit den darm gekweekt, en twee exemplaren van b. typhi langen tijd in bepaalde voedingsbodems en zag een soort „Dauerform" ontstaan, waaraan hij m. i. terecht nog niet den naam van „spore" durft geven. Deze nu ontstond bij b. coli veel sneller en constanter dan bij b. typhi. Dit onderzoek draagt nog een veel te voorloopig karakter, dan dat hieruit iets mag worden geconcludeerd.

Het verschil in *groei*, dat men dikwijls op onze gewone voedingsbodems kan waarnemen ten opzichte van de twee bacillen komt volgens eenige onderzoekers veel sterker te voorschijn, wanneer men daaraan stoffen van bijzonderen aard of bekende antiseptica toevoegt. Van ERMENGEM en VAN LAER (123) constateerden, dat onder overigens gelijke omstandigheden b. coli aan dien voedingsbodem de voorkeur geeft, waarin *kalium*- in plaats van natrium-verbindingen zijn, terwijl b. Eberth op beide even

krachtig groeit. Mengt men volgens Kopp (124) koud, steriel *schildklier-extract* met voedings-gelatine, dan verkrijgt men een bodem, waarop b. coli zich bij kamertemperatuur na 5 dagen rijkelijk heeft ontwikkeld, terwijl b. typhi slechts een doorschijnend vlies heeft gevormd. Kotlar (125) beveelt agar, die 5% gekookt *pancreas-poeder* bevat, als een goeden bodem aan om dezelfde bacillen te onderscheiden, daar tusschen het matte droge vlies van b. coli en de vochtige, roomachtige cultuur van b. Eberth geen verwisseling mogelijk is. Chantemesse en Widal (60, 126) krabden agar-cultures van b. typhi, welke 8—10 dagen bij 38° gestaan hadden, geheel af en entten op dezen bodem opnieuw zoowel dezen bacil als b. coli. De laatste gaf dan wel een cultuur, de eerste niet. Waarschijnlijk wordt door b. Eberth een stof gevormd, die zijn eigen groei belet. Germano en Maurea (81) zagen evenwel in die omstandigheid b. Eberth, noch b. coli opkomen.

Wanneer men den typhus-bacil wil isoleeren uit faeces of water, heeft men vooreerst steeds rekening te houden met b. coli, in de tweede plaats met tal van andere species, die het onderzoek bemoeilijken door de snelle vervloeiing der gelatine. Daarom zijn door verscheidene bacteriologen middelen aangegeven, om den groei van deze bacteriën tegenover b. Eberth te belemmeren. De resultaten hebben tot dusver eigenlijk zeer weinig opgeleverd. Er zijn toch verschillende *antiseptica* als phenol, citroenzuur, zoutzuur, welke den groei van de meeste lastige saprophyten tegengaan, terwijl b. coli en b. typhi daarvan tot zekeren concentratiegraad weinig nadeel ondervinden, maar onder de genoemde is er volgens Dunbar (72) geen enkel, waartegen b. coli niet beter bestand blijkt dan b. Eberth. Men heeft dit verschil in resistentie in cijfers trachten uit te drukken, om daarop een methode te gronden voor de isoleering en differentiëel-diagnose. Uit de opgaven van hen, die ze hebben

trachten te bepalen, blijkt m.i. echter voldoende, hoe weinig constant zij zijn. Wel vond men steeds voor b. typhi een ietwat geringere resistentie dan voor b. coli, maar het gehalte van den voedingsbodem aan een bepaald antisepticum, waarbij een zekere cultuur van den eersten of van den laatsten bacil nog juist groeit, schijnt te variëeren. Dit volgt uit de resultaten van Holz (127) en Dunbar (72) die de opgaven van Chantemesse en Widal (60) omtrent het phenol controleerden, van Uffelmann (128) en van Dunbar, die de aardappelsap-gelatine van Holz verwerpen, van Dunbar, die de methode van Uffelmann onbruikbaar vindt. Onlangs is weder een dergelijke wijze van isoleeren, welke steunt op de werking van formaline, aangegeven door Schild (129), maar de cijfers, die hij gaf, werden weder geheel onjuist bevonden door Abel (130) terwijl bovendien typhiforme bacillen allerlei overgangen vormden tusschen b. typhi en b. coli. Evenals Dunbar komt men tot het besluit, dat ofschoon in het algemeen het weerstandsvermogen van b. coli tegenover schadelijke stoffen grooter schijnt, dan van b. Eberth, een goede methode op dit verschil niet te gronden is, omdat de samenstelling van den voedingsbodem, hiervoor noodig, niet juist is aan te geven.

Hetzelfde kan men zeggen van de inwerking der vochtige *warmte*, waartegen b. coli iets langer bestand schijnt dan b. typhi volgens de onderzoekingen van Chantemesse en Widal (60).

Groote verwachting voor de differentiëel-diagnostiek heeft men gekoesterd van eenige *biologisch-chemische* eigenschappen, welke de bacteriën bezitten, waarvan tot dusverre sprake was. En inderdaad is het gebleken, dat zij voor de praktijk ons dikwijls tamelijk betrouwbare hulpmiddelen aan de hand doen. De bedoelde bacteriën komen in het algemeen overeen in een belangrijk punt, nl. dat zij een fermentwerking bezitten, die reeds

lang de aandacht heeft getrokken, omdat zij dagelijks voor onze oogen plaats heeft. Woekeren micro-organismen sterk in een voedingsbodem, dan putten zij dien in de eerste plaats uit door stoffen te onttrekken, welke voor stofwisseling, groei en vermenigvuldiging noodig zijn. Daar ontstaan omzettingsproducten, welke aan den voedingsbodem worden toegevoegd en de samenstelling hiervan wijzigen. Sommige organismen hebben bovendien het vermogen, om onder zekere levensconditiën bepaalde voedingsstoffen te splitsen in eenvoudiger verbindingen, welk proces voor een klein deel aan het bestaan der levende wezens ten goede komt, terwijl de splitsingsproducten voor het grootste deel ongebruikt blijven en zelfs de levensfunctien kunnen schaden. Zulk een *ferment-werking*, die de geheele groep van bacteriën kan vertoonen, waartoe b. Eberth, b. coli en verwante vormen behooren, is vooreerst de z.g. *melkzure gisting* van suikersoorten. De eenvoudigste voorstelling, echter niet geheel met de werkelijkheid overeenkomend, is deze, dat $C_6 H_{12} O_6$ wordt gesplitst in 2 $C_3 H_6 O_3$. Evenwel gaat de ontleding meestal voor een deel verder en kunnen er naast het melkzuur, koolzuur, mierenzuur, azijnzuur, alcohol en waterstof worden gevormd. Al naar de bijzondere eigenschappen van het ferment, die zeker voor een groot deel afhangen van de herkomst en den ouderdom der cultuur, al naar de uitwendige omstandigheden, waaronder de gisting plaats grijpt, ook naarmate het stadium, waarin deze verkeert, meer of minder ver is gevorderd, verschillen de producten, die uit dezelfde suikersoort ontstaan. De uitwendige omstandigheden, die ik op het oog heb, zijn de samenstelling van den voedingsbodem, de temperatuur, de toetreding van zuurstof, de snelheid waarmee het proces verloopt, enz. Niet alleen kan de hoeveelheid gevormd melkzuur verschillen, ook de quantiteit en de aard van de vluchtige zuren en de gassen variëert sterk, terwijl eindelijk in sommige gevallen het melk-

zuur het polarisatievlak naar rechts, in andere naar links draait, en in enkele inactief is. Een belangrijke factor, van invloed op de sterkte en den aard van het gistingsproces, is de hoeveelheid stikstofhoudend voedingsmateriaal, die aanwezig is. Zoo kan als gistingsproduct melkzuur geheel ontbreken, wanneer het pepton-gehalte van den suikerhoudenden voedingsbodem zeer groot is. Deze feiten volgen uit de onderzoekingen van Péré (46, 131) en Kayser (80).

Men heeft nu bij fermenten van verschillenden oorsprong, welke morphologisch groote overeenkomst vertoonen en alle tot de coliforme of typhiforme bacteriën moeten worden gerekend, constante verschillen meenen op te merken bij de gistingsprocessen, die zij teweeg brengen en bepaald aan de beide voornaamste vormen b. coli en b. Eberth, standvastige bio-chemische eigenschappen toegeschreven. Juist omdat die zoo sprekend schenen, spelen zij bij de classificatie een groote rol. Duclaux heeft eens gezegd: „wij moeten de bacteriën niet meer indeelen naar hun vorm, maar wel naar de voedingsstoffen, die zij behoeven en de producten, die zij leveren." In vele opzichten heeft men volgens deze methode dikwijls goede en vooral practisch bruikbare resultaten verkregen in de bacteriologische systematiek, maar men dient er steeds aan te denken, dat men met levende organismen en niet met scheikundige stoffen werkt en de biochemische reactie niet even betrouwbaar is als de zuiver chemische, verkregen door de inwerking van doode stoffen op elkaar, omdat er bronnen van fouten bestaan, die niet steeds bekend zijn, of kunnen worden weggenomen. Uit de onderzoekingen van Kayser en van Péré blijkt dan ook duidelijk, hoe tegenstrijdigheden moeten worden verklaard, welke schenen te bestaan, nadat men begonnen was bio-chemische eigenschappen van b. Eberth, b. coli en verwante vormen nauwkeurig te bestudeeren, om scherpere differentiëele kenmerken vast te stellen.

Het verschijnsel, dat bij de melkzure gisting het eerst in het oog springt, is het optreden van de *zure reactie* in den meestal alcalischen voedingsbodem, eerstens door de vaste, vervolgens door de vluchtige zuren. Met behulp van indicatoren uit de chemie is dat gemakkelijk voor het oog duidelijk te maken: het lakmoes speelt natuurlijk de hoofdrol. Nu nam men waar, dat b. coli spoedig een vrij groote hoeveelheid zuur vormt, terwijl b. typhi dit in geringe mate doet. Op grond van Brieger's (**132**) onderzoekingen heeft men ontkend, dat de laatste bacil zuur vormde, maar door verschillende onderzoekers o.a. Petruschky (**133**) en Péré (**46**) is dit duidelijk aangetoond in een aantal gevallen, waar b. Eberth werd geënt in suikerhoudende voedingsbodems. Toch neemt men thans algemeen aan, dat lactose niet door hem wordt omgezet. Ten opzichte van saccharose bestond er door Buchner verschil van meening, dat door Péré is opgehelderd, zoodat deze suikersoort, wanneer zij niet in de gelegenheid is te worden geïnverteerd, ook onveranderd blijft. Heeft men dus een gemengde cultuur van b. typhi en b. coli en bezaait daarmee een vasten, suikerhoudenden voedingsbodem, waaraan lakmoes is toegevoegd, dan wordt deze om de kolonies van b. coli spoedig rood, om die van b. typhi niet of later. Neemt men lactose, dan wordt de omgeving van de laatste nog blauwer, dan ze was. Daarop berusten eenige isoleer-methodes van den typhus-bacil. Waar slechts sprake is van een quantitatief verschil in zuurvorming gelijk hier, laat de methode natuurlijk in den steek, vooral omdat er allerlei overgangen zijn in de snelheid en sterkte, waarmee coliforme bacillen zuur produceeren. Dunbar (**72**), Nicolle (**70**) en Sanarelli (**63**) komen dan ook tot het besluit, dat de voedingsbodem om de kolonies niet zoo regelmatig verandert of de kleur behoudt na bepaalden tijd, als men meent te kunnen verwachten, zoodat dit hulpmiddel dikwijls faalt. Men heeft als voedings-

bodem ook melk genomen, waaraan lakmoes werd toegevoegd en daarvan zelfs serumbuisjes gemaakt: uit de lactose wordt door b. typhi niet, door b. coli wel melkzuur gevormd.

De caseïne der melk coaguleert, wanneer men zuren in zekere hoeveelheid toevoegt. Het door de gisting gevormde melkzuur kan hetzelfde doen. Maar daar de coagulatie betrekkelijk langzaam tot stand komt, kan reeds vrij veel zuur zijn gevormd zonder dat een coagulum bestaat. B. typhi doet dus de melk nooit stollen, b. coli kan het te weeg brengen. Heeft de laatste nog niet zooveel zuur gevormd, dat coagulatie bij broedtemperatuur plaats vindt, dan kan men deze door koken bevorderen, wat bij b. typhi nooit gelukt. Sommige variëteiten van b. coli doen de melk eerst na vele dagen stollen, andere in het geheel niet, òf omdat hun groei onvoldoende is, òf omdat zij te weinig zuur leveren. Germano en Maurea (81) merkten op, dat dezelfde bacil nu eens melk coaguleerde, dan weer niet. Denys en Martin (95) zagen bij een cultuur van den pneumobacillus *(Friedländer)* het vermogen om melk te doen stollen, verloren gaan.

Een andere methode om de zuurvorming aan te toonen is deze, dat men aan den voedingsbodem calciumcarbonaat toevoegt, waaruit door het zuur koolzuur wordt vrijgemaakt, dat kan worden opgevangen. Kaufmann (134) heeft gezegd, dat het lichtgele, gesteriliseerde jequirity-extract door b. coli werd ontkleurd tengevolge van de zuurvorming, terwijl b. typhi het groen kleurde door productie van alcali. Germano en Maurea zagen in vele gevallen, dat de vloeistof bleef, zooals ze was.

Verder heeft men groot gewicht gehecht aan het verschil in eigenschappen, dat het gevormde *melkzuur* vertoonde. Verschillende onderzoekers hadden nl. gevonden, dat sommige fermenten uit glucose rechtsdraaiend, andere linksdraaiend melkzuur vormen en weer andere beide soorten, wier invloed op het polarisatievlak door de tegengestelde werking werd opgeheven.

Péré (**131**) vond nu, dat het niet alleen van den aard en de herkomst van het ferment afhing, welk melkzuur gevormd wordt, maar ook van de samenstelling van den voedingsbodem. Blachstein (**150**) meende een differentiëel-diagnosticum tusschen b. typhi en b. coli te hebben gevonden, toen hij zag dat een typhusbacil linksdraaiend melkzuur vormde en een colibacil rechtsdraaiend para-melkzuur. Doch evenals Van Ermengem en Van Laer (**123**), die meenen, dat er verschil is tusschen b. coli en b. coli, zag ook Péré, dat sommige exemplaren linksdraaiend melkzuur vormden onder dezelfde omstandigheden, waarbij andere rechtsdraaiend gaven, terwijl hij door wijziging van het N. houdend voedingsmateriaal linksdraaiend melkzuur kon verkrijgen èn met b. typhi èn met al zijn coli-soorten. Kayser (**80**) komt eveneens tot de conclusie, dat éénzelfde melkzuurferment uit dezelfde suikersoort verschillende melkzuren kan vormen, en dat daarbij o.a. de ouderdom der culture van invloed is. Of b. typhi een rechtsdraaiend melkzuur kan vormen, is mij tot dusver slechts uit één geval in de litteratuur gebleken. Meestal vormt hij nu eens linksdraaiend, dan eens inactief zuur, doch bij bepaalde samenstelling van den voedingsbodem zag Péré, dat b. Eberth evenals b. coli uit inactief, rechtsdraaiend melkzuur kan doen ontstaan.

We zagen te voren, dat bij de melkzure gisting dikwijls *gassen* ontstaan en wel in de eerste plaats koolzuur, verder waterstof en zooals Baginsky (**79**) aangeeft, ook moerasgas. Bij deze gisting nu, door b. typhi teweeg gebracht, is deze gasproductie nooit waargenomen in meetbare hoeveelheid; het melkzuur wordt niet verder gesplitst. Maar ook b. coli of coliforme bacillen leveren niet altijd gas, zooals uit de opgaven van verschillende schrijvers blijkt, zelfs wanneer die gekweekt worden uit den darm van een normaal individu. Waarschijnlijk zijn ook hier tal van invloeden werkzaam, die wij nog onvol-

doende kennen. Men kan de gasproductie herkennen aan gasbellen, die in een vloeibaren voedingsbodem opstijgen en aan den rand van het reageerbuisje blijven hangen, of die in een vasten bodem spleten doen ontstaan. Nauwkeuriger is het, een buisje van Einhorn te nemen en daarin het gas zich te laten verzamelen. Verschillende voedingsbodems zijn aangegeven als suiker-gelatine, suiker-agar, melk, vleeschwater, pepton-oplossing, waaraan suiker is toegevoegd. Deze laatste verdient m. i. de voorkeur. Men heeft ook de samenstelling van het gevormde gas bepaald. De meeste schrijvers geven op, dat circa $^1/_3$ CO_2 en $^2/_3$ H_2 zou zijn, doch ook daarvan komen afwijkingen voor, wat na de onderzoekingen van Péré en Kayser licht te begrijpen is.

Een andere ferment-werking, welke aan b. coli, doch niet aan b. typhi zou toekomen volgens Inghilleri (**135**) is deze, dat *amygdaline* gesplitst wordt, alsof emulsine inwerkte. Bouillon, die amygdaline bevat en met b. coli geënt wordt, riekt na 36 uur naar bittere amandelolie en is zuur geworden. Het amygdaline is nl. gesplitst in glucose, blauwzuur en benzaldehyd; de glucose wordt verder omgezet in melkzuur en koolzuur.

Met het oog op de aetiologie der cystitis, is het de vraag geweest: kunnen b. coli en b. typhi ook *ureum* splitsen en door de vrij geworden ammonia de blaasmucosa prikkelen. Rovsing (**10**) heeft dat voor b. coli mogelijk geacht, maar Morelle (**23**), Achard en Renault (**21**) beweren ten stelligste het tegendeel.

Kitasato (**136**) heeft aangegeven, dat, wanneer men in een oplossing van 1% pepton en 1% NaCl b. coli en b. typhi ent, deze bij 37° plaatst, na 24 uur per 10 cM^3 vloeistof 1 cM^3 van een 0,02% oplossing van kaliumnitriet toevoegt en eenige druppels zuiver zwavelzuur, in het eerste geval de indolreactie ontstaat, in het tweede niet. Past men deze methode toe, dan moet erkend worden, dat b. Eberth nooit *indol* produceert, al

zag Chantemesse*), dat in oude bouillon-cultures een roodachtige kleur ontstond. Evenwel vindt men in het normale darmkanaal van den mensch zoovele soorten, die geen indol geven, dat het negatief uitvallen der reactie, alles behalve een bewijs is in een twijfelachtig geval, dat men met b. typhi te doen heeft. Ziet men deze verschillen, waar dezelfde pepton-soort wordt gebruikt, nog meer komen zij voor den dag, wanneer niet hetzelfde handelsmerk wordt genomen en zelfs dit blijkt niet steeds constant. Péré (46) vond de wijze, waarop het pepton bereid wordt, van grooten invloed. Pepton, langs den alcalischen weg ontstaan door fermentatie van eiwit met trypsine, leverde veel meer indol, dan hetgeen verkregen werd langs den zuren weg, door pepsine en zoutzuur op eiwit te laten inwerken. Ook zag hij, dat toetreding van weinig lucht de indolproductie bevorderde; suiker daarentegen verhindert de vorming van indol, zoodat dit eerst ontstaat, wanneer alle suiker is omgezet. Men gebruike dus een zuivere pepton-oplossing en geen bouillon, waaraan pepton is toegevoegd! Péré kon op verschillende wijzen de indolvorming door b. coli bevorderen, b.v. door symbiose met tyrothrix tenuis in caseïne, waaruit de laatste pepton maakt, maar nooit is het hem gelukt door b. Eberth indol te verkrijgen. Ten slotte moet nog worden opgemerkt, dat men soms duidelijker indolreactie verkrijgt, wanneer men eerst bij 10 dagen oude cultures de reagentia toevoegt.

Een andere stof, die b. coli wel, b. typhi niet uit pepton kan vormen, is volgens Zinno (137) het *kreatinine*, dat chemisch kan worden aangetoond door de reactie van Salkowski. In hoeverre die constant is te verkrijgen bij pepton-cultures van b. coli en uitblijft bij die van b. Eberth, is nog niet bekend.

Daar bacteriën de samenstelling van den voedingsbodem

---

*) Traité de Médecine, blz. 734.

belangrijk kunnen wijzigen, zullen te voren daaraan toegevoegde *kleurstoffen*, die gevoelig zijn voor inwerking van chemische stoffen, dikwijls een verandering kunnen ondergaan, zoodat de kleur van den voedingsbodem verandert. Zooals wij zagen, brengen b. Eberth en b. coli niet steeds dezelfde wijziging in gelijke cultuurmediën teweeg of wanneer dat al zoo mocht zijn, bestaat er soms in de snelheid, waarmee het geschiedt, belangrijk verschil. Zooals vermeld is, werd van het onderscheid in zuurvorming, dat beide vertoonen, gebruik gemaakt, om de twee vormen te isoleeren in vaste, suikerhoudende voedingsbodems, waaraan blauw lakmoes was toegevoegd. Zonder zich steeds rekenschap te geven van de chemische gronden, waarop de methode berust, heeft men een groot aantal kleurstoffen aanbevolen, die aan een milieu van bepaalde samenstelling toegevoegd, een kenmerkend symptoom zouden vertoonen, wanneer daarop b. typhi of b. coli groeide. Ze alle te bespreken, is mijn doel niet, daar de bruikbaarheid voor de praktijk in geen geval voldoende is gebleken en zeer dikwijls onvoldoende was. Dat geldt van de methode van Noeggerath (**138**), welke door Gasser (**139**) niet steekhoudend werd bevonden. De laatste zag verschil in de ontwikkeling van beider cultures op gelatine of agar, welke met fuchsine was gekleurd. Maar aan Dunbar (**72**) bleek dat bij de toepassing niet op te gaan, evenals aan Germano en Maurea (**81**).

Onlangs is nu door Marpmann (**140**) meegedeeld, dat kleurstoffen, welke hij door natrium-hyposulfiet gereduceerd had en aan agar toevoegde, van nut konden zijn voor de differentiëeldiagnose van vele bacteriën. Hij gebruikte vooral fuchsine en malachiet-groen; het laatste stoorde de bacteriën het minst in haar groei. B. typhi gaf hem daarmee een donkergroene cultuur, terwijl die van b. coli zich grijs-wit voordeed. Maakte hij de agar zwart door indoline of nigrosine, dan vertoonde

b. coli vrij spoedig een dikke, witte streep, terwijl b. typhi zich lang als een vochtig beslag voordoet. De ervaring zal moeten leeren, in hoeverre die verschillen constant zijn; uit het stuk van MARPMANN blijkt niet, of hij zijn methode op verschillende exemplaren van b. Eberth en b. coli heeft toegepast en hoe de variëteiten van deze zich gedragen.

GERMANO en MAUREA (81) bereidden agar, waaraan 0,5 ‰ indigo-zwavelzuur-natrium was toegevoegd, waardoor ze gekleurd werd. Steekcultures, die twee dagen bij 37° hadden gestaan, vertoonden, wanneer b. typhi geënt was, geringe ontkleuring, terwijl b. coli en coliforme bacteriën het onderste deel van het buisje voor de helft of drie kwart ontkleurden.

Met al de bacteriën, waarop wij het oog hebben, zijn proeven gedaan, om het effect na te gaan, dat hunne *inenting* bij dieren had. Verder zijn van eenige dezer bacteriën *vergiften* bereid langs meer of minder eenvoudigen weg, waarmee dieren zijn ingespoten. Daar vele harer uit het lichaam van menschen zijn gekweekt bij pathologische toestanden, heeft het resultaat dier proeven dikwijls licht verspreid over de aetiologie der ziekteprocessen, waarbij zij uitsluitend of met andere microben werden aangetroffen. Maar niet alleen de pathogene werking van bacteriën of hare producten is bestudeerd, ook de *immuniseerende* invloed, welke zij op het lichaam van proefdieren hadden, terwijl eindelijk het serum van deze actief immune dieren weder gediend heeft, om een passieve immuniteit, preventief of therapeutisch, in het leven te roepen bij menschen en dieren.

Wat in de eerste plaats de eenvoudige *infectie* met cultures betreft, deze heeft een zeer verschillend resultaat opgeleverd voor één en dezelfde species, aangaande wier aard geen twijfel bestond, 't zij een b. coli uit den darm, 't zij een b. Eberth uit de milt.

De verklaring daarvan is hierin te zoeken, dat men niet steeds met dezelfde diersoort experimenteerde, de plaats van infectie, de hoeveelheid ingespoten culture verschilde, maar vooral dat men vroeger te weinig lette op de virulentie, die zoo snel kan afnemen in onze laboratoria. Bovendien maakt het groot verschil, vanwaar de bacterie afkomstig is zooals b.v. LESAGE en MACAIGNE (**65**) voor b. coli bewezen: uit de faeces van gezonde personen gekweekt, is deze veel minder virulent dan bij hevige enteritis, waarom zij twee vormen onderscheiden, den normalen en den pathologischen colibacil. Dezelfde schrijvers maken verder nog verschil tusschen b. coli, die septichaemie en b. coli, die abscessen teweeg brengt. Ook de virulentie van typhusbacillen is zeer verschillend, al naar hun afkomst, zooals BRIEGER, WASSERMANN en KITASATO (**141**) en PETRUSCHKY (**142**) hebben gezien. NEISSER (**143**) vindt de virulentie in het begin der ziekte grooter dan later. Men kan de virulentie van deze bacteriën belangrijk doen toenemen door ze intraperitoneaal of intrapleuraal achtereenvolgens bij een reeks dieren voort te kweeken.

Geen wonder, dat de meeningen nog meer uiteenwijken, waar het geldt constante verschillen te constateeren in de werking van twee species, die met elkaar vergeleken werden, zooals b. coli en b. Eberth.

Voor b. coli is men langzamerhand tot het resultaat gekomen, dat een virulente cultuur de volgende pathogene werking uitoefent op cavia's, waar die in het bloed of in vrij groote hoeveelheid onder de huid wordt ingespoten. Er ontwikkelt zich snel een ware septichaemie met sterke intoxicatie-verschijnselen en spoedig volgt collaps met dood. Men kan de bacillen terugvinden in alle organen, waar betrekkelijk geringe anatomische veranderingen zijn te zien. De voornaamste zijn: sereus exsudaat in de lichaamsholten, sterke zwelling en desquamatie der darmmucosa, zwellen van het lymphoïdweefsel, terwijl verder

regelmatig haemorrhagiën in den darm voorkomen. Behalve deze septichaemie kan in bepaalde omstandigheden echter ook een meer locaal proces in het leven worden geroepen, dat zich meestal in etterige ontsteking openbaart. Terwijl men de laatste bij den mensch in bijna alle organen kan aantreffen door toedoen van b. coli, zooals tal van onderzoekers de laatste jaren hebben aangetoond, vindt men hier de coli-septichaemie betrekkelijk zelden.

Parallel aan deze waarnemingen zijn andere gedaan, die betrekking hebben op den typhus-bacil. Wanneer groote hoeveelheden eener virulente cultuur worden ingespoten, ziet men, dat een cavia onder dezelfde verschijnselen te gronde gaat. Roder en Roux (144) vergeleken nauwkeurig de symptomen, welke virulente coli- en typhus-cultures bij cavia's en konijnen teweeg brachten en konden geen verschil waarnemen, ofschoon men thans moet erkennen, dat zij een al te groot gewicht hebben gehecht aan de overeenkomst der temperatuurcurve, en de pyrogene werking te veel met de pathogene hebben vereenzelvigd. Anatomisch vonden zij post mortem ook dezelfde afwijkingen. Toch meent Sanarelli (63), dat bij een typhus-infectie de laesies en de paralyse van den darmwand en de zwelling van Peyer's plaques nog meer zijn uitgesproken, dan bij een coli-infectie, zoodat hij in dit opzicht een onderscheid meent te kunnen constateeren. Klinisch ziet hij dan ook in het eerste geval een sterker meteorisme, grooter gevoeligheid van den buik en heviger bloederige ontlasting, ofschoon een grens niet is aan te geven. Ook in de locale reactie der huid op de plaats der infectie meent hij verschil te zien.

Lang is men het oneens geweest, of bij typhus ook vermeerdering van bacillen in het lichaam zou plaats hebben, omdat men de uitwerking van het gif, afkomstig van de ingespoten cultuur, voldoende achtte, om de klinische en anato-

mische verschijnselen te verklaren en sommige onderzoekers geen vermeerdering van bacteriën konden aantoonen. Zelfs in 1894 uit BAUMGARTEN zich in zijn Jahresbericht over 1892 *) nog op deze wijze, dat hij niettegenstaande de proeven van CYGNAEUS (**145**), GILBERT en GIRODE (**146**), E. FRAENKEL en SIMMONDS (**64**) een zuivere intoxicatie niet voor buitengesloten houdt. SANARELLI heeft echter voldoende bewezen, dat er vermeerdering van bacillen in het lichaam plaats vindt, maar meer in de organen, dan in het bloed, zoodat men van een ware septichaemie slechts zelden kan spreken. In dit opzicht constateert hij bepaald een onderscheid tusschen b. typhi en b. coli, wanneer de virulentie in beide gevallen het hoogst is opgevoerd en de dieren, daarmee ingespoten, binnen denzelfden tijd sterven.

Ook de pyogene werking van b. Eberth is niet algemeen aangenomen, niettegenstaande in post-typheuze abscessen bij menschen meermalen deze bacil in rein-cultuur is aangetoond. Wanneer tegelijk andere microben worden gevonden, kan men met E. FRAENKEL **) zeggen, dat de aanwezigheid hier alleen bewijst, hoe lang typhus-bacillen in het lichaam kunnen blijven leven, en wanneer de agar-plaatculture ook al een rein-cultuur van b. Eberth geeft, kan men met denzelfden schrijver toch het dierexperiment noodzakelijk achten. Ook kan men omtrent de diagnose der bacillen, welke in zulke abscessen zijn gevonden, eenigszins sceptisch zijn, maar na de proeven van SANARELLI, die met rein-culturen van b. Eberth bij dieren etteringsprocessen veroorzaakte, is m. i. deze quaestie opgelost.

In dit opzicht bestaat dus evenmin verschil in pathogene werking tusschen b. Eberth en b. coli. Duren deze locale processen lang, dan gaan de proefdieren op dezelfde wijze aan cachexie te gronde. Hier ter plaatse moet echter nog worden

---

*) Noot op bl. 231.

**) Baumgarten 's Jahresbericht über 1892, blz. 233.

vermeld een verschil in pyogene werking, dat is waargenomen door Snoeck Henkemans (66) tusschen coli-cultures van allerlei afkomst en typhus-cultures, uit de milt van twee typhus-patienten. Maakte hij in de voorste lagen der gecocainiseerde cornea van een konijn een zakje met een discisie-naald, die te voren geïnfecteerd was, dan ontwikkelde zich een keratitis en na twee of drie dagen een zwaar hypopyon door b. coli, terwijl door b. Eberth een lichtere keratitis werd veroorzaakt met slechts een fibrineus exsudaat in de voorste oogkamer, dat spoedig werd geresorbeerd. In hoeverre dit kenmerk voor de praktijk van beteekenis is, werd, voor zoover mij bekend is, nog niet nader onderzocht. Toch is het zeer wel mogelijk, dat wij hier niet te doen hebben met een specifiek diagnosticum, maar slechts met een toevallig verschil in virulentie of in pyogene werking, dat afhangt van de herkomst en den ouderdom der cultures. Van den streptococcus is toch bekend, dat dezelfde culture een sereuze en een etterige ontsteking der huid kan teweeg brengen: erysipelas en een phlegmone.

Wanneer men vergelijkt de symptomen, die proefdieren vertoonen, als zij een doodelijke injectie hebben ontvangen, niet van de culture zelf, maar van de *giftige producten*, welke die geleverd heeft, ziet men somtijds geringe verschillen. Sedert Sanarelli ons echter heeft aangetoond, dat konijnen en muizen, welke voor dergelijke proeven zoo dikwijls hebben gediend, niet het geschikste materiaal vormen voor de intoxicatie met typhus-toxine wegens het inconstante der verschijnselen, moet men voorzichtig zijn bij de vergelijking der resultaten, die Gilbert (147) en Denys en Brion (148) verkregen met coli-toxine bij konijnen en die, welke Sanarelli had met typhus-toxine bij cavia's. Bovendien verschilt de wijze, waarop deze tot nog toe vrij onbekende toxinen bereid worden: de een filtreert cul-

tures, de ander doodt de bacteriën in de cultuur door sterke antiseptica of door verhitting, zoodat ontledingsproducten kunnen ontstaan. Eindelijk maakt het groot verschil, op welke plaats van het lichaam de injectie geschiedt.

Sanarelli meent, dat de werking van beide giften op het zenuwstelsel dezelfde is, maar dat er verder geringe verschillen bestaan in de pathogene eigenschappen, b.v. in de electieve werking op de slijmvliezen, welke van typhus-toxine bijzonder sterk is. Hiermee gaat gepaard een eigenaardig verschijnsel, door Sanarelli ontdekt, hetwelk zich vertoont in den darm van dieren, welke aan doodelijke typhus-infectie of intoxicatie lijden, nl. een sterke vermeerdering van de daar aanwezige colibacillen, verhooging hunner virulentie en invasie in het lichaam door de gelaedeerde mucosa. Hetzelfde vond hij in het cavum uteri, wanneer hier te voren colibacillen waren ingespoten, welke bij een normaal dier op deze plaats afsterven. Injiciëerde hij nu echter een cavia, in wier uterus kort te voren b. coli was gebracht, een dosis gesteriliseerde coli-cultuur, welke dezelfde toxische kracht bezat als de anders gebruikte cultuur van b. Eberth, dan stierf het dier, maar aan zuivere intoxicatie, zonder dat één coli-bacil door het uterus-slijmvlies in het lichaam was geraakt en zich hier had vermeerderd, gelijk na de injectie van gesteriliseerde bacillen van Eberth.

Nog op een andere wijze toonde Sanarelli aan, dat de werking van typhus-toxine niet steeds door coli-toxine kan worden vervangen, hoeveel overeenkomst zij mogen vertoonen. Hij had nl. gevonden, dat men de cellen van den darmwand eener cavia kan gewennen aan het typhus-toxine, wanneer dagelijks in de maag een kleine hoeveelheid gesteriliseerde cultuur van b. Eberth wordt gebracht. Een algemeene immuniteit van het lichaam, zooals door onderhuidsche of intraperitoneale injectie kan ontstaan, wordt op deze wijze nooit verkregen;

infecteert men dieren, op de bovengenoemde wijze behandeld, met een doodelijke dosis eener culture van b. Eberth, dan gaan zij te gronde, maar zonder de typische darmverschijnselen, omdat de electieve werking op het darmslijmvlies thans geen effect heeft. In plaats van met gesteriliseerde cultures van b. Eberth behandelde hij nu cavia's te voren met gesteriliseerde virulente colibacillen en zag, dat een typhus-infectie wel degelijk het typische beeld gaf: de darmmucosa was door den invloed van het coli-toxine niet ongevoelig geworden voor de giften, door de bacillen van Eberth gevormd.

Sanarelli meende dergelijke samengestelde proeven te moeten nemen, om dit verschil aan te toonen, daar hij had gezien, dat bij proefdieren een wederkeerige immuniteit bestond, wanneer zij òf met b. Eberth òf met b. coli waren gevaccineerd. Dit feit werd kort daarna bevestigd door Cesaris-Demel en Orlandi (149). In strijd daarmee zijn echter schijnbaar de immuniteitsproeven, welke door Neisser (143) zijn genomen met b. Eberth en b. coli bij witte muizen. Hij vaccineerde deze dieren met levende virulente cultures, welke hij in klimmende doses inspoot, zoodat zij de 12—20 maal doodelijke dosis verdroegen. Hierna werd de twee- tot drievoudige dosis letalis eener coli-cultuur geïnjiciëerd: de dieren stierven alle. Ook het omgekeerde werd gedaan, maar hier was de conclusie minder gemakkelijk te trekken, omdat de controle-dieren niet reageerden, zooals men zou verwachten. Juist op het inconstante der reactie bij witte muizen heeft Sanarelli gewezen, waarom hij deze als proefdieren voor typhus minder geschikt vindt. Maar Neisser erkent zelf, dat zulk een krachtige immuniseering waarbij zooveel dieren verloren gaan, wel wat „heroisch" is en de overlevenden zich in zeer slechte conditie bevinden.

Cesaris-Demel en Orlandi vonden, dat dieren, die immuun zijn gemaakt tegen b. coli, serum leveren, dat preventieve en

therapeutische werking heeft, zoowel voor een coli- als voor een typhus-infectie en omgekeerd, dat dieren, welke deze laatste ongestraft verdragen, zulk een serum tegen de coli-infectie leveren. Zij concludeeren dan ook, dat de toxinen van beide species met betrekking tot de immuniteit en serum-therapie gelijkwaardig zijn.

Daarmee is, naar het mij voorkomt, in strijd een voorloopige meedeeling, die R. Pfeiffer (**151**) zeer onvolledig en onduidelijk heeft gemeend te moeten doen en welke nog niet nader is opgehelderd. Hij bereidde uit virulente cultures van b. Eberth een toxin, waarmee hij dieren immuniseerde. In het serum daarvan ontstaan „Antikörper", die specifiek bactericide werking op typhus-bacillen uitoefenen, terwijl b. coli en typhiforme bacillen geen nadeeliger invloed ondervinden dan van normaal serum. Met behulp van deze specifieke Antikörper, ook in het bloed van typhus-reconvalescenten aanwezig, zegt Pfeiffer in staat te zijn de differentiëel-diagnose tusschen b. Eberth en hierop gelijkende bacteriën te stellen. Bedoelt Pfeiffer hier met deze „Antikörper" een stof, die preventief en therapeutisch werkt, gelijk Sanarelli heeft gevonden, dan is zijn meedeeling in strijd met de onderzoekingen van den laatsten schrijver en met die van Cesaris-Demel en Orlandi, meent hij daarentegen een stof, die antitoxisch werkt, zooals in diphtherie-serum aanwezig is, dan verschilt hij van opinie met Sanarelli, die, na een scherpe kritiek te hebben geleverd van de onderzoekingen, door Bitter (**152**), door Stern (**153**) en door Bruschettini (**154**) gedaan, op grond van eigen waarnemingen concludeert, dat typhus-serum geen zuiver antitoxische werking heeft. Chantemesse en Widal (**155**) zijn geheel tot hetzelfde besluit gekomen. Wanneer eindelijk Pfeiffer met zijn „Antikörper" heeft bedoeld een stof, die bepaald de bacteriën zelf vernietigt, een alexin in de beteekenis van Buchner, dan strookt zijn bevinding niet met

die van Stern, die zag, dat het serum van reconvalescenten zelfs minder bactericide was, dan dat van andere patienten, welke nooit typhus hadden gehad.

Het is hier de plaats, om nog even stil te staan bij de bactericide werking, welke serum van al of niet geïmmuniseerde dieren op b. Eberth zou uitoefenen. Er heerscht in dit opzicht een groote verwarring, welke niet pleit voor de beweerde specifiek bactericide kracht. Dat van zulk een werking in het lichaam, van cavia's althans, geen sprake is ter verklaring van de immuniteit, welke deze dieren tegen een typhus-infectie kunnen verkrijgen, toonde m. i. Sanarelli duidelijk aan; na zes dagen kweekte hij uit de buikholte eener cavia, te voren geïmmuniseerd en daarna met b. Eberth geïnfecteerd, dezen terug en wel met sterk verhoogde virulentie. In vitro echter kan de zaak zich anders voordoen, daar het m. i. niet aan twijfel onderhevig is, dat gedefibrineerd bloed in het algemeen op bacteriën in zekere mate nadeeligen invloed uitoefent, welk feit geheel van de immuniteit kan worden gescheiden. Ook kan bloedplasma en weefselvocht buiten het lichaam een bactericide werking vertoonen, zooals ook uit proeven van Denys en Havet (**156**) zou blijken voor b. coli, wat betreft gefiltreerd bloed van menschen. Zoo zag Silvestrini (**157**), dat de typhusbacil in konijnenserum niet groeide en typhiforme bacteriën welig tierden, hetgeen Germano en Maurea (**81**) echter slechts voor eenige typhiforme bacteriën konden bevestigen. Behring en Nissen (**158**) zagen, dat typhus-bacillen door weinige druppels bloed van een konijn of een mensch werden gedood, andere bacteriën daarentegen niet. Stern (**159**) vond, dat menschenbloed bactericide is voor b. Eberth, wanneer slechts de hoeveelheid bacillen relatief niet te groot was. In hoever normaal bloed of serum van een bepaald dier zich verschillend gedraagt tegenover b. Eberth en b. coli is nog niet

voldoende gebleken. Maar het is zeer onwaarschijnlijk, dat serum van een tegen typhus geïmmuniseerd dier specifiek bactericide kracht zou bezitten en zich tegenover b. coli anders zou gedragen dan tegenover b. Eberth. In de eerste plaats is, evenmin als dit aan Pfeiffer en Issaeff (**160**) voor cholera bleek, een specifieke bactericide werking van zulk serum aangetoond, ofschoon Bruschettini (**154**) het ons wil doen gelooven, waar het konijnen geldt, terwijl Stern (**153**) voor den mensch bepaald het omgekeerde zag. Sanarelli (**63**) vindt het serum van geïmmuniseerde dieren bepaald een uitstekenden voedingsbodem voor b. Eberth. In de tweede plaats is, voor zoover mij bekend is, niet de kracht daarvan beproefd tegenover b. coli, tenzij men dit zou mogen opmaken uit de straks aangehaalde voorloopige publicatie van R. Pfeiffer.

Waar door zoovele onderzoekers de beweerde differentiëele kenmerken tusschen b. Eberth en b. coli zoo weinig constant werden gevonden, waar in de natuur en in het lichaam zoovele bacteriën werden aangetroffen, welke door hunne biologische eigenschappen noch tot den een, noch tot den ander konden worden gerekend, maar een middenplaats innemen, spreekt het vanzelf, dat men heeft getracht, door cultuur de een volkomen in den ander te doen overgaan. Dit laatste heeft echter meer hierin bestaan, dat men b. coli van zijn positieve eigenschappen, als gasproductie uit suiker, vermogen om melk te doen stollen en om indol te vormen, beroofde, dan dat men het omgekeerde tot stand bracht nl. een bacil, uit een typhusmilt gekweekt, met alle negatieve eigenschappen van b. Eberth, het vermogen gaf, dat bacterium coli commune toekomt.

Rodet en G. Roux (**144**), die in de eerste plaats hebben gepleit voor de identiteit dier bacteriën, beroofden een aantal coli-cultures van verschillende biologische eigenschappen (o.a.

de fermentwerking op lactose) door inwerking van antipyrine en van hooge temperatuur, zooals 80° C. gedurende 13 minuten of 59° lang achtereen, verder door zelden over te enten van den eenen voedingsbodem op den anderen. Aan andere onderzoekers is het echter niet gelukt, deze resultaten blijvend te verkrijgen, vooral sedert een betere kennis is verspreid omtrent de biologische eigenschappen van b. coli en b. Eberth. Wat de inwerking van hooge temperaturen betreft, toonden CHANTEMESSE en WIDAL (**126**) aan, dat bij goede uitvoering der proef coli-cultures bij 80° in enkele seconden worden gedood. Verschillende aanhangers van RODET en ROUX gaan meer met deze schrijvers mee op grond van theoretische beschouwingen, dan van experimenten o.a. MALVOZ (**161**).

Zeer weinig gewicht leggen m. i. de mededeelingen van VALLET (**162**) in de schaal, die meent door herhaalde overenting op dieren de colibacillen morphologisch en functioneel te hebben veranderd, zoodat zij zeer op b. typhi geleken.

Het ontbreekt niet aan onderzoekers, die in navolging van RODET en ROUX door kweeking in bijzondere voedingsbodems of onder abnormale omstandigheden biologische eigenschappen zagen verdwijnen of te voorschijn komen. ACHARD en RENAULT (**84**) kweekten b. coli in oplossingen van ureum, waaraan pepton was toegevoegd, en deden zoo het indolvormend vermogen verloren gaan. DENYS en MARTIN (**95**) lieten een cultuur van den pneumobacillus lang op denzelfden voedingsbodem staan en vonden, dat hij het vermogen verloren had, om uit suiker gas te vormen, hoewel een behoorlijke melkzuurproductie en stolling van melk nog tot stand kwam. Bij b. coli werd in het laboratorium van LEHMANN (**107**) te Göttingen hetzelfde gedaan.

Maar, ofschoon velen zich van de veranderlijkheid der biologische eigenschappen hebben kunnen overtuigen, welke b. coli en zijn verwanten bezitten, hebben zij met BLACHSTEIN (**150**)

moeten erkennen, dat het hun nooit is gelukt, die te doen overgaan in een bacterie, welke geheel met b. Eberth overeenstemde. En waar dit wel werd beweerd, bleek het bewijs onvoldoende geleverd of niet tegen de kritiek bestand.

HOOFDSTUK IV.

Beoordeeling van eenige differentiëel-diagnostische kenmerken.

Uit het overzicht, in het vorige hoofdstuk gegeven van de methoden, om b. Eberth te onderscheiden van gelijkvormige en misschien naverwante bacteriën, zal voldoende zijn gebleken, hoe weinig constante resultaten daarmee in het algemeen worden verkregen. Van verscheidene aangegeven diagnostica kan men zeggen, dat zij onjuist of onbruikbaar zijn, van eenige, dat zij nog niet voldoende de kritiek hebben doorstaan, van geen enkel, dat het onfeilbaar is.

Het grootste vertrouwen zouden m. i. verdienen dierexperimenten, gelijk Sanarelli heeft verricht, waarbij strenge controle noodig is, maar deze kunnen alleen resultaat opleveren in de handen van een geoefend onderzoeker. Sanarelli zelf kwam tot de conclusie, dat een bacil, uit het water gekweekt, die alle mogelijke morphologische en biologische eigenschappen met b. Eberth gemeen had, dezen naam niet verdiende, omdat zelfs na verhooging van de virulentie, op de wijze door hem steeds toegepast, geen echte verschijnselen van febris typhoidea bij dieren daarmee konden worden verkregen. Voor de praktijk is deze methode onbruikbaar. Ook de verschillende wijze, waarop b. coli en b. Eberth zich verhouden tegenover de slijmvliezen van dieren, waar die te voren kunstmatig ongevoelig zijn gemaakt, zal moeilijk in de praktijk zijn toe te passen uit een diagnostisch oogpunt. In het immuniteitsvraagstuk staan de meeningen lijnrecht tegenover elkaar, wanneer R. Pfeiffer zijn uitspraken handhaaft. Door thans partij te trekken van de verworven immuniteit, 't zij voor b. coli, 't zij voor b.

Eberth, zou men m. i. een zeer onzekeren weg bewandelen. Evenwel zijn er onder de morphologische en vooral onder de biologische kenmerken enkele, die blijkens de ervaring van een groot aantal onderzoekers uitstekende diensten kunnen bewijzen, wanneer men slechts aan één enkel geen absolute waarde hecht, ten minste wanneer het negatief is.

In de *eerste* plaats komen in aanmerking het vermogen van b. coli, om uit suiker een vrij groote hoeveelheid melkzuur te vormen en gas te produceeren en verder het vermogen, om indol te bereiden uit pepton, welke eigenschappen nog nooit bij één bacil van Eberth zijn geconstateerd. In de *tweede* plaats kunnen de snelheid van groei, meerdere of mindere beweeglijkheid, de vergelijkende aardappel-culture en het gemiddeld aantal ciliën eenige aanwijzing geven, ofschoon men met deze kenmerken reeds voorzichtiger moet zijn.

In plaats van voortdurend nieuwe methoden toe te passen, die tijdens mijn urine-onderzoekingen werden gepubliceerd of onder mijn aandacht vielen, scheen het me beter, eerst een zelfstandig oordeel te verkrijgen omtrent de waarde van de meest aangeprezen middelen, om b. Eberth van b. coli te onderscheiden, nl. die, welke pas zijn genoemd. Ik begon met coliforme bacillen te isoleeren bij verschillende normale en pathologische toestanden van het menschelijk lichaam. Naast de vier cultures, genoemd in hoofdstuk II, sub 2, die uit de urine van typhuspatienten waren gekweekt, werden nog 16 andere verkregen, die morphologisch en in meer of mindere mate biologisch met het typische b. coli commune van Escherich overeen komen.

I. Uit faeces:

a. van een patient met febris typhoidea . . cultuur 1.

b. van een kind aan de borst, eenige dagen oud . . . . . cultuur 2.

c. van een phthisica met enteritis tuberculosa cultuur 3.

II. Uit het bovenste deel van het jejunum bij twee cadavers van neonati, die aan de borst zijn geweest en na enkele dagen stierven:

a. bij een kind met lues congenita, 4 dagen oud cultuur 4.

b. bij een kind, dat 14 dagen na de geboorte aan inanitie te gronde ging . . . . . cultuur 5.

en . . . . . cultuur 6.

III. uit het bovenste deel van het jejunum bij het cadaver van een kind, met de flesch gevoed.

a. kind van 1 jaar, aan inanitie gestorven . cultuur 7.

IV. Uit de urine bij cystitis:

a. van een patient, waar de urine bovendien bacillen bevatte, die de gelatine sterk deden vervloeien . . . . . cultuur 8.

b. van een patient, waar later fistula recto-vesicalis bleek te zijn ontstaan . . . . cultuur 9.

V. Uit exsudaat:

a. bij een patient met pericarditis fibrinoso-purulenta traumatica . . . . . cultuur 10.

b. bij een patient met peritonitis purulenta cultuur 11.

c. bij een patient met pericarditis sero-fibrinosa metastatica . . . . . cultuur 12.

d. bij een patient met phlegmone cruris in aansluiting aan hernia incarcerata . . . cultuur 14.

VI. Uit de milt:

a. bij een patient, waar één dag voor den dood resectio coli transversi was verricht wegens carcinoma . . . . . cultuur 15.

VII. Laboratorium-cultuur:

a. mij als b. lactis aërogenes door Prof. van Overbeek de Meijer welwillend afgestaan cultuur 16.

VIII. Cultures uit de urine van patienten met febris typhoidea:

a. waarneming I (Hoofdstuk II) . . . . cultuur 17.
b. waarneming VIII „ . . . . cultuur 18.
c. waarneming XXII „ . . . . cultuur 19.
d. waarneming XXVII „ . . . . cultuur 20.

Lettende op morphologische kenmerken in het droogpraeparaat en in den hangenden druppel, waar tevens de beweeglijkheid werd waargenomen, op de gasproductie in een oplossing van 1% pepton, 1% glucose en 1% NaCl, op de melkstolling, op de indol-vorming in 1% pepton-oplossing, vond ik, dat cultuur 1, 2, 3, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 en 20 nagenoeg met elkaar en met het type van Escherich overeenstemden, wanneer men ten minste kleine verschillen buiten rekening laat. Sommige produceerden nl. wat meer, andere wat minder gas, sommige toonden zich beweeglijker dan andere, de melkstolling trad hier wat vroeger, daar wat later op, de indolreactie was niet steeds even intensief, maar daar deze bacillen niet gelijktijdig waren geïsoleerd en onderzocht, bestaat geen zekerheid, dat de samenstelling van den voedingsbodem steeds absoluut dezelfde is geweest. Wat de mobiliteit betreft, vertoonden de bacillen van cultuur 3 en 16 zeer geringe, maar toch duidelijk eigen beweging en, wat de melkstolling aangaat, vertoonde cultuur 11 die eerst na 12 dagen, cultuur 8 na 5 dagen, terwijl de overigen slechts 1 of 2 dagen behoefden.

Daarentegen weken meer af:

cultuur 4, wier bacillen veel gas produceerden, zich snel

voortbewogen, doch geen indolreactie gaven en de melk eerst na 15 dagen coaguleerden;

cultuur 6, wier bacillen op de gelatine-platen groote, vrij dikke, opaque kolonies vormden, zich snel voortbewogen, langzaam zich vermenigvuldigden, geen gas produceerden, geen melk deden stollen, maar wel zwakke indolreactie gaven;

cultuur 7, wier bacillen zich snel voortbewogen, weinig gas produceerden, geen melk deden stollen, en geen indolreactie gaven. De melk was na eenigen tijd opvallend dun vloeibaar en vuil geel-bruin geworden, terwijl geen verontreiniging bleek te hebben plaats gehad;

cultuur 10, wier bacillen zich wel voortbewogen, wel gas produceerden, maar geen indol vormden en geen melk deden stollen, deze in tegendeel op dezelfde wijze veranderden, als die van cultuur 7. De aardappel-culture was geheel, zooals Gaffky die voor b. Eberth beschreef.

cultuur 19, die in Juni 1894 bacillen leverde, welke zich matig snel voortbewogen, geen gas produceerden, geen melk deden stollen en geen indolreactie gaven (na eenige dagen zeer zwak). Den 15en November 1894 werd geënt van een agarcultuur, afkomstig van dezelfde kolonie als de vroeger gebruikte cultures. De afstammelingen bewogen zich nog matig snel voort, produceerden geen gas, maar wel indol en deden wel melk stollen na 3 dagen. De groei was in alle media uitstekend. Gelatine-platen, aangelegd van dezelfde cultuur, gaven kolonies te zien, waarvan sommige weinig, andere een behoorlijke hoeveelheid gas produceerden, melk na 2 dagen deden stollen en zwakke indolreactie teweeg brachten.

Daaruit blijkt, dat er in het lichaam van menschen, die niet lijden aan febris typhoidea, coliforme bacillen voorkomen, welke geen indol vormen, andere, welke geen melk doen stollen en dat

sommige twee van deze eigenschappen tegelijk missen, waarom het noodzakelijk is met het oog op de diagnose, om, wanneer een kenmerk negatief uitvalt, ook andere na te gaan. Verder blijkt, dat de urine van een typhus-lijder zulk een bacil kan bevatten, die zelfs al deze drie eigenschappen mist, hoewel later duidelijk is bewezen, dat wij niet met b. Eberth te doen hadden, waaruit volgt, dat ook het onderzoek naar deze drie eigenschappen niet voldoende is op een gegeven oogenblik, wanneer het negatief uitvalt. Tevens leert dit geval, dat het niet aangaat, om op grond van het al of niet aanwezig zijn van indolvorming, gasproductie en melkstolling verschillende species te onderscheiden, gelijk sommige schrijvers doen, daar hiervoor meer constante kenmerken noodig zijn.

Dat b. coli, hoewel een vorm, die sterk afweek, de aardappel-culture van Gaffky kan geven, werd ook door mij geconstateerd en dat sommige vormen in den hangenden druppel zich zeer snel kunnen voortbewegen, werd ook door mij herhaaldelijk gezien.

Verder moet ik vermelden, dat door mij met het oog op de differentieël-diagnose de methoden van Nicolle en Morax (117) en van Bunge (104), om ciliën te kleuren, zijn toegepast. Met de methoden van den laatsten onderzoeker, noch met de eerst aangegevene, noch met de gewijzigde, is door mij ooit eenig goed praeparaat verkregen, niettegenstaande dit herhaaldelijk werd geprobeerd. De methode van de beide Fransche onderzoekers gaf mij nu en dan wel vrij goed gekleurde ciliën te zien, maar na voortgezette oefening waren mijne resultaten toch te weinig constant, dan dat ik langs dezen weg een differentieël-diagnose durfde stellen tusschen b. Eberth en b. coli.

Na al het meegedeelde over de eigenschappen van b. Eberth staan wij nogmaals voor de vraag: hebben wij het recht, de

diagnose: *typhus-bacil* te stellen bij de vier cultures, geïsoleerd uit de urine bij de waarnemingen 2, 3, 4 en 11?

In aanmerking nemende, dat het stellen eener diagnose geen wiskundige bepaling is, durf ik deze *bevestigend* beantwoorden. Er is toch zeer veel, dat voor die diagnose spreekt, en volstrekt niets, dat er tegen pleit. Immers morphologisch bestond volmaakte overeenkomst met b. Eberth, zooals die o.a. uit twee milten werden gekweekt. Het aantal ciliën werd bij de meeste bacillen vrij groot gevonden. In den hangenden druppel zag men groote beweeglijkheid. De groei was over het algemeen minder intensief dan bij b. coli. De aardappel-culture van Gaffky werd wel niet verkregen, maar ook nooit werd een cultuur waargenomen, zooals men die gewoonlijk bij b. coli ziet. Gasproductie, indolvorming, melkstolling, bleven steeds uit, ook na herhaalde overenting; zelfs na maanden. Een leemte bij de beoordeeling is zeker het totaal gemis aan dierexperimenten. Maar volgens de eischen, die men in de praktijk mag stellen — en daarop was het urine-onderzoek voornamelijk gericht — meen ik dus, bij het tegenwoordig standpunt der wetenschap, gerechtigd te zijn tot de diagnose b. typhi, vooral omdat de bacillen uit het menschelijk lichaam werden geïsoleerd.

En wat verder het antwoord betreft op de vraag: „vormt b. Eberth een *afzonderlijke species*," meen ik te moeten zeggen: zoolang niet onwederlegbaar is aangetoond, dat b. coli al zijn meer of min sprekende eigenschappen blijvend kan verliezen en de pathogene van b. Eberth aannemen, dat bovendien omgekeerd de laatste bacil de positieve kenmerken van b. coli kan verkrijgen, mogen wij beide bacteriën niet identificeeren en moeten wij aan hare differentiëele kenmerken een zekere waarde toekennen.

BESLUIT.

In Hoofdstuk I hebben wij gezien, dat de normale blaasurine hoogst waarschijnlijk vrij is van bacteriën, doch bij het passeeren der urethra met kiemen verontreinigd wordt, wier natuur ons nog slechts zeer onvolledig bekend is. Zelfs door het gebruik van den katheter is deze verontreiniging niet volkomen te vermijden.

Bij locale pathologische processen der organa uropoetica, afhankelijk van of gepaard gaande met bacterie-woekering, kan de urine sterk worden verontreinigd, en behalve door den tuberkelbacil, door staphylococcus en streptococcus pyogenes en door den gonococcus, is dit zeer dikwijls het geval door bacterium coli commune.

Verder kunnen bacteriën uit het bloed in de urine overgaan, zelfs zonder in de nieren een waarneembare laesie teweeg te brengen en wel als gevolg van pathologische processen in andere deelen van het lichaam, maar ook primair zonder dat daarvan iets blijkt. Benevens andere zijn het streptococcus en staphylococcus pyogenes, doch wederom in de eerste plaats b. coli, die dit kunnen doen. Vooral bij aandoeningen van het darmkanaal kan de laatste bacil zich daar sterk vermenigvuldigen, virulent worden en in het bloed geraken; in dit opzicht staat bovenaan typhus abdominalis.

Gelijk sommige andere specifieke bacteriën bij een infectieziekte kan ook b. Eberth de nieren passeeren en in de urine worden aangetoond, als men de litteratuur-opgaven mag gelooven, die daaromtrent bestaan. In de bijzonderheden verschillen

zij echter zoozeer, dat twijfel gewettigd is, of steeds werkelijk b. typhi in de urine is gevonden en niet b. coli.

Aangespoord door het schijnbaar veelvuldig voorkomen van b. Eberth in de urine van patienten met febris typhoidea, trachtte ik, zooals uit Hoofdstuk II blijkt, bij zulke een systematisch onderzoek te verrichten. In 27 gevallen, waar de diagnose dezer ziekte met vrij groote zekerheid is gesteld, werd de urine één of meermalen bacteriologisch onderzocht. Afgezien van bacteriën, die waarschijnlijk uit de urethra afkomstig waren, werd *vier* maal een bacil geïsoleerd, die de grootste overeenkomst vertoonde met b. Eberth, terwijl *vier* maal een bacil werd gekweekt, die voor identisch moet worden gehouden met b. coli commune. Maar juist deze laatste ontdekking deed twijfel rijzen, of de diagnose: typhus-bacil in de vier andere gevallen genoeg was gemotiveerd.

Deze moeilijkheid werd in haar vollen omvang omschreven in Hoofdstuk III. Vooreerst werd hier uiteengezet, wat men onder den bacil van Eberth heeft te verstaan en met welk recht deze voor de infectie-kiem van febris typhoidea wordt gehouden. Vervolgens werd de vraag geopperd, of deze als specifieke bacterie noodzakelijk van buiten in het lichaam zou moeten dringen, om zich hier te vermenigvuldigen, gelijk men zich bijna algemeen heeft voorgesteld. Het zou immers mogelijk zijn, dat b. Eberth niets anders was dan een b. coli, hetwelk òf in òf buiten het lichaam bijzondere pathogene eigenschappen had gekregen en bovendien in sommige biologische eigenschappen van zijn stamvader was gaan afwijken. Om de mogelijkheid daarvan aannemelijker te maken, werd nagegaan, onder welke verschillende omstandigheden, bij welke pathologische processen, op welke plaatsen b. coli commune in het lichaam voorkomt, dikwijls onder een pseudoniem.

Verder werden nauwkeurig alle morphologische, biologische, pathogene en immuniseerende eigenschappen nagegaan, welke b. coli en b. Eberth heeten te bezitten, terwijl in het bijzonder op het verschil in kenmerken en op het constante daarvan werd gelet, omdat dit alles moet beslissen, of wij met twee species te doen hebben en een differentiëel-diagnose mogelijk is. Er was toch beweerd, dat men de eene in den anderen had zien overgaan, maar deze waarnemingen bleken tegen de kritiek niet bestand te zijn.

Ofschoon telkens moest worden erkend, dat een differentiëel-diagnosticum in een speciaal geval kon falen, bleken er toch eenige te zijn, die in de praktijk vrij betrouwbare uitkomsten leveren, mits men meerdere naast elkaar toepast. Sommige dier experimenten verdienen zeker groot vertrouwen, maar zijn in de praktijk te omslachtig. Naast sommige diagnostica van minder erkende waarde, komen echter in de eerste plaats in aanmerking de productie van gas uit glucose-pepton-oplossing, van indol uit pepton-oplossing en de zuurvorming, die op verschillende wijzen kan worden aangetoond.

De waarde van deze diagnostica werd, zooals uit Hoofdstuk IV blijkt, getoetst aan een twintigtal cultures van coliforme bacillen, geïsoleerd uit het menschelijk lichaam, onder verschillende omstandigheden. Het resultaat was, dat het negatief uitvallen van een proef tot groote voorzichtigheid moet leiden bij de diagnose van een bacterie, die men voor b. Eberth of een typhiformen bacil zou kunnen houden.

Dit in aanmerking nemende, meende ik echter het recht te hebben, de diagnose b. typhi te stellen voor de cultures, die werden verkregen bij vier der waargenomen patienten.

Uit mijne onderzoekingen en beschouwingen meen ik de volgende conclusiën te mogen trekken.

Het bacteriologisch urine-onderzoek bij een patient, verdacht van febris typhoidea is klinisch een hulpmiddel voor de diagnostiek, hoewel de kans, dat alleen daardoor de ziekte als zoodanig zal worden herkend, gering schijnt.

Indien bij zulk een patient in de urine bacillen worden gevonden, welke morphologisch met dien van Eberth overeen komen, trachte men met verschillende hulpmiddelen de differentiëel-diagnose tusschen dezen en b. coli of coliforme bacteriën te stellen. In vele gevallen kan dit binnen tweemaal 24 uur met vrij groote zekerheid geschieden.

Ook de aanwezigheid van b. coli in de urine van zulk een patient kan klinisch voor de diagnose febris typhoidea pleiten, vooral indien locale processen van de organa uropoetica zijn uit te sluiten.

Het is waarschijnlijk, dat vroegere onderzoekers, die bij dergelijke patienten bacillen in de urine hebben gevonden, deze somtijds ten onrechte voor b. typhi hebben aangezien.

De bacil van Eberth moet voor een zelfstandige, specifieke bacterie worden gehouden, hoewel de differentiëel-diagnose tusschen hem en sommige typhiforme bacillen hoogst moeilijk kan zijn te stellen.

Met bacterium coli commune *(Escherich)* zijn identisch: bacillus lactis aërogenes *(Escherich)*, pneumobacillus *(Friedländer)*, bacillus endocarditidis griseus et b. e. capsulatus *(Weichselbaum)*, bacillus foetidus *(Passet)*, de nieuwe „kapselbacillus" *(Nicolaier)*, bacillus acidi lactici *(Hueppe)* en bacillus laevans *(Lehmann)*. Hoogstens kan men sommige als variëteiten van het type van Escherich beschouwen.

LITTERATUUR.

130. Abel (R.), Ueber die Brauchbarkeit der von Schild angegebenen Formalinprobe zur Differential-Diagnose des Typhusbacillus. *Centralblatt f. Bakteriologie, XVI, No. 25.*

21. Achard et Rénault, Sur les rapports du b. coli comm. et du bacterium pyogenes des infections urinaires. *Semaine méd., 16 déc. 1891.*

84. Achard et Rénault, Sur les différents types de bacilles urinaires, appartenants au groupe du b. coli. *Compte-rendu de la Soc. de Biologie, 1892, No. 39.*

19. Albarran et Hallé, Sur une bactérie pyogène et sur son rôle dans l'infection urinaire. *Académie de médecine de Paris, Séance du 21 août 1888.*

122. Almquist, Zur Biologie der Typhusbakterie und der Escherich'schen Bakterie. *Zeitschrift f. Hygiene, XV.*

75. Babes, Ueber Variabilität und Varietäten des Typhusbacillus. *Zeitschr. f. Hyg. IX.*

75. Babes, Varietés naturelles du bacille de la fièvre typhoide. *Annales de l'Institut de Bucarest, II, 1893.*

79. Baginsky, Zur Biologie der normalen Milchkothbacterien.

45. Bary, De l'absorption par les voies urinaires. *Ref. Centralb. f. Bakt. XV, No. 25.*

41. Baumgarten, Pathologische Mykologie.

158. Behring und Nissen, Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Serumarten. *Zeitschr. f. Hyg. VIII.*

38. Berlioz, Recherches cliniques et expérimentales sur le passage des bactéries dans l'urine.

152. Bitter, Ueber Festigung von Versuchsthieren gegen die Toxine der Typhusbacillen. *Zeitschr. f. Hyg. XII.*

150. Blachstein, Contribution à la biologie du bacille typhique.
Arch. de sciences biologiques, publiées à St. Petersbourg, Tome I.

55. Bouchard, Communication au congrès de Londres, 1881.

87. Brieger, Ueber giftige Producte der Fäulnissbakterien.
Berl. klin. Wochenschr. 1884 No. 14.

132. Brieger, Microbes, ptomaines et maladies.

141. Brieger, Kitasato und Wassermann, Ueber Immunität und Giftfestigung.
Zeitschr. f. Hyg. XII.

1. Broek (Van den) Untersuchungen über die Fäulniss thierischer Substanzen im frischen Zustande.
Annalen der Chemie und Pharmacie, 1860, Bd. 115.

154. Bruschettini, Sulla immunità contro il tifo.
Riforma medica 1892.

16. Bumm, Zur Aetiologie der puerperalen Cystitis.
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft f. Gynaecologie, 1886.

26. Bumm, Der Mikroorganismus der gonorrhoischen Schleimhauterkrankung, 1887.

104. Bunge (R.), Ueber Geisselfärbung von Bakterien.
Fortschritte der Medicin XII No. 12, 17 en 24.

56. Capitan, Thèse de Paris 1883.

15. Capman, Les microbes urinaires en général et l'urobacillus liquefaciens septicus en particulier.
Thèse de Montpellier, 1893.

149. Cesaris-Demel et Orlandi, Sulla equivalenza biologica dei prodotti del B. coli e del B. typhi.
Archiv. per le Sc. med. XVII.
Ref. Centralb. f. Bakt. XV, No. 2.

60. Chantemesse et Widal, Recherches sur le bacille typhique et l'étiologie de la fièvre typhoide.
Archives de Physiol. norm. et path. 1887.

126. Chantemesse et Widal, Différenciation du bacille typhique et du bact. coli commune.
La semaine méd. 1891, No. 55.

155. Chantemesse et Widal, Etudes sur la fièvre typhoide.
Annales de l'Institut Pasteur, VI.

18. Clado, Etude sur une bactérie septique de la vessie. Thèse de Paris, 1887.

120. Cohen (Ch. Ali), De typhus-bacil. Diss. 1888.

31. Cornil et Babes, Traité des Bactéries, 1886 (p. 388).

145. Cygnaeus, Studien über den Typhus-Bacillus.
Ziegler's Beiträge, VII.

148. Denys et Brion, Etude sur le principe toxique du bacillus lactis aërogenes.
La Cellule, VIII.

156. Denys et Havet, Sur la part des leucocytes dans le pouvoir bactéricide du chien.
La Cellule, X.

95. Denys et Martin, Sur les rapports du pneumobacille de Friedländer, du ferment lactique et de quelques autres organismes avec le Bacillus lactis aërogenes et le B. typhosus.
La Cellule, IX.

17. Doyen, Les bactéries de l'urine.
Journal des connaissances méd., 1889.

27. Doyen, La néphrite bactérienne ascendante.
Journal des connaissances méd. 1888.

72. Dunbar, Untersuchungen über den Typhus-bacillus und den B. coli comm.
Zeitschr. f. Hyg. XII.

58. Eberth, Untersuchungen über den Bacillus des Abdominaltyphus.
Virchow's Archiv. Bd. 81 en 83.

85. Emmerich, Untersuchungen über die Pilze der Cholera asiatica.
Archiv. f. Hyg. III.

4. Enriquez, Recherches bactériologiques sur l'urine normale.
La semaine méd. 1891, No. 23.

123. Ermengem (Van) et Van Laer, Contribution à l'étude des propriétés biochimiques du bacille d'Eberth et du b. coli.
Travaux originaux etc. de Gand, I.

77. Escherich, Die Darmbakterien des Neugeborenen und Säuglings.
Fortschritte der Medicin 1885, No. 16 en 17.

78. Escherich, Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung, 1886.

28. Etienne, Le pneumobacille de Friedländer, son rôle en pathologie.
Arch. de méd. expérim. VII, No. 1.

33. Faulhaber, Ueber das Vorkommen von Bakterien in den Nieren bei acuten Infectionskrankheiten.
Ziegler's Beiträge, X.

112. Ferrati, Zur Unterscheiding des Typhusbacillus von B. coli comm.
Archiv. f. Hyg. XVI.

118. Ferrier, Considérations générales sur le pléomorphisme des cils vibratiles de quelques bactéries mobiles.
Arch. de méd. expérim. VII, No. 1.

96. Fraenkel (C), Grundriss der Bakterienkunde, 1891.

64. Fraenkel (E) und Simmonds, Die aetiologische Bedeutung des Typhusbacillus, 1886.

93. Friedländer, Ueber die Schizomyceten bei der acuten Pneumonie.
Virchow's Archiv, Bd. 87.

94. Friedländer, Die Mikrokokken der Pneumonie.
Fortschritte der Medicin, I, No. 22.

57. Gaffky, Zur Aetiologie des Abdominaltyphus.
Mittheilungen a. d. kaiserl. Gesundheitsamte, II.

139. Gasser, Culture du bacille typhique sur milieux nutritifs colorés.
Arch. de méd. expérim. II.

9. Gawronsky (Von) Ueber das Vorkommen von Mikroben in der normalen Urethra des Weibes.
Münchener med. Wochenschr. 1894, No. 11.

81. Germano und Maurea, Vergleichende Untersuchungen über den Typhusbacillus und ähnliche Bakterien.
Ziegler's Beiträge, XII.

146. Gilbert et Girode, Sur le pouvoir pyogène du bacille d'Eberth.
Comptes-rendus de la Soc. de biologie, 1891, No. 16.

82. Gilbert et Lion, Contribution à l'étude des bactéries intestinales.
La semaine méd. 1893, p. 130.

147. Gilbert, Des poisons, produits par le bacille intestinal d'Escherich.
La semaine méd. 1893, p. 97.

83. Gilbert, De la colibacillose.
La semaine méd. 1895, p. 1.

61. Gross, Ueber den Typhusbacillus am Krankenbette und die Pathogenität desselben.
Verhandl. des X. internat. med. Congresses, II.

74. Haan (J. de), Het bacterium coli commune.
Tijdschrift voor Geneeskunde, 1894, I, No. 4.

91. Hallé, Recherches bactériologiques sur un cas de fièvre urineuse.
Bulletin de la Soc. anatomique, 1887.

108. Henke, Beitrag zur Verbreitung des Bacterium coli comm. in der Aussenwelt etc.
Centralblatt f. Bakteriologie, XVI.

5. Hofmeister, Ueber Microorganismen im Urin gesunder Menschen.
Fortschritte der Medicin, XI, No. 16 en 17.

121. Holz, Experimentelle Untersuchungen über den Nachweis der Typhusbacillen.
Zeitschr. f. Hyg. VIII..

105. Hueppe, Untersuchungen über die Zersetzungen der Milch durch Mikroorganismen.
Mittheilungen a. d. kaiserlichen Gesundheitsamte, II.

135. Inghilleri, Ueber das verschiedene Verhalten des b. coli und des Typhusbacillus in amygdalinhaltiger Bouillon.
Ref. Centralbl. f. Bakteriologie, XV.

34. Jaksch (Von), Klinische Diagnostik etc. 1887.

62. Karlinski, Untersuchungen über das Vorkommen der Typhusbacillen im Harn.
Prager med. Wochenschrift, 1890, No. 35 en 36.

89. Karlinski, Statistischer Beitrag zur Kenntniss der Eiterungserreger bei Menschen und Thieren.
Centralbl. f. Bakteriologie, VII.

Karlinski, Untersuchungen über das Verhalten der Typhusbacillen in typhösen Dejectionen.
Centralbl. f. Bakteriologie, VI.

134. Kaufmann, Ueber einen neuen Nährboden für Bakterien.
Centralbl f. Bakteriologie X.

80. Kayser, Etudes sur la fermentation lactique.
Annales de l' Institut Pasteur, 1894.

136. Kitasato, Die negative Indolreaction der Typhusbacillen im Gegensatz zu andren ähnlichen Bacillenarten.
Zeitschr. f. Hyg. VII.

73. Koch, Zur Untersuchung von pathogenen Organismen.
Mittheilungen a. d. kaiserlichen Gesundheitsamte, I.

124. Kopp, Ueber Wachsthumsverschiedenheiten einiger Spaltpilze auf Schilddrüsennährboden.
Centralbl. f. Bakteriologie, XVII.

125. Kotlar, Ueber den Einflusz des Pankreas auf das Wachstum einiger pathogenen Spaltpilze.
Centralbl. f. Bakteriologie, XVII.

37. Koujajeff, Die bacterielle Erkrankung der Niere beim Abdominaltyphus.
Ref. Centralbl. f. Bakteriologie, VI.

20. Krogius, Recherches bactériologiques sur l'infection urinaire, Helsingfors, 1892.

43. Krogius, Note sur le rôle du B. coli comm. dans les infections urinaires.
Arch. de méd. expériment. 1892.

44. Krogius, Sur la bactériurie.
Annales des maladies des org. genit-urin. 1894.

102. Krogius, Ueber den gewöhnlichen, bei der Harninfektion wirksamen pathogenen Bacillus.
Centralbl. f. Bakteriologie, XVI.

92. Laruelle, Etude bactériologique sur les péritonites par perforation.
La Cellule, V.

107. Lehmann, Ueber die Sauerteiggährung und die Beziehungen des B. laevans zum B. coli comm.
Centralbl. f. Bakteriologie, XV.

65. Lesage et Macaigne, Contribution à l'étude de la virulence du bact. coli comm.
Arch. de méd. expériment. 1893.

32. Letzerich, Untersuchungen und Beobachtungen über Nephritis bacillosa interstitialis primaria.
Zeitschr. f. klin. Med. XIII.

30. Litten, Einige Fälle von mycotischer Nierenerkrankung.
Zeitschr. f. klin. Med. IV.

113. Loeffler, Weitere Untersuchungen über die Beizung und Färbung der Geisseln bei den Bakterien.
Centralbl. f. Bakteriologie, VII.

114. Luksch, Zur Differenzialdiagnose des B. typhi und des B. coli comm.
Centralbl. f. Bakteriologie, XII.

*

25. Lundström, Om urinämnets sönderdelning genom mikrober etc. Helsingfors, 1890.
Geciteerd door Krogius (20).

3. Lustgarten und Mannaberg, Ueber die Mikroorganismen der normalen männlichen Urethra und des normalen Harnes, etc.
Vierteljahrschrift f. Dermatol. und Syphilis, XIX.

101. Macaigne, Etude sur le B. coli comm. Thèse de Paris 1892.

76. Malvoz, Recherches bactériologiques sur la fièvre typhoide, Paris 1893.

161. Malvoz, Le b. coli comm. comme agent habituel des péritonites d'origine intestinale.
Arch. de méd. expérim, 1891.

140. Marpmann, Zur Unterscheidung des B. typhi abdominalis von B. coli commune.
Centralbl. f. Bakteriologie, XVI.

53. Melchior, Om Cystitis og Urininfection.
Geciteerd door Krogius, (44).

116. Moore, The Character of the flagella on the B. cholerae suis, B. coli comm. and B. typhi.
The Wilder Quarter-Century Book.

23. Morelle, Etude bactériologique sur les Cystites.
La Cellule, VII.

111. Mueller, Beitrag zur Untersuchung zwischen Typhusbacillus und B. coli.
Arbeiten aus dem bact. Institute zu Karlsruhe, I.

143. Neisser (E.), Untersuchungen über den Typhusbac. und das B. coli comm.
Zeitschr. f. klin. Med. XXIII.

99. Netter et Martha, De l'endocardite végétante ulcéreuse dans les affections des voies biliaires.
Arch. de physiologie, 1886.

35. Neumann, Ueber die diagnostische Bedeutung der bacteriologischen Urinuntersuchung.
Berlin. klin. Wochenschr. 1888.

36. Neumann, Ueber Typhusbacillen im Urin.
Berlin. klin. Wochenschr. 1890.

29. Nicolaier, Ueber einen neuen pathogenen Kapselbacillus bei eitriger Nephritis.
Centralbl. f. Bakteriologie, XVI.

70. Nicolle, Nouveaux faits relatifs à l'impossibilité d'isoler par les methodes actuelles le bac. typhique en présence du b. coli.
Annales de l'Institut Pasteur, VIII.

117. Nicolle et Morax, Technique de la Coloration des cils.
Annales de l'Institut Pasteur, VII.

158. Nissen, Zur Kentniss der bakterienfeindlichen Eigenschaft des Blutes.
Zeitschr. f. Hyg. VI.

138. Noeggerath, Ueber eine neue Methode der Bacterienzüchtung auf gefärbten Nährmedien zu diagnostischen Zwecken.
Fortschritte der Medicin, VI.

14. Oberländer, Zur Pathologie und Therapie des chronischen Trippers.
Vierteljahrschr. f. Dermatol. und Syphilis, 1887.

68. Oker—Blom, Beitrag zur Kenntniss des Eindringens des B-coli in die Darmwand in pathologischen Zuständen.
Centralbl. f. Bakteriologie, XV.

40. Orth, Ueber die Ausscheidung abnormer körperlicher Bestandtheile des Blutes durch die Niere.
Verhandl. der Gesellschaft d. Naturf. u. Aerzte zu Bremen, 1890.

88. Passet, Ueber Mikroorganismen der eitrigen Zellgewebsentzündung des Menschen.
Fortschritte der Med. III.

2. Pasteur, *Comptes-rendus, Tome LVI, 1863.*

46. Péré, Contribution à la biologie du B. coli et du B. typhique.
Annales de l'Institut Pasteur, 1892.

131. Péré, Sur la formation des acides lactiques isomériques par l'action des microbes sur les substances hydrocarbonées.
Annales de l'Institut Pasteur, 1893.

6. Petit et Wassermann, Sur les microorganismes de l'urèthre normal de l'homme.
Annales des maladies des org. génit-urin. 1891.

133. Petruschky, Bakterio-chemische Untersuchungen.

142. Petruschky, Ueber die Art der pathogenen Wirkung des Typhusbacillus auf Thiere etc.
Zeitschr. f. Hyg. XII.

151. Pfeiffer (R). Ueber die specifische Immunitätsreaction der Typhusbacillen.
Deutsche med. Wochenschr. 1894, No. 48.

160. Pfeiffer und Issaef. Ueber die specifische Bedeutung der Choleraimmunität.
Zeitschr. f. Hyg. XVII.

12. Pluym (van der) und ter Laag, Der B. coli comm. als Ursache einer Urethritis.
Centralbl. f. Bakteriologie, XVII.

69. Posner und Lewin, Ueber kryptogenetische Entzündungen, namentlich der Harnorgane.
Ref. Centralbl. f. Bakteriologie, XVI.

22. Reblaud, L'étiologie et la pathogénie des cystites non-tuberculeuses chez la femme. Thèse de Paris, 1892.

115. Remy et Sugg, Recherches sur le Bacille d'Eberth—Gaffky.
Travaux originaux de Gand, I.

13. Reymond, Cystites chez les malades non-sondés.
Annales des maladies des organ. génit-urin. 1893.

54. Reymond, Des cystites consécutives à une infection de la vessie à travers les parois.
Annales des maladies des organ. génit-urin. 1893.

48. Roberts, On the occurrence of micro-organismes in fresh urine.
British med. Journ. 1881, II.

144. Rodet et G. Roux, Bacille d'Eberth et B. coli.
Arch. de méd. expériment. 1892.

Rosenbach (J), Ueber einige fundamentellen Fragen in der Lehre von den chirurgischen Infectionskrankheiten.
Deutsche Zeitschr. f. Chir. XIII.

144. Roux (G.) et Rodet, Action de l'antipyrine sur le b. coli comm.
Société nation. de méd. de Lyon, 1891.

10. Rovsing, Die Blasenentzündungen, Berlin, 1890.

51. Runeberg, Communication à la Société des médecins finlandais, 1891.

63. Sanarelli, Etudes sur la fièvre typhoide expérimentale.
Annales de l'Institut Pasteur, 1892 et 1894.

129. Schild, Eine Typhusepidemie mit nachweisbarer Entstehungsursache und die Diagnose des Typhusbacillus mittels Formalin.
Zeitschr. f. Hyg. XVI.

24. Schnitzler, Zur Aetiologie der acuten Cystitis.
Ref. Centralbl. f. Bakteriologie, 1890.

49. Schottelius und Reinhold, Ueber Bakteriurie.
Centralbl. f. klin. Medicin, 1886.

59. Seitz, Bacteriologische Studien zur Typhusbiologie, München, 1886.

47. Silvestrini, Studi batteriologici sull' orina dei tifosi.
Rivista generale italiana di clin. med. 1892.

157. Silvestrini, Sopra alcuni caratteri che differenziano nettamente il b. del tifo dal b. coli.
Geciteerd door Germano und Maurea (81).

42. Sittmann, Bacterioscopische Blutuntersuchungen, nebst experiment. Untersuchungen über die Ausscheidung der Staphylococcen durch die Nieren.
Deutches Archiv. f. klin. Med. Bd. 53.

66. Snoeck Henkemans, Bacterium coli commune. Diss. 1892.

8. Steinschneider, Zur Differenzirung der Gonococcen.
Berlin. klin. Wochenschr. 1890.

52. Stenbeck, Eine neue Methode für die mikroscopische Untersuchung der geformten Bestandtheile des Harns etc.
Zeitschr. f. klin. Med. 1892.

153. Stern, Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus.
Deutsche med. Wochenschr. 1892.

159. Stern, Ueber die Wirkung des menschlichen Blutes und anderer Körperflüssigkeiten auf pathogene Mikroorganismen.
Zeitschr. f. klin. Med. 1890.

103. Stoecklin (de), Recherches sur la mobilité et les cils de quelques réprésentants du groupe des colibacilles.
Annales suisses des Sciences méd. I.

67. Sundberg, Undersökningar öfver möjligketen af mikrobers inträngande genomden oskadade tarmslemkinnausyta. Upsala, 1892.

39. Trambusti e Maffuci, Sull' eliminazione dei virus dall' organismo animale.
Rivista internationale di med. e chirurg, 1886. Geciteerd door Sittmann (42).

128. Uffelmann, Ueber den Nachweis des Typhusbacillus.
Berlin. klin. Wochenschr. 1891.

50. Ultzmann, Vorlesungen über die Krankheiten der Harnorgane. 1888, Heft 1.

97. Ury, Ueber die Schwankungen des B. coli in morphologischer und kultureller Beziehung. Diss. Strassburg, 1894.

162. Vallet, Le bac. coli comm. dans ses rapports avec le B. d'Eberth, etc. Paris, 1892.

90. Vendrickx, Contribution à l'étude de l'action pathogène du B. commun de l'intestin.
La Cellule, VI.

Vincent, Sur les résultats de l'association du streptocoque et du bacille typhique chez l'homme et les animaux.
Annales de l'Institut Pasteur, 1893.

110. Vivaldi, Dei rapporti del bacillo del tifo col B. coli.
Riforma medica, 1892.

Wathelet, Recherches bactériologiques sur les déjections dans la fièvre typhoide.
Annales de l'Institut Pasteur, IX.

98. Weichselbaum, Beiträge zur Aetiologie und pathologischen Anatomie der Endocarditis.
Ziegler's Beiträge, IV.

109. Weichselbaum, Bacteriologische Untersuchungen des Wassers der Wiener Hochquellenleitung.
Das Oesterreichische Sanitätswesen, 1889.

86. Weisser, Ueber den Emmerich'schen sogenannten Neapler Cholerabacillus.
Zeitschr. f. Hyg. I.

71. Wilckens, Ueber die Vertheilung der Bakterien in Milch durch die Wirkung des Centrifugierens.
Ref. Centralbl. f. Bakteriologie, XVI.

119. Wladimiroff, Osmotische Versuche an lebenden Bakterien.
Zeitschr. f. physikalische Chemie, VII.

100. Wurtz, Le Bacterium coli commune.
Arch. de méd. expériment. 1893.

106. Wurtz et Leudet, Recherches sur l'action pathogène du bacille lactique.
Arch. de méd. expériment. 1891.

121. Wurtz et Herman, De la présence fréquente du B. coli dans les cadavres.
Arch. de méd. expériment. 1891.

7. Wyssokowitsch, Ueber die Schicksale der in's Blut injicirten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter.
Zeitschr. f. Hyg. I.

137. Zinno, Contributo allo studio dei processi biochimici dei batteri etc.
Riforma medica, 1893.

STELLINGEN.

I.

De natuurkeus is onvoldoende ter verklaring van de evolutie-leer.

II.

Onder continuïteit van het kiemplasma in de beteekenis van WEISMANN, heeft men niet te verstaan onveranderlijkheid en ongevoeligheid, wanneer uitwendige invloeden op het lichaam inwerken.

III.

Ook indien de granula van ALTMANN geen artefacten mochten blijken te zijn, hebben zij waarschijnlijk niets te maken met de levenséénheden der biologen.

IV.

De scherpe scheiding, die KLAATSCH wil maken tusschen beenweefsel aan de eene en bindweefsel of kraakbeen aan de andere zijde, is in strijd met enkele pathologische verschijnselen.

VI.

De glandula prostata behoort tot den tractus genitalis.

VII.

Het glycogeen in de lever van een zuigeling ontstaat nagenoeg uitsluitend uit eiwitstoffen.

VIII.

De meening van Stokvis, dat „de van buiten als saccharose ingevoerde suiker gemakkelijker en sneller dan de eerst in maag- en darmkanaal uit zetmeel gevormde glucose in melkzuur, boterzuur enz. zou worden veranderd", is op theoretische gronden sterk te betwijfelen.

IX.

Rietsuiker, per os toegediend, kan onmiddelijk en in ruime mate arbeidsvermogen leveren voor de willekeurige spieren.

X.

Valt de long-drijfproef bij neonati, die geschreeuwd hebben, in allen deele negatief uit, dan verklare men dit feit in de eerste plaats door resorptie-atelectase tijdens het leven.

XI.

Ofschoon de mogelijkheid bestaat, dat voor de aetiologie van neoplasmata pathogene microben van beteekenis zullen blijken te zijn, is het waarschijnlijk, dat de oplossing van het vraagstuk in aangeboren pathologische eigenschappen der cel zal te zoeken zijn.

XII.

Er is geen reden, om bij tuberculeuze processen met verkazing een scheiding te maken tusschen ontsteking en tuberkelvorming, gelijk Orth wil doen.

XIII.

Er is geen enkel zeker geconstateerd feit bekend, dat immuniteit uitsluitend verklaart door een bactericide werking van weefselvocht of cellulaire excretieproducten.

XIV.

Levert het microcopisch praeparaat van exsudaat der urethra-mucosa niet voldoende gegevens op, om aanwezige diplococcen als gonococcus (Neisser) te herkennen, dan trachte men de cultuur-methode toe te passen en niet de kleuring volgens Gram.

XV.

Voor de herkenning en prognose van pyaemie, septico-pyaemie en septichaemie is het bacteriologisch onderzoek van het bloed, mits behoorlijk uitgevoerd, van groote waarde.

XVI.

Treedt bij de ontwikkeling van een der vormen van levercirrhose icterus op, dan heeft dit symptoom voor de differentiëel-diagnostiek slechts geringe waarde.

XVII.

Pneumonia caseosa kan klinisch geheel onder het beeld der croupeuze longontsteking verloopen.

XVIII.

Een tumor cerebri brengt niet direct door ruimtebeperking van den schedel de verschijnselen van chronischen hersendruk teweeg, ook indien dit bij de sectie zoo mocht schijnen.

XIX.

De scheiding der verschillende vormen van progressieve spieratrophie heeft slechts reden van bestaan uit een oogpunt van symptomatologie.

XX.

Bij caput obstipum, dat niet door een functioneele stoornis bestaat, verrichte men de totaal-exstirpatie van den zieken m. sterno-cleido-mastoideus.

XXI.

Uitspoelingen met antiseptische vloeistoffen van vagina of uterus in partu of in puerperio zijn, zoowel bij physiologische als pathologische toestanden, af te keuren als algemeene regel.

XXII.

De z.g. iritis serosa acuta berust op ontwikkeling van bacteriën in de voorste oogkamer.

XXIII.

Wijkt het klinisch verloop van chronische iritis, die niet van lues afhankelijk is, van het normale af, dan denke men aan de z.g. „Fremdkörpertuberkulose."

XXIV.

Wil men beginnende febris typhoidea trachten te coupeeren door een kwik-praeparaat, dan is een smeerkuur rationeeler dan inwendige toediening van calomel.

XXV.

De vervuiling van de openbare wateren door faecaliën, zooals die op groote schaal nog in vele onzer steden bestaat, behoort van rijkswege te worden verboden.

XXVI.

Oprichting van een of meer Rijks-inrichtingen voor onderzoekingen in het belang der openbare gezondheid, is een eisch van den tegenwoordigen tijd.

XXVII.

Het doctoraat in de geneeskunde behoort te worden vervangen door dat in de biologie en de pathologie. De wetenschappelijke studie, die daaraan vooraf zal gaan, moet meer dan thans gescheiden worden van de vakopleiding tot arts.

A