



Micro-organismen bij epidemische cerebro-spinaalmeningitis

<https://hdl.handle.net/1874/237666>

Utrecht
24 Juni '93.

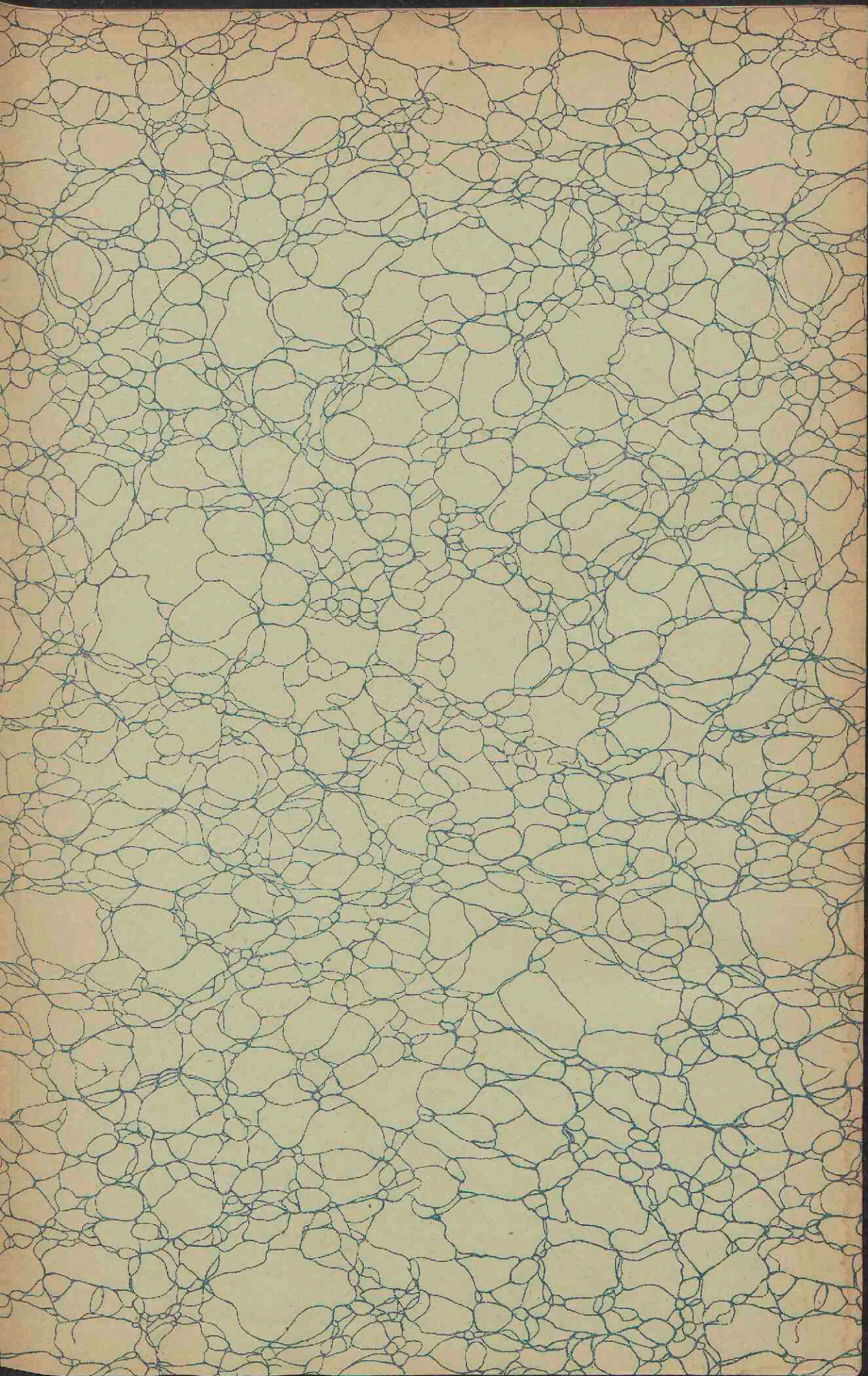
MICRO-ORGANISMEN

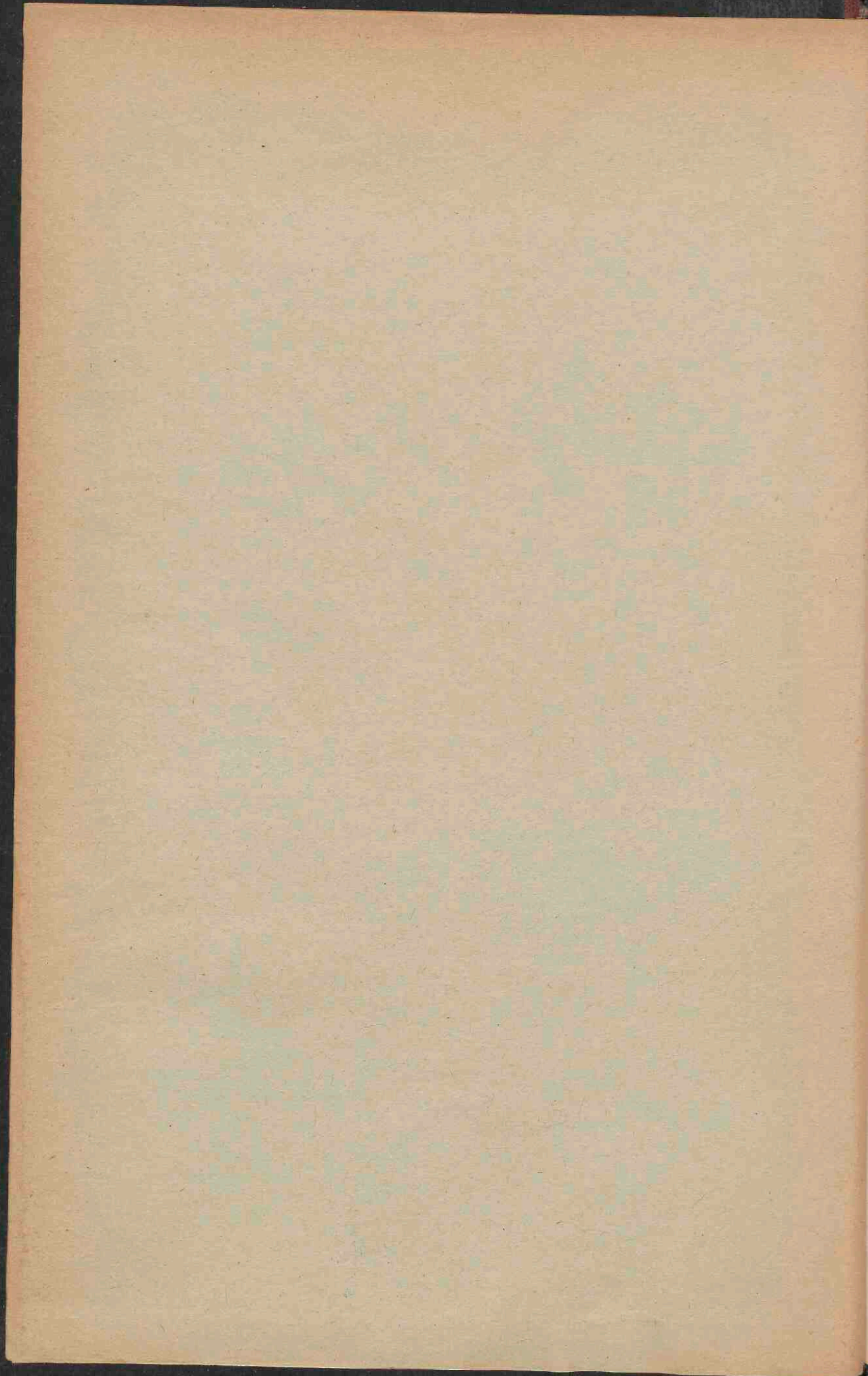
BIJ EPIDEMISCHE

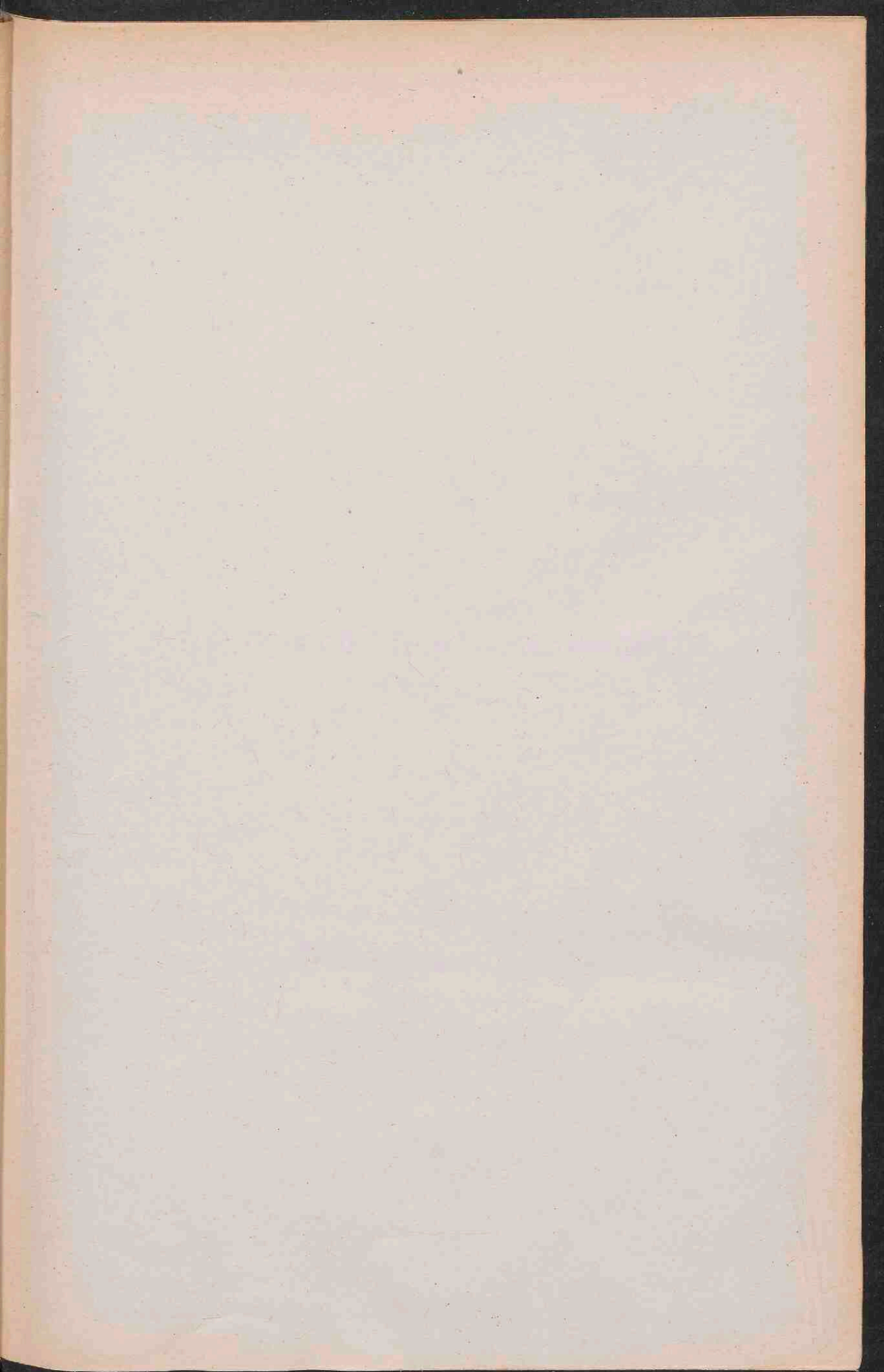
Cerebro-Spinaalmeningitis.

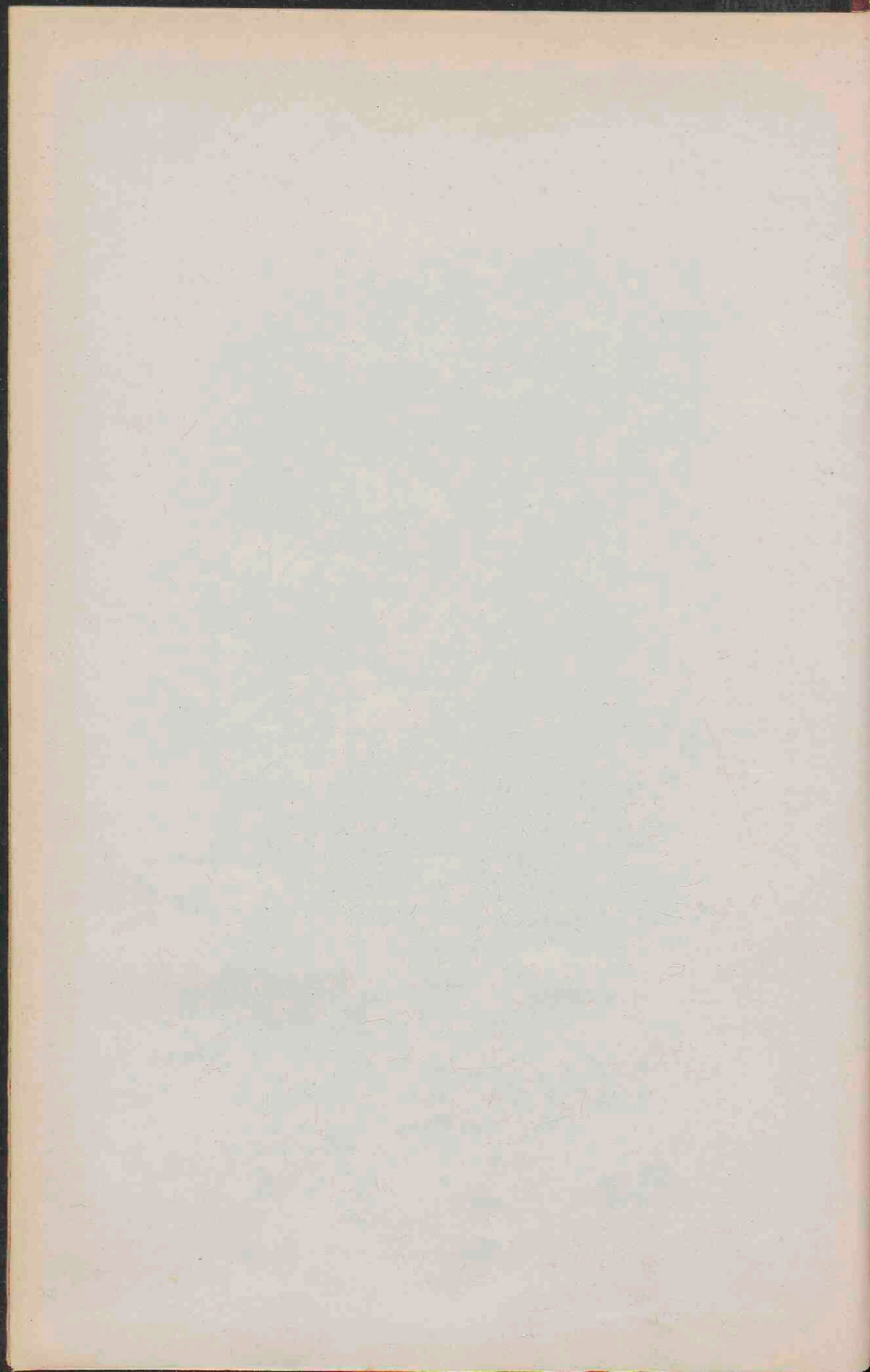
CLAUDIUS HENRICUS VAN HERWERDEN

A. qu.
192

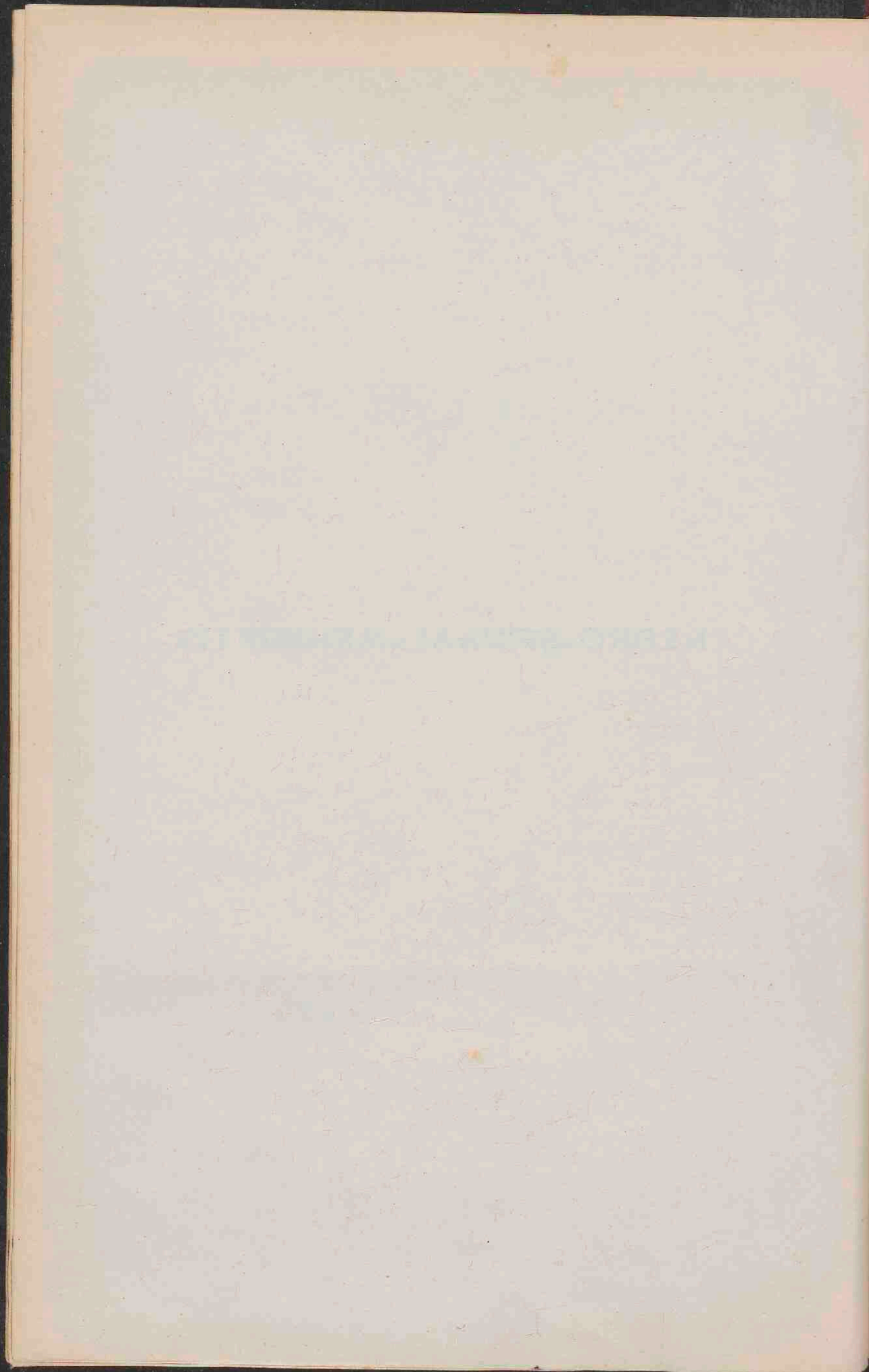








CEREBRO-SPINAAL-MENINGITIS.



MICRO-ORGANISMEN

BIJ EPIDEMISCHE

Cerebro-Spinaalmeningitis.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

Aan de Rijks-Universiteit te Utrecht,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

Dr. J. CRAMER,

Hoogleeraar in de Faculteit der Godgeleerdheid,

volgens besluit van den Senaat der Universiteit tegen de
bedenkingen van de Faculteit der Geneeskunde
te verdedigen

op Zaterdag 24 Juni 1893,

des namiddags te 7 uren,

DOOR

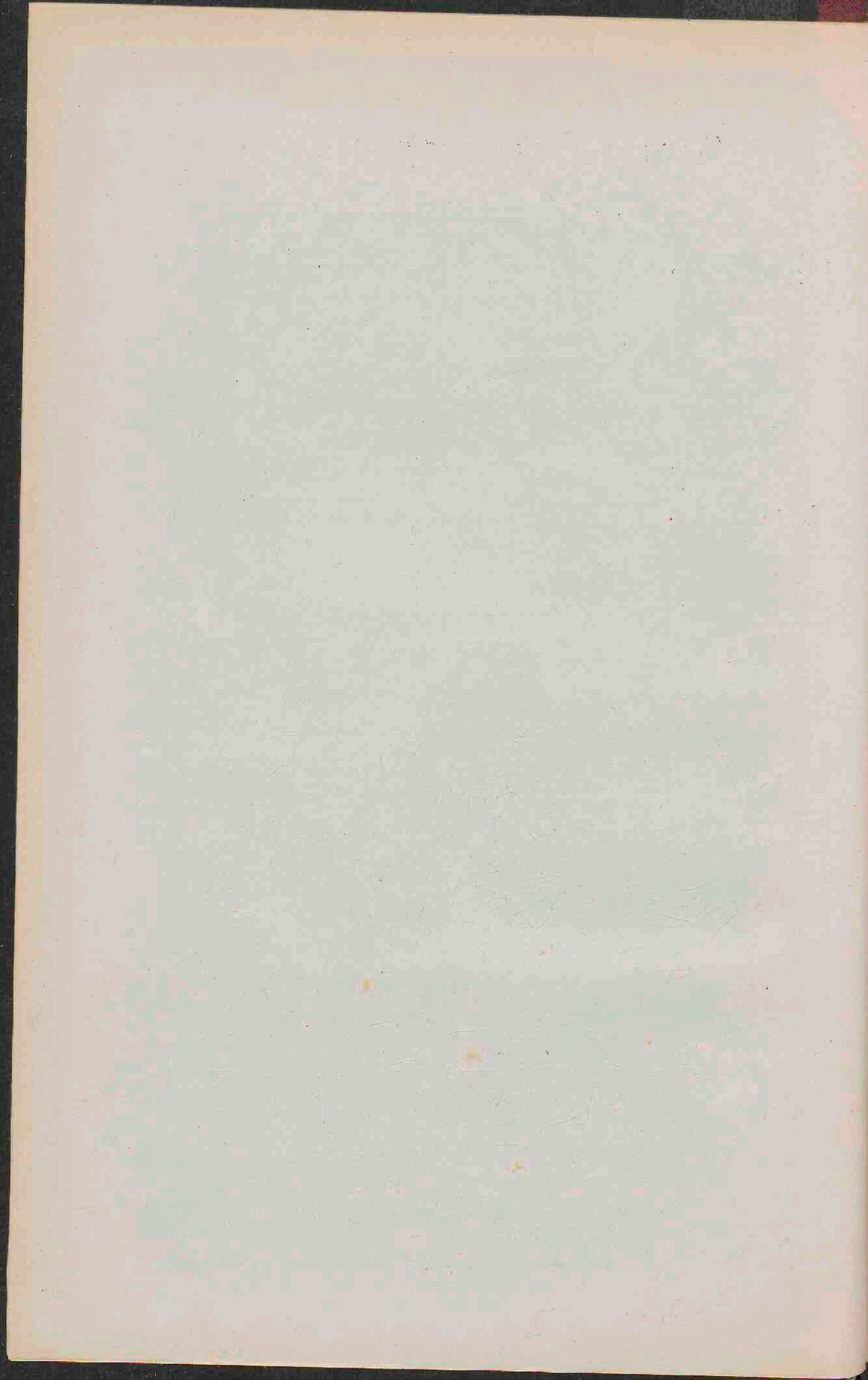
CLAUDIUS HENRICUS VAN HERWERDEN,

geboren te Utrecht.

Gemeentegeneesheer te Berlicum (N.-B.)

—*—*—*—
's-HERTOGENBOSCH,
Firma ROBIJNS & Co.
1893.



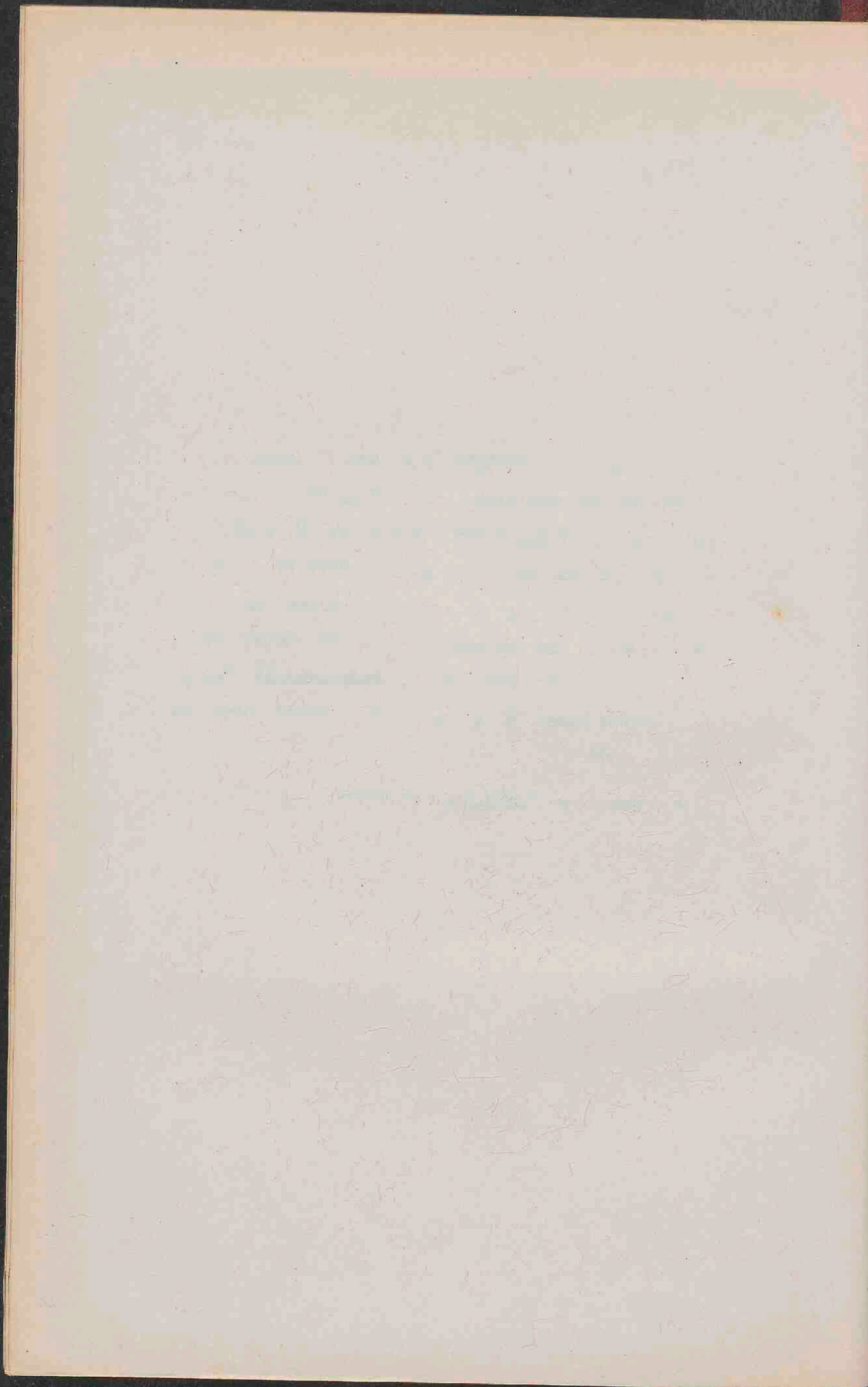


Aan mijne Ouders.

Een woord van hartelijken dank aan U, Hoogleeraren en Lectoren der medische en philosophische faculteit, vooral aan U, Hooggeachte Spronck en Hubrecht; de jaren, die ik als adsistent op uwe laboratoria doorbracht heb, zijn bij mij in dankbare herinnering.

De verpleging der lijdende menschheid bracht mij in het afgelopen jaar nader tot U, Hooggeschatte Talma, wiens nuttige lessen ik thans in de praktijk meer en meer waardeer.

Vrienden en kennissen, vaartwel!



INLEIDING.

In het Pathologisch Instituut te Utrecht werd in het voorjaar van 1892 de autopsie verricht van twee gevallen van acute cerebro-spinaal-meningitis, bij welke, ofschoon zij niet met croupeuse pneumonie gepaard gingen, toch de diplococcus pneumoniae van *Fraenkel-Weichselbaum* in de meningen werd aangetroffen. Mogen elders de mededeelingen over een dergelijke localisatie van den pneumococcus reeds vrij talrijk zijn, naar ik meen is hier te lande hierover nog niets gepubliceerd. Was dit reeds een reden om deze gevallen mede te deelen, het feit, dat wij hier te doen hebben met eene cerebro-spinaal-meningitis bij een gravida, gevolgd door hetzelfde lijden bij het door haar ter wereld gebrachte kind, was een reden te meer daartoe.

II.

Het bleek mij bij de uitvoering van mijn plan niet wel mogelijk mij geheel te beperken tot de epidemische cerebro-spinaal-meningitis zelve. Er komen toch zoovele sporadische gevallen van cerebro-spinaal-meningitis, met de symptomen der epidemische ziekte, voor, dat ik ook deze in mijn beschouwing moest opnemen. Daar het nu blijkt, dat bij enkele der epidemieën dezelfde bacterie als vermoedelijke oorzaak der ziekte wordt aangetroffen als bij meningitis, hetzij cerebro-spinale, hetzij alleen cerebrale, bij pneumonie, zoo is het duidelijk dat ik ook aan dezen vorm der meningitis mijn aandacht moest wijden. Liep ik aldus telkens gevaar van den grooten weg af op zijpaden te geraken, mijn praktijk te platten lande heeft mij, naar ik hoop, reeds genoeg de voordeelen van den grooten weg doen kennen om mij er voor te behoeden te veel op zijpaden rond te zwerven.

Aan het geheel voegde ik als laatste hoofdstuk bij wijze van aanhangsel toe de bespreking van de wijze van infectie van het kind door de moeder in verband met oudere gevallen.

I.

»In vier Fällen habe ich Cerebrospinalflüssigkeit von Leichen auf Coccobacteriën untersucht, doch nur einmal Bacteriën darin gefunden.» Zoo schreef *Th. Billroth* in zijne bekende verhandeling; »Untersuchungen über die Vegetationsformen von *Coccobacteria septica*,» in 1874. Het was in dien tijd zeker geen overbodig werk de cerebro-spinaal-vloeistof van verschillende cadavers aan een nauwkeurig microscopisch onderzoek te onderwerpen met het oog op de monaden, coccobacterieën of hoe die organismen toen heeten mochten.

Ook *Eberth* (4) acht, als hij in 1881, toen de bacteriologische wetenschap reeds op ietwat hechtere grondslagen stond, de subarachnoidale vloeistof van een geval van cerebro-spinaal-meningitis onderzoekt het terecht nog

noodig ter contrôle na te gaan of de vloeistof bij cadavers van personen, niet aan meningitis gestorven, bacterieën bevat. Bij 16 cadavers verricht hij dit microscopisch onderzoek en komt tot het resultaat, dat post mortem eerst vrij laat coccen in de subarachnoidale vloeistof optreden, zelfs in gevallen waarin het bloed zeer rijk aan bacterieën was (b. v. zijn geval No. 12, dood na colotomie; vele diplococcen en streptococcen in het bloed; onderzoek 40 uur p. m.; geen bacteriën). Aldus werd door *Eberth* vastgesteld, dat het feit dat men kort na den dood micro-organismen in de cerebrospinaal-vloeistof aantreft op een pathologisch proces wijst.

Reeds in 1875 had *Klebs* (2) op het voorkomen van monaden in de hersenventrikelvloeistof van cadavers van pneumonie-lijders (4 van 5 onderzochte gevallen) gewezen. Hij beschouwde »*monas pulmonale*» als oorzaak der pneumonie en meende, dat die monas uit de longen in het lichaam invasies kon doen *) en zoo b.v. een hersenabsces kon veroorzaken. In een geval van een acute meningitis, na een trauma ontstaan, wordt dezelfde monas door hem gevonden, en hij onderstelt,

*) »Sur ce sujet comme sur beaucoup d'autres *Klebs* aura eu le mérite d'avoir pressenti la solution juste tout en laissant à d'autres celui de l'appuyer sur des bases solides.»

dat het trauma bij een reeds door monas geïnfecteerd individu een bijkomende oorzaak was voor het ontstaan dezer meningitis.

In 1880 vermeldt *Aufrecht* (3) 2 sporadische gevallen van cerebro-spinaal-meningitis, welke hij te Magdeburg waarnam. In beide gevallen vond hij micrococcen, doch bij het eerste slechts in miliaire haarden in de lever en in de nieren, bij het tweede trof hij deze daarentegen in het meningitisch exsudaat aan, zoowel vrij als in de ettercellen opgesloten. Ook in het bloed, in de milt-pulpa en in de pneumonische haarden waren zij aanwezig. Met fuchsine kon A. ze kleuren.

Zijn de mededeelingen van *Klebs* en van *Aufrecht* omtrent bacteriën bij meningitis vaag, ofschoon de door hen gebruikte onderzoekingsmethoden reeds oneindig hooger stonden, dan die van *Billroth*, het onderzoek van *Eberth*(4) brengt ons iets verder.

Het betreft een 45jarig man »Gasparini» genaamd, die den 19^{en} Mei 1879 ziek wordt en den 24^{sten} een duidelijke pneumonie links beneden heeft, en bij wien den 29^{sten} Mei wordt geconstateerd eene metastatische meningitis, waaraan de patiënt dienzelfden avond succombeert. De obductie bevestigt de diagnose en het onderzoek der subarachnoïdale vloeistof, (17 uur p. m., terwijl het cadaver op een koele plaats was bewaard),

levert een merkwaardig resultaat op, geheel verschillend van dat der normale vloeistof. »Door het bijna heldere serum, dat talrijke groote ronde cellen met vacuolen en tevens cellen van de grootte en het karakter van ettercellen bevatte, zwermden een groot aantal kleine zwak eivormige, bijna ronde en ronde lichaampjes. Het waren deels enkelvoudige en kleine bolletjes, meerendeels echter dubbele bolletjes; zij bewogen zich niet levendig, maar slechts licht schommelend. Er waren geen ketens of dichte opeenhopingen van zulke lichaampjes; zij waren niet door een geleiachtig hulsel omgeven.» De meer etterige subarachnoïdale vloeistof bevatte deze zelfde bolletjes, slechts kon men wegens het groot aantal ettercellen en vetdruppels ze niet zoo gemakkelijk als in het weinig troebele serum aantoonen. Geconcentreerd azijnzuur en verdund natronloog veranderden die lichaampjes niet. *Eberth* vond deze bolletjes ook in het pia-weefsel en constateerde, dat ze ook in de scheeden der corticale bloedvaten aanwezig waren. Hij kleurt de door hem gevonden bacterieën gemakkelijk en geeft een afbeelding, waardoor de verspreiding dezer organismen door de meningen duidelijk wordt. Dezelfde bacteriën vindt hij in de longen van dit cadaver. Voor hem, die de schoone afbeelding van *Eberth* beschouwt, is het duidelijk dat hij een diplococcus gezien heeft, die hetzelfde beeld geeft als de diplococcus

pneumoniae (*Fraenkel-Weichselbaum*)*). Dit geval »Gasparini,” waarmede de diplococcen hunne intrede in de geleerde wereld doen als tijdelijke bewoners van de meningeaal ruimten, verschijnt te tweeden male in de litteratuur door *Nauwerck*.(5) Deze onderzoeker publiceert nog in hetzelfde jaar, doch in een volgend deel van het »Deutsches Archiv” zijne »Beiträge zur Pathologie des Gehirns” en de eerste bijdrage is getiteld: Etterige meningitis bij croupeuse pneumonie.

Reeds hadden in 1868 *Immermann* en *Heller*(1), toen zij het groote materiaal der epidemie van cerebro-spinaal-meningitis te Erlangen hadden bewerkt, getracht aan te toonen, »dass zwischen der Meningitis cerebro-spinalis epidemica und der croupösen Pneumonie eine in ihrem Wesen allerdings noch des gänzlichen unklare und geheimissvolle Beziehung bestehe”, en na hem waren talrijke beschouwingen over die verhouding verschenen.

Hoewel het hier niet de plaats is om de quaestie van het verband tusschen meningitis en pneumonie in al hare details, zoowel klinische als pathologisch-anatomische na te gaan, zoo acht ik het toch noodig hetgeen in deze periode over die quaestie werd geschreven

*) Tot mijne verwondering twijfelt *Huguenin* (69) of *Eberth* een streptococcus dan wel een diplococcus heeft waargenomen.

hier in te lasschen, omdat die verhandelingen tevens onze eenige bronnen uit dien tijd zijn voor de kennis der aetiologie der acute meningitis. Ik volg hierbij voornamelijk *Nauwerck*(5).

Immerman en *Heller* dan namen in de jaren '66—68 te Erlangen waar, dat combinatie van croupouse pneumonie en etterige meningitis vele malen bij de obductie werd aangetroffen. Vele vroegere auteurs (zie o. a. *Grisolle* in zijn *Traité de pneumonie*) hadden deze combinatie beschreven, doch de meesten beschouwden haar als eene groote zeldzaamheid. Het mocht dus waarlijk opvallend heeten, dat de genoemde epidemie te Erlangen de volgende statistiek gaf:

- 1° lobaire pneumonieën 30;
- 2° pneumonie gecombineerd met meningitis $9 = 30\%$;
- 3° pneumonie, waarbij geen sectie is gedaan 8;
- 4° procenten, berekend na aftrek van 3° $= 40.9\%$.

Van die 9 cadavers werd bij 7 het ruggemerg blootgelegd en 7 maal spinaal-meningitis gevonden. Vanwaar toch deze menigvuldigheid der meningitis? Opmerking verdient — zoo meenen *Immerman* en *Heller* — dat in denzelfden tijd een paar gevallen ter obductie kwamen van zuivere acute cerebro-spinaal-meningitis zonder longaandoening. Dit, gecombineerd met het feit, dat de bij de pneumonie voorkomende meningitis ook

een cerebro-spinale was, wees op de waarschijnlijkheid, dat men hier te doen had met de epidemische cerebro-spinaal-meningitis, de bekende infectieziekte, die zoo dikwijls al in Duitschland gewoed had. Hoe echter dat optreden bij pneumonie te verklaren? *L.* en *H.* denken dat »das Miasma (sit venia verbo) der epidemischen Meningitis, welches in entwickelten Form viele und widerstandsfähige Individuen wirksam zu inficiren im stande ist, in seinen abgeschwächten (qualitativ oder quantitativ) Formen vorwiegend nur bei widerstandslosen oder bei solchen die Krankheit hervorzurufen vermag, die gerade durch eine andersweitige schwere Erkrankung vorbereitet einen besonders günstigen Boden für die Entwicklung des Krankheitskeimes bieten», en naar hunne waarneming zoude dan juist de croupouse pneumonie die ziekte zijn, op wier bodem de ziektekiem het gemakkelijkst woekert. Ware deze opvatting de juiste, zoo zoude men — meent *Nauwerck* — bij epidemicen van cerebro-spinaal-meningitis ook de combinatie van deze ziekte met pneumonie veelvuldig moeten aantreffen.*) Dit nu is niet het geval. *Nauwerck*

*) Dit argument van *Nauwerck* is weinig steekhoudend. Later zou het blijken, dat er wel degelijk epidemieën voorkomen, waarbij croupouse pneumonie gecombineerd met cerebro-spinaal-meningitis optreedt.

Dat bij epidemieën van cerebro-spinaal-meningitis speciaal personen, die reeds croupouse pneumonie hebben, worden aangetast ziet men niet en daarmee valt de hypothese van *L. & H.*

althans zag die combinatie te Zürich (1860—'79) gedurende de epidemieën niet veelvuldiger dan anders. *Nauwerck* constateert verder, dat daarentegen sedert *Immermann* en *Heller* de meningitis bij pneumonie herhaaldelijk beschreven is, zoodat zij niet zoo zeldzaam blijkt te zijn als deze auteurs meenden.

Allengs wint dan ook de overtuiging veld, dat bij het voorkomen van pneumonie en meningitis, meestal althans, de meningitis door de pneumonie zelve wordt veroorzaakt.

Het spreekt van zelf, dat bij de obducties nauwkeurig werd onderzocht om de oorzaak der combinatie op te sporen. Bij twee van de 17 gevallen, welke *Nauwerck* mededeelt, wordt verweking van thrombi in de vena pulmonalis als oorzaak der meningitis gevonden, doch bij de overige levert noch het verloop der ziekte, noch de obductie eenig gegeven op, waaruit de meningitis zou kunnen worden verklaard.

Het ontbreekt echter niet aan hypothesen! *Diell* schreef de exsudatie in de meningen aan de venaesecties toe, die tot een vermeerdering der fibrine-uitscheiding uit het bloed leidden. Hij vermoedde niet dat, toen later de venaesecties rariteiten werden, de meningitis bij de pneumonie zou blijven voorkomen. Achtereenvolgens werd de meningitis toegeschreven aan de passieve hyperaemie, in verband met de onvolkomen

decarbonisatie van het bloed, beide door de infiltratie der longen veroorzaakt, werd er gedacht aan een invloed, welken de pneumonie op den halssympathicus en daardoor op de intracranieele circulatie zou hebben (*Laveran*). Terwijl enkelen het alcoholisme als praedisponerend moment op den voorgrond stelden (*Barth & Poulin*), deed *Grisolle* een stap verder, toen hij op de gedachte kwam de meningitis als een metastase op te vatten; hij — evenals *Huguenin* — onderstelde daarbij, dat het exsudaat in de long etterig vervloede en aldus in de vaten werd opgenomen, hoewel dit vloeibaar worden van het exsudaat in vele gevallen niet kon worden aangetoond.

Klebs eindelijk spreekt het eerst van een invasie van bacterieën, uit de long afkomstig, in de meningen. *Nauwerck* nu sluit zich bij *Huguenin* aan, en neemt een embolische infectie met daaropvolgende etterige ontsteking aan. Zoowel de anatomische afwijkingen als de symptomen der ziekte zouden volgens hem daarvoor pleiten; de meningitis toch treedt plotseling op. Wel — zoo schrijft *Nauwerck* — heeft *Eberth* in één geval (het is het hierboven genoemde geval «*Gasparini*,») diplococcen aangetoond, doch dit geval is nog slechts eenig in zijn soort en bovendien bedenke men »dass die Anwesenheit von Mikrokokken Sie noch nicht zur Veranlassung der Entzündung stempelt.»

In ditzelfde jaar 1881, waarin *Nauwerck's* onderzoek verschijnt, doet aan de andere zijde van den Rijn, *Ernest Gaucher*(6) een mededeeling, die zeer interressant is. Het geldt hier een patiënt met sporadische cerebro-spinaal-meningitis (vrouw, oud 30 jaar), bij welke de genoemde auteur in de urine, gedurende het leven onder de noodige cautelen afgetapt, en in het bloed van den vinger micrococcen, — ten deele diplococcen vond. In het cadaver vond hij dat »les exsudats méningés étaient remplis de micrococcus, semblables à ceux qui avaient été constatés pendant la vie dans le sang et dans l'urine.»

Volgens zijn voorstelling is de parasitaire infectie van het bloed de primitieve, terwijl de meningitis te wijten is aan de localisaties van de bacterieën op de cerebro-spinale serosa.

Ook deze mededeeling heeft slechts historische waarde. De kennis der bacterieën in die dagen was nog te gering.

In het jaar 1882 heeft men dus slechts twee mededeelingen over bacterieën bij sporadische cerebro-spinaal-meningitis, waarvan de eene (*Aufrecht*) zeer vaag is, terwijl de andere (*Gaucher*) eene vrij goede inleiding tot de latere onderzoekingen vormt.

Daarnaast staan de onderzoekingen van *Klebs* en *Eberth*, die echter beide gevallen van cerebro-spinaal-meningitis

bij pneumonie onderzocht hebben, welk lijden in dezen tijd nog niet gescheiden is van den epidemischen vorm der ziekte. De laatste verhandeling vermeld ik daarom als bijzonder interressant, omdat ik ze als de eerste beschouw, waarin de latere *diplococcus pneumoniae* duidelijk is beschreven.

De Italianen, die later, als in zoovele onderdeelen der biologische wetenschap, ook in de leer der meningitis een belangrijk woord zullen meespreken, verschijnen in 1882 met *Bozzolo*(7) op het tooneel. Deze doet in de *Academ. di Medic. te Turin* eene mededeeling over het verband, dat er bestaat, tusschen endocarditis, pneumonie en meningitis. Deze mededeeling is mij slechts uit aanhalingen bekend en deze citaten verschillen onderling. Terwijl *Netter*(31) het doet voorkomen, of deze onderzoeker alleen uit klinische gronden tot die overeenkomst besluit en niets over bacterieën, door hem gevonden, vermeldt, wordt *Bozzolo* in de *Duitsche uitgave van de verhandeling van Fodà en Bordoni-Uffreduzzi*(42) over de aetiologie der epidemische cerebrospinaal-meningitis*) als de tweede genoemd, die in een geval van pneumonie met meningitis coccen vond, welke coccen later (1883) bleken pathogeen te zijn voor het konijn. Nadere bijzonderheden ontbreken mij echter.

*) In de Italiaansche uitgave wordt hij niet genoemd.

Over de aetiologie der epidemische cerebro-spinaal-meningitis is dus in 1882 niets bekend. *Jaffé*(8) schrijft dan ook terecht in zijne Beiträge, dat de uitspraak van *Chauffard* (1842) nog altijd waar is, wanneer hij sprekende van deze ziekte zegt: «L'étiologie de cette affection est restée enveloppée d'ombres impénétrables.» Toch moet de epidemische cerebro-spinaal-meningitis, zoo zegt hij, een infectieziekte met een specifiek virus zijn, een ziekte, die zoowel sporadisch als epidemisch optreedt en even zoo goed door contagieuse als miasmatische invloeden kan worden verbreid. *Jaffé* heeft het bloed van patiënten op lagere organismen onderzocht en heeft het exsudaat der pia spinalis en cerebralis herhaaldelijk aan een nauwkeurig microscopisch onderzoek onderworpen. Noch versche praeparaten, noch geharde doorsneden van de pia, gekleurd volgens de methode van *Koch*, gaven hem eenig karakteristiek micro-organisme te zien, zoodat hij tot het wel wat krasse besluit komt »dass die epidemische Meningitis keine parasitaire Infectionskrankheit ist.»

De zoo menigvuldige publicatieën uit dezen tijd over deze ziekte zal ik met stilzwijgen voorbijgaan; de beschouwingen over de aetiologie, daarin bevat, berusten meestal op klinische overwegingen en de mededeeling van *Jaffé* stelt ons voldoende in kennis met de meening, welke men in den aanvang van het bacteriologische

tijdperk over de aetiologie der cerebro-spinaal-meningitis had.

Met het jaar 1883 begint als het ware een nieuw tijdperk in de kennis der meningitiden. Den 19^{den} Februari houdt *Leyden*(9) een demonstratie in de »Verein für innere Medizin» te Berlijn. Hij vertoont daar verscheidene microscopische praeparaten van coccen, die hij heeft aangetroffen bij een geval van sporadische cerebro-spinaal-meningitis. De Verhandelingen bevatten hierover het volgende: »demonstrirt Herr *Leyden* unter den Mikroskop (mit Oel-Immersion) Mikrokokken in Fuchsin gefärbt — welche einem Falle von sporadischen Cerebro-spinal-meningitis entstammen, die in der frisch aus der Leiche entnommene Cerebro-spinal-Flüssigkeit nachgewiesen werden konnten. Diese Kokken sind ausgezeichnet durch ihre deutlich ovale Gestalt, meist zu zwei..... seltener zu kleinen Ketten.... vereinigt. Sie haben grosse Aehnlichkeit mit den Kokken der Pneumonie, doch meint der Vort. dass sie doch davon verschieden wären.»

In dit geval was volgens *Leyden* primaire cerebro-spinaal-meningitis met dubbelzijdige otitis aanwezig, en uit de verdere discussie blijkt, dat men dit geval rekent tot de sporadische cerebro-spinaal-meningitis, waarvan

Guttman te Berlijn jaarlijks 1—2 gevallen ziet.

In ruimer kring wordt deze vondst van *Leyden* bekend door zijne publicatie in het *Centralblatt für klinische Medizin* (10), waarbij een afbeelding van het microscopisch praeparaat, uit het exsudaat vervaardigd, is gevoegd. Nieuws leverde deze laatste mededeeling overigens niet op.

De mededeeling van *Leyden* echter, dat een op den pneumococcus gelijkend organisme door hem bij een geval van acute cerebro-spinaal-meningitis gevonden is, doet ons de vraag stellen: Hoe stond het den 19 Febr. 1883 met de kennis van de micro-organismen der croupouse pneumonie?

Ook hier ontleenen wij aan *Klebs* (2) en *Eberth* (4) de eerste mededeelingen over in het exsudaat gevonden coccen. In 1881 had daarop *Koch* diplococcen afgebeeld, die hij in een geval had gevonden. Een jaar later verscheen de eerste verhandeling van *Friedlaender*; deze had 8 gevallen van pneumonie onderzocht en daarbij de bacterie gevonden, die later den naam zal ontvangen van *diplobacillus pneumoniae*. In een der vergaderingen van de Verein f. inn. Med., voorafgaande aan de bovengenoemde, had *Leyden* de aandacht op het onderzoek van *Friedlaender* gevestigd, en tevens zelf microscopische praeparaten over dit onderwerp gedemonstreerd. In de Verein — volgens *Leyden*

het forum, waarvoor een dergelijke zaak behoort te worden behandeld — was zij nog nooit besproken. Thans is het aan *Leyden* gelukt, in exsudaat uit de long aan een patiënt ontnomen, diplococcen te vinden. Belangrijk is deze mededeeling. In dezelfde vergadering vermeldt *Gunther* een dergelijk geval. Karakteristiek voor den stand, waarop de leer der pneumoniecoccen toen stond is zeker het volgende moment uit de discussie. *Veit*: »Ich möchte mir die Frage erlauben, ob seitens des Herrn *Friedlaender* oder *Klebs* Impfungen mit seinen Kokken vorgenommen sind und ob es sich nicht verlohnte bei diesem wichtigen Thatbestand solche jetzt vorzunehmen.» *Friedlaender*: »Auf die Frage... muss ich erwidern, dass wir diese Versuche noch nicht,... haben ausführen können.»

Tot eenige helderheid is men in den aanvang van '83 dus in dit gedeelte der bacteriologische wetenschap niet gekomen. De diplobacillen en diplococcen van later zijn beide, de een door *Friedlaender*, de ander naar alle waarschijnlijkheid door *Koch* en *Leyden* gevonden, doch men heeft ze nog niet van elkaar gescheiden. Het begrip «pneumococcus» is dus nog zeer vaag. Wanneer *Leyden* echter de door hem bij cerebro-spinaal-meningitis gevonden bacterieën met den pneumococcus vergelijkt, zoo is de groote waarschijnlijkheid, dat hij hier-

mede den diplococcus pneumoniae bedoelt, een waarschijnlijkheid, die tot nagenoeg zekerheid wordt, wanneer wij de afbeelding, welke *Leyden* aan zijn meer uitvoerige mededeeling in 't Centralblatt f. klin. Med. toevoegt, beschouwen.

Mag aldus aan *Leyden* de eer worden gegeven het eerst een met den diplococcus pneumoniae overeenstemmend organisme bij een geval van sporadische cerebrospinaal-meningitis te hebben aangetoond, als zoo dikwijls blijft ook deze eer niet onbetwist; in 1885 toch beweert *Giuffri* (14) dat hij reeds in 1882 te zamen met *Frederici* te Palermo een dergelijken coccus bij cerebrospinaal-meningitis heeft gevonden en beschreven; waar is mij echter onbekend.

De arbeid om tot eenige klaarheid te komen in de kennis der pneumococcen duurt tot 1886. Eerst in dit jaar stelt *A. Fraenkel* de belangrijke feiten vast, dat de microbe van *Friedlaender* iets geheel anders is als de door hem reeds meermalen gevonden diplococcus en dat deze diplococcus — in het vervolg de pneumococcus — identisch is met den diplococcus der sputum-septicaemie, het eerst in 1883 door *Pasteur* in zijne bekende »Note sur la maladie nouvelle, provoquée par la salive d'un enfant mort de la rage.» beschreven en nader bestudeerd door *Sternberg*. In de afgelopen jaren toch is veel op dit gebied gearbeid. Den 19 Nov. 1883 had *Friedlaender*

culturen kunnen demonstreeren in de Verein f. inn. Med. Hij stelde toen op den voorgrond, dat zijn bacterie kapseldragend was, dat zij in gelatine welig groeit en daarin een spijker-cultuur vormt, dat zij ten slotte voor het konijn *niet*, voor de muis wel pathogeen is. In de daaropvolgende discussie wordt reeds door *Guttman* gewezen op de onderzoekingen van *Salvioli* en *Zaeslein*, die in den loop van dit jaar coccen beschreven hadden, welke in alle opzichten verschillen van die van *Friedlaender*: zij doodden o. a. het konijn. In Frankrijk werkte *Talamon* aan hetzelfde onderwerp; hij vond bij 25 gevallen van croupeuse pneumonie een diplococcus, waarvoor het konijn niet refractair bleek te zijn. In het voorjaar van 1884 treedt *A. Fraenkel*, wiens naam aan den diplococcus pneumoniae zal verbonden worden, als referent over croupeuse pneumonie bij het congres »für Innere Medizin" op en neemt de volgende conclusies: 1° de spijker-cultuur is voor den pneumococcus geen regel, 2° de pneumococcus kan onder sommige omstandigheden het konijn infecteeren. Toen verwacht hij nog beide bacterieën, die hij in 1886 van elkaar scheidt.

In dit jaar ook — ik bedoel '86 — verschijnt te Weenen het uitvoerige onderzoek van *Weichselbaum* over de aetiologie der pneumonie, een onderzoek waardoor te zamen met de onderzoekingen te Berlijn door *Fraenkel*

de *diplococcus pneumoniae* in al zijn eigenschappen wordt nagegaan en waardoor hij — in Germaansche landen althans — bekend staat als de *diplococcus pneumoniae* (*Fraenkel-Weichselbaum.*) Deze bacterie — het zij ten overvloede nog herinnerd — veroorzaakt dus acute septicaemie bij het konijn en groeit bij kamertemperatuur niet op gelatine, niet in een spiijkercultuur. De diplobacillus van *Friedlaender*, met den diplococcus aanvankelijk verward, is niet pathogeen voor het konijn en groeit in spiijkercultuur. De morphologische verschillen der beide bacterieën vinden uitdrukking in den hun gegeven naam.

De geschiedenis der bij cerebro-spinaal-meningitis gevonden bacterieën is zoo innig verbonden met die der pneumobacterieën, dat deze afdwaling op naburig gebied voor ons absoluut noodzakelijk was.

Thans kan ik verder mijn eigenlijk onderwerp vervolgen.

Onze kennis van de aetiologie der meningitiden werd vóór 1886 niet veel meer uitgebreid. Wel hebben *Marchiafava* en *Celli*(11) twee gevallen van «epidemische» cerebro-spinaal-meningitis gepubliceerd, waarbij zij in het exsudaat der pia mater coccen hadden gevonden, die deels geïsoleerd, deels tot twee verbonden en zoowel in als buiten de cellen gelegen waren, terwijl zoowel het bloed als het parenchym der organen vrij van bacterieën werd bevonden. Ook verscheen er van

de hand van *Leichtenstern*(12) een onderzoek over een epidemie van cerebro-spinaal-meningitis te Keulen, waarbij velerlei microben in de meningen werden aange troffen, terwijl in het Noorden *Sifverskjöld*(15) meerdere bacterieën beschreef, welke hij bij cerebro-spinaal-meningitis in de meningen vond, waaronder in het bijzonder »een klein staafje of diplococcus,» dat hij echter niet in cultuur kon verkrijgen.

De mededeelingen van *Foà en Bordoni-Uffreduzzi* aan de eene en die van *Fraenkel* aan de andere zijde zijn echter van geheel ander gehalte.

Den 19^{en} Maart doen de Italiaansche geleerden de eerste mededeeling aan de akademie te Turijn en 5 dagen later spreekt *Fraenkel* in de Med. Gesellschaft te Berlijn »*Ueber einen Bakterienbefund bei Meningitis cerebrospinalis nebst Bemerkungen über Pneumonie-mikrokokken.*» Het is waarschijnlijk — zoo be toogt *Fraenkel* — dat de meningitis (afgezien van den tuberculeusen vorm) door verschillende micro-organismen kan worden veroorzaakt. Zoo werden door hem bij een geval van peritonitis en meningitis bij een puerpera in het exsudaat der meningen dezelfde streptococci gevonden als in de buikholte. Daar wij nu uit de kliniek weten, dat in den loop eener croupeuse pneumonie meningitis kan optreden zoo ligt het voor de hand, aan te nemen dat de pneumococcus nu en dan metastatisch

een meningitis kan veroorzaken. Wij zagen reeds hoe *Klebs* hetzelfde onderstelde. »Ein stricter Beweis hierfür ist indess bislang noch nicht geliefert geworden,» schrijft *Fraenkel*.

Bij een geval van meningitis van hersenen en ruggemerg, gecombineerd met croupeuse pneumonie, waarbij niet kon worden uitgemaakt, welk het primair lijden is vindt *Fraenkel*, dat het exsudaat der meningen in groote massa den pneumococcus bevat, terwijl geen andere bacterieën daarin worden aangetroffen. Onder de noodige cautelen worden van dat exsudaat culturen aangelegd en daarmede dier-experimenten verricht. Konijnen, zoowel als muizen sterven na enting met den in reincultuur verkregen diplococcus aan typische septicaemie. Deze mededeeling van *Fraenkel*, hoe belangrijk overigens, heeft voor ons slechts betrekkelijke waarde. Het door hem beschreven ziektegeval was geen »epidemische cerebro-spinaal-meningitis», zijn mededeeling wijst echter den pneumococcus met vrij groote zekerheid als oorzaak der cerebro-spinaal-meningitis bij de acute croupeuse pneumonie aan en bij het weinige wat ons over ons onderwerp bekend is, is zij ons een welkome wegwijzer op onzen weg. *Guttman* merkt dan ook terecht tegen *Fraenkel* op, dat uit zijn onderzoek niets omtrent een specifieke coccus bij de cerebro-spinaal-meningitis blijkt. Een geval der epidemische ziekte, onlangs

door *Gullmann* onderzocht, leverde bij enting uit de meningen geen enkele kolonie op en noch *Senator* (20), noch *Henoch* (21) gelukte het om uit twee gevallen van meningitis cerebro-spinalis siderans een specifieke coccus te vinden. Het is natuurlijk mogelijk, dat in deze gevallen, de bacterieën reeds waren afgestorven.

De bovenvermelde mededeeling van *Foà en Bordoni-Uffreduzzi* was onopgemerkt gebleven, deze auteurs althans achten het noodig, hun prioriteit te handhaven. Zij deelen in No. 15 der *Deutsche Medizinische Wochenschrift* mede, dat hun onderzoek vier gevallen van acute cerebro-spinaal-meningitis omvat, waarvan twee met croupeuse pneumonie waren gecompliceerd. Zij vonden bij deze gevallen eveneens een diplococcus in het exsudaat der meningen. Deze verschilt in vele opzichten met de microbe van *Friedlaender*. De diplococcus groeit niet op gelatine bij kamertemperatuur, terwijl hij bij 32° op agar kleine doorschijnende kolonieën geeft. Na 3 — 4 malen de culturen te hebben overgeënt ontwikkelen deze zich niet meer. De coccus is niet pathogeen voor de *Cavia*, wel voor muis en konijn. Door enting van een cultuur in de long van een konijn ziet men soms pleuritis en pericarditis, soms lobaire pneumonie ontstaan. Subcutane enting geeft bij het konijn, behalve de septicaemie een acute peritonitis,

terwijl een enting dezer bacterieën in een door den trepaan gemaakte opening van den schedel onder de meningen aanleiding geeft tot het ontstaan eener meningitis endocranica, vergezeld van hyperaemie der spinale meningen. Dezen diplococcus noemen de auteurs *Meningococcus*. Een nadere mededeeling van dezelfde schrijvers (22) bevat het verder verloop van hun onderzoek. Enting van meningococcen, welke minder virulent zijn geworden door een gedurende eenige dagen voortgezette cultuur op agar-agar geeft geen acute septicaemie, maar een ontstekingsoedeem, waaraan soms het dier in 6—8 dagen sterft; soms ook blijft het proces lokaal en is het dier na 8—10 dagen genezen. Van belang is nog, dat hun thans is gebleken, dat men den meningococcus zelfs tot de 63^e generatie met succes kan overenten. *Fraenkel* (23) erkent in zijne *Weitere Beiträge*, welke nog in hetzelfde jaar verschenen, dat het van hem onafhankelijk verrichte onderzoek der Italianen grooten steun gaf aan zijne beschouwingen, waaruit blijkt dat hij meningo- en pneumococcus identificeert. Hij deelt thans een tweede geval mede. Bij een 56jarigen man met meningitis acuta van de convexiteit der hersenen en roode hepatisatie der rechter long bevat het exsudaat der meningen uitsluitend de bekende ovulaire pneumococcen. Wederom slaagt *Fraenkel* er in dit organisme direct uit het cadaver te cultiveeren.

Tevens bespreekt *Fraenkel* de reden, waarom er tot nu toe zoo weinig mededeelingen zijn over cultuur van bacterieën bij meningitis. In zooverre hierbij de diplococcus pneumoniae in het spel is, wijt hij het mislukken der culturen er aan 1° dat de kweeking niet bij de juiste temperatuur plaats had, 2° dat op de reactie van den voedingsbodem niet genoeg werd gelet. Aan beide factoren moet voldaan worden wil de diplococcus pneumoniae groeien.

Ook dit geval van *Fraenkel* is wederom niet zuiver door de reeds genoemde complicatie; ook hier heeft men waarschijnlijk te doen met meningitis bij pneumonie. Vijf dergelijke gevallen waren ongeveer in dezen tijd door *Senger* (24), die eerst bij het nederschrijven van zijn arbeid het laatstgenoemde onderzoek van *Fraenkel* leerde kennen, onderzocht. Bij deze meningitis-gevallen vond *Senger* een zeer groote massa diplococcon met kapsel in het exsudaat, welke bacterieën hij cultiveerde. »Die Angaben von *Senger* sind nicht ganz zu verwerthen» zegt *Friedlaender* terecht. Wel komt hij tot de slotsom, dat de meningitis bij pneumonie door hetzelfde organisme als de pneumonie worden veroorzaakt, doch zijne mededeelingen over die bacterieën en over zijne culturen zijn zoo weinig scherp geformuleerd, dat wij deze verder met stilzwijgen voorbijgaan. Ook *Weichselbaum* (25) onderzocht gevallen van acute menin-

gitis, waarbij hij den diplococcus pneumoniae aantreft, doch ook zijne gevallen zijn secundaire meningitiden bij pneumonie. In zijn uitvoerige verhandeling, welke wij hoven bespraken, vermeldt hij twee dergelijke gevallen. Zeer belangwekkend mag zijn onderzoek heeten, omdat het een tot nog toe onbekenden weg voor de overbrenging der pneumococcen in de meningen aanwijst. In het bindweefsel van den hals, in de submucosa van den pharynx en in de nevenholten der neus vindt *Weichselbaum* afwijkingen en op al deze plaatsen den diplococcus. Hij wil dat langs dezen weg de ontsteking van de long naar de meningen is voortgeschreden, waarbij hij uitdrukkelijk verklaart, dat daarmede niet gezegd is, dat de meningitis bij pneumonie gewoonlijk zoo ontstaat.

Korten tijd na deze Duitse en Italiaansche mededeelingen blijkt men zich ook in Frankrijk nader met de micro-organismen der meningitis bezig te houden.

Lauth (25) publiceert een geval van endocarditis en meningitis bij pneumonie, waarbij hij in het exsudaat der long, in de endocarditische woekeringen en in het meningitisch exsudaat den diplococque lanceolé de *Talamon* aantreft zonder dezen echter hieruit te cultiveeren.

Weldra volgen *Lanceraux* en *Besançon* (28) met een dergelijk geval (pneumonia crouposa sinistra, en-

docarditis ulcerosa, meningitis acuta), hetgeen bacteriologisch is onderzocht door *Netter*. Deze toont in het exsudaat der meningen, in de vegetaties der mitralis, en der tricuspidalis pneumococcen aan en vindt deze terug in doorsneden, die hij van de meningen vervaardigt.

Deze zelfde *Netter* was reeds in 1885 begonnen met zijne onderzoekingen, later zoo talrijk, over den pneumococcus. Den 17 April toch deelde hij (13) in de Société anatomique het volgende geval mede: endocarditis hyperplastica, meningitis purulenta baseos et convexitatis cerebri, waarbij in de endocarditische woekeringen, zoo-wel als in den etter der meningen pneumococcen werden gevonden. Het zij direct daarbij opgemerkt, dat *Netter* toen slechts één soort van pneumo-bacterieën kende en zijn pneumobacterie dus als pneumococcus (*Friedlaender*) beschouwde, terwijl in dit geval bovendien geen cerebro-spinaal-meningitis vermeld wordt. Drie dergelijke gevallen van endocarditis en meningitis zonder pneumonie had hij weldra onderzocht en overal den pneumococcus gevonden, doch deze was nog alleen onder het microscoop bestudeerd, terwijl de gelegenheid om proeven te doen zich den 8 Maart 1886 voordeed bij de volgende sectie: Meningitis cerebro-spinalis acuta zonder complicatie.

In de Archives générales de médecine geeft *Netter* (31) zeer uitvoerige details over de aetiologie der ziekten,

die ons thans bezighouden. De auteur scheidt daar de verschillende cerebro-spinaal-meningitiden scherp van elkaar. Hij onderscheidt 1° de meningitis bij pneumonie, 2° de sporadische cerebro-spinaal-meningitis, 3° den epidemischen vorm.

Wat de meningitis bij pneumonie betreft, waarmede zooals wij zagen, vroegere auteurs zich vooral bezighielden, zoo komt hij tot de conclusie, dat zij in den regel veroorzaakt wordt door directe inwerking der pneumococcen. Door experimenten gaat hij dit nader na, volgens verschillende methoden (zie hoofdstuk IV) veroorzaakt hij meningitis bij proefdieren. De pneumococcus kan — zoo concludeert hij — uit de long in de circulatie worden opgenomen en aldus in de meningen komen (metastatische infectie) of hij kan direct uit de neusholte (respectievelijk: oor) in de schedelholte geraken (locale infectie); zoowel in den mond, (*Pasteur, Fraenkel, Sternberg*) als in de neusholte en hare annexen (*Weichselbaum etc.*) zijn toch pneumococcen aangetoond.

In 5 gevallen vond *Netter* den pneumococcus bij meningitis zonder pneumonie, eens was de meningitis zonder complicatie, driemaal was zij gepaard met endocarditis, eenmaal met typhus abdominalis. Epidemische cerebro-spinaal-meningitis kon *Netter* zelf niet bacteriologisch onderzoeken en volgens zijn oordeel is de ae-

tiologie dezer ziekte nog niet opgehelderd. Doch in een zeker aantal gevallen schijnt ook hier de pneumococcus de oorzaak der ziekte te zijn: »Nous pensons que la méningite cérébro-spinale épidémique relève dans un certain nombre de cas de l'organisme pathogène de la pneumonie, du pneumococque.» En hij heeft voor deze opinie vele argumenten.

Dit verband met den pneumoniecoccus is ook uit den loop van vele epidemieën op te maken, waarbij pneumonie, meningitis, endocarditis, otitis, alle welke aandoeeningen dikwijls door pneumococcen worden veroorzaakt, optreden. Ik kom later nog uitvoeriger op deze quaestie terug en heb dan tevens de gelegenheid de argumenten van *Neller* te berde te brengen.

Door al deze onderzoekingen, vooral ook door die van den laatstgenoemden auteur, is er in dezen tijd zekerheid, dat bij croupeuse pneumonie een meningitis cerebro-spinalis kan optreden, waarbij in het exsudaat uitsluitend de diplococcus pneumoniae wordt gevonden. Tevens nam men sporadische gevallen van meningitis cerebro-spinalis waar, soms gecombineerd met endocarditis, waarbij evenals in de eerste gevallen de meningitis aan de pneumococcen met alle waarschijnlijkheid kan worden geweten.

Doch de pneumococcus is geen alleenheerscher op dit gebied gebleven. Meningitis door streptococcen was reeds o. a. door *Krause* *) beschreven, het was een secundaire meningitis na arthritis, doch ook bij een geval van sporadische cerebro-spinaal-meningitis, wordt door *Banti* (19) staphylococcus en streptococcus pyogenes in het exsudaat aangetroffen. Terecht wordt bij het referaat van dit onderzoek in de Jahresberichte van *Baumgarten* gesproken van een geval van schijnbaar idiopathische cerebro-spinaal-meningitis. In het jejunum toch van dit cadaver (32-jarig individu, 8 dagen ziek onder verschijnselen van een cerebro-spinaal-meningitis) worden katarrhale ulcera gevonden, die door den referent als porte d'entrée der coccen worden beschouwd. Hoe dat ook zij, wij dienen dit geval te vermelden, ofschoon het vrijwel alleen staat. Wel zijn natuurlijk in de litteratuur tal van gevallen voorhanden van secundaire meningitiden door ettercoccen veroorzaakt, welke gevallen wij met stilzwijgen voorbijgaan. — Terloops vindt hier slechts de mededeeling van *Neumann en Schaefer* (31) eene plaats, welke auteurs bij een geval van acute cerebrale meningitis den streptococcus pyogenes uit het exsudaat cultiveerden. —

*) *Krause*. Über die acute eitrige Synovitis bei kleinen Kindern. Berl. klin. Woch. 1884 no. 43.

Van meer beteekenis is voor ons een ander micro-organisme, dat aan *Weichselbaum* (34) zijn naam te danken heeft.

Weichselbaum heeft zijne onderzoekingen (zie pag. 18) over de pneumococcen voortgezet en heeft thans ook in twee gevallen van cerebro-spinaal-meningitis zonder pneumonie in het exsudaat uitsluitend den pneumococcus van *Fraenkel* gevonden *). Tevens gelukte het hem meningitis bij proefdieren door de uit deze cadavers verkregen pneumococcen-culturen te veroorzaken, waarover ik hieronder nader wil spreken. In 6 gevallen echter van cerebro-spinaal-meningitis heeft hij een ander organisme gevonden, waaraan hij den naam geeft van *Diplococcus intracellularis meningitidis*, welk organisme men ten onrechte wel eens *intercellularis* heeft genoemd **), daar toch zijn naam berust op het feit, dat deze diplococcus juist veelal binnen de ettercellen voorkomt.

Deze 6 gevallen maken niet deel uit van een epidemie, zij zijn waargenomen te Weenen van 1885—1887; alleen kwam in 1886, waarin een der gevallen is geobserveerd in Weenen, nog enkele andere gevallen der meningitis cerebro-spinalis voor, terwijl er toen in

*) Bij een dezer gevallen echter was een acute endocarditis aanwezig met talrijke infarcten.

***) *Bonome*, congres te Padua, September 1889, althans volgens het verslag in de *Archives ital. de biologie*.

Mailberg in Neder-Oostenrijk een groote epidemie heerschte; verband met deze epidemie wordt echter niet opgegeven. Deze 6 gevallen kunnen wij dus tot de sporadische cerebro-spinaal-meningitis rekenen; croupense pneumonie toch werd bij geen dezer patiënten gevonden.

De intracellulaire diplococcus heeft den vorm van den gonococcus en ontkleurt zich als deze volgens de methode van *Gram*. Ook deze bacterie groeit niet bij kamertemperatuur, doch de cultures verschillen zeer van die van den pneumococcus, op agar-agar toch ziet men na 24 uur een grijze viscide vegetatie. Voor proefdieren is deze diplococcus pathogeen, doch bij het konijn veroorzaakt hij niet de typische septicaemie. De uitvoerige experimenten, genomen om met den genoemden coccus meningitis op te wekken, zal ik later bespreken.

Ik noem hier *Weichselbaum* het eerst, omdat hij aan deze bacterie den naam gaf en hem nauwkeurig bestudeerde; doch *het is mijns inziens geheel ten onrechte, dat overal de eer der ontdekking van dit micro-organisme aan Weichselbaum wordt toegeschreven*. In Juni 1887 d. i. twee maanden voordat *W's* verhandeling verscheen, kwam te Kopenhagen eene dissertatie uit, getiteld: «Om den i Köbenhavn i aaret 1886 herskende epidemi af Meningitis cerebrospinalis af *A. Friis*,»

In twee gevallen dier epidemie gelukte het aan *Friis* in den etter der ventrikels bacterieën aan te toonen.

«Het waren diplococcen van een langen ovalen vorm, die zoo gelegen waren, dat hun lange diameter parallel liep. Zij lagen hoofdzakelijk in ettercellen, meerdere (tot 20) in ieder cel en de bacteriehoudende cellen verschilden van de niet-bacteriehoudende, door dat haar kernen zwak tingeerbaar waren, terwijl de contour dier kernen niet scherp was, wat vermoedelijk er op wijst, dat de celkernen afgestorven waren. Tusschen de cellen bevonden zich daarentegen weinig coccen.» De bacterieën waren niet volgens de methode van *Gram* te kleuren.

De afbeelding, welke *Friis* hierbij geeft is door *Gram* vervaardigd: daaruit blijkt nog ten overvloede de identiteit van dezen coccus en die van *Weichselbaum*.

Zooals gezegd, maakten de gevallen, welke *Friis* onderzocht, deel uit van een epidemie te Kopenhagen, het waren alle cadavers, welke in het Kommune-Hospital ter obductie kwamen. Terwijl al die cadavers microscopisch werden onderzocht, werd slechts bij 2 micro-organismen in het exsudaat der meningen gevonden en dat waren de bovengenoemde intracellulaire coccen. Uit de lijst der patiënten blijkt, dat 19 cadavers werden onderzocht en 't klein getal 2 valt daar-

bij op. Mijns inziens dient men echter het volgende hierbij in het oog te houden. Van deze 19 zijn er 9 waarbij de meningitis lang duurde en de anatomische diagnose dan ook luidt: leptomeningitis inveterata of chronica, dikwijls gepaard met hydrocephalus; dat hierbij geen micro-organismen meer gevonden werden verwondert ons niet. Van de 8 overblijvende secties, waarbij het bacteriologisch onderzoek een negatief resultaat opleverde, zijn 4 verricht vóór den 26 Mei, den datum waarop voor de eerste maal de intracellulaire coccen worden geobserveerd, het is dunkt mij zeer goed mogelijk, dat bij het onderzoek van het exsudaat dier cadavers het zoo ongewone verschijnsel der intracellulaire coccen over het hoofd is gezien. Bovendien is er een geval, waarbij geen exsudaat, alleen hyperaemie der meningen aanwezig was, terwijl bij een ander geen anamnese bekend was, waardoor de duur der ziekte niet kon worden vastgesteld. Resumeerende kom ik tot de conclusie, dat wij in 't geheel van de 19 secties slechts 4 overhouden, bij welke wij van een bacteriologisch onderzoek iets kunnen verwachten. Van deze 4 waren er zooals wij zagen 2 met den intracellulair coccus in het exsudaat. — Met dit resultaat voor oogen betreur ik het, dat het bacteriologisch onderzoek dier epidemie niet uitvoeriger is verricht. Het vinden van dezen coccus acht ik echter toch een zeer belang-

rijk feit. *Friis* (88) is onlangs (Nov. 1892) op deze zaak teruggekomen; hij heeft bij een nieuwe epidemie een 28tal gevallen waargenomen, doch zijn mededeelingen over het bacteriologisch onderzoek zijn vaag; slechts tweemaal werden coccen in den etter gevonden, eenmaal intercellulair, een andermaal intra-en intercellulair. Over den vorm van die diplococcen, over cultuurproeven enz. lezen wij echter helaas niets.

Ook *Leichtenstern* (12) had bij de epidemie van 1885 te Keulen intracellulaire coccen in het exsudaat gevonden; is dit feit al van weinig waarde, zoolang wij niets naders over die coccen weten, zijn mededeeling is wat het bacteriologisch gedeelte betreft verward. Wij gaan haar dan ook met stilzwijgen voorbij. Meer interesseert ons dat *Goldschmidt* (35) in 1887 bij 2 gevallen van genuïne cerebro-spinaal-meningitis den diplococcus van *Friis-Weichselbaum* heeft aangetroffen. Hij kweekt dergelijke culturen als *W.* had beschreven, en het gelukt hem in tegenstelling met *W.* gelatine- en aardappelculturen te verkrijgen.

Uit een latere mededeeling van *Weichselbaum* (47) blijkt, dat hij toen totaal in 9 gevallen den coccus heeft waargenomen. In 1888 willen ook *Blasi* en *Russo Travali* (44) in één geval van cerebro-spinaal-meningitis den genoemden coccus hebben gevonden. Hun onderzoek is echter volgens een competent beoordeelaar, na-

melijk *Bordoni-Uffreduzzi*, onvolledig en dus hun mededeeling onbetrouwbaar.

Twee organismen, zoo zagen wij, de diplococcus pneumoniae (*Fraenkel-Weichselbaum*) en de diplococcus intracellularis (*Fris-Weichselbaum*) zijn dus in gevallen van acute cerebro-spinaal-meningitis, onafhankelijk van croupse pneumonie, in »Reincultur» in de meningen aangekomen en worden in verband met later te bespreken experimenten als de vermoedelijke oorzaak van deze ziekten beschouwd. Ofschoon hetgeen *Curschmann* (29) in de verhandelingen van het 5e congres »für innere Medicin» schreef, ook nog na de nieuwere onderzoekingen waar is: »Für diese Anschauungen (sind) noch keine unwiderleglichen Beweise gebracht.» Met deze bacteriologische onderzoekingen achter zich waagt men zich meer en meer aan de beantwoording der vraag: waardoor wordt de *epidemische* cerebro-spinaal-meningitis veroorzaakt? Enkele malen ongetwijfeld door den diplococcus pneumoniae, had *Netter* (31) verklaard, terwijl *Leyden* (36) zich deze woorden liet ontvallen (1887): »Dieser Coccus ist, soweit bisjetzt unsere Kenntnisse reichen, als der Erreger der spontanen oder epidemischen Cerebrospinalmeningitis zu betrachten.» Tegen deze opinie komt *Runeberg* (40) op in een interessant artikel

»Pneumonie und Cerebrospinalmeningitis» waarin hij echter *Netter*, niet *Leyden*, noemt. »*Netter* geht so weit, dass er auch diese Krankheit, wenigstens in gewissen Fällen durch eine Pneumokokken-infection erklären will.» Uit een klinisch oogpunt zijn er vele bezwaren — zegt *Runeberg* terecht — tegen die bewering van *Netter* (lees: en van *Leyden*). De groote epidemieën van meningitis cerebro-spinalis traden zelfstandig zonder samenhang met pneumonie op. Een verklaring der tegenstrijdige meeningen ware gegeven — zoo meent *Runeberg* — indien het blijkt, dat men onder den naam epidemische cerebro-spinaal-meningitis eigenlijk twee ziekten heeft samengevoegd. Hierop wijst het feit, dat bij enkele epidemieën — dit zijn juist niet de groote — de meningitis met croupeuse pneumonie in betrekking stond.

Een scherpe grens tusschen de sporadisch voorkomende gevallen en de epidemische ziekte bestaat niet. Ware het nu niet mogelijk, dat de epidemieën van cerebro-spinaal-meningitis, welke aan den pneumococcus worden geweten, slechts een opeenhooping van sporadische gevallen zijn, terwijl de echte epidemieën niet door den pneumococcus worden veroorzaakt? Zeker verdient deze beschouwing nadere overweging, doch onwillekeurig, vraag ik mij af, waarom die met pneumonie in betrekking staande ziektegevallen niet een

epidemie mogen vormen. Blijkbaar acht *Runeberg* den diplococcus pneumoniae niet in staat een epidemie te veroorzaken. Beter had hij mijns inziens gevraagd: hebben wij hier niet te doen met twee geheel van elkaar verschillende epidemieën? Dat de sporadische gevallen door den diplococcus pneumonie kunnen worden veroorzaakt, licht *Runeberg* ten overvloede nog niet een nieuw geval toe.

Korten tijd te voren (October 1887) had over de cerebro-spinaal-meningitis een discussie plaats gehad in den «Aerzt. Verein zu Hamburg.» *F. Wolff* (37) hield daar een voordracht over de verhouding der cerebro-spinaal-meningitis tegenover andere infectieziekten en wees er op, dat de meningitis, welke bij een infectieziekte optreedt, meestal door hetzelfde micro-organisme als deze laatste wordt veroorzaakt, ofschoon hij de mogelijkheid van een combinatie van de epidemische cerebro-spinaal-meningitis met een andere infectieziekte niet onmogelijk acht. Naar aanleiding van deze voordracht wees *Curschmann* er op, dat men meer en meer tot de overtuiging komt, dat die ziekte, welke men tot nog toe cerebro-spinaal-meningitis noemde, niets »einheitliches" is. Meer, als men dat tot nu toe gedaan had, moest men een secundaire meningitis aannemen. Daarnaast kan echter een primaire cerebro-spinaal-meningitis

gitis blijven bestaan. Vooral de sporadische gevallen zijn waarschijnlijk van secundaire natuur.

Uit dit alles blijkt voldoende — zoo dunkt mij — dat de uitspraak van *Leyden* zeker op zijn minst voorbarig mag worden genoemd.

Ondertusschen had in Italië het onderzoek niet stil gestaan. *Banti* (41) deelt in een verhandeling over experimenteele pericarditis mede, dat het hem mislukt is door subcutane injectie van pneumococcen bij het konijn meningitis op te wekken, een mededeeling die met het oog op mijne waarnemingen van belang is. *Foà en Bordoni-Uffreduzzi* hadden, nadat zij in 1887 een geval hadden waargenomen, waarbij de pneumococcen van moeder op foetus waren overgegaan, in deze richting proeven genomen met entingen van hun meningococcen op zwangere konijnen, waarover later meer.

Tevens verschijnt een uitvoerige verhandeling «Ueber die Aetiologie der Meningitis cerebro-spinalis epidemica» (42 en 42'), waarin genoemde auteurs hun onderzoekingen over den meningococcus mededeelen. Van nieuwe ziektegevallen, waarin deze bacterie wederom door hen werd gevonden, is hierbij geen sprake. Zij hebben hun meningococcus-culturen in al hunne eigenschappen bestudeerd en uit hun betoog volgt, dat me-

ningococcus en pneumococcus twee namen voor één organisme zijn. De epidemische cerebro-spinaal-meningitis en de pneumonie toch worden volgens hen door een en hetzelfde organisme veroorzaakt en zij wijzen er op, dat dit iets geheel anders is als de conclusie van *Fraenkel*, dat de cerebro-spinaal-meningitis bij pneumonie een metastatische ziekte der meningen is. Over hunne dier-experimenten — het gelukte hun door subdurale enting meningitis op te wekken, — later. Op hunne uitvoerige mededeelingen over veranderingen in de milt der met den meningococcus besmette proefdieren en over pseudo-tuberkels, welke zij door die enting zagen ontstaan, zal ik verder niet ingaan.

Uit latere mededeelingen, thans van *P. Foà* (58) alleen, blijkt dat deze onderzoeker de identiteit van meningococcus en pneumococcus voor alles behalve zeker houdt.

De verschilpunten tusschen zijn bacterie en die, welke men bij de croupeuse pneumonie aantreft worden door hem (59) op het Italiaansch congres van interne medici in 1889 in 't licht gesteld. Het is wel vreemd, — zoo zegt hij — dat de croupeuse pneumonie altijd voorkomt, terwijl de epidemische cerebro-spinaal-meningitis slechts nu en dan optreedt. Dat doet denken — zoo vindt althans *Foà* — aan de mogelijkheid dat de bacterieën niet identisch zijn of dat ze variëteiten eener

soort zijn. Bij nader onderzoek bleek het aan *Foa*, dat de pneumococcus, subcutaan geënt bij een konijn, een acute sereuse dermatitis veroorzaakt, waaraan zich een acute septicaemie aansluit, waarbij de miltzwellling slechts een geringe is. Daarentegen komt bij enting met den meningococcus geen oedeem voor, wel daarentegen een zeer belangrijke milttumor. Ten einde na te gaan in hoeverre deze verschillen variabel waren deed *Foa* experimenten. Hij vond dat wanneer men een aan pneumococccen-septicaemie gestorven konijn 12 uur in ijs laat liggen en dan uit dit cadaver een nieuw proefdier ent, bij dit laatste de symptomen van een meningococccen-infectie optreden, die bij enting van dier op dier zich telkens wederom voordoen.

Hetzelfde constateerde hij, als hij een konijn entte, met het bloed van een aan pneumococccen-septicaemie lijdend konijn, nadat dit bloed een nacht bij 30° had gestaan. Tevens bleek, dat virulente pneumococccen onder waterstof gekweekt in 24 uren tot meningococccen werden. Vandaar dat *Foa* de conclusie trekt, dat de meningococcus een diplococcus pneumoniae is, welke anaërobisch is gekweekt.

Andermaal spreekt *Foa* op het congres te Berlijn (83) over dezelfde quaesties. Hier deelt hij dezelfde resultaten mede, doch tevens dat de meningococcus in pneumococcus wordt omgezet als hij te zamen met den

Staphylococcus aureus en den Proteus vulgaris wordt geënt. Kunnen deze feiten met onze klinische kennis in overeenstemming worden gebracht? Zoo vraagt *Fodà*. Volgens hem kan men de volgende hypothese wagen: De meningococcus en pneumococcus worden als zoodanig buiten het lichaam gevormd. Als het organisme door den meningococcus wordt geïnfecteerd, nestelt deze zich in de meningen en veroorzaakt cerebro-spinaal-meningitis, en kan tevens ook op de longen overgaan en daar pneumonie veroorzaken. Ook kan dit micro-organisme eerst een longandoening doen ontstaan en daarna eerst meningitis. Zoowel aan de longen als aan de meningen ontnomen blijft het een meningococcus. De pneumococcus daarentegen zal pneumonie veroorzaken, van de longen in het bloed, etc. overgaan, doch hij zal geen meningitis doen ontstaan. De cerebro-spinaal-meningitis zou zoo zelden voorkomen, wellicht omdat de factoren, die voor het ontstaan van den meningococcus noodig zijn, zoo zelden aanwezig zijn, of wellicht ook de omstandigheden, onder welke hij in het lichaam dringt.

Bordoni-Uffreduzzi eerst medewerker van *Fodà*, is het later niet met hem eens, althans diens arbeid in *Baumg.* Jahresberichte refereerende, geeft hij als zijn opinie te kennen, dat het verschil tusschen meningoen pneumococcus uitsluitend is een verschil in virulentie.

Ten einde de onderzoekingen van *Foà* te zamen te bespreken ben ik te snel vooruitgesneld. In 1888 hadden *Tizzoni* en *Mircoli* (54) nog een geval vermeld van primaire cerebro-spinaal-meningitis bij een 21jarig soldaat, bij wien in het exsudaat de pneumococcus van *Fraenkel* werd gevonden. Zooals dit behoort werd de diagnose door cultuur en die experiment bevestigd. *Monti* (60) publiceerde 4 dergelijke gevallen, bij een van welke hij behalve den pneumococcus den *Staphylococcus pyogenes aureus* vond. Deze onderzoeker infecteert proefdieren, zoowel met den pneumococcus als met een mengsel van pneumococcen en staphylococcen en veroorzaakt daardoor meningitis. Zijn landgenoot *Bonome* (45) is ondertusschen ook op hetzelfde veld werkzaam geweest. In 1888 verschijnt van hem een kleine mededeeling over «Pleuro-pericardite e meningite cerebro-spinale sero-fibrinosa prodotto da un micro-organismo simile al diplococco pneumonico.» In de exsudaten vond hij bij dit geval een organisme, dat morphologisch op den diplococcus gelijkijkt. *Bonome* doopt het: *pseudo-diplococcus pneumonicus*. Het onderscheidt zich in enkele, volgens *Freudenberg*, die dit onderzoek, refereert, in vele opzichten, van den pneumococcus. In de exsudaten waren de coccen of twee aan twee of tot rijen van 5 of 6 vereenigd, de coccen kleurden zich volgens de methode van *Gram* en onder-

scheidden zich van den diplococcus pneumonie 1° daardoor, dat zij op gelatine groeien, 2° door de aanwezigheid van miltzwelling bij de septicaemie van het konijn, 3° doordat zij pathogeen voor *Cavia's* zijn. Daar dit organisme echter door *Bonome* zelf in een volgend artikel geheel wordt doodgezwegen en ik het later niet meer vermeld vind, zoo wil ik *Bonome* in dit opzicht navolgen.

Deze volgende publicatie van *Bonome* (61 en 61*) is gewichtiger. Zij bevat het bacteriologisch onderzoek van een kleine epidemie van cerebro-spinaal-meningitis in den omtrek van Padua. Deze epidemie trad geheel onafhankelijk van pneumonie op. Het rapide, bijna gelijktijdig ziek worden van vele individu's uit een en dezelfde streek en ook van meerdere leden derzelfde familie liet geen twijfel over aan het epidemisch karakter dezer ziekte.

Van de 16 zieken stierven er 7, van deze werden 6 p. m. onderzocht. In alle gevallen waren de weeke meningen door een zeer fibrinerijk exsudaat geïnfiltreerd, in welk exsudaat steeds dezelfde soort streptococceen aanwezig was. Deze micro-organismen werden in rein-cultuur gekweekt en zoowel met het versche materiaal uit het cadaver als met culturen konden proefdieren worden geïnfecteerd. Door intradurale enting werd bovendien meningitis bij konijnen opgewekt.

Deze microbe kreeg den naam van: *Streptococcus der Meningitis cerebro-spinalis epidemica*. De streptococcus onderscheidt zich door vier eigenschappen: 1° De geïsoleerde kolonieën op de agarplaten groeien in vorm van een kluwen; 2° De kolonieën worden moeielijk verder dan tot de 5de en 6de generatie overgeënt en groeien geheel niet op bloedserum; 3° de bacterie veroorzaakt geen septicaemie bij den witten muis, daarentegen wel bij het konijn; 4° Subcutane enting bij muis, cavia en hond doet bij deze dieren gelatineuse exsudaten ontstaan, rijk aan lange ketens van coccen.

Deze mededeeling, welke zoowel in Italië als later in Duitschland verscheen, wordt door *Bordoni-Uffreduzzi* in *Baumg. Jahresber.* gerefereerd, en tevens gekritiseerd. Zij staat daar geplaatst in het hoofdstuk »*Pneumonie-coccen*», waaruit reeds blijkt, hetgeen *Bordoni-Uffreduzzi* aldus zegt: »Es ist.... sehr wahrscheinlich dass dieser wie auch andere Mikroorganismen (der *Diplococcus meningitidis intracellularis**) die als specifisch für die epidemische Cerebrospinalmeningitis beschrieben wurden, nicht als neue Bacteriën-arten zu betrachten sind, sondern vielmehr als einfache Varietäten des lanzettformigen Diplokokkus.» Van de door *Bonome* opgegeven punten van verschil met den *diplococcus pneumoniae*

*) Voorzeker een stoute bewering!

blijft volgens *Bordoni-Uffreduzzi* eigenlijk alleen over de kluwen- (*Knäuel*) vorm op agar en het niet groeien op bloedserum. Nu wijt de referent juist dien kluwenvorm aan het optreden der bacterieën in den streptococcenvorm, in welken vorm ook de diplococcus pneumoniae kan voorkomen. De verschillen bij de dier-experimenten kan men ook waarnemen bij pneumococcen van verschillende virulentie. Met deze beschouwing van *Bordoni-Uffreduzzi* is *Netter* het eens, zooals blijkt uit zijne monographie over den pneumococcus (84).

Dit kritisch referaat geeft aanleiding tot een twist-geschrijf in het Centralblatt für Bacteriologie. *Bonome* (62) namelijk verdedigt zijn meening, dat zijn diplococcus niets uit te staan heeft met den pneumococcus. Deze diplococcus toch doet zich nooit in ketens van meer dan 6—9 coccen voor, nooit groeit hij in kluwenvormige kolonieën, nooit verliest hij reeds in de 5de of 6de generatie bij dagelijks overenten op agar-pepton zijn virulentie; op serum groeit hij steeds.

Bordoni-Uffreduzzi dient hierop van repliek. Hij voert tegen *Bonome* aan, dat hij met zekerheid ketens van 28 leden waargenomen heeft bij een diplococcus pneumoniae „im Zustande beginnender Entkraftung.” Hij wijst er verder op, dat de slechte groei op agar aan de alkalische reactie van den voedingsbodem kan

liggen en deelt als zijn ondervinding mede, dat de diplococcus reeds bij de 2^{de} of 3^{de} generatie kan afsterven. Alleen de «Knäuel»-vorm blijft dus het onderscheidingsteeken en deze berust zooals hij reeds be-
toogde op den streptococcus-vorm. Hij blijft dan ook de microbe van *Bonome* als variëteit beschouwen van die van *Fraenkel*. Te tweeden male herhaalt *Bonome* (64) zijne argumenten en wijst er op, dat op hetzelfde serum, waarop de diplococcus pneumoniae wel groeit de streptococcus meningitidis geen groei vertoont. *Freudenberg*, die dezen strijd in de Jahresberichte refereert, geeft ons in een noot als zijn meening in deze quaestie te kennen, dat hij geneigd is verschillende der onlangs gevonden bacterieën als variëteiten van den pneumococcus op te vatten. Doch men kan hier slechts van een «waarschijnlijk» spreken, daar men voorloopig hem gelijk geven moet, die in die kleine verschillen reden vindt eene nieuwe soort aan te nemen. Eerst dan kan men volgens hem van variëteiten spreken, als het constant gelukt aan het eene micro-organisme de eigenschappen van het andere te geven.

Nog enkele kleine publicaties in Italië dien ik hier te vermelden. Merkwaardig is de mededeeling van *Bozzolo* (57), die bij een meningitis cerebro-spinalis de diagnose stelt, door dat hij bij een patiënt, die ver-

schijnselen van meningitis vertoonde, terwijl hij pneumonie kon uitsluiten, diplococcus pneumoniae in het bloed vond. *Banti* (55) deelt twee gevallen van acute cerebro-spinaal-meningitis mede, waarbij een coccus op den pneumococcus gelijkende wordt aangetroffen, welke coccus snel zijn virulentie verliest. Door *Baumgarten* wordt deze bacterie terecht tot de variëteiten van den pneumococcus gebracht. Ook *Patella* (50) beschrijft een dergelijk geval, waarbij hij als porte d'entrée de lamina cribrosa meent te kunnen aanwijzen. Der vermelding waard is ook de observatie van *Serafini* (51), die binnen enkele dagen in een krankzinnigengesticht de volgende vier gevallen waarneemt: 1 geval v. cerebro-spinaal-meningitis, 1 croupeuse pneumonia, 1 pleuro-pneumonie en 1 primaire acute pleuritis. In die gevallen gelukt het dezen onderzoeker telkens door microscopisch onderzoek, cultuur en experiment den diplococcus pneumoniae aan te toonen.

Ik moet korten tijd teruggaan om den draad der historie van het bacteriologisch onderzoek der cerebro-spinaal-meningitis in Duitschland wederom op te vatten.

Neumann en Schaefer (32) deelen (1887) vier gevallen van etterige meningitis mede. In een dezer gevallen is acute cerebro-spinaal-meningitis bij een 38-jarige gravida aanwezig en hierbij wordt in het exsudaat een diplococcus gevonden, die voor den diplococcus

pneumoniae wordt verklaard, ofschoon de cultuur, hetzij doordat de gebruikte voedingsbodems niet goed waren, hetzij doordat de coccus hier was afgestorven, hun niet gelukte. Zooals van zelf spreekt, is een dergelijke diagnose zonder cultuur niet veroorloofd.

Weichselbaum (47) publiceert wederom 6 nieuwe gevallen van meningitis, waarvan 3 zonder complicatie, bij welke de pneumococcus in reïncultuur is gevonden. Het zijn wederom sporadische gevallen; tevens verricht hij een onderzoek (48) over endocarditis pneumonica, waarin hij er op wijst, dat deze endocarditis dikwijls gecombineerd met een meningitis cerebro-spinalis wordt gevonden.

Hauser (46) beschrijft eveneens een sporadisch geval en meent daarbij den diplococcus gevonden te hebben, doch verzuimt culturen daarvan te maken, zoodat zijn mededeeling weinig waarde heeft. Belangrijker daarentegen is het onderzoek van *Ortmann* (49). Deze onderzoeker wijst er terecht op, dat het niet zeer merkwaardig is dat men de pneumococci bij de complicaties der pneumonie en dus ook bij de compliceerende meningitis in het exsudaat vindt, doch dat het toch zeer de aandacht verdient, dat reeds in vele gevallen van cerebro-spinaal-meningitis waarbij geen quaestie van pneumonie was, ook de pneumococcus is gevonden. Uit het aantreffen van den pneumococcus in de exsudaten bij deze gevallen concludeert hij, dat de

pneumococcus de oorzaak dezer meningitiden is. In hoeverre deze zijn beschouwing juist is, dient echter door het experimenteel onderzoek uitgemaakt. *Ortmann* nu verricht zelf een bacteriologisch onderzoek van een cadaver van een 45jarig individu, dat aan cerebro-spinaal-meningitis zonder pneumonie overleden is. Met het exsudaat der meningen entte hij konijnen, muizen en cavia's subcutaan, waarbij hij locale ontstekingsprocessen zag ontstaan, terwijl bij enting in borst of buikholte fibrineus-etterige ontsteking in deze holten optrad. Bij enting van dier op dier bleef het micro-organisme virulent; ook culturen op konijnen-serum behielden de virulentie, hetgeen niet het geval was met culturen op andere voedingsbodems. Morphologisch is de bacterie volkomen gelijk aan den pneumococcus; in het lichaam en op konijnenbloedserum vertoont hij duidelijk kapsels evenals de diplococcus; in zijn groei op voedingsbodems komt hij in hoofdtrekken overeen met dezen klassieken coccus, het avirulent zijn der bouillon-,gelatine- en agar-culturen kan men verklaren uit de chemische samenstelling dezer voedingsbodems. De eigenaardige pathogene eigenschappen komen overeen met die van den meningococcus van *Foa en Bordoni-Uffreduzzi*, die eveneens progressieve ontstekings-oedemen na subcutane enting zagen ontstaan. In de meningen kwam bij dit geval dus een pneumococcus met

verzwakte virulentie voor, welke hij nog zeer snel verloor; alleen op serum van konijnenbloed, een bijna natuurlijke voedingsbodem, gedroeg hij zich als in het dierlichaam. Wegens den korten levensduur van het micro-organisme werden geen proeven verricht om meningitis te veroorzaken. Had reeds *Eberth* een afbeelding van het aan diplococcen zoo rijke exsudaat in een geval gegeven, *Ortmann* teekent een doorsnede van den lokalen haard welke op de injectieplaats bij een muis is ontstaan, terwijl *Renvers* (73) doorsneden van het ruggemerg van een 34jarige vrouw aan den Verein f. innere Medicin demonstreert, welke patiënt aan cerebro-spinaal-meningitis was overleden. In de infiltraten der pia mater komt hier (behalve enkele strepto- en staphylococcen) de diplococcus pneumoniae voor.

In ditzelfde jaar verschijnt in Frankrijk een nieuwe mededeeling van *Netter* (71), die thans in het geheel 25 gevallen van cerebro-spinaal-meningitis heeft onderzocht, waarvan 16 door den pneumococcus, 2 door den diplococcus intracellularis zijn veroorzaakt. Als deze zelfde *Netter*, de kenner der pneumococcus-aandoeningen, in 1890 zijn zoo heldere studie (84) over den pneumococcus geeft, deelt hij mede, dat hij aan de mededeelingen van andere auteurs (met name *Weichselbaum*, *Monti*, *Banti*, *Patella*) ontleent, dat bij 45 etterige meningitiden 27maal de pneumococcus werd

gevonden, waaruit blijkt, dat deze bacterie dikwijls bij meningitis acuta voorkomt.

»Le pneumococque est sinon la cause exclusive au moins la plus fréquente des méningites suppurées sporadiques et sans doute aussi épidémiques.» *)

De kennis der epidemische cerebro-spinaal-meningitis is in de laatste jaren weinig vooruitgegaan; met het meer algemeen doordringen van de kennis der bacteriologische techniek wordt wel het aantal der bacteriologisch onderzochte gevallen van meningitis grooter en blijkt telkens hoe dikwijls de pneumococcus in 't algemeen bij meningitis aanwezig is. Gevallen van traumatische meningitis a pneumococco worden herhaaldelijk gepubliceerd (*Netter* (80), *Alex. Fraenkel* (78), *Ellerhorst* (76), *Holt en Prudden* (85), etc.), een dergelijke meningitis na een tumor cerebri neemt *Netter* waar, *Ortmann* na een sarcomateusen neuspolyp. Bij enkele dezer gevallen wordt als plaats van herkomst der bacterie de neus genoemd (o. a. *Ortmann* en *Santer* (77) in 3 gevallen).

Van belang ook voor ons onderwerp is eene mededeeling van *Boulay et Courtois-Suffit* (bij monde van

*) Zie ook pag. 35.

Debove) (75) in de Société médicale des Hôpitaux de Paris gedaan; zij trekt daarom de aandacht, omdat zij aanleiding gaf tot een discussie met *Neller* over de quaestie: kan men aan het exsudaat der meningen macroscopisch waarnemen of dit door den pneumococcus is veroorzaakt? *Debove* deelde namelijk een geval mede van meningitis gepaard met peritonitis, beide veroorzaakt door den pneumococcus. In de meningen was een «pus verdâtre, crémeux, épais, plastique” en uit die qualiteiten van den etter kan men reeds onderstellen, dat men met den pneumococcus te doen heeft. Hiermede is echter, zooals blijkt uit de discussie, *Neller* het niet eens, en aan zijn zijde schaart zich ook *Baumgarten*.*)

Uit den laatsten tijd heb ik nog twee mededeelingen te refereeren, die beide uit een bacteriologisch oogpunt onvolledig zijn.

Oebeke (86) deelt twee gevallen van primaire cerebro-spinaal-meningitis mede, die bijzonder rapide verliepen.

*) Hoewel ik mij gaarne nederleg bij het oordeel van twee onderzoekers van zoo groote ondervinding op dat punt, teken ik toch hierbij aan, dat in de gevallen, welke ik zelf de gelegenheid had waar te nemen, de pus het bovengenoemde uiterlijk had. Nooit zag ik elders dergelijk exsudaat en was dus geneigd dit typisch te noemen voor de meningitis a pneumococco.

waarvan een reincultuur op agar gelukte, doch welke daarna afstierven. *Mills* (89) beschrijft een geval van croupeuse pneumonie gepaard met meningitis, waarbij coccen gevonden zijn, die zich volgens de methode van *Gram* niet kleurden. Uit het referaat over deze verhandeling, dat mij alleen ten dienste staat, is het niet duidelijk, welk micro-organisme hier bedoeld wordt, ofschoon de schrijver spreekt van een »*méningite à pneumococques*»; trouwens ook het referaat kan schuld zijn aan mijn onwetendheid in dezen, daar de referent met deze naïve phrase sluit: «In diesem Falle wurde also der eiterige Prozess nicht von den gewöhnlichen Eiterkokken sondern von den Pneumokokken hervorgerufen.

Gelukkig is zooals ook uit het voorgaande zal gebleken zijn onze kennis der pneumococcen wel iets grooter dan door dezen schrijver wordt verondersteld!

In de meningen dezer cadavers werden door *Ribbert* kettingvormig, aaneengeschakelde coccen gevonden.

II.

In vergelijking met de rij van mededeelingen over coccen — met name diplococcen — in het exsudaat bij cerebro-spinaal-meningitis gevonden, zijn de vondsten van bacillen zeldzaam, doch ook met deze dienen wij hier rekening te houden.

Netter had in 1887 een geval van primitieve sporadische cerebro-spinaal-meningitis medegedeeld, waarbij hij in het exsudaat onder andere bacterieën aantrof «des bacilles flexieux, très fins» een mededeeling van niet veel waarde, daar nadere bijzonderheden ontbreken. *Neumann en Schaefer* (37) verrijkten in hetzelfde jaar de leer der aetiologie der meningitiden met een «tot dusver onbekenden pathogenen bacil.» Het sectieverslag, dat zij van het geval van purulente meningitis geven,

waarbij deze bacillen «in reïncultuur» zijn gevonden, is helaas vrij onvolledig; daaruit schijnt echter te blijken, dat deze meningitis vooral een cerebrale was. Over het ruggemerg leest men: «Der Duralsack des Rückenmarks erscheint im Lendentheil dicker, nach der Eröffnung fließt aus ihm circa 2 Theelöffel eitriger Flüssigkeit ab. Die Pia ist frei.» Met een typische cerebro-spinaalmeningitis hebben wij hier dus niet te doen. In uitvoerige details over den door hem in dit geval gevonden bacil, die gedoopt werd: *bacillus meningitidis purulentae* zal ik niet treden. In vele opzichten komt hij overeen met *bacterium coli commune*; doch verschilt daarvan behalve door kleinigheden in den vorm, doordat hij geen gistingverwekkend vermogen bezit.

Nadere mededeelingen over dezen bacil trof ik niet aan.

Het jaar 1889 brengt een uitvoerig onderzoek van *Adénot* (66). Deze auteur deelt een geval van meningitis acuta, dat te Lyon voorkwam mede. Bij de autopsie wordt hier «une infiltration abondante gélatineuse de la pie mère» gevonden, terwijl — wat met het oog op de gevonden microbe belangrijk is — darm en milt normaal waren. Het is een niet geringe fout bij deze mededeeling, dat met geen enkel woord over de spinale meningen wordt gesproken, waardoor het waarschijnlijk is, dat het onderzoek van het ruggemerg niet geschied is en dus het bestaan van een cerebro-spinaal-

meningitis mogelijk is. In het exsudaat der cerebrale meningen vindt Adénot staafjes in reïncultuur «die hij voor typhusbacillen hield, hoewel de aardappelenculturen niet met die van bacillus-Eberth overeenkwamen.»

Volgens *Snoeck Henkemans**) hebben wij in dit geval met *Bacterium coli commune* te doen, bij welk oordeel ik mij gaarne aansluit.

Deze mededeelingen van meningitis-gevallen, waarbij staafjes gevonden worden, die soms op den typhusbacil gelijken, leiden mij tot de vraag: zijn ook bij *Typhus abdominalis* bacterieën in de meningen gevonden?

Dat meningitis dikwijls bij typhus abdominalis optreedt, weten wij uit de kliniek. In de verhandelingen van het 5^{de} congres »für innere Medicin" komt van de hand van *Curschmann* voor: *Bemerkungen über das Verhältniss des Centralnervensystems bei acute Infectionskrankheiten* (29); daarin merkte hij o. a. op, dat voor de meningitis bij typhus wederom de zoo moeilijke vraag oprijst «stellt die Entzündung der Meningen lediglich eine Theilerscheinung des typhösen Processes dar, welche auf die Umhüllung des Centralnervensystems zurückzuführen ist, oder handelt es sich um Complicationen im stricten Sinne d. h. um das gleich-

*) *Snoeck Henkemans*. *Bacterium coli commune*; diss. Utrecht 1899.

zeitige Befallensein eines Individuums von zwei Infectionskrankheiten einem Abdominaltyphus und einer genuinen Cerebrospinalmeningitis? Vielleicht kommen beide Fälle vor." Voor het samentreffen van twee ziekten spreekt echter het feit, dat beide infectieziekten dikwijls gelijktijdig onder de bevolking heerschen. Men ziet het, aan slechts twee mogelijkheden wordt door *Curschmann* gedacht 1^o meningitis door typhusbacil veroorzaakt, 2^o meningitis als aparte infectieziekte; terwijl toch als derde mogelijkheid een infectie der meningen door andere bacterieën, welke het door den typhus minder resistente lichaam invadeeren, voor de hand ligt. De specifieke kiem der epidemische cerebro-spinaal-meningitis behoeft dit niet te zijn. Hoe gemakkelijk kan men zich voorstellen, dat in de zieke darm bacterieën worden opgenomen in de circulatie, die zich later in de meningen nestelen!

Het mag van groot belang heeten nader na te gaan welke bacterieën als oorzaak de cerebro-spinaal-meningitis bij typhus worden gevonden, want alleen door de cerebro-spinaal-meningitis in al zijn wijzen van optreden te bestudeeren zal men komen tot eene verklaring der aetiologie der epidemische cerebro-spinaal-meningitis.

G. Roux (53) geeft ons een dergelijke mededeeling. Een sporadisch geval van cerebro-spinaal-meningitis komt in het Hôpital militaire de la Charité ter sectie. Er

wordt acute meningitis, geringe miltzwelling benevens ulceratie van solitairfollikels en Peyersche plaques gevonden. Bij enting krijgt men alleen uit het miltsap culturen en wel reinculturen van een bacil, die gelijk op een bacillus typhi. Uit dat alles schijnt *Roux* de conclusie te trekken, dat die cerebro-spinaal-meningitis door dien bacil is veroorzaakt. Terecht wordt van Duitsche zijde op zulk een gevolgtrekking aanmerking gemaakt. *Baumgarten*, dit geval vermeldende veronderstelt, dat hij hier te doen heeft met een meningitis cerebro-spinalis door pneumococcen bij typhus waarbij dan de pneumococcus in het menigeaal exsudaat zou zijn afgestorven. De kritikus phantaseert hier even sterk als hij, dien hij van phantasie beschuldigt. Men leert echter uit dit referaat van *Baumgarten*, welk een belangrijke rol, hij den pneumococcus toeschrijft in de leer der cerebro-spinaal-meningitis en hoe zeldzaam de mededeelingen over bacillen bij meningitis zijn; anders toch zou een dergelijke onvolledige mededeeling zeker met stilzwijgen zijn voorbij gegaan.

Van even weinig waarde is de mededeeling van *Freyhan* *), die zonder eenig bacteriologisch onderzoek te verrichten, het waagt van een meningitis door den typhus-

*) *Freyhan*, Beiträge zur Kenntniss der Typhus-meningitis. Inaug. Diss. Berlin. 1888.

bacil te spreken, omdat de door hem beschreven meningitis bij typhus abdominalis voorkomt. Dergelijke mededeelingen, die nog te dikwerf voorkomen, wijzen er op, hoe nog vele patholoog-anatomen niet doordrongen zijn van het feit, dat een obductie van een lijder aan een infectieziekte niet volmaakt is zonder bacteriologisch onderzoek. *Kamen* echter deelt een geval mede van typhus abdominalis, waarbij zoowel in de milt als in het exsudaat der meningen staafjes werden gevonden, die hem bij de cultuur typhus-bacillen bleken te zijn. Hij beschouwt deze bacillen als oorzaak der meningitis. Het voorkomen der typhusbacillen in het exsudaat der meningitis bij typhus was vóór dezen auteur reeds waarschijnlijk gemaakt, toen *Curschmann* mededeelde, dat hij typhusbacillen bij typhus in ruggemerg en cortex cerebri had gevonden bij een geval van myelitis acuta bij typhus.

Willende weten, hoe de stand van het onderzoek tegenwoordig is, wend ik mij tot het *Traité de médecine**), waarin *Chantemesse* een uitstekend hoofdstuk over den typhus abdominalis schreef. Hij wijst er daarin op, dat bij typhus voorkomt »une véritable méningo-encephalite typhique avec présence de bacilles d'Eberth dans l'exsudat (Fernet)». Hij zelf vond bij 8 cadavers

*) *Traité de médecine*, publié sous la direction de M. M. *Charcot*, *Bouchar*d, *Brissaud*, Tome I, Paris 1892.

viermaal den typhusbacil in de cerebrale meningen. *Fernet*, wiens naam hier door *Chantemesse* wordt genoemd, heeft 3 Juli 1891 aan de Société médicale des hôpitaux een geval van meningitis medegedeeld; meerdere mededeelingen van dien auteur hierover trof ik echter niet aan.

De door mij gestelde vraag kan dus in bevestigenden zin worden beantwoord. Er worden werkelijk typhusbacillen in de meningen bij de meningitis bij typhus gevonden. De waarschijnlijkheid is dus aanwezig, dat de typhusbacil in staat is deze afwijking bij den mensch voort te brengen en de mogelijkheid, niet van de hand te wijzen, dat cerebro-spinaal-meningitis wellicht schijnbaar primair, door dezen bacil kan worden veroorzaakt. Steekhoudende argumenten voor deze meening bezitten wij tot nog toe echter geheel niet; in het geval van *Neumann* en *Schaefer* hadden wij wel met een »typhoidigene» (*Roux*) bacil te doen, maar niet met den typhusbacil zelf.

III.

Na in de vorige hoofdstukken ons te hebben beziggehouden met het vele dat elders over ons onderwerp geschreven staat, is het hier de plaats stil te staan bij de gevallen, welke aanleiding waren tot samenstelling van dit proefschrift:

Vrouw B., 30 jaren oud, VI para, gravida in de 10^e maand, werd volgens mededeeling der familieleden Zondag 28 Februari vrij plotseling ziek, klaagde over hevige pijnen in hoofd en extremiteiten en had veel dorst. Dinsdag 1 Maart kreeg patiënt hevige «stuipen» en werd 's Woensdags naar het ziekenhuis vervoerd, waar in den laten avond van dien dag de sectio caesarea werd verricht, waarbij een levend kind van 3 KG. uit den uterus werd verwijderd.

Omtrent de diagnose deelt Prof. *Halbertsma* mij welwillend het volgende mede: »Het moest onbeslist blijven of hier een primair cerebraalproces of een bloeduitstorting ten gevolge van eclampsie aanwezig was. Weinig neiging had ik daarom om in te grijpen.

Toen echter de pols slechter en slechter werd (de frequentie klom tot 154 in de minuut), de adembaling gedurende ongeveer een minuut stilstond en de partus zeer weinig vorderde, bleef er om het kind ten minste nog te redden niets anders over dan sectio caesarea." Uit de verdere mededeelingen, die mij van de zijde der kliniek werden gedaan stip ik aan, dat bij de operatie de placenta in het onderste gedeelte van den uterus aan den voorwand geadhaereerd werd gevonden, dat zij zeer weinig werd gelaedeerd en dat de navelstreng direct na de extractie van het kind werd afgebonden. De vrouw stierf den volgenden morgen (3 Mrt) te 5 uren. Des namiddags werd door mij de obductie verricht en o. a. het volgende geconstateerd.

»Vrouwelijk cadaver van krachtigen lichaamsbouw, rigor mortis aanwezig. Het onderhuidsche celweefsel der schedelbedekking is zeer oedemateus en bloedrijk. De dura mater is vrij ondoorschijnend, In den sinus longitudinalis bevindt zich een lang stolsel, vóór gelatineus en achter zwartrood. De binnenvlakte der dura mater is links vóór bedekt met een vrij adhaerente

purulent-fibrineuse massa. De pia mater vertoont vooral in het voorste gedeelte een korrelig mat oppervlak; in de mazen der dunne vliezen ziet men ter plaatse der sulci een groengele pus opgehoopt, die op enkele plaatsen de gyri aan het oog onttrekt. Dit exsudaat strekt zich over de geheele convexiteit uit, doch is links voor in de grootste hoeveelheid voorhanden. De venae der convexiteit zijn matig gevuld. Aan de basis der hersenen is eveneens in de pia veel pus aanwezig. De dura mater van het ruggemerg is glad van oppervlakte; de pia mater is hier en daar bedekt met een purulente massa, die hier in veel geringer quantiteit aanwezig is dan in de cerebrale pia.

Behalve eenige hyperaemie en diffuus oedeem zijn in de longen geen afwijkingen te vinden. Het slijmvlies der bronchi is bedekt met een laag muco-pus, die vrij adhaerent is; het vertoont de verschijnselen van acute en chronische bronchitis.

In den pus der meningen werd een zeer groot aantal diplococcen geconstateerd, welke bij nader microscopisch onderzoek volkomen identisch bleken te zijn met den diplococcus pneumoniae (*Fraenkel*). Andere bacterieën waren in dit exsudaat niet aanwezig. Buisjes met Löffler's serum, waarop een platinalis met

dezen pus werd uitgestreken bleven (bij 30°) steriel; vermoedelijk waren de micro-organismen op de plaats, waarvan geënt werd reeds afgestorven, hetgeen ook het later microscopisch onderzoek der meningen waarschijnlijk maakte.

Uit het bovenstaande blijkt, dat men hier te doen heeft met een geval van een door den pneumococcus veroorzaakt meningitis cerebro-spinalis, welke niet vergezeld is van pneumonie.

Mocht deze obductie een belangwekkende genoemd worden, dubbel interressant werd zij ons in verband met hetgeen door mij bij de autopsie van den kleinen »Caesar,» die vijf en een halven dag in leven bleef werd gevonden.

Uit het sectieverslag van dat kind vermeld ik het volgende:

»Mannelijk cadavertje, huid in 't algemeen geelwit, huid van het abdomen groen gekleurd. Uitgebreide hypostatische lijkevlekken aan de rugzijde van romp en extremiteiten. Rigor mortis reeds verdwenen. De oppervlakte der hersenen ziet er gelatineus uit, in de mazen der dunne hersenvliezen is een geel vocht aanwezig, dat op enkele plaatsen rondom de groote venae der convexiteit duidelijk purulent is. Ook aan de schedelbasis vindt men in de middelste schedelgroeve pus.

In de mazen der dunne vliezen van het ruggemerg is hier en daar fibrineus-etterig exsudaat aanwezig.

De rechter pleuraholte bevat een weinig vocht, dat sterk purulent is; de pleura der onderkwab en van een deel der hovenkwab is bedekt met een geelgroene fibrinemembraan. In geen der beide longen is van ontstekingshaarden iets te bespeuren, alleen kan men uit het onderste gedeelte van den rechter onderkwab uit de kleine bronchi enkele druppels mucopus drukken.

De navelstreng is gemummificeerd, de navelvaten met hun omgeving en de lever zijn normaal.

Uit het microscopisch onderzoek bleek mij dat in het exsudaat der meningen dezelfde diplococcus als het ware in reincultuur aanwezig was als ook in de meningen der moeder in zoo groote massa was aange-toond. Met geringe moeite verkreeg men met de methode van *Gram* zeer fraaie praeparaten. Tevens bevond zich deze bacterie in het bloed van de rechter kamer, waar zij duidelijke kapsels vertoonde, terwijl zij ook in de capillairen van lever en nier bij microscopisch onderzoek van doorsneden werd gevonden.

Zooals men weet is het echter niet geoorloofd alleen op het microscopisch onderzoek afgaande den diplococcus pneumoniae te diagnosticeeren.

Ik ging dus over tot kweeking der gevonden microbe.

Ik stel daarbij voorop, dat ik uit het materiaal, dat het kindercadavertje mij opleverde, geen plaatculturen vervaardigde. Dit zal wellicht door enkelen als een groote fout worden beschouwd en men zal wellicht geneigd zijn het geheele bacteriologisch onderzoek juist om dit verzuim van nul en geener waarde te verklaren.

Hiertegen neem ik de vrijheid op te merken dat, waar door het microscoop in versche praeparaten de aanwezigheid van slechts een vorm van diplococcus was aangetoond, de methode door mij gevolgd even goed en minder tijdroovend — in de sectiekamer waarlijk geen gering voordeel — mag worden beschouwd. Ik streek op eenige buisjes achter elkaar het entingsmaterieel uit en verkreeg uit het bloed van het rechter hart, uit den pus der cerebrale meningen en uit het pleuritisch exsudaat op agar-agar en L. serum direct reinculturen van den diplococcus. De cultuurbodems van glycerine-agar, vervaardigd zooals dat op het Pathologisch laboratorium gebruikelijk is, bleven steriel, ook in mijn verder onderzoek wilden de diplococci op dezen glycerine-agar slecht of niet groeien.

Op agar-agar daarentegen kwamen kleine doorschijnende knopjes, als het ware een dauwbeslag te verschijnen, die zoo volkomen op de kolonieën van den diplococcus pneumoniae geleken, dat het mij ook in

het verder onderzoek onmogelijk was zonder het etiket te raadplegen buisjes afkomstig van dit geval van cerebro-spinaal-meningitis te onderscheiden van culturen afkomstig van een croupouse pneumonie uit het Militair Hospitaal te Utrecht.

De bacterieën kleurden zich gemakkelijk met anilinekleurstoffen, ook volgens de methode van *Gram*, zij vertoonden den vorm van een vlam. De bacterieën in het exsudaat vertoonden een kapsel, die echter in de praeparaten met canadabalsem onzichtbaar was geworden. In de agarculturen was deze kapsel niet, in die op Löffler's serum nu en dan zeer duidelijk voorhanden.

Op de hiernevensgaande tabel kan men de reeks der gemaakte culturen nagaan. Men zal het wellicht overbodig achten voor een onderzoek als het onderhavige een dergelijke tabel af te drukken. Ik mag mij daarbij echter zeker wel op het gulden woord van *Flügge* beroepen: »Experimentelle Untersuchungen lassen eine genaue Mittheilung der Methoden und Versuchsprotocolle wünschenswerth erscheinen, da ohne solche eine Controle und Vergleichung mit anderen Versuchsreihen unmöglich ist.»*)

Ik ga thans over tot de mededeeling der dier-experi-

*) Zeitschrift für Hygiène. Dl. I.

TABEL VAN CULTUREN.

REEKS A

Bloed van atrium dextrum van „Caesar.”

1 ^e generatie	—	$10/3$	—	L. serum
2 ^e	»	$11/3$		agar
3 ^e	»	$12/3$		agar — injectie bij konijn (Pr. I)
4 ^e	»	$13/3$		agar — injectie bij muis (Pr. II)

REEKS B

Bloed van atrium dextrum van muis (Pr. II).

1 ^e generatie	$15/3$	agar	—	injectie bij konijn en muis (Pr. III en IV)
2 ^e	$18/3$	»		»
3 ^e	$26/3$	»		»
4 ^e	$29/3$	L. serum		
5 ^e	$31/3$	»		»

REEKS C.

1 ^e generatie	$5/4$	L. serum.
2 ^e	$6/4$	»
	enz.	
8 ^e	$15/4$	» — injectie bij konijn (Pr. V).

REEKS D.

1 ^e generatie	$5/4$	L. serum
2 ^e	$7/4$	»
	enz.	
7 ^e	$12/4$	» — injectie bij konijn (Pr. VI).
	enz.	(hervan agarcultuur: injectie [bij konijn (Pr. VII).
12 ^e	$19/4$	» — injectie bij konijn (Pr. VIII).
	enz.	
17 ^e	$24/4$	» — injectie bij konijn (Pr. IX).
	enz.	
28 ^e	$4/5$	bouillon - injectie bij 3 konijnen (Pr. X).

menten, welke ik verrichtte om nader met de gevonden bacterie kennis te maken. Zooals uit de tabel blijkt werd van het kinder-cadavertje niet direct op het proefdier geënt. Eerst met de derde generatie in vitro had dit plaats.

PROEVEN.

PROEF I.

Zwart konijn (gew. 2350). 12/3,

Een agarcultuur der 3^e generatie wordt met 2 ccM. gesteriliseerde physiol. keukenzoutsolutie aangemengd. Van deze suspensie wordt 1 ccM. subcutaan in den rug geïnjecteerd.

13/3 het konijn vertoont ietwat verhoogde temperatuur, overigens geen ziekteverschijnselen. Een druppel bloed, ontnomen aan de oorvena, is vrij van bacterieën.

PROEF II.

Witte muis, 13/3. 's namiddags 4 uur.

Een agarcultuur der 4e generatie oud \pm 28 uur wordt als boven behandeld en daarvan 0.15 ccM. bij een muis onder de huid bij de staart ingespoten.

14/3. 's namiddags 12.30 muis sleept met achterpooten.

4 uur muis sterft.

8 uur obductie (bij kunstlicht)
subcutaan oedeem over geheelen romp. Geen ettering

op plaats van injectie. Aan de organen niets bijzonders. Geënt uit de milt en het bloed der rechter kamer; uit beide reincultuur van diplococcen.

PROEF III, zwart konijn van proef I.

Een agarcultuur wordt gesuspenderd in $\frac{1}{2}$ ccM. physiologische keukenzoutoplossing en onder de rug huid ingespoten.

Konijn vertoont geen ziekteverschijnselen.

PROEF IV, witte muis. Van een agar-cultuur, wordt een hoeveelheid als bij proef II ingespoten, zonder eenig resultaat.

Na deze weinige experimenten scheen het dus, dat de diplococcus, welken ik gevonden had, al zeer weinig virulent was. Van deze drie proefdieren succombeerde slechts één. Proef III mogen wij in zoover niet laten gelden als bewijs voor het niet virulent zijn van onzen diplococcus, omdat de mogelijkheid bestaat, dat het dier door de eerste injectie immuun was geworden.

Was er geen middel om de virulentie van dezen diplococcus te doen toenemen? In het Pathologisch laboratorium waren juist proeven genomen om verzwakte bacterieën door snelle overzetting in waterstof- of zuurstofatmosfeer wederom virulent te maken. Het lag

voor de hand dit ook eens met onzen diplococcus te beproeven.

Vandaar, dat voortaan op Löffler's serum, zijnde de voedingsbodem, waarop de coccus bijzonder goed groeide, zoowel in H- als in O-atmosfeer de coccen werden overgezet. Met de 8^e generatie van deze reeks werd wederom op agar geënt (wegens tijdelijk gebrek aan L. serum) en met deze cultuur werd het volgende experiment genomen.

PROEF v.

Grijs konijn, (gew. 1850) 13/4; 11 uur v. m.

Een ± 20 uur oude agarcultuur der 8^e H-generatie wordt gesuspenseerd in gesteriliseerde zoutsolutie (1 ccM.). Hieraan wordt 0,8 ccM subcutaan bij een konijn (rug) geïnjecteerd.

De eerste dagen eet het konijn weinig.

19/4. Het konijn zit stil in het hok, richt zich slechts langzaam op, als het wordt omgelegd. $t=39,1^{\circ}$. Ietwat diarrhée.

20/4. Het konijn wordt 's morgens dood gevonden.

Sectieverslag. : (20/4, 11 uur v.m.) Bij insnijding in den buikwand wordt in den omtrek van de linea alba in het subcutaan weefsel een massa dikke fibrineuse pus gevonden. De geheele subcutis is oedemateus. Op de plaats der injectie zijn een paar bloeduitstortingen. Er is geen peritonitis; geen me-

ningitis cerebialis. Bij het wegpraepareeren der wervelbogen blijkt de dura mater van buiten bedekt met een bruinachtige fibrine-membraan, daardoor wordt het ruggemergskanaal zoo gevuld, dat het uitpraepareeren lastig is. Bij het uitnemen van het ruggemerg blijkt, dat het exsudaat zich tot de hoogte der spina scapulae uitstrekt. De wervels zelve zijn alle intact. Naast de wervelkolom is nergens een spoor van exsudaat in de subcutis aanwezig.

Bij het microscopisch onderzoek blijkt, dat in het exsudaat een groote massa diplococcen (reincultuur) aanwezig is. Uit het perimeningitisch exsudaat wordt op L. serum een reincultuur der diplococcen verkregen. Het pericardiaal vocht bevat vele der diplococcen (gekapseld); in het bloed van het hart zijn er enkele slechts aanwezig; uit dat bloed wordt echter eveneens een reincultuur gekweekt.

Diagnosis : Perimeningitis spinalis acuta a diplococco.

PROEF VI.

Grijs konijn. (gew. 1830). 13/4 ; 11,30 v.m.

Een 20 uur oude O-cultuur der 7^e generatie wordt behandeld als bij proef V en daarvan wordt 0,8 ccM. der suspensie subcutaan ingespoten.

18/4. — 10 uur. Het konijn ligt op zijde, is moribundus.

11 uur. Het konijn gedood door een nekslag.

Sectieverslag : De darmlissen zijn aan elkaar ge-

kleefd door fibrine: in het fibrineuse exsudaat komen tal van diplococcen voor. De milt is ietwat gezwollen en bedekt met fibrine. Het bloed der vena cava bevat diplococcen, er is geen pericarditis, geen pleuritis; de longen zijn normaal.

De *meningen*: In de ruimte tusschen cerebrum en cerebellum aan de convexiteit, bevindt zich troebel vocht, dat bij microscopisch onderzoek blijkt te zijn een exsudaat met tal van diplococcen. Dit is ook voorhanden aan de basis cerebri. Na opening van de wervelkolom blijkt de dura van het ruggemerg gespannen te zijn, van buiten is zij normaal, de pia is vooral in het lendengedeelte vol roode vlekjes. Het vocht der subdurale ruimte bevat talrijke diplococcen. Uit het bloed, het exudaat der meningen en dat uit het peritoneum worden culturen aangelegd; in al de buisjes krijgt men een reincultuur van diplococcen.

Diagnosis: *Leptomeningitis cerebro-spinalis acuta.*

Deze resultaten, die ik absoluut niet had durven verwachten, spoorden mij aan op den ingeslagen weg door te gaan.

Thans werd een enting verricht van een agarcultuur, afkomstig uit het meningeaal-exsudaat van Proef VI.

PROEF VII.

Grijs konijn, met gelen neus. (gew. 1970).

19/4. Van de bovengenoemde cultuur, oud 26 uur (bij

33°) wordt 0,8 ccM geïnjecteerd na suspensie in 1 ccM. keukenzoutoplossing, subcutaan in den rug.

Het dier is in de eerste dagen ziek, doch herstelt zich. 29/4 Het dier wordt door nekslag gedood. *Sectieverlag*: ingedikt exsudaat rondom de plaats van injectie en in 't subcutaan weefsel van den buikwand. Overigens alles normaal. Geen meningitis.

PROEF VIII. Lichtbruin konijn, (gew. 1810) 20/412 uur. Van een cultuur der 12^e generatie op L. serum, gesuspendeerd in het condensatiewater, waarbij 0,8 ccM physiol. zoutsolutie is gevoegd, wordt 1 ccM geïnjecteerd onder de huid. 24/4; het konijn ligt 's morgens dood in 't hok, (het is nog warm). *Sectieverlag*: Bij de huidsnede blijkt er in het subcutaan weefsel een fibrineus exsudaat te zijn, dat zich over de geheele buikzijde uitbreidt van de plaats van injectie aan den rug uitgaande. Er is geen peritonitis, doch sterke zwelling van de milt, die zeer broos is. Er is geen pericarditis; de beide longen zijn hyperaemisch. Tusschen cerebrum en cerebellum is eenig vocht, dat diplococcen bevat, en enkele leucocyten. Op de pia der cauda equina eenige puntvormige haemorrhagieën. Overigens is aan het ruggemerg niets te zien. Ook in het vocht der pialzak bevinden zich enkele diplococcen. Bij microscopisch onderzoek van doorsneden van het cerebellum en het ruggemerg is meningitis niet aan te toonen.

Diagnosis: Oedema fibrinosum subcutaneum; Meningitis incipiens. (??)

PROEF IX.

Zwart konijn, (gew. 2210).

2/54 subcutane injectie van 9 ccM van een Löffler's-serumcultuur der 17^e generatie. Leeft 5/5 nog.

PROEF X.

4/5 subcutane injectie van bouilloncultuur, oud 24 uur, uit reeks D, 27^e generatie geënt.

a. grijs konijn (1230), 6 ccM ($\frac{1}{2}$ ‰) 6/5 gestorven. Sectieverslag: exsudaat op plaats van injectie.

b. wit konijn (1360). 14 ccM (1 ‰) 6/5 gestorven: veel oedeem van den buikwand. Geen meningitis.

c. zwartbont konijn (1360). 20 ccM. ($1\frac{1}{2}$ ‰) 6/5 gestorven. Gering oedeem op plaats van injectie, geringe miltzwelling. Geen meningitis.

Overzicht der genomen experimenten.

Gaat men de reeks der proeven na, zoo ziet men, dat de culturen in de eerste generatieën een onregelmatig resultaat gaven. Bij één muis verwekten zij typische septicaemie, terwijl de andere twee proefdieren niet geïnfecteerd werden. Toen echter de enting werd verricht met culturen, die dagelijks waren overgezet, kwam ik tot een verrassend resultaat.

Na eene subcutane injectie ontstond eenmaal bij een konijn een perimeningitis acuta spinalis, ongetwijfeld veroorzaakt door onzen diplococcus. Was dat resultaat met het oog op de gevallen, waaruit deze bacterie afkomstig is, interessant, van geheel anderen aard was, hetgeen de injectie van de herhaaldelijk snel overgezette zuurstof-cultuur veroorzaakte.

Bij een dergelijke proef (*subcutane* injectie bij een konijn) toch ontstaat een *Leptomeningitis cerebro-spinalis*, terwijl bij dit proefdier geen pneumonie wordt gevonden. Spoorde dit resultaat aan tot nader onderzoek, het mocht ons zooals men uit de proevenrij zien kan, geen enkel maal meer gelukken, deze ontsteking der meningen te veroorzaken. Meestal gaf de injectie aanleiding tot een exsudatie in het subcutaan weefsel, soms, o. a. door de injectie van bouillonculturen, ontstond septicaemie.

Het schijnt vermetel op dit eene geval van experimenteele cerebro-spinaal-meningitis een proefschrift op te bouwen. Doch voor men oordeele over de waarde van dit experiment, ga men met mij na, wat er in de litteratuur over de experimenteele meningitis bekend is.

IV.

Het ligt voor de hand, dat men met een bacterie, welke men oorzaak der meningitis onderstelt, proeven verricht om bij dieren een ontsteking der hersenvliezen op te wekken. Op verschillende wijzen kan men daarbij te werk gaan.

Wat de verschillende auteurs, die over micro-organismen bij meningitis schreven, op experimenteel gebied verricht hebben, zij hieronder vermeld. *Fraenkel* klaagt in zijn mededeeling over pneumococcen bij cerebrospinaal-meningitis bij pneumonie (17), dat het hem tot nu toe (24 Maart 1886) niet gelukt is bij de voor de pneumococcus-infectie vatbare dieren door enting een meningitis te veroorzaken. Hij geeft gaarne

toe, dat dit een leemte is, die echter wellicht verklaarbaar is, — zoo meent hij — als men in aanmerking neemt, dat proeven, die hij vroeger nam om met den streptococcus pyogenes meningitis bij proefdieren te veroorzaken, evenzoo tot een negatief resultaat leidden.

In een latere verhandeling (23) van *Fraenkel*, spreekt hij terloops van »Meningitis-übertragungen bei Thiere,» welke hij had verricht met de reinculturen van de uit het exsudaat der pia verkregen pneumococcen (geval II: roode hepatitis der longen, meningitis cerebrospinalis).

Hij zal »gelegentlich an anderer Stelle,» daarover berichten. Die publicatie verscheen echter niet. (*)

In de eerste mededeeling van *Foà* en *Bordoni-Uffreduzzi* leest men dat zij na trepanatie een directe enting onder de dura mater van een konijn met »me-

(*) Hierover mocht ik van Prof. *Fraenkel* op mijn desbetreffende vraag de mededeeling ontvangen dat de door hem bedoelde experimenten aldus genomen werden: Of van de orbita uit door de fissura orbitalis of na trepanatie werden de meningen met pneumococcen geïnfecteerd. »Slechts enkele malen gelukte het echter een uitgebreide ontsteking der meningen te veroorzaken, meestal bepaalde zich het resultaat tot op de plaats van enting, terwijl purulente pseudo-membranen, als bij den mensch worden gevonden, nooit ontstonden.»

ningococcus" deden, waarop zij een algemeene infectie met sterke miltzwelling en meningitis endocranica totalis benevens hyperaemie der spinaal-meningen zagen ontstaan. Overal vonden zij meningococcen tot zelfs in de capillairvaten der hersenschors. In hun uitvoerige verhandeling over den meningococcus (1887) deelen dezelfde auteurs mede, dat zij na trepanatie een druppel van een met gesteriliseerd water verdunde, virulente meningococcus-cultuur in de schedelholte brachten waarop een acute septicaemie benevens een meningitis cerebro-spinalis ontstond. Het exsudaat was gering, doch zeer rijk aan diplococcen.

Op groote schaal werden door *Bonome* (61) met zijn *Streptococcus meningitidis cerebro-spinalis epidemica* proeven genomen. Ik zal deze vermelden in de volgorde, in welke *Bonome* dit doet. Men houde hierbij in het oog dat de experimenten genomen werden om de werking van den streptococcus in alle bijzonderheden na te gaan, terwijl ons hier alleen de werking op de meningen belang inboezemt.

A. *Subcutane enting.*

a) met versch materiaal. (d. i. 3 à 4 platinalissen met bloed van andere septicaemische konijnen):

De leptomeningen schenen dikwijls een weinig vochtiger dan normaal en waren fijn geïnjecteerd.

b) met culturen: Nooit nam men ten gevolge van deze enting meningitis waar.

B. *intraperitoneale enting* (zoowel volgens a) als volgens b)). Over de meningen der proefdieren wordt niets vermeld.

C. *intrameningeale enting*.

a. *bij konijnen*. Door deze enting kon *Bonome* bij konijnen een zeer sterke fibrineus-haemorrhagische meningitis doen ontstaan, volkomen identisch met de meningitis, welke in de cadavers was aangetroffen. Een krachtig konijn, onder de dura mater met een kleine massa van een oude (4 dagen) bouilloncultuur geënt, bleef zes dagen in leven, terwijl het in de laatste uren aan hevige nystagmus leed, welke gevolgd werd door clonische contracties der kauwspieren, terwijl de kop achterover werd gebogen en de achterpooten verlamd waren. Bij de autopsie vond *B.* een uitgebreide fibrineus-haemorrhagische meningitis, welke zich over de geheele oppervlakte der hersenen en van het ruggemerg uitbreidde. Het exsudaat der meningen was een reïncultuur van ingekapselde streptococci; op platen gecultiveerd, gaf het de gewone kluwenvormige kolonieën. Tevens doodde het bij subcutane enting een muis in 48 uur.

b. *bij honden*: Injectie van 1 ccM van een versche bouilloncultuur in den dura-zak doodde een krachtigen

herdershond in 36 uur met een etterig-fibrineuse meningitis, die van de plaats van injectie tot op de meningen der basis en van het ruggemerg zich had uitgebreid.

Een tweede hond, op dezelfde wijze met $\frac{1}{2}$ ccM eener versche bouilloncultuur geënt, vertoonde een etterig-fibrineuse pachy- en leptomeningitis der convexiteit van een hemisfeer.

Ook de streptococcus van *Bonome* veroorzaakt dus alleen bij intra-meningeale enting meningitis acuta. Andere entingen, waaronder nog zij vermeld een enting in de neusmucosa van een hond, bleven vruchteloos.

Ook *Weichselbaum* (34) beproefde bij konijnen (4 in getal) met de uit twee gevallen van cerebro-spinaal-meningitis verkregen pneumococcus-culturen meningitis te veroorzaken. Bij twee der proefdieren werd na trepanatie van den schedel — onder alle regelen der anti-septiek — van een in een agarbuisje gegroeide en daarna met gesteriliseerde bouillon vermengde cultuur onder de dura mater geïnjectieerd, bij een konijn 1 ccM., bij een tweede 0.3 ccM (hiervan vloeide echter bij het uitnemen der kanule veel terug, zoodat in werkelijkheid slechts een zeer geringe massa vloeistof in de subdurale ruimte was gekomen). Beide dieren stierven in 24 uur. De dura mater was over de geheele uitgestrektheid sterk geïnjectieerd en de binnenvlakte met dunne

weeke membranen bedekt. De pia mater vertoonde geen verandering. De convexiteit van het cerebrum was met de kanule geraakt, althans daar was een roode verweekingshaard, waarin het wemelde van diplococcen.

Het was duidelijk, dat er vermeerdering van de diplococcen had plaats gehad.

Bij twee andere konijnen werd na trepanatie de schors der groote hersenen gelaedeerd door er een kanule van een spuitje van Pravaz in te steken en heen en weer te bewegen. Na deze laesie werd in een oorvena een half spuitje van de bouilloncultuur gespoten. Deze proefdieren stierven na een dag en vertoonden bij de sectie aan de plaats van de hersenlaesie een roodachtige verweekingshaard met talrijke kapselcoccen (terwijl in de overige deelen van het cerebrum niet meer coccen waren dan in 't bloed). Het is *W.* dus niet gelukt een microscopisch zichtbare leptomeningitis te veroorzaken, doch alleen pachymeningitis met encephalitis. Bij zijn subcutane entingen vermeldt *W.* nergens meningitis.

Ondertusschen waren ook dergelijke experimenten door *Neller* genomen. Deze verkreeg door extracranieele inoculatie van een pneumococcen cultuur bij het konijn meningitis. Tevens deed hij een intrapulmonaire injectie, met pleuraexsudaat van een septicaemische muis en prikkelde het cerebrum met de thermocautère-

bij welk experiment hij een meningitis a pneumococco zag ontstaan.

Hieronder volgen zijne experimenten :

I. 4 Oct. Trepanatie op linker schedelhelft van een sterk konijn, incisie van dura mater — injectie van een vlocistof, die diplococcen bevat (normale urine vermengd met het bloed uit het linkerhart van een muis, die 20 uren na de subcutane injectie met exsudaat eener croupense pneumonie is gesuccombeerd.) Sutura der weeke deelen. 5 Oct. Dood. Meningitis intracranica totalis; (Spinale meningen intact). Enting uit exsudaat geeft virulente culturen.

II. 6 Oct. Krachtig konijn. De laatste lumbaal wervels worden blootgelegd en geopend. Onder dura injectie van $\frac{1}{3}$ spuitje van een pneumococcen-cultuur. Dadelijk na de operatie: paraplegie.

8 Oct. Dood. Meningitis endocranica, ofschoon 't exsudaat pneumococcen in reincultuur bevatte is deze proef niet zuiver, omdat een »maligne oedeem» rondom de operatieplaats optrad.

PROEF III. 14 Oct. Konijn. Regio occipito-atloïdes blootgelegd; onder dura mater een half Pravaz-spuitje

van een pneumococccen-cultuur in bouillon van Pasteur (3^e dag) geïnjectieerd.

15 Oct. gedood in agone.

Meningitis cerebro-spinalis, zeer veel pneumococccen in het exsudaat en in het bloed (culturen en experiment).

PROEF IV. 1 Juli. Krachtig konijn. 1^o schedel wordt getrepaneerd, een deel van de linker hemisfeer wordt gecauteriseerd. 2^o. de rechter carotis wordt geopend, de valvulae sigmoideae geruptureerd door een stilet. 3^o na een half uur rust wordt in de rechter long pleura-exsudaat van een septicaemische muis geïnjectieerd.

3 Juli. Dood: pleuritis fibrinosa duplex; pericarditis en peritonitis fibrinosa. Endocarditis acuta. Meningitis acuta cerebralis. Voor de volledigheid, zoo schrijft *Netter*, vermeld ik, dat er een fibrineus oedeem in den omtrek van den schedel en der halswonden was, welke wonden met de meeste zorg behandeld waren. Dat exsudaat bevatte pneumococccen. Deze toevoeging van *Netter* maakt dit experiment van twijfelachtige waarde. Er is blijkbaar een pneumococccen-infectie der wonden ontstaan en de vraag rijst bij mij op, of die meningitis niet onafhankelijk van de pulmonaire injectie juist van die schedelwond is uitgegaan. —

Subdurale entingen met pneumococccen verrichtte ook

Monti (60.) Deze auteur veroorzaakte bij honden typische meningitis cerebro-spinalis door injectie van culturen uit sporadische gevallen van cerebro-spinaal-meningitis afkomstig. Tevens trachtte *Monti* een zoogenaamde «Mischinfection» te doen plaats hebben. Hij injecteerde te dien einde een diplococcencultuur onder de dura en bracht staphylococcen in het bloed van het proefdier. Slechts éénmaal gelukte hem die «Mischinfection». het was een geval, waarbij een groote intraveneuse injectie van staphylococcus aureus was gedaan, toen de meningitis reeds begonnen was. Dit proefdier stierf na 5 dagen en in het exsudaat der meningen vond men weinige staphylococcen, benevens vele pneumococcen. Hieruit blijkt — zoo wil *Monti* — dat ook bij den mensch, waar het meningeaal-exsudaat beide soorten van coccen bevat (hij zelf nam vier dergelijke gevallen waar) een secundaire infectie van ettercoccen bij een reeds bestaande diplococcen-meningitis is gekomen.

Uit dit alles zien wij, dat bij subdurale enting van culturen van pneumococcen — of van treptococcus meningitidis of van exsudaat, dat deze bacterie bevat, — zoo wel bij konijn als hond een cerebrospinale meningitis ontstaat.

Het kan niet ontkend worden, dat men hier te doen heeft met een vrij ruwe wijze van proefneming, een

enting onder het schedeldak gaat met groote moeilijkheden gepaard. Door deze proeven wordt alleen bewezen, dat de *diplococcus pneumoniae* door een ingrijpende operatie in de schedelholte gebracht, daar ontsteking der meningen veroorzaakt. Men denke daarbij aan de kleine afmetingen van *cerebrum* en *cranium* bij de proefdieren, waarvoor 't trauma een relatief groot wordt.

Men beproefde dan ook herhaaldelijk om langs anderen weg bij proefdieren een meningitis op te wekken. Zoo gelukte dit aan *Netter* na intrapulmonaire injectie van pneumococcen na mechanische prikkeling der meningen. Vandaar ook talrijke subcutane entingen op een ver van de meningen verwijderde plek. Wel wordt het mislukken, doch nergens het gelukken van deze experimenten geconstateerd. Zoo zegt *Bonome* van zijnen streptococcus »non si osservo mai l'artrite ni la meningite in sequito ad innesto sottocutaneo di culture." Zoo *Foà* en *Bordoni-Uffreduzzi*: »E curioso il fatto che per qualunque altro via d' introduzione del virus non riuscimmo mai ad ottenere nei conigli una spontanea localizzazione alle meningi cerebrale o spinale." Zoo *Banti*, die bij een konijn de meningen met terpentijn irriteerde en 24—48 uur later een subcutane injectie van pneumococcen, afkomstig van een pericarditis deed.

Op deze wijze gelukte het hem echter niet meningitis te veroorzaken.

Met den diplococcus intracellularis werd, zooals gemeld is, door *Weichselbaum* geëxperimenteerd. Bij drie konijnen werd na trepanatie ± 0.5 ccM. met bouillon vermengde cultuur onder de dura gebracht, (waarbij het meeste echter terugstroomde). Een konijn stierf (na 24 uren) en vertoonde bij de sectie een sterke injectie der cerebrale meningen en een klein verweekte roodachtige haard in de rechter hemisfeer. Zoowel in deze haard als in de leptomeningen waren coccen aanwezig, deels vrij, deels in cellen. Het gelukte *Weichselbaum* hieruit een cultuur van den diplococcus intracellularis te verkrijgen. De twee andere proefdieren bleven in leven.

Bij drie honden werd na trepanatie van het schedeldak een met bouillon aangemengde cultuur onder de dura gebracht en wel bij twee dieren elk 1 ccM., bij het derde $\frac{1}{2}$ ccM. Deze dieren werden 5—6 uur na de operatie ziek, bleven in een hoek liggen en aten niets. Hond A stierf dien avond, hond B werd den derden dag in agone gedood en hond C stierf na 12 dagen. Het onderzoek der meningen leverde het volgende op:

Hond A: Op de plaats van injectie een circa hazelnoot- groote encephalitische haard, door talrijke puntvormige haemorrhagieën gesprekeld, in welks centrum een kleine massa troebele roodachtige vloeistof, welke talrijke diplococcen (extra- en intracellulair) bevat. Hieruit wordt een reïncultuur van den diplococcus verkregen, en ook op coupes van het geharde cerebrum werden in dien haard de coccen aangetoond.

De leptomeningen en de in het cerebrum dringende piauitloopers waren in den omtrek van den haard tamelijk rijkelijk met etterlichaampjes doorzaaid.

Hond B: Haard als bij A. Ontstekingsverschijnselen meer ontwikkeld en in de ventrikels purulente vloeistof. Slechts enkele coccen meer te vinden.

Hond C: Tusschen dura mater en rechter hemisfeer (d. i. aan de zijde der injectie) dikke roodachtige etter en in die hemisfeer een absces ter grootte van een hazelnoot met zeer taaien gelen etter gevuld.

In de zijventrikels een troebele roode vloeistof, waarin zeer duidelijk ettervlokken. Noch in den etter, noch in het absces konden bacterieën worden aangetoond, ook culturen bleven steriel. Er is geen twijfel — zoo concludeert *Weichselbaum* — dat een acute pachy- en leptomeningitis en een acute encephalitis aanwezig waren.

Daarentegen is de vraag of die veranderingen door de geïnjecteerde diplococcen waren veroorzaakt,

niet, met volle zekerheid te beantwoorden en wel daarom, daar in twee gevallen, waarin het proces verder was voortgeschreden, hetzij geene, hetzij slechts uiterst weinig coccen gevonden konden worden. Wel zou de tamelijk algemeen verbreide meening, dat etterprocessen niet zonder bacterieën kunnen ontstaan er voor spreken, dat de gevonden veranderingen door de geïnjecteerde cultuur waren veroorzaakt, waarbij echter niet beslist is of dit geschiedde door de zich in het weefsel vermeerderende coccen of alleen door zekere in de cultuur aanwezige chemische producten. Dit laatste schijnt wel waarschijnlijk, daar reeds na 3 dagen na de injectie der cultuur de coccen in zeer gering aantal aanwezig waren, of men moest aannemen, dat de coccen zich wel vermeerderd hebben, doch snel zijn afgestorven. Deze twijfel van *Weichselbaum* is zeer verklaarbaar en het komt mij in tegenstelling met *W.*, zeer bedenkelijk voor deze zijne proeven te doen gelden als bewijs, dat de *diplococcus intracellularis meningitidis* bij proefdieren veroorzaakt. In zijne proeven toch heeft hij met zekerheid geen vermeerdering van coccen na de injectie aangetoond, terwijl het proces lokaal bleef en de ontsteking der meningen een geringe was, bovendien heeft *Weichselbaum* tweemaal encephalitische haarden veroorzaakt, hetgeen de proeven onnoodig compliceert.

Het mocht dus bij dezen stand onzer kennis gewenscht heeten nieuwe dier- experimenten te verrichten. De beide door mij verrichte met gevolg bekroonde injecties bij konijnen waren dus niet overbodig; door subcutane injectie bij het konijn meningitis te veroorzaken was nog niet gelukt. Nu kan men dit aan den eenen kant wellicht toeschrijven aan het tijdroovende onderzoek van ruggemerg en hersenen, dat men bij de secties der proefdieren gewoonlijk nalaat; waardoor men veronderstellen mag, dat talrijke injecties met pneumococcen zijn verricht zonder dat cerebrale en vooral spinale meningen zijn geïnspecteerd, doch aan den anderen kant is het een feit, dat talrijke auteurs vermelden, dat zij wel degelijk dat onderzoek hebben verricht, doch dat zij geen veranderingen der meningen vonden.

Nu is de vraag gewettigd: »Hebben wij in onze gevallen wel te doen met meningitis?» Deze twijfel komt te eerder bij ons op, nu we daareven zagen hoe *Weichselbaum* bij de injectie van zijn intracellulairen coccus twijfelde. De diagnose «meningitis,» veroorzaakt door de injectie, kan groote moeilijkheden opleveren, gelijk wij zagen, als die injectie in de meningen zelve heeft plaats gehad; wanneer men daar een groot aantal bacterieën brengt, is het later moeilijk na te gaan of dat aantal vermeerderd is, met andere woorden of er woeking van bacterieën heeft plaats gehad. Gemakkelijker

wordt dit, waar men, zooals in mijn gevallen, met subcutane injecties te doen heeft. Het spreekt van zelf, dat het vinden van diplococcen in de intrameningeale ruimten toch niet voldoende is tot het diagnosticeeren van meningitis; na eene subcutane injectie vindt men die overal door 't lichaam verspreid. Evenmin is het aantreffen van leucocyten naast die diplococcen iets dat op meningitis wijst. Ook hier kunnen dus, wanneer de meningen microscopisch normaal schijnen bij het microscopisch onderzoek van het cerebro-spinaalvocht moeilijkheden ontstaan. Ook bij mij rees enkele malen twijfel op, doch niet bij de 2 proeven, welke ik laat gelden als bewijs dat men door subcutane injectie van culturen van een pneumococcus meningitis kan opwekken. Hier toch was de meningitis buiten twijfel aanwezig zooals blijkt uit fig. 1.

Bij de overige proeven kwam echter de vraag of ik soms met een geringe meningitis te doen had, door onderzoek van doorsneden van het geharde cerebrum en der medullas heb ik dan steeds de meningitis moeten uitsluiten.

V.

Wanneer wij, na kennis gemaakt te hebben met de litteratuur, in verband met de twee gevallen van sporadische cerebro-spinaal-meningitis, welke tot basis van dit proefschrift dienen, den tegenwoordigen stand onzer kennis van de actiologie der cerebro-spinaal-meningitis nagaan, dan luidt ons antwoord op de vraag welke de oorzaak is der epidemische cerebro-spinaal-meningitis evenals, helaas! nog op zoovele anderen vragen: »ignoramus''.

Inderdaad kunnen wij thans evenmin als *Runeberg* vijf jaar geleden een specifieke kiem voor de epidemische cerebro-spinaal-meningitis aanwijzen, zooals wij dat voor ander infectieziekten vermogen.

Er bestaat een ziekte, epidemische cerebro-spinaal,

meningitis genaamd vooral bij militairen voor van haar zijn grootere en kleinere epidemieën beschreven; zij is nauwkeurig klinisch bestudeerd. In den vóór-bacteriologischen tijd heeft men veel arbeid aan het onderzoek naar hare aetiologie gewijd en ook later nog heeft men in den coëfficiënt van verzadiging der lucht (*Wolff*) en andere dergelijke factoren, in verband met haar optreden gebracht. Naast deze epidemische ziekte, die in Nederland o. a. optrad onder het garnizoen te 's Hage in de jaren 1885-86, komen nu en dan sporadische gevallen voor van meningitis cerebro-spinalis, die dezelfde symptomen geven als de gevallen welke in epidemieën optreden. Heeft men hier altijd met een en dezelfde ziekte te doen? Eerst door nader bacteriologisch onderzoek zal deze vraag kunnen worden beantwoord.

Er bestaat een zeker verband tusschen de epidemische cerebro-spinaal-meningitis en de acute croupeuse pneumonie, en het is natuurlijk dat men, waar men in het donker rondtast alle aandacht aan dit verband wijdt. Deze betrekking tusschen beide ziekten kan men aldus uitdrukken :

1°. Er komt bij de acute croupeuse pneumonie dikwijls een cerebro-spinaal-meningitis voor.

2° a. Er zijn epidemieën bekend, bij welke gevallen

- van croupeuse pneumonie afwisselen met gevallen van epidemische cerebro-spinaal-meningitis, en
- b. andere epidemieën, waarbij de gevallen van cerebro-spinaal-meningitis gecompliceerd worden door een pneumonie.
- 3° Er komen bij enkele epidemieën van cerebro-spinaal-meningitis, bij de meeste gevallen van sporadische cerebro-spinaal-meningitis, en altijd bij de cerebro-spinaal-meningitis, welke bij de croupeuse pneumonie optreedt, een en dezelfde bacteriesoort in het exsudaat voor.
- 4° Door den pneumococcus kan bij de proefdieren cerebro-spinaal-meningitis worden opgewekt.

Hierbij zij nog het volgende opgemerkt :

ad 1°. Men herinnert zich de beschouwingen van *Nauwerck* en van *Wolff* (pag. 95) Latere auteurs beschouwen deze meningitis als complicatie, niet als een tweede bij de pneumonie gekomen ziekte.

ad 2°. Een voorbeeld van een epidemie sub. a geeft ons *Kohlmann* (70). Men heeft hier te doen met een smetstof, die 6 personen besmette en bij de 5ersten cerebro-spinaal-meningitis bij den 6^{den} daarentegen croupeuse pneumonie, die zich ten slotte met de meningitis compliceerde, heeft veroorzaakt.

Deze mededeeling van *Kohlmann*, acht ik zeer belangrijk voor de kennis der samenhang van de acute

croupeuse pneumonie met de cerebro-spinaal-meningitis.

De volgende ziektegevallen werden door *Kohlmann* waargenomen.

25 Aug. patiënt A, 17 jarig dienstmeisje komt in Remagen en krijgt cerebro-spinaal-meningitis, zij sterft 12 Sept.

19 Dec. pat. B, wiens jas voor de begrafenis van A is geleverd, krijgt c. sp. m.

9 Jan. C., zoon van B, eveneens c. sp. m.

16 Jan. D., dochter van B, » »

24 Jan. E., vrouw die D had bezocht »

29 Jan. F., die ook een jas had geleend voor de begrafenis van A, eveneens c. sp. m.

2 Febr. G. moeder van F krijgt acute croupeuse pneumonie, daarna meningitis.

Bacteriologisch onderzoek is door *Kohlmann* helaas niet verricht.

ad 3^o. Dat de epidemische cerebro-spinaal-meningitis dikwijls gecompliceerd wordt door croupeuse pneumonie en eveneens door acute endocarditis, door pericarditis en pleuritis is een feit. Het blijkt uit tal van publicaties over epidemieën. Zoo nam b.v. *Bozzolo* te Turin en Milaan op 38 gevallen van cerebro-spinaal-meningitis 19 × pneumonie, 2 × pleuritis, 2 × pericarditis, 5 × endocarditis waar; zoo deelt *J. L. Smith* mede dat in 1873 de cerebro-spinaal-meningitis dikwijls door

pneumonie gecompliceerd werd en vindt dat deze frequentie ook bij andere epidemieën waargenomen den naam van *Webber*: pneumonische vorm der cerebro-spinaal-meningitis wettigt. Deze naam is daarom mijns inziens niet te verwerpen, omdat hij er op wijst, dat er werkelijk epidemieën zijn, waarbij van een verband met pneumonie niets blijkt *).

ad 4^o. Bij de cerebro-spinaal-meningitis bij croupse pneumonie wordt steeds de diplococcus pneumoniae en wel in reïncultuur in het exsudaat gevonden, soms in groote massa's, soms ook ten deele afgestorven.

In de sporadische gevallen wordt meestal hetzelfde gevonden, ofschoon de longen geen afwijkingen vertoonen. Eveneens vond men in de endocarditische processen, die met de meningitis samengingen, den pneumococcus.

Kleine epidemieën van cerebro-spinaal-meningitis werden vooral in Italië bestudeerd. *Bonome* vond zoo zijn *Streptococcus meningitidis*, *Foà* zijn *Meningococcus*. Men wil dat deze bacterieën variëteiten van den diplococcus pneumoniae zijn — een quaestie, welke zeker niet aan de schrijftafel, evenmin echter door een bacteriologisch onderzoek thans kan worden opgelost.

*) Zie o. a. 10th. Annual Report of the New-York State Board-of-Health: (jaarlijks sterven 400–500 personen aan epidemische cerebro-spinaal-meningitis in den staat New-York): The co-existent prevalence of pneumonie with cerebro-spinal-fever, two diseases frequently associated, could not be recorded.

Bij dit alles dienen wij echter in het oog te houden, wat nieuwe onderzoekingen ons over den diplococcus pneumoniae leeren.

De mogelijkheid is zeker aanwezig, dat de pneumococcus die, zooals men weet, op vele plaatsen van het menschelijk lichaam voorkomt en velerlei ziekteprocessen veroorzaken kan, ook aan de verschillende omstandigheden, waaronder hij leeft, zich aangepast heeft en zodoende in verschillende variëteiten voorkomt. Het eerst in het speeksel gevonden, werd hij door *Fraenkel* in de croupeus ontstoken longen aangetoond. De eigenschappen, welke die uit de longen gekweekte coccus bleek te bezitten, gaven aanleiding tot het opstellen van een schema van kenmerken, waarop in het vervolg de diagnose «diplococcus pneumoniae» werd gesteld. Voldeed een bacterie, welke morphologisch met den diplococcus pneumoniae overeenkwam niet volkomen aan dit schema, dan werd zij, al naar den willekeur van den onderzoeker, beschouwd als variëteit of als een nieuwe soort.

Zoude het niet mogelijk zijn, dat de grenzen te eng zijn getrokken en dat men zich te angstvallig aan het schema van *Fraenkel-Weichselbaum* houdt? Hierop wijzen de nieuwere onderzoekingen en hierop ook onze kennis van andere bacterieën, als daar zijn de typhusbacil, de choleraspiril, de streptococcen.

Banti onderscheidt 4 variëteiten van den diplococcus pneumoniae. In zijn uitvoerig onderzoek deelt hij o.a. mede, dat bij zijne konijnen de milt nu eens klein, en week, dan weer groot en hard was zonder dat dit samen viel met de herkomst of de wijze van kweeken der coccen, terwijl *Foa* immers (pag. 39) juist op die verschillen zijn differentieeldiagnose tusschen meningococcus en pneumococcus grondvestte. *Kruse* en *Pansini* onderzochten pneumococcen van 84 patiënten, afkomstig. Zij ontleenden deze aan 1o. de longen van pneumonie-lijders, 2o. pleuritische exsudaten, 3o. pneumonie-sputa, 4o. bronchitis-sputa, 5o. speeksel van gezonde individu's, 6o. secreet van neuskatarrh, 7o. urine van nephriticus. Zeer uitvoerig toetsen zij elk der gevonden bacteriën aan de eigenschappen van den klassieken pneumococcus en gaan dan de experimenteel verkregen afwijkingen na.

Daarbij vertoont zich een bont beeld, het is hen onmogelijk scherp gedefinieerde variëteiten op te stellen. Zelfs indien zij een speciale groep er uit nemen n. l. die bacteriën welke septicaemie veroorzaken, zoo krijgen zij een zekere som van gemeenschappelijke kenmerken, die te zamen het beeld van den »*diplococcus lanceolatus capsulatus*» uitmaken, maar toch ook talrijke verschillen: quantitatief en kwalitatief onderscheid in virulentie, groei en weerstandsvermogen. Kunnen wij daarom

aannemen — zoo vragen zij — dat de groote massa der weinig of niet virulente variëteiten van dezen diplococcus afstamt. Die vraag is maar niet zoo te beantwoorden. Het zou moeten gelukken alle, zelfs de nog zoo onschadelijke variëteiten experimenteel wederom virulent te maken, zooals dit in een geval aan *Kruse* en *Pansini* gelukte. Deze auteurs gaan echter nog verder. Volgens hen doet de variabiliteit van den diplococcus pneumoniae dezen naderen aan den streptococcus erysipelatis.

Men ziet het, het gebied van onzen diplococcus overschrijdt verre de grenzen, welke *Fraenkel* hem stelde. Mochten de onderzoekingen van *Kruse* en *Pansini* blijken op goeden grondslag te rusten, zoo hebben wij ons niet te verwonderen, over de verschillen in eigenschappen van de bij de verschillende meningitiden en de pneumonie gevonden diplococcen. Vergemakkelijkt wordt de taak van den onderzoeker door deze nieuwe beschouwingen zeker niet. Men vraagt zich af, waar dan toch de grenzen zijn en hoeveel een bacterie in eigenschappen wel mag verschillen van den diplococcus van *Fraenkel* om nog *pneumococcus* te heeten.

Verwonderen mogen hem, die de variabiliteit, welke overal in de levende natuur heerscht, kent, de resultaten van *Kruse* en *Pansini* niet.

Dit alles doet vermoeden, dat werkelijk zoowel *Bonome* als *Foà* variëteiten van den pneumococcus voor zich hadden.

ad 5°. Zooals wij zagen is aangetoond, dat de diplococcus bij het konijn na subdurale zoowel als na subcutane injectie meningitis veroorzaakt.

Het sub 5°. genoemde feit, in verband met wat het onderzoek der meningeaal-exsudaten leerde, doet ons besluiten, dat het zeer waarschijnlijk is, dat zoowel de cerebro-spinaal-meningitis bij pneumonie, als de sporadische zonder pneumonie, als ook enkele kleine epidemieën van cerebro-spinaal-meningitis worden veroorzaakt door den *diplococcus pneumoniae*. Hiernaast hebben wij echter andere waarnemingen te registreeren; het zijn die waarbij, zoowel bij 2 gevallen eener groote epidemie te *Kopenhagen* als bij 11 sporadische de *diplococcus intracellularis meningitidis* is waargenomen, welke microbe in reïncultuur in de meningen voorkwam, doch van welke het niet overtuigend bewezen is, dat zij meningitis bij proefdieren veroorzaakt.

Deze bacterie is een geheel andere dan de pneumococcus en is met dezen niet te verwarren.

Dikwijls werd ook vruchteloos naar micro-organismen in het exsudaat der meningen gezocht, terwijl in andere gevallen bacillen, meer speciaal typhusbacilachtige bacterieën gevonden werden.

Men ziet het, weinig licht is er nog opgegaan over de aetiologie van den epidemischen vorm. Kunnen verschillende organismen deze ziekte veroorzaken?

Hebben enkele der gevonden micro-organismen niets te maken met de aetiologie der ziekte in quaestie? Wie zal dit reeds zeggen?

Een en ander wijst er op, dat geen gelegenheid om cadavers of het bloed van lijders aan epidemische of sporadische cerebro-spinaal-meningitis bacteriologisch te onderzoeken mag worden verzuimd. Alleen zoo zal men onze kennis uitbreiden.

AANHANGSEL.

Overgang van pneumococceen van moeder op kind.

Naar aanleiding van de gevallen, die ik mededeelde, volgen hier nog eenige beschouwingen omtrent het zoo merkwaardig verband dezer ziektegevallen. Al is de diplococcus pneumoniae in het cadaver der moeder alleen door het microscoop aangetoond, zoo mogen wij toch aannemen, dat hier bij moeder en kind dezelfde bacterie de oorzaak der cerebro-spinaal-meningitis is geweest.

Waar nu een kind kort na de geboorte aan dezelfde infectie bezwijkt, waaraan de moeder reeds gestorven is, waar in beide cadavers dezelfde pathogene bacterie „in reïncultuur” wordt gevonden, daar is bij het zeld-

zaam voorkomen der cerebro-spinaal-meningitis de waarschijnlijkheid groot, dat de infectiestof, welke het kind besmet heeft, van de moeder afkomstig is, of dat zij althans uit dezelfde bron stamt, waaruit ook de moeder is besmet.

Bij het geval, dat ik heb medegedeeld is natuurlijk gedacht aan de mogelijkheid »eener »intrauterine» infectie. Onder deze wijze van infectie verstaat men gewoonlijk een placentaire d. i. die besmetting, welke ontstaat in de graviditeit door overgang van de smetstof van het bloed der moeder in dat van het foetus, hetzij dit door eene normale, hetzij slechts door een pathologische placenta mogelijk zij.

Dergelijke infectie is eigenlijk alleen vast te stellen als de vrouw als gravida succombeert en bij het foetus in utero dezelfde pathogene bacterieën als bij de moeder worden gevonden, of als een kind zeer kort na de geboorte met zoo uitgebreide veranderingen sterft, dat deze met zekerheid op een infectie gedurende de graviditeit wijzen, of ook als klinisch direct na de geboorte van een afwijking bij het kind is gebleken.

Hier verkeeren wij in een geheel ander geval. Het kind heeft ruim 5 dagen geleefd, terwijl in de eerste levensdagen van het bestaan der infectie niets kon worden geconstateerd. Bij dergelijke gevallen zal de quaestie der intrauterine infectie lastig zijn uit te

maken, daar voor een besmetting vóór den partus meestal ruime gelegenheid zal zijn geweest. Ons geval onderscheidt zich echter van andere, doordat wij ten eerste kunnen vaststellen, dat na het afbinden van de navelstreng geen contact tusschen kind en moeder meer heeft plaats gehad; de moeder toch is kort na de operatie overleden en het kind direct na de geboorte van haar gescheiden.

Ook een besmetting door de moedermelk, — waarvan de mogelijkheid zoowel op klinische als op experimenteele gronden door *Foà* en *Bordoni-Uffreduzzi* *) en door *Bozzolo* **) wordt aangenomen, is hier dus uitgesloten. Ten tweede is dit kind geboren op een plaats, waarheen de moeder eerst kort te voren was vervoerd, terwijl het niet meer in het ouderlijk huis is teruggebracht. Tevens dient opgemerkt, dat in de kraamzaal, gedurende den tijd dat het kind aldaar verpleegd is, geen ander ziektegeval is voorgekomen. Deze feiten in verband met de afwijkingen, die bij moeder en kind zijn geconstateerd, doen mij de waarschijnlijkheid van een infectie in utero groot achten. Door den

*) Zeitschr. f. Hyg. Bnd. IV p. 84.

**) *Bozzolo* Rivista gen. ital. di clin. med. No. 12. No. 13.

Pneumonia migrans bij 26jarige moeder. Pneumococcen in melk. Kind direct gespeend en in leven gebleven.

aard der kunstbewerking is een besmetting in het geboortekanaal — toch reeds hoogst onwaarschijnlijk — hier uitgesloten.

Gaan wij thans na of er gegevens bestaan, die het tijdperk, waarin de intrauterine infectie dan heeft plaats gehad, aangeven, zoo concluderen wij, dat wij hieromtrent tot geen resultaat komen.

De mogelijkheid van een overgang van pneumococcen gedurende de graviditeit is — zooals nader blijken zal — aanwezig, doch wij kunnen niet uitsluiten, dat eerst gedurende de operatie in de placenta die pathogene bacterieën in het foetale bloed zijn overgegaan. Het zou mij echter te ver voeren, indien ik hier in nadere vergelijking trad van de kansen op overgang van smetstof bij deze sectio caesarea en bij een gewonen partus.

In de litteratuur*) komen nog slechts weinig goed geconstateerde gevallen van overgang van den pneumococcus van moeder op foetus voor. *Foà* en *Bordoni-Uffreduzzi* toonden de mogelijkheid van dien overgang aan, doordat zij bij gevallen van abortus zoowel bij pneumonie-patiënten als bij konijnen, die met den pneumococcus waren geïnfecteerd, deze bacterie in het bloed van het foetus vonden. Van Fransche zijde kwam *Netter*

*) In de hierbij gevoegde lijst, zijn de gevallen, die als intrnuteriae infectie door den pneumococcus gelden, opgesomd.

Gevallen van congenitale infectie met den pneumococcus.

No.	Auteur.	Jaar.	Waar gepubliceerd.	Partus.	Dood van kind p.p.	Clinische diagnose van de moeder.	Obductie van de moeder.	Bacteriol. onderzoek van de moeder.	Obductie van het kind.	Bacteriol. onderzoek van het kind.
No. 1	THORNER	1884	Dissertatie (München).	normaal.	2 dg.	croup. pn.	—	—	lobaire pn. (beiderzijds).	pneumococcus (?) in long.
No. 2	STRACHAN	1886	Brit. med. Journ.	part. praem. — 8 ^e mnd. —	24 u.	croup. pn.	—	—	lobaire pn. (links).	—
No. 3	MARCHAND	1887	Virch. A. 109.	normaal.	zeer spoedig.	—	croup. pn. pleuritis ac. peritonitis ac.	—	roode hepatitis. (rechts beneden).	—
No. 4	NETTER	1889	Soc. de biologie.	part. praem. — 8 ^e mnd. —	5 d.	croup. pn.	—	—	roode hepatitis (rechts beneden). pericarditis acuta meningitis cerebro-spinalis, otitis.	in al deze haarden pneumococcen.
No. 5	LEVY	1890	Arch. f. exp. Path.	forceps. — 9 ^e mnd. —	49 u.	—	croup. pn. pleuritis ac.	pneumococcen in pleuritisch exsudaat.	lobulair-lobaire vorm van pneumonie.	pneumococcus in long en hart.
No. 6	NETTER	1890	C. R. de la Soc. de biologie.	?	?	croup. pn.	?	?	lobaire pn.	?
No. 7.	VITI	1890	Riform. med.	—	2 dg.	pneum. bij influenza.	—	—	lobaire pn. pleuritis acuta pericarditis » peritonitis »	overall pneumococcen.
No. 8 No. 9	FOA EN UFFREDUZZI	1887	Acad. med. d. Turin. & Zeitschrift Hyg. Bd. IV.	abortus 6 ^e mnd. „ 4 ^e „	— —	— —	} croup. pn.	pneumococcen in melk.	—	pneumococcus in { lever milt bloed.
No. 10	HECKER	1876	Arch. f. Gyn.	Sectio Caesarea. — 5 min. p. m. —	46 u.	—	meningitis ac. convexitatis.	—	roode hepatitis. (links beneden).	—
No. 11	Eigen waarneming.	1892		Sectio caesarea. — 10 ^e mnd. —	5½ dg.	—	meningitis cerebro-spinalis acuta.	pneumococcus in 't exsudaat.	meningitis cerebro-spinalis acuta pleuritis acuta.	pneumococcus in { bloed milt exsudaten.

1) Slechts bij het geval 5 en de gevallen 8 en 9 is het bacteriologisch onderzoek der placenta verricht, terwijl *Levy* deze vrij van bacterieën vond, constateerden *F.* en *Ujfr.* dat zij pneumococcen bevatte.

2) Het door *Durante* onlangs in de Société anatomique de Paris medegedeelde geval van „pneumonie franche aigue à diplococque chez une femme nouvellement accouchée et chez son enfant” kon hier niet meer worden opgenomen, daar nadere bijzonderheden mij ontbreken.

tot analoge resultaten; hij concludeert »1o. de pneumococcus kan bij de zwangere vrouw door de placenta passeeren. 2o. bij het konijn doet hij dit regelmatig.»

Gaan wij na, wat bekend is omtrent de veranderingen, die de pneumococcus na de passage door de placenta bij het kind kan veroorzaken, dan merken wij op, dat lobaire pneumonie bij het kind voorkomt na croupouse pneumonie der moeder. Reeds was dit, onafhankelijk van bacteriologisch onderzoek geconstateerd door *Thorner*, *Strachan* en *Marchand*. Naast die pneumonie komt — zooals men in de nevensgaande lijst zal zien — bij het kind in een paar gevallen ontsteking van verschillende sereuse vliezen voor. In het geval van *Netter* (No. 4) was tevens een meningitis cerebro-spinalis aanwezig.

Kan de pneumococcus bij de moeder een buiten de longen gelegen localisatie hebben en na intrauterinen overgang bij het kind zich in de long nestelen? Met zekerheid is hieromtrent niets bekend, wellicht echter behoort hiertoe het geval van *Hecker*, waar een door sectio caesarea geboren kind van een aan meningitis lijdende moeder 46 uur na de operatie met een roode hepatisatie der linker onderkwab sterft. *Hecker* zelf schrijft dit longlijden weliswaar aan aspiratie toe, doch door *Levy* wordt het wellicht met eenig recht, als overgeërfd beschouwd.

Dit oudere geval van *Hecker* is tevens het eenige, voor zooverre mij bekend, waar van meningitis cerebro-spinalis der moeder sprake is. Cerebro-spinaal-meningitis a pneumococco bij moeder en kind, zooals hier is beschreven, vind ik nergens vermeld.

In het bovenstaande is een geval medegedeeld waarbij van een aan cerebro-spinaal-meningitis lijdende gravida, in de 10e maand, door middel eener sectio caesarea een kind wordt geboren, dat ruim 5 dagen later aan cerebro-spinaal-meningitis, gecompliceerd door een rechtszijdige pleuritis, sterft. Bij moeder en kind is deze diagnose door de autopsie vastgesteld; bij beide moet, zooals het bacterioscopisch onderzoek leert, de diplococcus pneumoniae als de oorzaak der meningitis worden beschouwd.

Het is waarschijnlijk, dat wij hier te doen hebben, met een geval, waarbij de pneumococcus door de placenta in het foetaal bloed is overgegaan.

LITTERATUUR—OVERZICHT. *)

1. IMMERMANN & HELLER. Deutsch. Archiv. f. klin. Med. V 1868.
2. KLEBS. Beiträge zur Kenntniss der pathogenen Schistomyceten. Archiv. f. exper. Path. u. Pharm. IV, 1875.
3. AUFRECHT. Deutsche med. Woch. 1880.
4. EBERTH. Zur Kenntniss der mykotischen Processe (Pneumonie und Meningitis) Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXVIII, 1881.
5. NAUWERCK. Beiträge zur Pathologie des Gehirns (Eitrige Meningitis bei croupösen Pneumonie). Deutsch. Archiv. f. klin. Med. XXIX 1881.
6. ERNEST GAUCHER. Gazette médicale de Paris 1881, No. 40, p. 125.
7. BOZZOLO. La pneumonite lobare, la pleurite, la pericardite, la meningite cerebrospinale acuta considerata nei sui loro reciproci rapporti. Giorn. del' Ac. d. Med. d. Torino; 1882.
8. JAFFÉ. Deutsch. Archiv. f. klin. Med. XXX, 1882.
9. LEYDEN. Verhandlung d. Vereins f. inn. Med. Deutsche med. Woch. 1883 No. 14.
10. LEYDEN. Centralblatt. f. klin. Mediz. 1883 No. 10.
11. MARCHIAFAVA & CELLI. Gazzetta degli Ospitali 1884 No. 8 p. 59. (ref. in Wien. med. Woch. 1884 p. 517).
12. LEICHTENSTERN. Deutsch. med. Woch. 1885 No. 31.

*) Hierin zijn alleen opgenomen die werken, welke bijdragen leverden tot de kennis der bacterieën bij cerebro-spinaal-meningitis.

13. NETTER. Bulletin (?) de la Soc. anatom. 1885.
14. GIUFFRÌ. Sulla meningite cerebro-sp. epidem. im Sicilia. Palermo. 1885 (ref. in Centr. f. klin. Med. 1886).
15. SIFVERSKJÖLD. Eira 1886 No. 2, 3, 4. (ref. in Friis, zie No. 33).
16. Foà & BORDONI-UFFREDUZZI. Giorn. del. Ac. d. Med. d. Torino, 1886.
17. A. FRAENKEL. Ueber einen Bakterienbefund bei Meningitis cerebrospinalis nebst Bemerkungen über Pneumoniococcen. Deutsche med. Woch. 1886, No. 13. Berlin. klin. Woch. 1886, No. 23.
18. Foà EN BORDONI-UFFREDUZZI. Ueber ein Bakterienbefund bei Meningitis cerebro-spinalis und die Beziehungen derselben zur Pneumonie. Deutsche med. Woch. 1886 No. 15.
19. BANTI. Meningite cerebrale. Esame batterioscopico. Lo Sperimentale 1886. (ref. Fortschr. d. Med. 1886. & Baumg. Jahresber.).
20. SENATOR. Charité-Annalen 1886 p. 248. (ref. in Friis zie No. 33).
21. HENOCH. Charité-Annalen 1886 p. 575. (ref. als boven).
22. Foà & BORDONI-UFFREDUZZI. Weitere Mittheilungen über den sogenannten Meningococcus. Deutsche med. Woch. 1886 No. 33.
23. A. FRAENKEL. Weitere Beiträge zur Lehre von den Mikrokokken der genuinen fibrösen Pneumonie. Deutsch. Zeitschr. f. klin. Med. XI, 1886.
24. SENGER. Bacteriologische Untersuchungen über die Pneumonie etc. Archiv. f. exper. Path. u. Pharm. XX, 1887.
25. WEICHSELBAUM. Über die Aetiologie der acuten Lungen - u. Rippenfellentzündungen. Mediz. Jahresh. 1886.
26. FRIEDLAENDER. Weitere Arbeiten über die Schizomyceten der Pneumonie und der Meningitis. Fortschr. der Med. 1886 No. 21.
27. LAUTH. Trois observations de pneumonie infectieuse. Archives gén. de Med. 1886, II.
28. LANCERAUX & BESANÇON. Etude sur quelques cas de pneumonie. Archives gén. de Med. 1886, II.
29. CURSCHMANN. Centralnervensystem bei Infektionskrankheiten. Verh. des V Congresses f. inn. Med. 1886.
30. NETTER. Pericardite fibrineuse etc. Société anatomique 19 Mars 1886.

31. NETTER. De la méningite due au pneumococque avec ou sans pneumonie.
Arch. gén. de Méd. mars, avril, juillet 1887.
32. NEUMANN & SCHAEFER. Zur Aetiologie der eitrigen Meningitis
Virch. Archiv. CIX, 1887.
33. FRIS. Om den i København i aaret 1886 herskende epidemi af
Meningitis cerebrospinalis. Bidrag til Sygdommens Pathologi
1887 (dissert).
34. WEICHELBAUM. Ueber die Aetiologie der Meningitis cerebro-
spinalis.
Fortschr. der Med. V. 1887, 18, 19.
35. GOLDSCHMIDT. Ein Beitrag zur Aetiologie der Mening. cer. sp.
Centralbl. f. Bakt. u. Par. II, 1887, No. 22.
36. LEYDEN. Deutsche Zeitschr. f. klin. Med. XII.
37. F. WOLFF. Das Verhalten der Meningitis cerebro-spinalis zu den
Infectionskrankheiten.
Deutsche med. Woch. 1887 No. 50.
38. FOA & BORDONI-UFFREDUZZI. Giorn. del. Acc. d. Med. d. Torino
4 Febr. 1887.
(ref. in D. med. Woch. 1887 No. 52).
39. SILVESTRINI. Riforma medica 1887 No. 225.
(ref. in D. med. Woch 1888).
40. RUNEBERG. Pneumonie und Cerebrospinalmeningitis.
Berl. klin. Woch. 1888 no. 46 & 47.
41. BANTI. Ueber die Aetiologie der Pericarditis. Deutsche med. Woch.
1888, No. 44.
(Zie ook *Ouwehand*. Over praedispositie, Leiden 1892).
42. FOA & BORDONI-UFFREDUZZI. Sull' Eziologia della meningite ce-
rebro-spinale ep.
Arch. p. l. science med. vol. XI no. 19.
42. FOA EN BORDONI-UFFREDUZZI. Ueber die Aetiologie der Meningitis
cerebrosp. ep. Zeitschr. f. Hyg. Bnd. IV.
43. FREYHAN. Beiträge zur Kenntniss der Typhus-meningitis. Inaug.
Diss. Berlin. 1888.
44. DE BLASI & RUSSO TRAVALE. La meningite cerebrospinale alla
Roccella.
Bolletino della soc. d'igiene de Palermo 1888. (ref.)
45. BONOME. Pleuro-pericardite e meningite cerebrospinale siero fibri-
noso prodotto da un microorganismе simile al diplococco
pneum.
Arch. It. d. clin. med. 1888, no. 4. (ref. in Baumg. Jahresber.
& Cbl. f. Bakt. IV).
46. HAUSER. Munch. med. Woch. 1888, no. 36.
ref. in Cbl. f. Bakt. VI.

47. WEICHSELBAUM. Ueber seltenen Lokalisationen des pneumonischen Virus. Wien klin. Woch. 1888 no. 18.
48. WEICHSELBAUM. Ueber Endocarditis pneumonica. Wien med. Woch. 1888, no. 35 & 36.
49. ORTMANN. Beitrag zur Aetiologie der acuten cerebrospinalmeningitis.
50. PATELLA. Sull' atrio d. ingresso della infezione in un caso de meningite cerebrospinale Arch. Ital. d. clin. med. 1888 no. 24. (ref)
51. SERAFINI. Primo congresso de med. int in Roma. Oct. 1888 (ref)
52. WOLFF. Die Meningitis cerebrospinalis epidemica in Hamburg Deutsche med. Woch. 1888 no. 38.
53. ROUX. Sur les microorganismes de la méningite spinale. Lyon méd. 1888 no. 29. (ref. in Cbl. f. Bakt. n. P.)
54. TIZZONI & MIRCOLI. Intorno ad alcune localizzazione della infezione determinata nell' uomo del diplococco lanccolato. Rivista clinica 1888. (ref. in Baumg. Jahresber).
55. BANTI. Lo sperimentale T LXIII. (ref. in Cbl. f. Bakt. VII.)
56. NETTER. Note sur un cas de méningite suppurée à pneumocoques compliquant une tumeur cérébrale. Bull. de la soc. an. 10 fevr. 1888. (ref. in Jarvesber V. & H.)
57. BOZZOLO. La batterioscopia quale criterio diagnostico della meningite cerebrospinale. La riforma med. 1889 no. 45. (ref. in C. f. Bakt.)
58. FOÀ. Weitere Untersuchungen über die Aetiologie der Pneumonie. Deutsche med. Woch. 1889 no. 2.
59. FOÀ. Congrès de l'association médic. ital. Sept. 1889. (ref. in Archiv. ital. de biol. XII)
60. MONTI. Contribuzione allo studio della méningite cerebro-spinale. Riforma med. Marzo 1889. (ref. C. f. Bakt VI).
61. BONOME. Sul. Eziologia della Meningite cerebrospinale epidemica. Arch. p. l. sc. med. XIII, No. 22 1889.
- 61*. BONOME. Zur Aetiologie der Men. c. sp. ep Beiträge v. Ziegler 1890, VIII, Hft 3.
62. BONOME. Ueber die Unterscheidungsmerkmale zwischen dem Streptococcus der epidemischen Cerebrospinalmen- und dem diplococco pneum. C. f. Bakt. VIII.

63. BORDONI-UFFREDUZZI. C. f. Bakt. VIII.
64. BONOME. Noch ein Wort etc.
C. f. Bakt. VIII.
65. BLÜMM. Ueber Meningitis cerebrospinalis ep. Munch med. Woch
1889 No. 26.
66. ADÉNOT. Recherches bactériologiques sur un cas de méningite
microbienne.
Arch. de méd. exp. I, 1889.
67. BONOME. Deutsch. med. Woch. 1892. 17.
68. BOZZOLO. Lo sperimentale T. LXVIII, 1889, p 138.
(ref. in C. f. Bakt.)
69. HUGUENIN Die Infektionswege der Meningitis cer. Correspondenzbl.
der Schweiz. Aerzte XIX, 1889 No. 22; XX, 1890, No. 23.
70. KOHLMANN. Zur Aetiologie und Contagiosität der men. cerebro-
spinalis.
Berl. klin. Woch. 1889 No. 17.
71. NETTER. Recherches sur les méningites suppurées. France méd.
juin 1889.
(ref. in C. f. Bakt. 1889).
72. ORTMANN. Berl. klin. Woch. 1889 No. 10.
73. RENVERS Verhandlungen des Vereins f. inn. Med. zu Berlin,
Sitz v. 21 Jan. 1889 D. med. Woch. 1889 no. 10.
74. WOLFF. Zur Aetiologie der Meningitis cerebrospin. 1889. Fest-
schrift des Hamb. Krankenh.
(ref. in C. f. Bakt.)
75. BOULAY ET COURTOIS-SUFFIT. Un cas de méningite et de péri-
tonite à pneumococques sans pneumonie.
Bulletins et Mémoires de la Soc. méd. des hôpitaux de
Paris. Séance du 16 Mars 1890.
(ref. in Sem. méd. 1890).
76. ELLERHORST. Inang. diss. München 1890.
77. ORTMANN & SAMTER. Beitrag zur Lokalisation des Diploc. pu.
V. A. CXX.
78. A. L. FRAENKEL. Wiener klin. Woch. 1890 no. 44.
79. KAMEN. Zur Aetiologie der Typhus-komplikationen.
Internat. klin. Rundsch. 1890, 3 & 4.
(ref. in C. f. Bakt. VII).
80. NETTER. Méningite suppurée etc. Société de biologie, 8 mars
1890.
(ref. in Sem. méd. 1890 no. 41.)
81. THOMAS. Deutsche med. Woch. 1890 no. 46.
82. ADENOT. Des méningites microbiennes, Paris; 1890.

83. FOÀ. Zur Biologie des *Diplococcus lanceolatus*
Verhandl. des X internat. med. Congresses. Bnd. II.
 84. NETTER. Le pneumococque.
Arch. de méd. expériment II.
 85. HOLT EN PRUDEN. Cerebrospinal Meningitis in an infant etc.
Med. record 2, 1891.
(ref. in C. f. klin. Med.)
 86. OEBEKE. Berl. klin. Woch. 1891 no. 4.
 87. SCHWABACH. Ueber Gehörstörungen bei Men. esp.
Zeitschr. f. klin. Med. 1891.
 88. FRIS. Om meningitis cerebrospinalis.
(Saertryk af Ugeskrift for Læger. 4 R. XXVI, No. 27—29;
1892).
 89. MILLS. Méningite à pneumococques.
Journal de méd. de Bruxelles 1892 no. 49.
(ref. in C. f. Bakt. 1892 II.)
-

1.



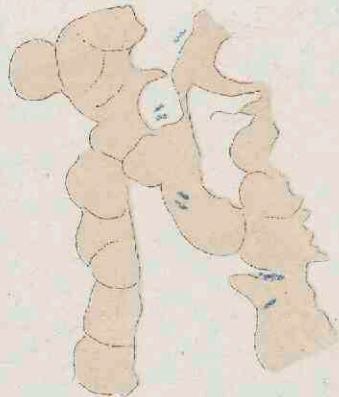
2.



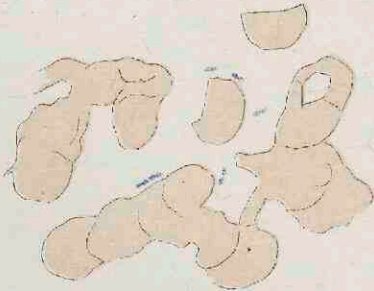
3.



5.



4.



VERKLARING DER PLAAT.

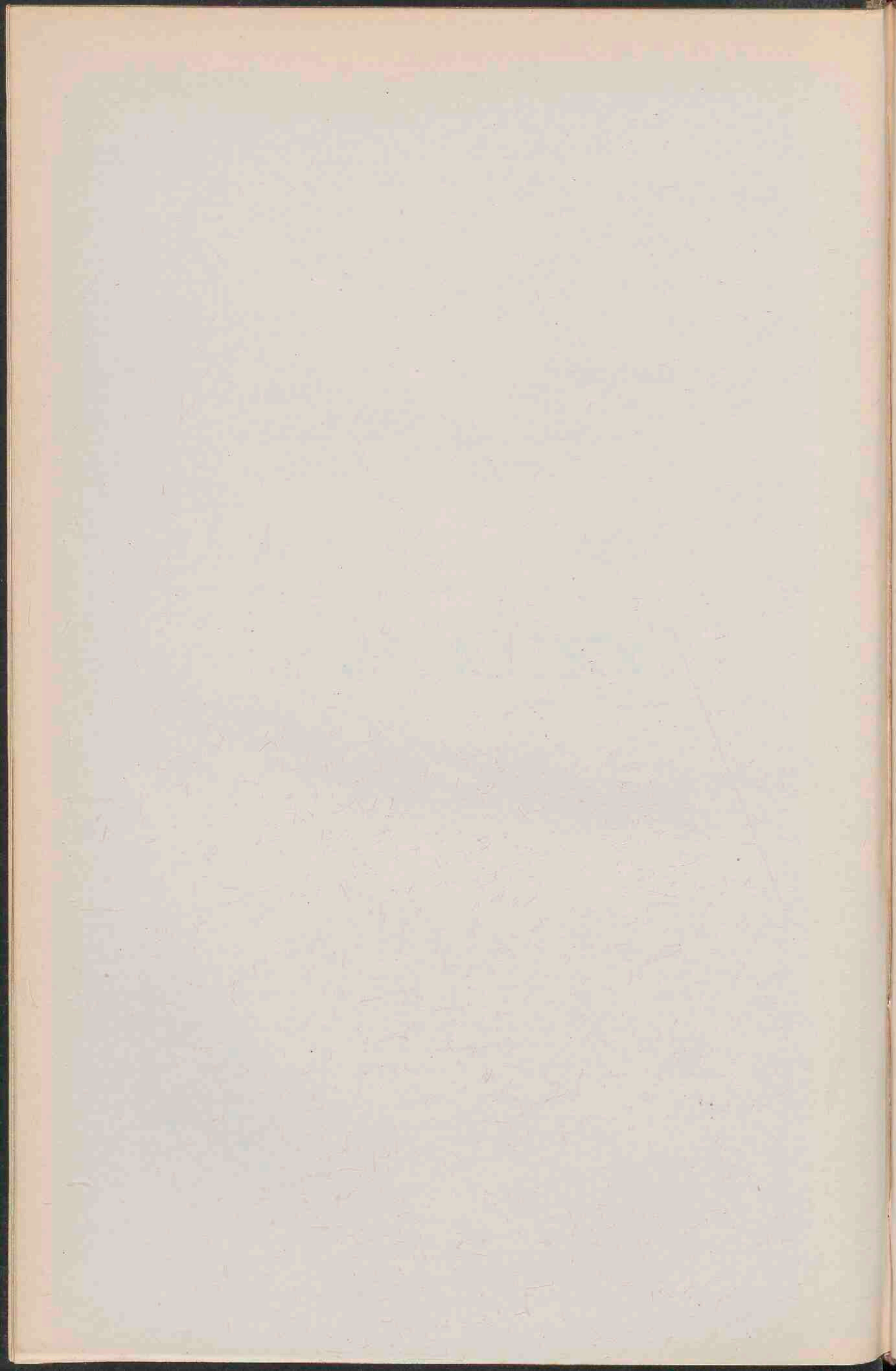
FIGUUR 1. Segment van het ruggemerg van een konijn (proef VI).
Leptomeningitis acuta. Carbolmethyleenblauw.

FIGUUR 2. Gedeelte van hetzelfde praeparaat bij sterker ver-
grooting.
Oc. 3, obj. $\frac{1}{13}$ (Zeiss).

FIGUUR 3. Coccen uit een serumcultuur, afkomstig van het me-
ningeaal-exsudaat van het proefdier.
Oc. I, waterimmersie, (Seibert).

FIGUUR 4 en 5. Coccen in het bloed van den „Caesar” (gen-
tiaanviolet en eosine.)
Oc. 3, obj. $\frac{1}{13}$ (Zeiss).

STELLINGEN.



STELLINGEN.

I.

Het vesiculair ademen ontstaat niet in de trachea.

II.

De hereditieit der tuberculose is bij den mensch niet door congenitale infectie te verklaren.

III.

De wet van *Semon* betreffende de periphere posticus-paralyse vindt hare verklaring niet in de innervatie der larynxspieren.

IV.

Bij stenosis pylori cum ectasia ventriculi kan de ingestie van een groot volumen vloeibaar voedsel geïndiceerd zijn.

V.

Insufficiëntie der mitralis kan alleen op spierlijden berusten.

VI.

Bij het bepalen der gezichtsscherpte van patiënten, die niet lezen kunnen, verdienen tafels, waarop telkens slechts één figuur waar te nemen, is de voorkeur.

VII.

De praedispositie der longtoppen voor tuberculose kan door de theorie der »Wechselathmung» verklaard worden.

VIII.

Alleen bij lichte vormen van empyema volge men den raad van *Netter*, het exsudaat bacteriologisch te onderzoeken, alvorens operatie te doen.

IX.

Het strijken van het in den navelstreng aanwezige bloed naar het kind toe is overbodig en kan nadeelig zijn.

X.

Ten onrechte wordt in Nederland het uitoefenen der verloskundige praktijk door daartoe onbevoegden toegelaten.

XI.

De argumenten door *Treub* tegen het bestaan eener hypertrophische endometritis aangevoerd (Ned. Tijdschr. voor Verlosk.) bewijzen niets daartegen.

XII.

De staat verplichte de spoorwegmaatschappijen de locomotieven te doen voorzien van een slang aan den injecteur.

XIII.

Elk inspecteur van het geneeskundig staatstoezicht beschikke over een eigen bacteriologisch laboratorium.

XIV.

De »conservatieve» richting in de chirurgie verdient geen aanbeveling.

XV.

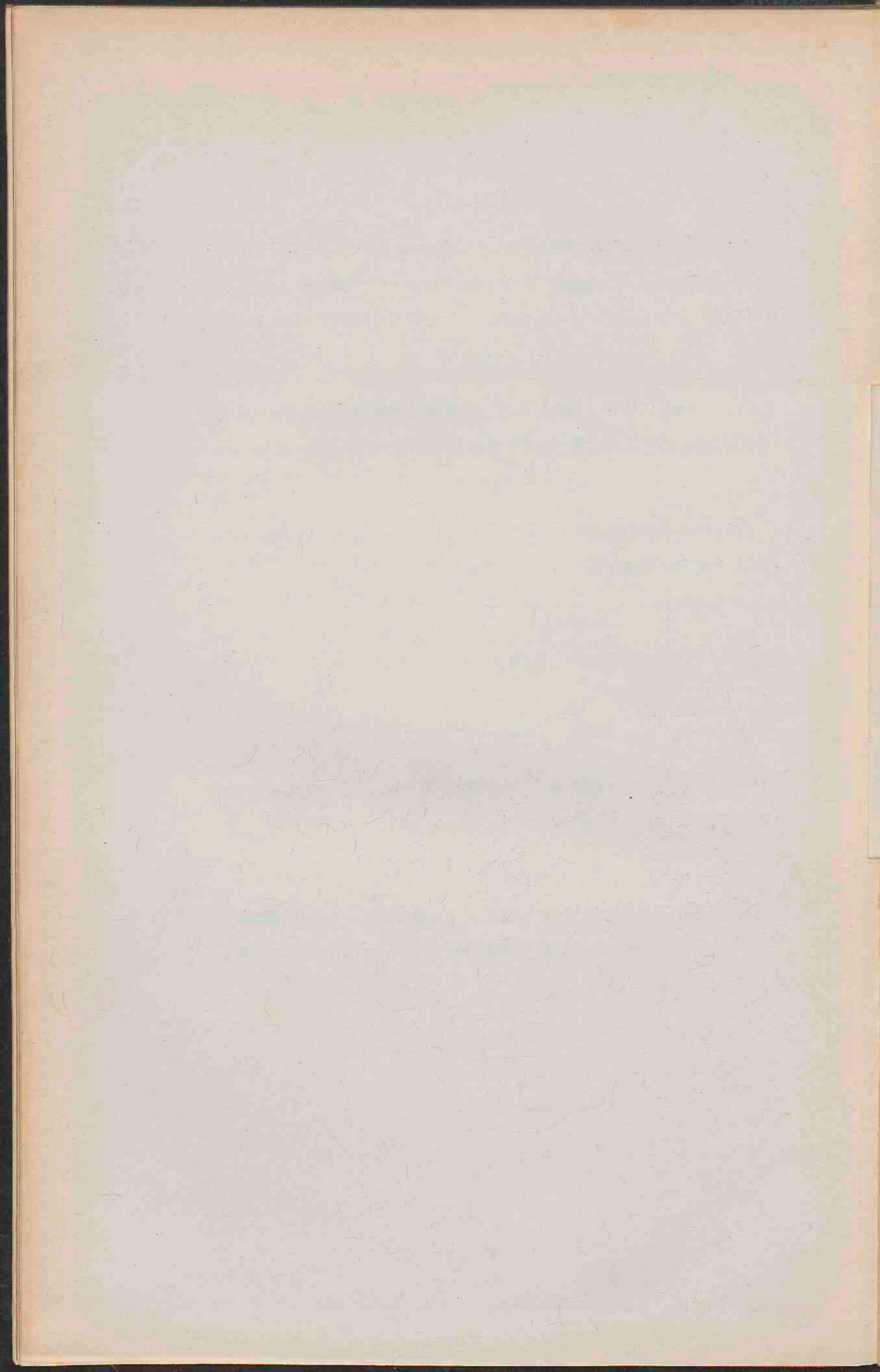
Uit kleur-mimicry kan men besluiten tot kleur-perceptie.

XVI.

De ziekenverpleging te platten lande worde een onderwerp van zorg voor de regeering.

XVII.

Het secundair verband, dat tusschen venae umbilicales en venae vitellinae optreedt, is aan mechanische oorzaken te wijten.



ERRATA.

In INLEIDING toe te voegen aan einde pagina 1 :

Aan de bespreking dezer gevallen liet ik voorafgaan een historisch overzicht onzer kennis der micro-organismen bij epidemische cerebro-spinaal-meningitis.

Pag. 52 De laatste 2 regels : In de meningen enz. : behooren boven aan de bladzijde.

