Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Bijdrage tot de kennis der polyneuritis gallinarum in verband met het beri-berivraagstuk

https://hdl.handle.net/1874/262557

1917

BIJDRAGE TOT DE KENNIS DER POLYNEURITIS GALLINARUM IN VERBAND MET HET BERI-BERIVRAAGSTUK

TH. J. G. DERKS

A. qu.
192

BIJDRAGE TOT DE KENNIS DER POLYNEURITIS GALLINARUM IN VERBAND MET HET BERI-BERIVRAAGSTUK

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT
1407 2353

BIJDRAGE TOT DE KENNIS DER POLYNEURITIS GALLINARUM IN VERBAND MET HET BERI-BERIVRAAGSTUK

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. P. H. DAMSTÉ, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 6 FEBRUARI 1917, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR, DOOR

THÉODORE JEAN GUILLAUME DERKS, ARTS,
OFF. V. GEZ. IIe KLASSE N. I. L. GEBOREN
* * * * * * * * * * TE MILL. * * * * * * * * * *



ELECTRISCHE DRUKKERIJ L. E. BOSCH & ZOON.

AAN MIJNE AANSTAANDE VROUW.

Noode scheidende van de Universiteit, die mij lief geworden is, voer ik met mij de dankbare herinnering aan de wetenschappelijke opleiding, die ik van U, Professoren, Lectoren en Assistenten der philosophische en medische faculteiten heb genoten.

Onder Uwe leiding, Hooggeleerde EIJKMAN, Hooggeachte Promotor, gewerkt te hebben juist op een terrein van onderzoek, waar Uw naam op ieders lippen ligt, is voor mij een voorrecht, dat ik steeds meer zal leeren waardeeren. De voorkomendheid, waarmede Gij Uw laboratorium te mijner beschikking steldet en de bereidwilligheid, waarmee Gij mij ten allen tijde toestondt, uit Uwen rijken schat van kennis en ervaring te putten, stemt mij tot groote dankbaarheid.

Moge de geest van scepticisme en zelfkritiek, door U als grootmeester in die kunst met zorg ontwikkeld, mij steeds blijven vergezellen.

Zeergeleerde HULSHOFF POL, wel mag ik de Fortuin dank weten, die mij met U in aanraking bracht. Uw vriendelijke raadgevingen en Uw leerzame mededeelingen stel ik op hoogen prijs. Wees overtuigd van mijne bijzondere achting.

Dankbaar herdenk ik, Zeergeleerde VAN HOOGENHUYZE Uwe hartelijke belangstelling, en de hulpvaardigheid, waarmede Gij mij steeds ter zijde stondt.

Ook U, Zeergeleerde SCHOUTEN, betuig ik mijn oprechten dank voor Uwen onmisbaren steun.

Aan U, mijne vrienden uit den onvergetelijken academietijd, een warmen afscheidsgroet.

INLEIDING.

Het moeilijke beri-beriprobleem, houdt sinds ettelijke decenniën tal van onderzoekers over de geheele wetenschappelijke linie onafgebroken bezig, en vele klinkende namen, zoowel ten onzent als in het buitenland, zijn aan dit vraagstuk onafscheidelijk verbonden. De uitgebreide onderzoekingen op dit gebied hebben weliswaar reeds in vele duistere zaken klaarheid gebracht, doch een definitieve oplossing laat nog steeds op zich wachten. Het aantal publicaties, dat in verband met deze kwestie in den loop der tijden verschenen is, is niet te benaderen, en SCHAUMANN's waarschuwing, »dass eine Orientierung hier für manchen, den diese Forschungen interessieren, recht zeitraubend und mühsam sein dürfte«, is wel gemotiveerd.

DÜRCK zegt, waar hij de aetiologie der Beri-beri bespreekt: »Es dürfte kaum ein zweites Krankheitsbild geben, über dessen Aetiologie so zahlreiche und widersprechende, oftmals mit guten Gründen gestützte Anschauungen geaüssert sind, welches aber auch gleichzeitig eine solche Hochflut von Publikationen der fragwürdigsten und unzuverlässigsten »Beobachtungen und Befunde« heraufbeschworen hat.

Ueberblickt man die Legion von Monographien und Beiträgen zur Aetiologie der Beri-beri, so scheint es geradezu, als ob dieses Gebiet kausaler Forschung zum Tummelplatz von wissenschaftlich unerzogenen und jeder Spur von Kritik baren Geistern ausersehen sei.«

Dit verwijt van DÜRCK maakt het voor den beginner

allesbehalve aanlokkelijk, zich bloot te stellen aan de mogelijkheid van het te verdienen, en het is dan ook met niet geringen schroom, dat ik, na een in verhouding tot de belangrijkheid en de uitgebreidheid van mijn onderwerp onevenredig korten tijd, er toe overga aan den vloed van publicaties een nieuwe toe te voegen. De drang der omstandigheden is hiervoor de eenige verontschuldiging.

Dat in den korten tijd, dien ik aan dit onderzoek besteden kon, veel belangrijks zou gevonden worden, was wel a priori te betwijfelen; op dit door groote geesten sinds lang begraasde terrein van wetenschap, ontdekt de onervaren beginner slechts magere grassprietjes.

Niet zoozeer de altruïstische idee der wetenschap van dienst te zijn, als wel de bedoeling een voorbereidende school te doorloopen voor toekomstigen arbeid was de aanleiding, dat ik mijn schreden op dit terrein zette. De uitspraak van HULSHOFF POL: »Voor den tropenarts is deze ziekte dan ook een der belangrijkste en meest interessante« is nog steeds van volle kracht.

Uit den aard der zaak vlei ik mij allerminst met de gedachte het vraagstuk nader tot de oplossing gebracht te hebben, het zij mij voldoende een zeer bescheiden steentje bij te dragen aan het grootsch gebouw, een der schoonste monumenten in de stad der wetenschap.

HOOFDSTUK I.

Historisch Overzicht.

De theorieën, die ter verklaring van de aetiologie der beri-beri voor en na verkondigd zijn, kunnen gevoegelijk in drie groepen worden ondergebracht. De eerste onderzoekers beschouwden de Beri-beri als een infectieziekte, en tal van microörganismen hebben elkaar als de specifieke verwekkers afgewisseld. De critiek heeft ze vrijwel alle als toevallige vondsten doen kennen, en van geen enkele soort is de aetiologische beteekenis voor de beri-beri onomstootelijk bewezen. Zij, die nog vasthouden aan den infectieuzen aard der ziekte, verklaren dan ook onomwonden, dat de verwekker alsnog onbekend is.

Toen de aandacht langzamerhand gevestigd werd op de beteekenis der voeding en speciaal der rijstvoeding, waren het vooral twee theorieën, die op den voorgrond traden. Deels zocht men de oorzaak der ziekte in vergiftiging door een toxische stof òf gepraeformeerd in de rijst aanwezig òf daaruit in het darmkanaal gevormd, deels verklaarde men de verschijnselen, door aan te nemen, dat in de voeding bepaalde stoffen ontbraken, die voor de normale functie der organen, met name van het zenuwstelsel, onontbeerlijk zouden zijn, daargelaten of deze stoffen zelf als voedsel dienen, of op een andere wijze bij de stofwisseling een voorname rol spelen.

Deze laatste verklaring, welke in den tegenwoordigen tijd wel de meeste aanhangers telt, strookt het best met de waargenomen feiten, en velen, met name VEDDER c.s. zijn van meening, dat zij alle onbegrijpelijke dingen, die

zich bij de studie der beri-beri voordeden, op een ongedwongen wijze duidelijk maakt.

Evenwel kunnen enkele epidemiologische waarnemingen met behulp van de deficientie-hypothese niet afdoende verklaard worden en dat is wel de reden, waarom de infectie-theorie, die dit wel kan, ook thans nog voorstanders vindt. Weliswaar is de invloed der voeding niet weg te cijferen en »infectie op den bodem eener insufficiente voeding« is thans de leuze der bemiddelaars.

Infectie-theorie. Gold vroeger alleen infectie als de eigenlijke oorzaak, aan ontdekkingen van specifieke verwekkers heeft het niet ontbroken, en de fantasie heeft niet zelden op dit terrein ruim spel gehad. Zonder ook maar in 't minst aanspraak te willen maken op volledigheid, wil ik toch de voornaamste ontdekkingen op dit gebied memoreeren.

Ogata vond in 1885 bij beri-beri in het ruggemerg cellige infiltraten, waartusschen bij kleuring met methylviolet ronde of ovale lichaampjes zichtbaar waren, die hij voor bacteriën hield.

Uit het bloed van beri-berilijders, dat na desinfectie met 2 % carbolzuur uit den vingertop genomen werd, kweekte hij vijfmaal groote sporenvormende bacillen, welke op die van anthrax geleken. De overige cultures bleven steriel of leverden verschillende soorten van microben. Met reincultures van zijn bacil gelukte het hem ratten, muizen, konijnen en apen binnen enkele uren tot enkele dagen te dooden. Bij de geïnfecteerde apen kon anaesthesie aangetoond worden. Pathologisch-anatomisch werd niets karakteristieks voor beri-beri gevonden.

De Lacerda beweert reeds in 1883 Ogata's bacil uit het bloed van beri-berilijders te hebben gekweekt.

Taylor, die, zooals Ogata aantoonde, met onvol-

doende gesteriliseerde voedingsbodems werkte (hij »steri-liseerde« zijn pepton-gelatine bij 115° Fahrenheit) vond een bacil als verwekker der beri-beri. Behalve uit bloed en urine van beri-beri-lijders kon hij dezen kweeken uit rivierwater en uit rijst.

PEKELHARING en WINKLER, die in 1887 in opdracht van de Nederlandsche regeering in Atjeh een onderzoek instelden naar de oorzaak der beri-beri, vonden bij een aantal obducties noch in de organen, noch in het cere-brospinaalvocht van beri-beri-lijken microben, die in aetiologisch verband met de ziekte konden worden ge-bracht. Het bloed van een 80tal beri-beri-lijders, dat uit den vingertop na grondige desinfectie van de huid verkregen werd, en waarin microscopisch bacteriën konden worden aangetoond, bleek in de meerderheid der gevallen in de cultures steriel, in 3 gevallen werden verschillende bacillen gevonden, en bij de overige 12, tweeërlei coccen, een witte en een gele, waaromtrent in het midden gelaten wordt of deze behooren tot verschillende soorten, dan wel varieteiten zijn van eenzelfde soort.

De bacillen, die gevonden werden, hielden PEKELHA-RING en WINKLER zelf reeds voor verontreinigingen. Wat de coccen betreft, deze werden beschouwd als de ver-wekkers van de beri-beri, op verschillende gronden. In de eerste plaats was hun aanwezigheid in het bloed van een aantal beri-beri-lijders een argument daarvoor. Welis-waar bleek ook het bloed van gezonde personen, zoolang zij in Atjeh waren, de witte coccen te bevatten; in Batavia werden in het bloed van dezelfde personen geen microben meer gevonden, en dit ging gepaard met het verdwijnen van lichte symptomen van beri-beri, die, naar verluidt, in Atjeh bij allen waren opgemerkt, als daar zijn loomheid, pijn in de onderste extremiteiten, palpitatiën, verminderde tastzin

van de huid aan het onderbeen, en in een geval zelfs praetibiaal oedeem. Zoo wordt de aanwezigheid van den coccus in het bloed toegeschreven aan het verblijf in beri-beristreken, waar hij ook in de lucht op verschillende plaatsen kon worden aangetoond, en wordt een oorzakelijk verband gezocht tusschen den coccus en de beri-beri-symptomen.

Wat de experimenteele infectie met dezen gevonden coccus aangaat, zoo werden bij konijnen en honden, die herhaalde malen onder de huid of in de buikholte met cultures ingespoten werden, klinisch weinig of geen verschijnselen van polyneuritis waargenomen, doch bleek in 9 van de 12 gevallen duidelijke degeneratie van zenuwen te bestaan. Uit de proeven van PEKELHARING en WINKLER blijkt, dat deze coccen in staat zijn bij proefdieren degeneratie van zenuwen te veroorzaken.

Hoewel de coccen niet regelmatig bij alle beri-beri-lijders gevonden werden, en hoewel bij de proefdieren andere voor beri-beri karakteristieke afwijkingen uitbleven, waren PEKELHARING en WINKLER van meening den verwekker der beri-beri te hebben gevonden.

Langen tijd heeft hun zienswijze de overhand gehad, doch de kritiek van verschillende zijde en de negatieve resultaten, die andere onderzoekers verkregen, geholpen door het uitblijven van het succes, dat van den voorgestelden maatregel, grondige desinfectie van gebouwen, verwacht werd, hebben er toe bijgedragen, dat zij langzamerhand werd verlaten. De coccen worden nu vrijwel algemeen beschouwd als verontreinigingen. De gevonden bacillen werden reeds door PEKELHARING en WINKLER als zoodanig beschouwd, en zij zelf hechten aan het vinden van verschillende soorten microörganismen weinig waarde voor de aetiologie. Anderen zijn van

meening, dat het zeer wel mogelijk is, dat er verschillende soorten van microben in het spel zijn.

Zoo beschuldigt VAN EECKE drie soorten coccen en een bacil, en MUSSO en MORELLI staan hem met vier soorten coccen waardig ter zijde.

NEPVEU ging in 1898 zelfs zoover, dat hij uit het feit, dat in organen van beri-beriliders die hem uit Senegal waren toegezonden, drie soorten bacillen aanwezig bleken te zijn, zich gerechtigd achtte te besluiten, dat beri-beri veroorzaakt werd door de gezamenlijke werking van deze drie soorten van bacillen. Het aanleggen van cultures en het nemen van infectieproeven werd overbodig geacht.

ROST vond in 1900 in verschillende rijstlikeuren, die door koelies gebruikt werden, een sporenvormenden diplobacil, dien hij behalve in vochtige rijst ook in het bloed, de cerebrospinaalvloeistof en in den nervus ischiadicus van beri-beriliders vond. Door inspuitingen van cultures van dezen bacil, en van bloed en cerebrospinaalvocht van beri-beriliders verkreeg hij bij kippen beri-beriachtige verschijnselen. Daar over de voeding van zijn proefdieren niets medegedeeld wordt, moet bij den toenmaligen, en zeker bij den tegenwoordigen stand onzer kennis, aan zijn onderzoek alle wetenschappelijke waarde ontzegd worden.

Nog in 1906 verviel SALANOUE in hetzelfde euvel. Hij vond, dat bloed en weefselsap van verschillende organen van beri-beriliders bij dieren ingespoten geen ziekte veroorzaakte. Evenwel verkreeg hij door injectie van een emulsie, bereid uit een stuk van den n. vagus van beri-beriliders, onder de dura mater of in de borstspier bij duiven een progressieve paralyse van pooten en vleugels. Hij isoleerde een diplococcus, die pathogeen was voor muizen, caviae, konijnen en apen, bij intraperitoneale of

intracranieele injectie of bij infectie door de trachea. Deze proefdieren bezweken spoedig en de bevindingen bij de obductie kwamen overeen met die bij acute beri-beri, doch konden evengoed verklaard worden door de septichaemie, waaraan de dieren te gronde gingen. Kippen en apen vertoonden een chronisch verloopende ziekte, die overeenkomst vertoonde met de menschelijke beri-beri. Daar ook hier mededeelingen omtrent de voeding der proefdieren ontbreken, is ook aan deze publicatie verder geen aandacht geschonken.

H. WRIGHT publiceerde in 1902 een theorie, die veel aanhangers gevonden heeft. De ziekte wordt volgens hem veroorzaakt door een specifieken bacil, die met het voedsel opgenomen wordt, en zich nestelt in het slijmvlies van maag en duodenum, waar hij gedurende den incubatietijd, die van 7 tot 20 dagen duurt, een primaire gastro-duodenitis veroorzaakt, en een toxine produceert, dat de zenuwen doet degenereeren en verlammingen teweegbrengt.

WRIGHT vergelijkt de beri-beri met de diphtherie, waar bij het optreden van verlammingen de primaire afwijking reeds lang op den achtergrond getreden kan zijn. Nog sterker zou dit het geval zijn bij de beri-beri, zoodat, wanneer een patient aan chronische beri-beri succombeert, van de primaire gastro-duodenitis niets meer gevonden behoeft te worden. Intusschen kon deze gastro-duodenitis in de gevallen, waar zij wel gevonden werd, gereedelijk verklaard worden uit de algemeene stuwing in alle buikorganen, als gevolg van de dilatatie van het hart.

Lang niet alle onderzoekers, die er naar zochten, vonden WRIGHT's bacil in het duodenumslijmvlies. VON DUDGEON, die hem in twee gevallen vond, twijfelt aan zijn

specificiteit, daar hij noch voor muizen noch voor caviae pathogeen was, en door het serum van beri-beriliJders in een verdunning van 1 : 20 niet geagglutineerd werd.

WRIGHT trachtte experimenteel steun te vinden voor zijn theorie, door apen te doen verblijven in cellen van gevangenen, die aan beri-beri geleden hadden. De cellen werden niet gereinigd, en het voedsel voor de apen werd eerst grondig met het virus geïnfecteerd door het over den vloer te wrijven. Het kan geen verwondering baren, dat de apen onder deze omstandigheden ziek werden; de zenuwdegeneratie, die zij vertoonden, wordt door DURHAM, die WRIGHT 's wijze van experimenteeren »nauseatingly filthy" noemt, toegeschreven aan septische infectie uitgaande van oude ulcera.

DURHAM gaf aan apen per os den darminhoud van beri-beri lijders, zonder dat het hem gelukte op deze wijze de dieren ziek te maken.

Toen WRIGHT in de gevangenis van Koeala Loempoer de beri-beri bestudeerde, meende hij de voeding als ziekmakenden factor te kunnen uitsluiten, op grond daarvan, dat alle voedsel, voordat het aan de gevangenen verstrekt werd, gesteriliseerd was. Bij den tegenwoordigen stand onzer kennis, nu het gebleken is, dat sufficient voedsel door steriliseeren insufficient kan worden, is het duidelijk, dat, waar bij WRIGHT's proefpersonen het hoofdbestanddeel van het voedsel rijst was, geen betere weg gekozen had kunnen worden, om de ziekte te doen uitbreken.

Op een theorie, door LAOH gelanceerd, volgens welke door het ontbreken van de noodige mechanische en vooral chemische darmprikkels bij een eentonige voeding, de normaal aanwezige darmbacteriën in den stagneerenden darminhoud een gunstige gelegenheid zouden vinden om zich snel te vermenigvuldigen en pathogeen zouden

worden, kom ik in het derde hoofdstuk uitvoeriger terug.

DURHAM verkreeg bij tal van proeven, die genomen werden om den infectieuzen aard der beri-beri te bewijzen, slechts negatieve resultaten. Apen, caviae en konijnen konden noch door injectie van serum van beri-beriliders, noch door voeding met darminhoud ziek gemaakt worden. Evenmin gelukte het door stof van een „besmet" lokaal, door enting met slijm van pharynx op pharynx, of door insectenbeten de ziekte over te brengen. Toch hield DURHAM de beri-beri voor een infectie-ziekte en hij hechtte voor het overbrengen der ziekte beteekenis aan een streptococcus, dien hij uit het pharynxslijm van beri-beriliders isoleerde. Hij bleef evenwel de bewijzen voor zijn onderstelling schuldig.

OGATA EN KOKUBO kweekten in 1905 uit het bloed en de urine van beri-beriliders een diplococcus in een groot aantal gevallen. Het bloed werd bij hun onderzoek verkregen door huidpiqure, waardoor de mogelijkheid van verontreiniging groot genoemd mag worden. MAXIMILIAN HERZOG, die cultures aanlegde van bloed van beri-beriliders, dat hij door venaepunctie verkreeg, vond in geen enkel geval den coccus van OGATA en KOKUBO. Het bloed was in 33 van de 52 onderzochte gevallen steriel en bevatte in de overige andere microben. Bij een aantal obducties gelukte het HERZOG niet uit de inwendige organen dezen coccus of andere bacteriën te kweeken, die voor de beri-beri aetiologische beteekenis konden hebben. HERZOG verrichtte met cultures van den coccus van OGATA en KOKUBO, die hem door deze onderzoekers zelve verstrekt waren, infectieproeven bij apen, caviae, konijnen en ratten, evenwel zonder resultaat. Al kon hij dezen coccus als verwekker der beri-beri uitschakelen, toch hield HERZOG overigens de ziekte voor

infectieus, en zijn opvatting over den modus infectionis komt met die van WRIGHT overeen.

TSUZUKI, die in de onderzoekingen van OGATA en KOKUBO veel belang stelde, verzocht beiden onderzoekers afzonderlijk om toezending van een cultuur hunner coccen. Deze bleken zoowel bij microscopisch, als bij cultureel onderzoek van elkander te verschillen, waarop TSUZUKI zelf op zoek ging naar diplococcen.

In de urine van beri-beri-lijders vond hij inderdaad een diplococcus, en deze werd nog wel specifiek geagglutineerd door het serum van beri-beri-lijders. Dezelfde coccus bleek aanwezig in de faeces van andere beri-beri-patienten, en ook deze vertoonde de specifieke agglutinatie-reactie, op grond waarvan TSUZUKI zijn diplococcus als den beri-beri-coccus proclameerde. Deze zou met het voedsel opgenomen worden, langs de lymphbanen het centraalzenuwstelsel bereiken en tenslotte door de nieren worden uitgescheiden.

Bij het voortgezet onderzoek, dat pas eenige jaren later kon plaats hebben, werd geen spoor van den coccus weergevonden, en ook bij een studiereis naar Batavia, gelukte het niet, zelfs met de hulp van ervaren bacteriologen als SHIBAYAMA en MIYAMOTO, die evenals TSUZUKI, zitting hadden in de Japansche Beri-beri Studien-Kommission, in deze richting vasten voet te verkrijgen. TSUZUKI heeft na dit échec zijn onderzoekingen een andere richting gegeven en is thans overtuigd aanhanger der deficientie-hypothese.

DANGERFIELD vond in het bloed van een aantal beri-beri-lijders, dat uit een teen genomen werd, en bovendien in maaginhoud, faeces, sputum en soms in urine en vaginaalslijm een coccus, dien hij op zeer bedenkelijke gronden voor den verwekker der beri-beri houdt. Deze

coccus, die in Réunion pathogeen was voor een aantal proefdieren, bleek dit in Parijs niet meer te zijn, hoewel het transport onder de noodige voorzorgen geschied was. Dit verdwijnen van de pathogeniteit wordt toegeschreven aan de verandering van klimaat, en DANGERFIELD vindt, dat het gunstig effect van klimaatsverandering op het verloop van beri-beri hiermee in overeenstemming is.

DUBRUEL houdt de beri-beri voor een infectieziekte, veroorzaakt door een microörganisme, dat op de gepelde rijst leeft. Deze microben veroorzaken volgens DUBRUEL een ziekte van den tractus intestinalis, en zoo zij in de circulatie komen, bereiden zij in het bloed een toxine, dat vooral de ruggemergszenuwen en den vagus aantast, doch de overige hersenzenuwen met rust laat. De kiemen zijn zeer resistent tegen hooge temperatuur en DUBRUEL houdt het er voor, dat zij temperaturen van meer dan 100° zelfs langeren tijd kunnen verdragen. Licht daarentegen zou de virulentie sterk verminderen.

Deze hypothetische microörganismen van DUBRUEL passen wel eenigszins in het kader van KOHLBRUGGE'S zuurvormende luchtbacteriën, waarop ik in Hoofdstuk III zal terugkomen.

Door BRÉAUDAT is een verklaring ontworpen, die hierop neerkomt, dat in het darmkanaal een microbe, verwant aan den vibrion septique van PASTEUR, uit de gepelde rijst door gisting vergiftige producten, waaronder vooral boterzuur en propionzuur, vormt. Deze microbe zou zeer frequent voorkomen op laaggelegen vochtige plaatsen in de warme luchtstreken en zou zeer resistente sporen vormen.

Het behoeft niet te verwonderen, dat in den loop der tijden behalve bacteriën ook protozoën als verwekkers van de beri-beri zijn voorgesteld.

GLOGNER pungeerde in vivo de milt van 98 beri-beri-lijders en vond in 63 gevallen pigmentrijke ronde of ovale lichaampjes, extraglobulair, waarvan de jonge vormen eigen beweging vertoonden. Deze waren volgens GLOGNER geen malaria-plasmodia, op grond van de karakteristieke sterke pigmentatie en het feit, dat zij steeds extraglobulair voorkwamen, en alleen in de milt, doch nooit in het periphere bloed gevonden werden. Deze lichaampjes hield GLOGNER voor het pathogene agens bij beri-beri. Later heeft hij zijn theorie laten varen, en spreekt dan van een nog onbekend virus, dat van buiten af in de onderste extremiteiten binnendringt; het oedeem, dat volgens hem als ontstekingsoedeem moest worden opgevat, was het gevolg van de aanwezigheid van dit onbekende virus.

In den allerlaatsten tijd houdt GLOGNER de beri-beri niet voor een zelfstandige ziekte, maar neemt aan, dat zij een nasleep is van een reeks van infectieziekten, een opvatting reeds vroeger door ROHDE en LUCE verkondigd.

FAJARDO beschreef een haematozoön als specifiek voor beri-beri, dat echter te oordeelen naar zijn beschrijving niet van het plasmodium malariae is te onderscheiden, en ook VOORTHUIS legde de hand op iets dergelijks.

HEWLETT en KORTE vonden in 1907 in de urine van apen, die aan een ziekte leden, welke overeenkomst vertoonde met beri-beri, lichaampjes, die aan protozoën deden denken. Ook in de urine van beri-beri-lijders werden gelijksoortige lichaampjes aangetroffen. Apen werden per os met deze urine geïnfecteerd, doch de resultaten van deze proef zijn weinig bewijzend, al was 't alleen maar, omdat omtrent de voeding der proefdieren geen mededeelingen worden gedaan.

Evenals DUBRUEL hebben andere schrijvers een hypo-

thetisch virus te baat genomen om de pathogenese der beri-beri te verklaren. Vooral de modus infectionis varieert al naar ieders fantasie.

JEANSELME neemt een onbekend microörganisme aan, dat zich niet in het lichaam verspreidt, doch, waarschijnlijk gelocaliseerd ergens op het slijmvlies van pharynx of darm, toxinen produceert, die de polyneuritis veroorzaken.

Volgens VAN GORKOM wordt het virus met het voedsel opgenomen en door de faeces in bodem, huizen, schepen enz. weder verspreid. BENTLEY, die de beri-beri voor een infectieuze ruggemergsziekte verklaarde, zoekt het pathogene agens eveneens in den bodem en aan de wanden.

SCHUBERT spreekt van kiemen, die door insecten, evenals bij de malaria, worden overgebracht.

VAN DER SCHEER, die aanneemt, dat de inwerking van een microörganisme op zetmeelhoudend voedsel het moment is, dat de beri-beri doet ontstaan, oppert de mogelijkheid, dat kakkerlakken het virus overbrengen.

Ook de infectionisten van den nieuweren tijd, die niet tevreden zijn met de verklaring, die men langs anderen weg voor de pathogenese der beri-beri meent gevonden te hebben, nemen als verwekker een tot nog toe onbekend microörganisme aan. SCHEUBE, die hier in de eerste plaats genoemd dient te worden, houdt weliswaar de ziekte voor infectieus, doch kan geen der microörganismen, die door verschillende onderzoekers beschreven zijn, als den specifieken verwekker aanvaarden. Hem zelf, in vereeniging met BAELZ, gelukte het niet bij zorgvuldige onderzoekingen onder de noodige aseptische voorzorgen microben te vinden. Daarnaast staan negatieve resultaten van tal van anderen, onder wie ELLIS, TETAMORE, STANLEY, SIMON, BRADDON, ROBERT KOCH. De laatste

deed in samenwerking met HUNTER tal van onderzoekingen, naar verschillende methoden, onder welke ook die door WRIGHT aangegeven, evenwel zonder resultaat.

DE HAAN en GRIJNS vonden met de methode der complementbinding, waarbij als antigeen extracten van organen van beri-beri-lijders dienden, geen aanknoopingspunten voor den infectieuzen aard der beri-beri.

SHIGA, die als antigeen een extract uit darminhoud en cultures van darmbacteriën, afkomstig van beri-beri-lijders gebruikte, kon langs denzelfden weg evenmin succes boeken.

Nog een andere proef van SHIGA dient vermeld, waarvan het resultaat niet ten gunste van de infectie-theorie pleitte. Met het serum van een beri-beri-lijder, die aan hartparalyse gestorven was, werd een konijn geïmmuniseerd. Het aldus verkregen immuunserum werd volgens de methode der complementbinding onderzocht ten opzichte van sera van beri-beri-lijders en van gezonde personen, zonder dat hierbij verschillen voor den dag kwamen.

FRASER en STANTON slaagden er op geen enkele wijze in, de ziekte van 't eene individu op het andere over te dragen, en STRONG en CROWELL konden bij hun zorgvuldig genomen proeven infectie als oorzaak van de ziekte op goede gronden onwaarschijnlijk achten.

Behalve deze negatieve resultaten op experimenteel gebied pleiten ook andere waarnemingen tegen den infectieuzen aard der beri-beri. Met name is het meer dan onwaarschijnlijk te achten, dat de door NOCHT beschreven zeilschip-beri-beri, een ziekte, die het midden houdt tusschen beri-beri en scorbuut, en die bij langdurige zeereizen aan boord van zeilschepen werd waargenomen, door een microörganisme wordt veroorzaakt. NOCHT wijt het ontstaan dezer ziekte uitsluitend aan

foutieve voeding, en sluit infectie voor dezen vorm van beri-beri met beslistheid uit. Voor andere vormen daarentegen achtte NOCHT den infectieuzen oorsprong bewezen, en grondde op deze verschillen in de aetiologie, die hij als vaststaand beschouwde, de bewering, dat men onderscheid moest maken tusschen verschillende vormen van beri-beri, welke deels op ondoelmatige voeding, deels op infectie berusten. De deficientie-hypothese maakt deze onderscheiding onnoodig, zoodat men voor een vorm van beri-beri een te kort in de voeding als vaststaande oorzaak aannemende, ook voor andere vormen een dergelijke aetiologie mag aanvaarden.

In den lateren tijd heeft NOCHT, naar aanleiding van de onderzoekingen van DÜRCK en RODENWALDT er op gewezen, dat de anatomische veranderingen bij beri-beri niet, zooals bij andere infectie-ziekten van ontstekingachtigen aard zijn, en heeft hij, vooral ook onder invloed van de uitkomsten van zijn leerling SCHAUMANN, de infectie-theorie laten varen.

Nog zij vermeld de opvatting van ERNI, dat beri-beri zou veroorzaakt worden door een anaemie tengevolge van de aanwezigheid van darmparasieten. Hij grondde zijn meening op het feit, dat hij bij beri-beri-lijders post mortem deze parasieten, voornamelijk Ankylostomum duodenale en Trichocephalus dispar, in menigte vond. Daar deze in de tropen evenwel zeer frequent voorkomen, ook bij niet aan beri-beri lijdende personen, terwijl zij ook in Europa in mijnstreken zeer vaak worden aangetroffen, zonder dat er sprake is van beri-beri, en omgekeerd aangetoond kon worden, dat bij talrijke beri-beripatienten deze wormen ontbraken, is het duidelijk, dat tusschen ankylostomiasis en beri-beri geen aetiologisch verband gezocht kan worden.

Intoxicatie-theorie. De treffende gelijkenis, die de beri-beri zoowel klinisch als pathologisch-anatomisch vertoont met een aantal afwijkingen, waarvan het bekend is, dat zij veroorzaakt worden door intoxicatie met het een of ander vergift, als daar zijn lood, arsenik, alcohol, en het verband tusschen beri-beri en voeding, dat men had opgemerkt, leidde er toe, dat velen de oorzaak der beri-beri zochten in vergiftiging.

De theorie van FIEBIG, ook door ANDERSON verdedigd, volgens welke in den bodem een vergiftig gas gevormd zou worden, dat door de longen opgenomen de beriberi zou veroorzaken, is door niemand minder dan P. MANSON overgenomen met deze wijziging, dat microörganismen in den bodem een toxine zouden bereiden.

R. Ross zag in de de verschijnselen der ziekte groote overeenkomst met die, welke bij chronische arsenikvergiftiging optreden, en hij meende in het feit, dat bij chemisch onderzoek van haren, afkomstig van beri-beri-lijders in sommige acute gevallen een hoog arsenikgehalte gevonden werd, dat daarentegen bij lijders aan chronische beri-beri en bij reconvalescenten laag was, voldoende grond te hebben voor zijn bewering, dat de ziekte veroorzaakt wordt door chronische arsenikvergiftiging, hetzij in de tinmijnen, waarvan het erts veel arsenik bevat, hetzij door rijst, visch of tabak. Positieve bewijzen voor een verband tusschen dit vergift en beri-beri vermocht hij evenwel niet bij te brengen. Reeds normaliter bevatten onze weefsels, zooals GAUTIER aantoonde, sporen arsenik, en het gehalte hieraan van rijst en gezouten visch bleek dermate gering te zijn, dat het voor de pathogenese der beri-beri kon worden uitgeschakeld.'

Voor en na zijn door verschillende onderzoekers allerlei voedingsmiddelen als schadelijk agens gebrandmerkt.

Zoo beschuldigde GRALL de gezouten visch; MEIJER steunende op zijn waarneming, dat bij de troepen in Nederlandsch-Indië de beri-beri uitbrak, toen er gebrek was aan versche levensmiddelen, weet dit aan het gebruik van gezouten vleesch in het algemeen.

GRIMM hield de gedroogde visch voor den drager van het vergift, doch stond voor het feit, dat de Aino, een vischeter bij uitnemendheid, nooit door de ziekte wordt aangetast. MIURA beweerde zelfs de soort visch te kennen, die de vergiftiging teweegbracht, en noemde een zestal Scomberidae als de boosdoeners, doch kon geen enkel positief geval aanvoeren, waar het vaststond, dat beri-beri het gevolg was van vergiftiging met deze vischsoorten.

Een aantal schrijvers beschouwden de beri-beri als een soort lathyrismus, een ziektebeeld, waarmee de beri-beri symptomatologisch en pathologisch eenige overeenkomst vertoont, en dat toegeschreven wordt aan intoxicatie door een vergift, dat in sommige Lathyruszaden aanwezig zou zijn. Daar de ware oorzaak van het lathyrisme evenzeer als die der beri-beri nog in het duister ligt, is het duidelijk, dat hier vergelijkingen over de aetiologie dubbel speculatief zijn.

Van oudsher heeft het de onderzoekers getroffen, dat er een verband bestond tusschen het uitbreken van beri-beri en het gebruik van rijst als hoofdbestanddeel der voeding. Men merkte op, dat de ziekte endemisch was bij rijstetende volkeren, en vaak kon men in gevangenissen, kazernes, krankzinnigengestichten, en andere inrichtingen, waar een groot aantal individuën onder dezelfde omstandigheden en voornamelijk bij dezelfde voeding verblijf hielden, een uitgebroken beri-beri epidemie in verband brengen met de verstrekking van een bepaalde soort rijst. Het lag voor de hand in de eerste

plaats te denken aan de aanwezigheid van een vergift in de rijst en deze meening vond dan ook talrijke voorstanders.

Een van dezen, die met den meesten nadruk hierop gewezen heeft, was VAN DIEREN. Hij trok een parallel tusschen ergotisme, akrodynie en pellagra aan den eenen kant, die volgens hem met zekerheid kunnen worden toegeschreven aan vergiften in het voedsel, en de beri-beri aan den anderen kant en werd een fanatiek verdediger van de rijstvergifthypothese. Ondanks heftigen strijd, die al te vaak ontaardde in grove persoonlijkheden, gelukte het hem niet zijn meening algemeen ingang te doen vinden.

Hoe aanlokkelijk de intoxicatie-theorie op 't eerste gezicht ook schijnen moge, de argumenten, die men ervoor kon aanvoeren, bleken evengoed ten gunste van de dificientie-hypothese uitgelegd te kunnen worden, terwijl de pogingen om experimenteele gegevens tot steun voor deze opvatting te winnen, geen van alle als geslaagd mogen beschouwd worden. Dit neemt niet weg, dat ook thans nog velen een gepraeformeerd gift in de rijst als de directe oorzaak van de beri-beri beschouwen, al zijn de meeste onderzoekers, die de intoxicatie-theorie tot hun werkhypothese maakten, bij de vordering van hun arbeid daarvan teruggekomen.

GELPKÉ constateerde in 1889, dat inlandsche soldaten, die wegens beri-beri waren afgekeurd, in de kampongs herstelden. Niet zoodra hadden zij zich weer aangemeld en waren zij weer eenigen tijd in dienst of velen vertoonden weer symptomen van beri-beri. GELPKE vond dit in overeenstemming met zijn reeds eenige jaren vroeger verkondigde meening, dat beri-beri veroorzaakt wordt door te lang bewaarde rijst, zooals deze in kazernes en gevangenissen verstrekt werd.

YAMAGIWA schreef de beri-beri toe aan een toxine, dat in ondoelmatig bewaarde rijst gevormd zou worden. Zijn opvatting van de beri-beripathologie verschilt van de algemeene gangbare. Het genoemde toxine zou namelijk een contractie van de fijnste arterietakjes veroorzaken, wat locale anaemie in de huid, de spieren, de slijmvliezen, de periphere zenuwen, en de nieren tengevolge zou hebben, waardoor tenslotte regressieve veranderingen in deze organen zouden ontstaan, en tevens hypertrophie en dilatatie van het hart zou volgen.

HOSE vond in 1901 bij een beri-beri-epidemie in de rijst, die als voedsel gebruikt werd, tal van schimmels en stelt het beschimmelen van de rijst voor als de oorzaak der ziekte. Hij wijst er op, dat juist in die streken, waar men aangewezen is op geïmporteerde rijst, de beri-beri het meest frequent is.

SAKAKI vond een samengaan van de frequentie der beri-beri met het op de markt verschijnen van een bepaalde slecht bewaarde rijstsoort.

M. MIURA, die de beri-beri in den Russisch-Japanschen oorlog bestudeerde, zag in het eerste jaar van den oorlog, toen de proviandeering van het leger van Japan uit geschiedde, een grooter aantal gevallen, dan in het tweede jaar, toen de troepen uit Mandsjoerije zelf hun voedsel kregen, en hij besloot daaruit, dat het voedsel, dat uit Japan afkomstig was, het gift bevatte. TAKAKI schrijft deze vermindering van het aantal beri-beri-gevallen toe aan de omstandigheid, dat de rijst, die aanvankelijk als integreerend bestanddeel van de voeding werd verstrekt, later gedeeltelijk vervangen werd door gerst.

BRADDON, die vroeger onder de aanhangers der rijstvergifthypothese wel als de voorganger kon beschouwd worden, heeft vooral de aandacht gevestigd op de be-

trekking, die er kon worden aangetoond tusschen de frequentie van beri-beri en de soort van rijst, die als hoofdvoedsel gebruikt werd. De behandeling, die de rijst voor de consumptie ondergaat, is gebleken een groote rol te spelen in verband met het ontstaan of voorkomen van beri-beri. De rijst, die als padi van het veld komt, is na de ontbolstering nog bedekt door het pericarpium of het zilvervliesje, dat meestal geelwit of rood, somtijds zwart van kleur is. Hieronder volgen spermoderm en perisperm, die in het endosperm, het binnenste en grootste gedeelte van den rijstkorrel, overgaan. De binnenste cellenlaag van het perisperm draagt den naam van aleuronaatcellenlaag.

Bij de primitieve wijze van pellen, zooals de inlander, die zijn rijst als padi bewaart, deze voor het gebruik toepast, wordt van het zilvervliesje slechts een zeer gering gedeelte verwijderd; het stampen in een houten blok is alleen voldoende voor het ontbolsteren.

Bij het fabriekmatige pellen volgt men verschillende methoden.

Deels wordt de rijstkorrel, na ontbolstering, van pericarp en aleuronlaag geheel ontdaan en wordt de overblijvende korrel gepolijst, waardoor deze het glanzend wit aspect krijgt, dat de uit den handel bekende afgewerkte rijst vertoont, deels wordt de padi 24—48 uren in water geweekt, en daarna 5 à 10 minuten aan de inwerking van stoom blootgesteld en in de zon gedroogd. Door deze bewerking wordt de ontbolstering gemakkelijker, doch tevens worden hierdoor pericarp en aleuronlaag taai en resistent en blijven bij het pellen voor het grootste gedeelte gespaard. Het product van deze laatste wijze van bewerking heet »cured« of »parboiled rice«, in tegenstelling met de witte gepolijste rijst, die »uncured« genoemd wordt.

Onder de benamingen halfgepelde en roode rijst wordt verstaan de padi, die enkel ontbolsterd is, en waarbij de korrel dus zoowel aleuronlaag als zilvervliesje nog bezit. Bij de gepelde of witte rijst ontbreken beide geheel en komt het endosperm aan de oppervlakte.

BRADDON toonde aan, dat beri-beri bijna niet voorkomt op plaatsen, waar halfgepelde rijst en waar »cured rice« gebruikt wordt, en dat de inlanders, die hun rijst als padi bewaren en deze voor het gebruik versch pellen, zoo goed als nooit door beri-beri worden aangetast, dat daarentegen de ziekte zeer frequent voorkomt onder hen, die de witte gepelde rijst uit den handel gebruiken. Ook door anderen werd voor of na BRADDON dit feit geconstateerd; ik noem slechts VAN DIEREN, CHAMBERLAIN, HEISER, HIGHET, SCHÜFFNER en KUENEN, JENNISSEN.

Deze coïncidentie verklaarde BRADDON als volgt: de halfgepelde rijst wordt door de aanwezigheid van het pericarpium beschermd tegen de inwerking van saprophyten, die een hypothetisch toxine bereiden; de »cured rice» is door de inwerking van den stoom gesteriliseerd, waardoor de toxinevorming wordt voorkomen. Wordt de rijst als padi bewaard, dan is de korrel beschermd tegen saprophyten, en de tijd, die tusschen het pellen van de rijst en het gebruik er van verloopt, is te kort voor de vorming van een toxine. Dat bij het gebruik van gepelde rijst beri-beri menigvuldig voorkomt, was volgens BRADDON daaraan te wijten, dat de korrel, beroofd als hij is van pericarpium en aleuronlaag, is blootgesteld aan de inwerking van toxine-vormende microörganismen.

De feiten door BRADDON opgesomd, die duidelijk wijzen op een verband tusschen beri-beri en gepelde

rijst, kunnen met behulp van de deficientie-hypothese evenzeer verklaard worden. Bovendien is het niet gelukt de aanwezigheid van een toxine in de gepelde rijst positief te bewijzen. Proeven, die in deze richting genomen werden, leidden bijna zonder uitzondering tot een tegenovergestelde conclusie. Wel hebben sommige onderzoekers resultaten bereikt, die zij ter ondersteuning van de intoxicatietheorie aanvoerden, doch deze zijn voor anderen uitleg evenzeer vatbaar. Zoo vonden MOTT en HALLIBURTON, dat injectie van serum van beri-beriliders bij katten circulatie-stoornissen te voorschijn riep, die op een intoxicatie schenen te wijzen. Zij dachten evenwel niet aan de mogelijkheid van anaphylaxie, en SHIGA, die soortgelijke proeven nam, doch ter contrôle tevens normaal serum inspoot, zag geen verschil in toxische werking tusschen het normale en het beri-beri-serum.

Dezelfde onderzoeker slaagde er niet in langs anderen weg toxinen in het serum aan te toonen.

Vermindering van complement, zooals EHRLICH en SACHS die vonden bij honden na phosphorvergiftiging bleek in beri-beri-serum niet te bestaan. Met waterstofsuperoxyde konden geen verschillen worden aangetoond in het katalasegehalte van serum of urine van beri-beripatienten tegenover het normale, noch van melk afkomstig van aan beri-beri lijdende vrouwen, tegenover dat van normale moedermelk.

ANDREWS nam bij jonge honden, welke met melk van beri-berilijderessen gevoed werden, beri-beriachtige symptomen waar. Dit kan evenwel nog uit een ander oogpunt dan dat van intoxicatie verklaard worden.

INAGAKI en NEMORI vonden, dat de melk van beri-berilijderessen het kloppende kikkerhart tot stilstand in

diastole bracht, en concludeerden daaruit, hoewel contrôle-proeven ontbraken, dat deze melk een toxine moest bevatten.

GUERRERO en GAVIERES vonden bij dergelijke proeven in 71 % van de gevallen stilstand binnen 30 minuten, terwijl dit met normale melk slechts in 36 % der gevallen voorkwam.

Volgens een mondelinge mededeeling van Prof. EIJKMAN zag reeds LE NOBEL in de tachtiger jaren, dat het serum van beri-beripatienten het kloppende kikkerhart tot stilstand bracht.

SAKAI en HIRAMATSU vonden, dat serum van beri-beri-patienten een sterkere constringeerende werking uitoefent op overlevende arteriën van kreeften, die zij, bij gebrek aan kikkers, voor hun proeven gebruikten, dan het normale serum. Zij zien hierin een steun voor YAMAGIWA's opvatting van de pathogenese der beri-beri (kramp van periphere arteriën) en schrijven de oorzaak ervan toe aan de vermeerdering van het aantal bloedplaatjes, dat volgens KATSUNUMA bij beri-beri gemiddeld 630.000 per c.cm. bedraagt, tegen gemiddeld 200.000 bij gezonde personen. Reeds O'CONNOR zocht de oorzaak der vasoconstringeerende werking van serum in de bloedplaatjes, die volgens hem, bij de stolling van het bloed, adrenaline-achtige stoffen zouden leveren. SAKAI en HIRAMATSU zelf vinden het onwaarschijnlijk, dat hier abnormale stoffen, als gevolg van de ziekte, in het spel zijn.

Overweegt men, dat, zooals LOEB aantoonde verschillende anorganische zoutsoluties op de levensverrichtingen van dierlijke cellen zeer verschillenden invloed hebben, dan kan men de aanwezigheid van een toxine moeilijk als de eenig mogelijke conclusie uit de bovengemelde proeven aanvaarden.

Ook de pogingen, die men heeft aangewend, om in de rijst een gepraeformeerd vergift aan te toonen door middel van het experiment, werden niet met succes bekroond. De bijzonder interessante proeven, die hieromtrent o.a. door FRASER en STANTON genomen werden, zal ik later vermelden, bij de bespreking van de polyneuritis gallinarum.

Deficientie-hypothese. Vergelijkt men met deze resultaten die, welke ten gunste van de deficientie-hypothese verkregen zijn; dan kan het geen verwondering baren, dat BRADDON, vroeger de groote voorstander der intoxicatietheorie, daarvan geheel is teruggekomen, en zich geschaard heeft onder hen, die de schadelijke werking van een bepaalde voeding niet aan de aanwezigheid van een vergift, maar aan het ontbreken van bepaalde onontbeerlijke stoffen toeschrijven.

Den stoot tot de laatste opvatting gaven de resultaten der onderzoekingen van EIJKMAN, waaraan MALCOLM WATSON de volgende zinsnede wijdt: »How the truth was discovered, is one of the most fascinating stories in medicine.«

In het jaar 1889 nam EIJKMAN in het Instituut voor Pathologische Anatomie en Bacteriologie te Weltevreden, waarvan hij destijds directeur was, bij de kippen, die als proefdieren in het laboratorium gebruikt werden, een ziekte waar, welke zoowel symptomatologisch als pathologisch-anatomisch groote overeenkomst vertoonde met de beri-beri.

Voor een infectie, waaraan in de eerste plaats gedacht werd, konden geen aanknoopingspunten gevonden worden; ik verwijs daaromtrent naar Hoofdstuk III. Toen de de aandacht op de voeding viel, scheen het in 't begin,

dat de dieren bij voeding met daags te voren gekookte rijst de ziekte kregen, doch bij voeding met ongekookte rijst gezond bleven. Aanvankelijk werd vermoed, dat bedorven zijn van de rijst in het spel was, doch bij het voortgezet onderzoek bleek, dat ook versch gekookte rijst de ziekte veroorzaakte. Ook het koken bleek niet de beslissende factor te zijn, aangezien ook ongekookte rijst, zij het soms na een ietwat langeren incubatietijd, de ziekte tengevolge had. Talrijke gevarieerde proeven brachten aan het licht, dat er verband gezocht moest worden, wat het al of niet uitbreken der ziekte aangaat, met de wijze van pellen van de rijst. Gepelde rijstsoorten van verschillende herkomst en kwaliteit bleken alle de polyneuritis te veroorzaken, ook rijst, die telkens voor de verstrekking versch gepeld werd, zoodat de ziekte niet kon worden toegeschreven aan voeding met te oude, verlegen rijst, waarin plantaardige of dierlijke parasieten een schadelijk product konden hebben ontwikkeld. Daarentegen gelukte het niet, de dieren ziek te maken door voeding met padi, of met halfgepelde rijst, die alleen van den bolster, doch niet van het zilvervliesje ontdaan was, en als de proef op de som konden de dieren, nadat zij door voeding met gepelde rijst ziek waren gemaakt, door toediening van zilvervliesjes weer genezen worden. Werd van den beginne af bij de gepelde rijst een voldoende hoeveelheid van deze zilvervliesjes gegeven, dan bleven de dieren gezond, terwijl wanneer deze toegift te gering was, de ziekte, weliswaar later dan bij voeding met gepelde rijst zonder meer, toch nog uitbrak.

De groote overeenkomst, die de kippenziekte zoowel klinisch als pathologisch-anatomisch met de beri-beri bleek te bezitten leidde er toe, dat men de ervaringen, bij de kippenziekte opgedaan, ging toetsen aan wat men

bij de beri-beri kon waarnemen. VORDERMAN stelde in 1896 en 1897 op aandringen van EIJKMAN een onderzoek in naar het verband tusschen de frequentie van de beri-beri en den aard der voeding. In de gevangenissen op Java en Madoera bestond de voeding der gevangenen hoofdzakelijk uit rijst, die uit de omgeving der verschillende plaatsen, waar de gevangenen waren ondergebracht, betrokken werd. Zoo werd, al naar het volksgebruik ter plaatse dat meebracht, in sommige plaatsen alleen gepelde rijst, in andere alleen halfgepelde rijst verstrekt. VORDERMAN ging nu statistisch na welke rijstsoorten op de verschillende plaatsen verstrekt werden, en hoe 't stond met het aantal beri-beri-gevallen, dat daarbij voorkwam. Bij het onderzoek der rijstmonsters kon niet altijd een scherp onderscheid gemaakt worden, daar soms het zilvervliesje slechts gedeeltelijk ontbrak. VORDERMAN noemde daarom »geheel gepelde« of »afgewerkte« rijst, die, waarbij de zilvervliesjes voor minstens 75% ontbraken, in tegenstelling met »halfgepelde« of »onafgewerkte« rijst, die voor minstens 75% de zilvervliesjes behouden had, en bracht de daar tusschen liggende rijstsoorten in een afzonderlijke groep onder. Het bleek nu, dat van de gevangenissen, waar afgewerkte rijst als hoofdvoedsel verstrekt werd, in 36 op de 51 (70.6%) beri-beri werd waargenomen, tegenover 1 op de 37 (2.7%) in de rubriek van de onafgewerkte rijst, terwijl de tusschengroep, ook wat het aantal der gevangenissen, waar beri-beri voorkwam, aangaat, met 6 op de 13 (46.1%) tusschen beide het midden hield. Ook in het aantal beri-beri-gevallen in de verschillende gevangenissen vond VORDERMAN belangrijke verschillen. Zoo bleek in de groep van de afgewerkte rijst 1 op 39 geïnterneerden aan beri-beri te lijden. In de groep van de onafgewerkte rijst was dit met 1 op 10725 geïnterneerden het

geval, terwijl in de tusschengroep de frequentie der beri-beri (1 : 416) ongeveer het gemiddelde tusschen deze beide uitersten naderde. Dit resultaaat op volkomen onpartijdige wijze verkregen, was in zoo sprekende overeenkomst met de gegevens, die EIJKMAN's kippenziekte aan de hand had gedaan, dat aan een toeval niet te denken viel. De critici lieten niet na op bronnen van fouten in VORDERMAN's onderzoek te wijzen, en gingen in hun afbreken zelfs zoover, dat ernstige twijfel in de juistheid van de gemaakte gevolgtrekkingen, vooral buiten de wetenschappelijke kringen, gezaaid werd. Daardoor bleef de arbeid van EIJKMAN en VORDERMAN voorloopig zonder practisch resultaat, en de bevestiging van andere zijde was noodig, voordat de waarschuwende stem der medici gehoor vond. BRADDON (1901) kwam na een onderzoek, waarop de kritiek minder vat kon krijgen, tot hetzelfde resultaat als VORDERMAN en soortgelijke waarnemingen werden ook elders, na opzettelijk ingestelde proeven gedaan. Zoo kon FLETCHER (1906) door systematische proeven in het krankzinnigengesticht te Koeala Loempoer het voordeel van de »cured rice« boven de »uncured« vaststellen, en de proeven door FRASER en STANTON in 1907 en 1908 bij gezonde Javaansche Koelies ingesteld, toonden duidelijk het verband tusschen gepelde rijst en beri-beri. Driehonderd arbeiders werden in twee groepen gesplitst en op een afstand van eenige mijlen van elkaar in een tot op dat oogenblik onbewoonde streek onder gunstige hygiënische condities gehuisvest. De eene groep kreeg als hoofdvoedsel gepelde rijst, de andere »parboiled« of »cured rice«, terwijl de bijvoeding, die voor beide groepen dezelfde was, bestond uit gedroogde visch, uien, aardappelen en kokosnoot, benevens een weinig klapperolie, thee en zout.

Bij de groep, die gepelde rijst als hoofdvoedsel kreeg, deden zich na verloop van een drietal maanden verschillende gevallen van beri-beri voor. Toen daarna de voeding met gepelde rijst gestaakt werd, bleven verdere gevallen uit. In de groep, die »parboiled rice« als hoofdvoedsel gebruikt had, vertoonde zich geen enkel geval van beri-beri. Toen daarentegen de rollen omgekeerd werden en de laatste groep in plaats van »parboiled rice« geheel gepelde rijst te eten kreeg, kwamen juist in deze groep gevallen van beri-beri voor, terwijl de andere groep, wier gepelde rijst vervangen was door »parboiled rice«, gespaard bleef. Noch contact van gezonden met zieken, noch het verblijf in de »besmette« woonsteden, bleek tot ziekte te leiden. In 1912 werden door STRONG en CROWELL in de gevangenis te Bilibid onder strenge voorzorgen proeven van dezelfde strekking genomen en ook hier was het resultaat een duidelijk samengaan van beri-beri met de voeding met gepelde rijst.

Door de onderzoekingen van EIJKMAN verscheen de beteekenis van het pellen, waarop door VAN DIEREN in een ander verband reeds gewezen was, in een geheel ander licht; allerwege werd EIJKMAN's werk bevestigd en voortgezet. Het beri-beri vraagstuk was beter dan ooit toegankelijk geworden voor de experimenteele pathologie en de interessante bevindingen, bij het onderzoek der polyneuritis gallinarum verkregen, ontsloten een geheel nieuw terrein van onderzoek. De feiten, die daarbij werden geconstateerd, leidden ten slotte tot een theorie ter verklaring van de pathogenese der beri-beri, welke beter dan alle andere in staat was, vele duistere punten op te helderen, en die tevens een eigenaardig licht wierp op tal van andere ziekten, waarvan de aetiologie nog steeds een voorwerp van gissingen was.

Het was EIJKMAN gebleken, dat niet alleen de gepelde rijst schadelijk was, doch dat ook andere zetmeelrijke voedingsmiddelen, zooals Ambonsago, Tapioca en Sago van den arenpalm, polyneuritis bij kippen veroorzaakten. Ook met het zuivere zetmeel uit den handel, dat bij de bereiding herhaaldelijk uitgewasschen wordt, waardoor men mag aannemen, dat de kans, dat ondanks dit uitspoelen een eventueel in de grondstoffen aanwezig vergift, ook nog in het zetmeel achtergebleven zou zijn, bijzonder gering is, kon EIJKMAN de ziekte te weeg brengen. Alleen aardappelmeel uit den handel maakte hierop een uitzondering, en eigen bereid aardappelmeel bleek evenmin de ziekte te veroorzaken. Deze feiten maakten het onwaarschijnlijk, dat de oorzaak der polyneuritis zou gelegen zijn in een gepraeformeerd vergift in het voedsel. Het was toch moeilijk aan te nemen, dat al die verschillende zetmeelsoorten, ondanks de grondige reiniging, eenzelfde vergiftige eigenschap waren blijven behouden.

Later werden deze waarnemingen van EIJKMAN door verschillende onderzoekers bevestigd. COOPER en FUNK o. a. zagen polyneuritis bij duiven na voeding met zuivere koolhydraten, waarin zeker geen vergift aanwezig kon zijn.

Ook FRASER en STANTON stonden bij hun proeven voor feiten, die met de onderstelling van een gepraeformeerd vergift in de rijst onvereenigbaar waren. Zij extraheerden gepelde rijst verscheidene malen met kouden, zoowel als met warmen alcohol van 94 %, met het doel om daardoor een eventueel aanwezig vergift uit de rijst te verwijderen. Kippen, die met deze geëxtraheerde en daarna gedroogde rijst gevoed werden, kregen even goed polyneuritis, terwijl kippen, die »parboiled rice« kregen

en daarbij het van alkohol bevrijde extract uit de gepelde rijst, geen spoor van ziekte vertoonden. Daarentegen kwamen bij een aantal kippen, die gevoed werden met »parboiled rice«, die op dezelfde wijze met alkohol geëxtraheerd was, als de witte rijst, gevallen van polyneuritis voor, wat niet gebeurde, wanneer kippen, die gevoed werden met gepelde rijst, daarbij het alcoholisch extract uit de »parboiled rice« kregen.

FRASER en STANTON concludeerden hieruit, dat in de gepelde rijst, geen in alcohol oplosbaar vergift aanwezig was, en dat uit de »parboiled rice« door extractie met alcohol stoffen verwijderd worden, die »antineuritische« werking bezitten.

In denzelfden geest werden nog waarnemingen gedaan door SCHAUMANN bij duiven en door BRADDON en COOPER bij kippen. Werd gepelde rijst met water geëxtraheerd, dan veroorzaakte deze uitgewasschen rijst eerder polyneuritis, dan dezelfde gepelde rijst, die niet aan deze bewerking onderworpen was.

BRADDON en COOPER constateerden bovendien, dat »parboiled rice« door uitwasschen met water belangrijk in antineuritische werking verminderde.

Al te maal feiten, die de aanwezigheid van een vergift in de rijst als zoodanig, onwaarschijnlijk maken.

Niettemin liet EIJKMAN indertijd de mogelijkheid open dat toch een toxische stof de zenuwdegeneratie veroorzaakte, en daar hij de aanwezigheid van een gepraeformeerd vergift in het voedsel zelf uitgesloten had, stelde hij zich voor, dat het mogelijk kon zijn, dat uit het zetmeel, dat het hoofdbestanddeel vormde van de schadelijke voedingsmiddelen, en dat op zichzelf ook schadelijk gebleken was, in het maagdarmkanaal door gistingsprocessen een toxine gevormd werd, dat de

zenuwen aantastte, of in de weefsels, door de chemische omzettingen bij de stofwisseling, zou kunnen ontstaan, en de gunstige werking van de rijstzemelen werd dan verklaard door aan te nemen, dat zij een stof bevatten, die in staat was, het zenuwvergift te neutraliseeren of het ontstaan daarvan tegen te gaan. Theoretisch was met deze opvatting in overeenstemming het feit, dat het niet gelukte bij caviae, door voeding met gepelde rijst, teekenen van polyneuritis op te wekken, want EIJKMAN kon hiervoor een verklaring vinden door de voorstelling, dat door het onmiddellijke contact met het maagsap de schadelijke gisting werd voorkomen, terwijl bij hoenders, waar het voedsel, vóór het met het maagsap in aanraking komt, eerst geruimen tijd in de kropmaag verblijft, daarvoor ruime gelegenheid was. In het kader van deze voorstelling paste ook de waarneming, dat bij een uil, die gelijk alle roofvogels geen kropmaag rijk is, na voeding met tapioca, waaraan hij te gronde ging, geen zenuwdegeneratie bleek te zijn opgetreden. De onschadelijkheid van aardappelzetmeel kon men dan plausibel maken, door het experimenteel vastgestelde feit aan te halen, dat aardappelzetmeel door verschillende fermenten minder sterk wordt omgezet dan b.v. rijstzetmeel, waardoor voor de vorming van een toxine misschien minder gelegenheid was.

Intusschen gelukte het hem niet, experimenteel steunpunten voor deze zienswijze te vinden. Zoo bleven apen, die meer dan een jaar lang gevoed werden met den kropinhoud van rijstetende hoenders, volkomen gezond, en noch met extract, noch met destillaat van zulken kropinhoud gelukte het de ziekte bij kippen, die gewone gemengde voeding kregen, te weeg te brengen. Ook door dagelijksche toediening van melkzuur of alcohol, twee

gistingsproducten, die in den kropinhoud aangetroffen werden, konden geen polyneuritisverschijnselen bij kippen worden opgewekt.

MAURER noemde in het voetspoor van EIJKMAN oxaalzure gisting in het darmkanaal als de oorzaak der polyneuritis, en schreef aan het ontbreken van alkali in het algemeen en van calcium in het bijzonder groote beteekenis toe, daar hierdoor het oxaalzuur ongebonden bleef. TREUTLEIN, die zich bij deze opvatting aansloot, trachtte experimenteele gronden daarvoor aan te voeren. EIJKMAN toonde echter aan, dat deze proeven niet bewijzend waren, aangezien TREUTLEIN zijne proefdieren, behalve oxaalzuur, ook gepelde rijst gaf, en dus het ontstaan van de polyneuritis, waaraan de dieren gingen lijden, eerder aan het laatste, dan aan het eerste kon worden toegeschreven. Bovendien constateerde EIJKMAN, dat oxaalzuur en natrium-oxalaat bij voeding met tarwe geen polyneuritis veroorzaakten en dat de ruime toegift van calcium bij de gepelde rijst, in den vorm van krijt, eierschalen of schelpen, het uitbreken der polyneuritis bij voeding met gepelde rijst niet kon voorkomen. Evenmin bleken steentjes en de grove bolster van de rijst daartoe in staat, zoodat het ontbreken van mechanische darmprikkels als pathogenetisch moment eveneens kon worden uitgeschakeld. Dat het ook niet aanging, de te geringe afwisseling in de voeding als den eenigen schadelijken factor voor te stellen, volgde daaruit, dat bij lang voortgezette voeding met aardappelmeel en ook met rijst, wanneer daarbij slechts een voldoende hoeveelheid zemelen gegeven werden, geen ziekte verscheen. Zoo kwam EIJKMAN langzamerhand op de gedachte, dat mogelijk de voedingswaarde van de gepelde rijst in 't een of ander opzicht te kort schoot. Voor deze theorie van den partieelen

honger konden toen ter tijd geen sprekende bewijzen aangevoerd worden; met name gelukte het niet door hongerproeven degeneratie van zenuwen te weeg te brengen. Weliswaar werd de aandacht erop gevestigd, dat het gehalte van de gepelde rijst, die de ziekte veroorzaakte, aan eiwit en zouten, vergeleken bij dat van zilvervliesjes, die de ziekte genazen, belangrijk minder was, en het was uit de litteratuur door FORSTER's proeven bekend, dat dieren bij een voeding, die arm was aan zouten en eiwit, onder nerveuse verschijnselen, o.a. verlammingen te gronde gingen. Toen het dan ook gelukte, dieren, die door voeding met gepelde rijst ziek geworden waren, door voeding met vleesch wederom te genezen, waarbij juist eiwit en zouten, die in de gepelde rijst in zoo geringe hoeveelheid aanwezig waren, nu in voldoende mate werden toegevoerd, gold dit als een sterk argument ten gunste van de theorie van den eiwit- en zouthonger. Evenwel verloor dit veel van zijn kracht, toen de kippen, als zij gevoed werden met een mengsel van vleesch en zetmeel, dat, naar men mocht aannemen, een voldoende hoeveelheid eiwit, koolhydraat, vet en zouten bevatte, ondanks constant blijven van het lichaamsgewicht, toch na eenigen tijd aan polyneuritis gingen lijden. Het uitbreken van de ziekte bij een behouden blijven van het lichaamsgewicht, was meteen in tegenspraak met de door sommigen, o.a. SANO, geuite onderstelling, dat simpele inanitie aan de polyneuritis zou ten grondslag liggen.

Dat ook aan de zouten, die in de rijstzemelen in groote hoeveelheid aanwezig zijn, op zichzelf geen genezende werking kon worden toegeschreven, stelde EIJKMAN vast, toen het hem niet gelukte door veraschte zemelen de ziekte gunstig te beinvloeden.

Zoo kwam men er toe aan te nemen, dat een oogen-

schijnlijk physiologisch samengesteld voedsel, waarvan het gehalte aan eiwit, vet, koolhydraat en zouten voldoende geacht kon worden, en waarbij het lichaamsgewicht niet verminderde, toch onvoldoende was om de normale functie der organen, met name van het zenuwstelsel, in stand te houden. Er ontbraken bepaalde nog onbekende stoffen, die niet gemist konden worden, zonder belangrijke schade voor het organisme.

GRIJNS, die te Weltevreden EIJKMAN's werk voortgezet had, was de eerste, die de deficientiehypothese ter verklaring van 't ontstaan der polyneuritis gallinarum in dezen zin scherp formuleerde. Hij was van meening, dat het ziek worden der hoenders niet mocht worden toegeschreven aan een in het voedsel aanwezig schadelijk bestanddeel, maar aan het ontbreken van bepaalde voor het zenuwstelsel onmisbare stoffen, daarbij in het midden latende, of deze stoffen zelf als zenuwvoedsel noodig waren, dan wel, of door het ontbreken dier bepaalde stoffen in het voedsel het periphere zenuwstelsel zijn weerstandsvermogen tegen in de natuur algemeen verspreide schadelijke agentia verloor.

Deze stoffen waren aanwezig in de rijstzemelen, immers, niet alleen kon door de verstrekking daarvan de polyneuritis voorkomen, maar zelfs kon de eenmaal uitgebroken ziekte daardoor in korten tijd tot genezing gebracht worden. Het bleek, dat niet enkel de rijstzemelen dit voorrecht hadden, doch dat talrijke dierlijke en plantaardige producten evenzeer in staat waren een gunstigen invloed op de polyneuritis uit te oefenen, zoodat deze »antineuritische« stoffen blijkbaar zeer verbreid in de natuur voorkomen.

Talrijke voedingsmiddelen werden op de aanwezigheid hiervan onderzocht. Niet alleen de rijst, maar ook andere

graansoorten bleken in ongepelden staat preventief en curatief te werken, terwijl zij door het pellen deze eigenschap verloren.

Vleesch, dat alleen in staat gebleken was het uitbreken der ziekte te vertragen, doch niet ze te voorkomen, kon niettemin de polyneuritis-verschijnselen, die zich bij kippen na voeding met gepelde rijst vertoonden, tot verdwijnen brengen. GRIJNS toonde aan, en AXEL HOLST kon dit bevestigen, dat door verhitting in den autoclaaf tot 120° C. de antineuritische eigenschap van vleesch verloren ging, en EIJKMAN vond, dat verschillende andere voedsels, die rauw gegeven protectief en curatief werkten, door hooge temperatuur evenzeer dat vermogen inboetten.

Deze belangrijke feiten leverden een sterken steun aan de deficientie-hypothese, immers men kon hiervoor een gereede verklaring vinden, door aan te nemen, dat de antineuritisch werkende stof of stoffen door de hooge temperatuur ontleed werden en hunne werking verloren, terwijl daartegenover noch met behulp van de infectie- noch van de intoxicatie-theorie een duidelijke uitleg hiervoor gegeven kon worden.

Ook op zoogdieren werden door EIJKMAN voedingsproeven genomen, echter zonder dat daarbij sprekende resultaten verkregen werden. Zoo gingen caviae weliswaar na rijstvoeding te gronde, vertoonden echter geen duidelijke polyneuritis, terwijl ook apen ongeschikt bleken voor dergelijke proeven, zoodat men zich voorloopig beperkte tot hoenders en duiven, die regelmatig na een binnen beperkte grenzen schommelenden incubatietijd aan de typische polyneuritis gingen lijden.

Het ging er nu vooral om, het werkzame principe in het zilvervliesje van de rijst of in andere natuurpro-

ducten, die antineuritische eigenschappen bezaten, nader te definiëeren.

Was door de proeven van EIJKMAN reeds gebleken, dat er noch eiwit-, noch zouthonger in het spel was, GRIJNS, die deze bevindingen bij talrijke proeven bevestigd vond, kon ook te kort aan vetten, als aetiologischen factor uitsluiten, daar de ziekte niet kon worden voorkomen, door bij de afgewerkte rijst dagelijks 1 à 2 gram oleum olivarum te geven. Bij de voedingsproeven met andere, dan zetmeelhoudende voedingsmiddelen bleek, dat bij uitsluitende voeding met vleesch, dat in den autoclaaf gedurende 2 uren op 120° C. verhit was, bij duiven typische polyneuritis ontstond, zoodat daarmede EIJKMAN's aanvankelijke opvatting, dat het ontstaan der ziekte aan zetmeelhoudend voedsel zou zijn gebonden, kwam te vervallen.

AXEL HOLST, die de waarnemingen van EIJKMAN en GRIJNS over de polyneuritis gallinarum bevestigde, breidde zijn onderzoek ook uit tot caviae. Bij deze dieren kon hij, in overeenstemming met EIJKMAN, geen duidelijke polyneuritis aantoonen.

Het ziektebeeld, dat de dieren vertoonden, kwam overeen met hetgeen bij Scorbuut en Morbus Barlowi wordt waargenomen. Haemorrhagieën, vooral in de spieren der achterste extremiteiten, subperiostale bloedingen, dicht bij de epiphyse, ook bloedingen in huid en mondslijmvlies werden aangetroffen. Constant was een duidelijke broosheid van de beenderen, die niet zelden tot fracturen aanleiding gaf. EIJKMAN had deze verschijnselen reeds waargenomen bij jonge konijnen, die bij afwisseling gevoed werden met gesteriliseerde, ongepelde rijst, haver en gerst. Intusschen constateerde hij bij deze dieren ook een geval van duidelijke verlamming

van de achterpooten met degeneratie in den n. ischiadicus.

Ook bij andere dieren kon nu en dan na een insufficiente voeding met zekerheid polyneuritis worden waargenomen.

SCHAUMANN slaagde er in, verlammingen te voorschijn te roepen door voeding met insufficiente middelen bij caviae en ratten, terwijl ook een geit, een hond en een aap duidelijke symptomen van polyneuritis vertoonden. SHIGA en KUSAMA konden bij apen door voeding met gepelde rijst de ziekte opwekken en ook GIBSON nam hetzelfde waar. Zij constateerden bij deze dieren grootere overeenstemming, zoowel klinisch als pathologisch-anatomisch, met de menschelijke beri-beri, dan bij experimenten met andere diersoorten kon opgemerkt worden. Ook TSUZUKI gelukte het bij apen, honden, katten, konijnen en caviae door uitsluitende voeding met gepelde rijst beri-beriachtige symptomen te voorschijn te roepen en ANDREWS, die jonge honden voedde met melk, afkomstig van aan beri-beri lijdende moeders, wier kinderen aan infantiele beri-beri gestorven waren, zag daarbij zoowel in klinische, als in pathologisch-anatomische verschijnselen geen verschil met de menschelijke beri-beri.

Het is duidelijk, dat de experimenteele voedingspolyneuritis zoo maar niet zonder meer op een lijn gesteld mag worden met de menschelijke beri-beri, alleen op grond van de overeenkomst in klinische en pathologisch-anatomische bevindingen. Intusschen bleken de ervaringen, die men bij deze proeven opdeed, ook op aetiologisch en therapeutisch gebied, zoodra zij getoetst werden aan de beri-beri bij den mensch, met de resultaten, die men hierbij volgens dezelfde methode verkreeg, op een in 't oog

vallende wijze overeen te komen, en de voordeelen, die het onderzoek der experimenteele voedingspolyneuritis al spoedig voor de bestrijding der beri-beri afwierp, waren van dien aard, dat een verder onderzoek in deze richting noodzakelijk geacht mocht worden.

Het is te betreuren, dat vele onderzoekers met verschillende proefdieren werkten, waardoor de vergelijkbaarheid der resultaten veel te wenschen overlaat. Niet alleen, dat bij verschillende diersoorten bij voeding met eenzelfde insufficient voedingsmiddel vaak heel uiteenloopende symptomen optreden — zoo bij caviae, scorbuutachtige verschijnselen, (HOLST en FRÖLICH) bij vogels, apen, honden enz., polyneuritis (EIJKMAN, GRIJNS, SCHAUMANN, SHIGA en KUSAMA, GIBSON, TSUZUKI, ANDREWS. e.a.) en bij varkens, een mengsel van scorbuut en polyneuritis (HOLST) — ook bij zeer verwante dieren, zooals kippen en duiven, worden, zoowel in de verschijnselen, als in het effect van therapeutica, verschillen waargenomen. Waar bij kippen de ziekte zich vooral verraadt door verlammingen, al zijn deze dan ook vaak spastisch, krampen zijn daarbij, afgezien van klonische nekkrampen, zeldzaamheid. Bij duiven evenwel beheerschen tonische en klonische krampen het ziektebeeld bijna geheel. Ook gelukt het vaak duiven in korten tijd te genezen met middelen, die bij kippen volstrekt niet, of slechts weinig werkzaam zijn. Nog sterker komen deze verschillen in protectieve of therapeutische werking van een bepaald voedingsmiddel aan den dag, wanneer het verschillende diersoorten betreft.

Zoo is door proeven van SCHAUMANN gebleken, dat maïs, die voor duiven sufficient is, voor konijnen insufficient genoemd moet worden, en FÜRST vond, dat gedroogde erwten, die bij duiven en konijnen geen

ziekte veroorzaken, bij caviae tot scorbuut aanleiding geven.

Intusschen hebben deze uiteenloopende resultaten ook weer dit voordeel, dat zij ons waarschuwen, dat de bevindingen bij de polyneuritis gallinarum lang niet altijd ook voor andere dieren, laat staan voor den mensch opgaan. Ik kom in een afzonderlijk hoofdstuk op de vergelijkbaarheid der polyneuritis gallinarum en de menschelijke beri-beri terug.

Bij het voortgezet onderzoek der polyneuritis gallinarum, ondekte GRIJNS in de Katjang idjoe, een Javaansch boontje (Phaseolus radiatus), een voedingsmiddel, dat de ziekte in giften van 10 gram daags, zoowel voorkomen, als genezen kon. Pogingen, om hieruit het werkzame bestanddeel af te zonderen, mislukten evenzeer, als dat bij rijstzemelen het geval was.

Omtrent de chemische samenstelling van dit antineuritische principe ontbraken stellige gegevens en het isoleeren daarvan ging met groote moeilijkheden gepaard. Reeds was gebleken, dat door hooge temperatuur, waardoor de werkzaamheid verloren ging, een ontleding moest plaats hebben en ook bij de bewerkingen, die toegepast werden, om het werkzame bestanddeel af te zonderen, haalde vaak het verloren gaan der antineuritische werking, waarschijnlijk door ontleding onder invloed der gebruikte reagentia, een streep door de rekening.

Reeds had EIJKMAN aangetoond, dat alcoholische zoowel als waterige extracten van rijstzemelen de polyneuritis gallinarum konden genezen, en dat het werkzame bestanddeel dialyseerbaar was. Het gelukte hem evenwel niet, uit deze extracten de werkzame stof in zuiveren toestand te verkrijgen, en anderen, die in dezelfde richting zochten waren daarin niet gelukkiger.

Intusschen konden meer en meer de bevindingen bij

de polyneuritis gallinarum in overeenstemming gebracht worden met die bij beri-beri.

Reeds vroeger was insufficiente voeding genoemd als oorzaak voor de beri-beri en VAN LEENT, die tekort aan eiwit en vet als den ziek makenden factor beschouwde, trachtte aan te toonen, dat de frequentie der beri-beri bij de Ned. Indische Marine verminderde, door invoering der Europeesche schafting ook voor de inlandsche matrozen. TAKAKI meende hetzelfde te kunnen bewijzen bij de Japansche marine, voor verstrekking van een voeding, die rijker was aan eiwit.

EIJKMAN toonde aan, dat bij het onderzoek van VAN LEENT, zoowel als van TAKAKI, zulke belangrijke bronnen van fouten aanwezig waren, dat de genomen conclusies allerminst als vaststaand mochten worden geaccepteerd.

Door opzettelijk ingestelde experimenten van latere onderzoekers, met name van FLETCHER, ELLIS, FRASER en STANTON, en van STRONG en CROWELL verkreeg de deficientie-hypothese ook voor de menschelijke beri-beri hechten steun. Vooral bij de proeven van FRASER en STANTON was het duidelijk, dat de oorzaak der beri-beri gezocht moest worden, niet in een voeding met te geringe voedingswaarde, in den gebruikelijken zin van het woord, doch in het ontbreken van zeer bepaalde onbekende stoffen. Immers de proefpersonen, die gepelde rijst als hoofdvoedsel kregen, hadden een dagelijksch ration, dat berekend werd op:

Eiwit	Vet	Koolhydraat	Zouten
91.451 gram	43.708 gram	499.165 gram	23.064 gram,

die, welke »parboiled rice« als hoofdvoedsel genoten, een ration, bestaande uit:

Eiwit	Vet	Koolhydraat	Zouten
93.565 gram	45.822 gram	492.540 gram	24.335 gram

Vergelijkt men deze cijfers, met die, welke aangegeven worden voor een physiologischen voedingsstandaard, welke, berekend voor het gemiddelde lichaamsgewicht der proefpersonen in casu, bedragen:

Eiwit	Vet	Koolhydraat	Zouten
90.72 gram	68 gram	272.16 gram	20 gram,

dan blijkt, dat de verstrekte voeding, ook in de groep van de gepelde rijst, geenszins onvoldoende genoemd kon worden. Weliswaar was er wat minder vet, doch dit gold voor beide groepen en daartegen woog de groote overmaat aan koolhydraten ruimschoots op.

Het uitbreken der beri-beri, uitsluitend in de groep, die gepelde rijst kreeg, en het uitblijven daarvan in de contrôle-groep, die, afgezien van den aard der rijst-voeding, in alle opzichten onder dezelfde omstandigheden verkeerde, was geheel in overeenstemming met de bevindingen bij de polyneuritis gallinarum.

Dat niet alleen bij rijstvoeding beri-beri voorkwam, doch, dat ook andere voedingsmiddelen, die bij kippen insufficient gebleken waren, bij den mensch tot beri-beri konden leiden, bleek uit de waarneming van GRAVESTEIN, die bij sago-eters gevallen van beri-beri zag.

Belangrijker nog in dit opzicht is de mededeeling van LITTLE, die in Labrador en Newfoundland beri-beri-gevallen zag bij een voeding, die in hoofdzaak uit tarwebloem bestond. Hij zag hierbij een gunstige werking van tarwezemelen.

LOVELACE constateerde in Brazilië, toen de gepelde rijst vervangen werd door macaroni, driemaal zooveel beri-beri-gevallen als te voren, wat van het standpunt van de deficientie-hypothese geen verdere toelichting behoeft.

Hetzelfde is het geval met het voorkomen van beri-beri

op Noorsche schepen, waarvan AXEL HOLST melding maakt, waar geen rijst, maar ander insufficient voedsel verstrekt werd.

Ook wat de prophylaxis aangaat, was er overeenstemming met de feiten, bij polyneuritis gallinarum waargenomen. In de Philippijnen o.a. verdween de beri-beri nagenoeg geheel, zooals CHAMBERLAIN en HEISER aantoonden, nadat en voorzoover de gepelde rijst vervangen was door halfgepelde, en het verdwijnen der beri-beri in het Japansche leger kon duidelijk in verband gebracht worden met de vervanging van een gedeelte van het rijst-ration door gerst.

In therapeutisch opzicht was reeds lang vóór de bovengenoemde waarnemingen overeenkomst geconstateerd. Zoo vond ROELFSEMA in overeenstemming met de bevindingen van GRIJNS bij de polyneuritis gallinarum, dat Katjang idjoe tegen beri-beri prophylactisch en curatief werkte, en HULSHOFF POL kon dit door een systematisch onderzoek zonneklaar bewijzen.

Wat zijn proeven aangaat, deze werden niet beperkt tot de Katjang idjoe, doch ook werd de invloed nagegaan van extra gebruik van groenten, waarop LAOH in een kort te voren verschenen publicatie de aandacht gevestigd had, en tevens diende een groep voor een onderzoek, waarop VAN DER SCHEER had aangedrongen, n.l. om uit te maken, of door kakkerlakken beri-beri kon worden overgebracht. In het krankzinnigengesticht te Buitenzorg werden 12 paviljoens, in 4 groepen van 3 verdeeld. Opzettelijk werden de paviljoens, tot eenzelfde groep behoorend, door elkaar genomen, zoodat

Groep I bestond uit de paviljoens 1, 5 en 9.
» II » » » 2, 6 en 10.
» III » » » 3, 7 en 11.
» IV » » » 4, 8 en 12.

Wat de voeding aangaat, deze bestond uit rijst (ongekookt) 500 gram, die driemaal daags verstrekt werd; des ochtends een gezouten ei, des middags en des avonds een portie visch of vleesch. Sambals (scherpe prikkelende bijspijzen) en Sajors (groenten tot een soepje gekookt) werden ad libitum verstrekt.

Bij Groep I werd nu dagelijks 1 portie rijst vervangen door 150 gr. gekookte Katjang idjoe.

Groep II kreeg, behalve het gewone rantsoen, dagelijks 300 gr. groenten extra.

Groep III hield verblijf in paviljoens, die eens per week met 150 Liter Sapo Carbol 3% werden natgespoten, en waaruit, tengevolge daarvan, de blatta's verdwenen. De voeding van deze groep was dezelfde, als die van Groep IV, die als contrôle-groep diende, en uit patiënten bestond, die onder dezelfde omstandigheden gelaten werden, als voor 't begin der proef.

De resultaten, na negen maanden, waren:

Proef.	Aantal krankzinnigen.	Aantal beri-beri-gevallen.
Groep I Katjang idjoe	78	0
» II Groenten-extra	86	16
» III Desinfectie	78	33
» IV Contrôle	58	19

Om tegen toevalligheden gevrijwaard te zijn, werd nu in enkele paviljoens, waar eerst Katjang idjoe verstrekt was, en waar zich geen beri-beri had voorgedaan, weer de gewone voeding gegeven, terwijl in andere paviljoens, waar eerst de voeding gewoon was geweest, nu Katjang

idjoe verstrekt werd. Ook nu was weer 't resultaat, dat in de paviljoens, waar Katjang idjoe genoten werd, geen beri-beri voorkwam, wat daarentegen wel in de contrôles het geval was. Ook therapeutisch werden bij beri-beri-patiënten goede resultaten verkregen, althans in de acute gevallen, waar vooral de cardiale symptomen en de oedemen snel verdwenen. Bij de oude gevallen, waar het hoofdverschijnsel verlamming is, berustende op degeneratie van periphere zenuwen, bleek de Katjang idjoe van geen invloed.

Hulshoff Pol schrijft dit daaraan toe, dat in zulke gevallen alleen de langzame regeneratie, die door geen middel kan worden versneld, genezing kan brengen. Werden de oude gevallen gecompliceerd door acute of subacute aanvallen, dan bleken deze door Katjang idjoe gestuit te kunnen worden.

Later heeft Hulshoff Pol, tezamen met Kiewiet de Jonge, zijn onderzoek herhaald, met dezelfde resultaten. Ook bleek hierbij een decoct, uit de boontjes bereid, bij beri-beri curatief te werken.

In den laatsten tijd zijn de onderzoekingen van Hulshoff-Pol erop gericht, te trachten uit dit decoct de werkzame stof te isoleeren.

Door deze nieuwe overeenkomst, die tusschen beri-beri en polyneuritis gallinarum bleek te bestaan, kwam het onderzoek van deze laatste hoe langer hoe meer op den voorgrond, en de chemische samenstelling der antineuritisch werkende stoffen was vooral het punt van onderzoek.

Schaumann vond, dat bij zeilschip-beri-beri de afscheiding van phosphorzuur in de urine belangrijk verminderd was. Bovendien bleek, dat die voedingsmiddelen, welke polyneuritis veroorzaken, zooals gepelde

rijst, arm zijn aan phosphor, terwijl daarentegen die voedingsmiddelen, die een krachtige prophylactische of curatieve werking bezitten, gelijk rijstzemelen en Katjang idjoe, een hoog phosphorgehalte hebben. Dat de anorganische phosphor geen rol kon spelen, was reeds door GRIJNS uitgemaakt, immers de aschbestanddeelen uit zemelen konden de polyneuritis gallinarum niet tot genezing brengen en evenmin gelukte dit door bij het voedsel zooveel natrium-phosphaat te geven, als voorkwam in 8 gram Katjang idjoe. SCHAUMANN wijdde derhalve zijn aandacht aan het organisch gebonden phosphorzuur, in het bijzonder aan de nucleïnen, die volgens hem de stoffen zouden zijn, waar het op aankwam. In de nucleoproteïden, verbindingen van nucleïnen met eiwit, komt het phosphorzuur voor in den vorm van metaphosphorzuur, dat met eiwit onoplosbare verbindingen vormt. Door verschillende invloeden worden de nucleoproteïden ontleed in eiwit en nucleïnen, welke ontleding zich nog verder voortzet, zoodat de nucleïnen in hun bestanddeelen, eiwit en nucleïnezuur, uiteenvallen. Het phosphorzuur, dat in het nucleïnezuur nog in meta-vorm aanwezig is, komt nu door hooge temperatuur, of door lang bewaren vrij, en gaat over in ortho-vorm, waardoor een verbinding ontstaat, die, ook bij aanwezigheid van eiwitten, in water oplost. Door de bereidingswijze van tal van voedingsmiddelen gaat dus een groot gedeelte van het phosphorzuur verloren, en SCHAUMANN schreef aan dit verlies van phosphor de insufficientie van verschillende voedingsmiddelen toe.

Allereerst kon hij aantoonen, dat bij het pellen van de rijst, met het zilvervliesje niet alleen eiwit, zouten en vet, zooals EIJKMAN opgemerkt had, maar vooral ook phosphorzuur verloren ging. Het phosphorgehalte van

ongepelde rijst is gemiddeld ongeveer 0.5 %, terwijl dat van gepelde rijst slechts gemiddeld ongeveer 0.2 % bedraagt, zoodat het phosphorgehalte van een bepaalde rijstsoort vrij nauwkeurig de mate van pellen aangeeft, daar het phosphorgehalte, met het voortzetten van het pellen, lager wordt, waarop vooral door FRASER en STANTON gewezen is.

Daar door het steriliseeren, en tevens door lang bewaren, ook nog de bovengenoemde omzetting van metaphosphorzuur in orthophosphorzuur plaats vindt, zooals SCHAUMANN kon aantoonen, vond hij hierin tevens een verklaring voor de zeilschip-beri-beri. Het bleek ook, dat lang bewaarde Katjang idjoe zijn curatieve werking tegen polyneuritis gallinarum verloren had. Nog onlangs is door SCHÜFFNER en KUENEN er op gewezen, dat niet alleen het pellen, maar ook nog het lang bewaren, het te lang stoomen, of het gebruik van te veel water, bij de bereiding voor de consumptie, de rijst tot een insufficient voedingsmiddel kan maken.

Toen SCHAUMANN naar andere voedingsmiddelen omzag, die een hoog gehalte aan nucleoproteïden hadden, vond hij, dat deze, overeenkomstig zijn verwachting, sterk prophylactisch en curatief werkten tegen experimenteele voedingspolyneuritis; ik noem slechts gist en stiertestikels. COOPER vond, dat hartspier, die een hooger gehalte aan nucleoproteïden bezit, dan ander spiervleesch, ook sterkere, protectieve werking tegen polyneuritis vertoont.

Al deze feiten waren in overeenstemming met SCHAUMANN'S phosphorhonger-theorie, en deze vond dan ook bij velen gereeden ingang. BRÉAUDAT wijzigde zijn opvatting, volgens welke boterzuur-propionzure gisting in den darm de oorzaak der polyneuritis zou zijn, in zoo-

verre, dat nu van deze gisting secundair een verarming van het lichaam aan nucleoproteïden het gevolg zou zijn, en dit zou dan weer aanleiding geven tot polyneuritis. Evenwel kwamen al spoedig dingen aan het licht, die lijnrecht met SCHAUMANN's voorstelling in tegenspraak waren. Hij zelf ondervond, dat nucleïne, uit gist bereid, slechts een beperkte en voorbijgaande curatieve werking bezat. GRIJNS vond, dat nucleïnen uit Katjang idjoe onwerkzaam waren en EIJKMAN constateerde hetzelfde voor nucleïne uit rijstzemelen en voor nucleïne uit gist, zooals dit in den handel voorkomt.

Bovendien had EIJKMAN reeds vroeger gevonden, dat phytine uit rijstzemelen, dat rijk is aan phosphor, en waaraan HANS ARON groote beteekenis in zake polyneuritis toekende, niet in staat was de ziekte te genezen, doch dat een rijstzemelen-extract, nadat het van phytine bevrijd was, even werkzaam gebleven was als te voren. Deze waarneming werd door GRIJNS en door FRASER en STANTON bevestigd. Ook FUJITANI zag geen prophylactische werking van phytine.

Reeds het feit, dat een alkoholisch extract uit rijstzemelen de polyneuritis kon genezen, was in tegenspraak met SCHAUMANN's theorie, daar noch nucleoproteïden, noch nucleïnen, noch nucleïnezuur in sterken alcohol oplosbaar zijn. Een sterk argument tegen de hypothese van SCHAUMANN, voerde EIJKMAN aan, toen het hem gelukte, met een rijstzemelen-extract, waaruit nagenoeg alle phosphor verwijderd was, kippen, die aan polyneuritis leden, snel te genezen. Ook GRIJNS vond, dat een extract van Katjang idjoe, nadat de nucleïnen eruit verwijderd waren, daarmee zijn werkzaamheid niet had verloren, en CHAMBERLAIN en VEDDER verkregen uit rijstzemelen een werkzaam extract, waarvan het phosphor-

gehalte slechts een duizendste gedeelte bedroeg van dat van rijstzemelen.

COOPER en FUNK konden uit een waterig-alkoholisch extract van rijstzemelen het werkzame bestanddeel neerslaan door phosphorwolfraamzuur en vonden, dat het een stikstofhoudend lichaam was, dat geen phosphor bevatte. FUNK slaagde er ten slotte in, uit het praecipitaat, dat met phosphorwolfraamzuur verkregen was, na ontleding met barytwater en praecipitatie met zilvernitraat, een kristallijne stof af te scheiden, die, in doses van van enkele milligrammen, duiven snel van hun polyneuritis genas. Volgens FUNK is deze werkzame stof een organische base, behoorende tot de pyrimidine-groep, en hij vond voor de chemische samenstelling de formule C_{17} H_{19} O_7 N_2. FUNK meende in deze base de stof gevonden te hebben, welke in voedingsmiddelen, die polyneuritis veroorzaken, ontbreekt, en gaf haar den naam van »v i t a m i n e«.

Ook uit andere curatief werkende natuurproducten, zoo bv. uit gist, gelukte het hem een dergelijke stof in zuiveren toestand te verkrijgen. FUNK's waarnemingen werden van verschillende zijde niet bevestigd gevonden; het schijnt, dat de groote gevoeligheid van het vitamine voor alkali, met name voor barytwater en voor basisch loodacetaat de oorzaak was, dat het bij de pogingen om het zuiver te verkrijgen meestal verloren ging.

EDIE, EVANS, MOORE, SIMPSON en WEBSTER intusschen verkregen door een methode analoog aan die van FUNK uit gist een organische base, die zij »t o r u l i n e« noemden, welke evenzeer in zeer kleine doses curatief werkte bij duiven.

SUZUKI, SHIMAMURA en ODAKE konden uit een alkolisch rijstzemelen-extract met tannine een praecipitaat ver-

krijgen, dat na ontleding met baryt en praecipitatie met pikrinezuur, een pikraat leverde van een base, die zij den naam van »Oryzanine« gaven. Dit Oryzanine bleek protectieve werking tegen polyneuritis te bezitten.

COOPER kreeg door praecipitatie met aethylaether uit een alkoholisch extract van paardevleesch en uit verschillende dierlijke organen een kristallijne stof, die de verlammingen, waaraan duiven, na voeding met gepelde rijst leden, binnen 24 uur deed verdwijnen.

SCHAUMANN isoleerde uit stiertestikels, naar een methode, welke ongeveer met die van FUNK overeenkwam, eveneens een sterk antineuritisch werkende stof.

Was eenerzijds de ontdekking van FUNK een sterk argument tegen SCHAUMANN's phosphorhonger-theorie, aan den anderen kant werd de deficientie-hypothese er niet weinig door versterkt.

FUNK zelf beschouwde het vitamine als een bestanddeel van een nucleïnezuur, waardoor SCHAUMANN in zijn opvatting bleef volharden. Nu ook de nucleïnen gebleken zijn geen duidelijke curatieve eigenschappen te bezitten, heeft SCHAUMANN zijn toevlucht genomen tot »zekere nog onbekende organische phosphorverbindingen.«

Vele onderzoekers zochten het na FUNK in het door dezen ontdekte vitamine, en de deficientie-hypothese vond nu onder den naam van vitaminen-theorie ruimer ingang. FUNK vond in citroensap, dat tegen menschelijk scorbuut genezend werkt, een stof, die met vitamine uit rijstzemelen in chemische eigenschappen overeenstemde.

Uit de proeven van OSBORNE en MENDEL bleek, dat ratten, die gevoed werden met eiwitten, die, wat hun hoeveelheid aminozuren en de hoedanigheid van deze aangaat, compleet genoemd konden worden (caseïne),

in stikstofevenwicht bleven, doch, dat jonge ratten bij dezelfde voeding niet gedijden. Werd bij zulk voedsel melk gegeven, waaruit alle eiwit verwijderd was, dan vertoonden de dieren normalen groei. FUNK schrijft ook dit toe aan een vitamine en het gelukte hem een dergelijke stof uit de melk te isoleeren.

Op zijne experimenten grondde FUNK een classificatie van deficientie-ziekten, door hem »a v i t a m i n o s e n« genoemd, waaronder behalve beri-beri en scorbuut, ook pellagra, rachitis en morbus Barlowi gerangschikt worden.

Door de verarming van het lichaam aan vitaminen zouden deze ziekten uitbreken. Experimenteel kon FUNK een feit constateeren, dat sterk ten gunste van deze theorie pleit. Toen hij om na te gaan, of er bij de experimenteele polyneuritis een toxine in het spel was, bij zieke duiven een alcoholisch extract inspoot van een duif, die aan de ziekte gestorven was, bleek daarbij van een toxinewerking niets, integendeel trad er verbetering op. Door extracten, gemaakt van het lichaam van gezonde duiven verkreeg hij een sterkere genezende werking, en FUNK besloot daaruit, dat het lichaam van zieke duiven zijn vitaminenvoorraad weliswaar niet geheel verloren had, doch dat deze belangrijk verminderd was, vergeleken bij dien van normale duiven.

VEDDER en WILLIAMS bevestigden, na een aanvankelijke mislukking, FUNK's mededeelingen aangaande het vitamine, en zagen bij droge beri-beri door FUNK's base een gunstigen invloed op de paralysen. Daarentegen had het vitamine geen effect op natte vormen van beri-beri, die wel verbeterden door een alkoholisch extract van rijstzemelen, dat aan geen verdere chemische bewerking was onderworpen. Daarbij komt, dat een zoodanig extract weliswaar kippen, die aan polyneuritis lijden, in het leven houdt,

doch, zelfs in enorme doses, geen prompte genezing van de verlammingen teweeg brengt, wat integendeel wel bereikt wordt, wanneer het extract met 5 % H_2SO_4 wordt hydrolyseerd en gegeven wordt in doses klein genoeg om de giftige choline-werking, die het door de hydrolyse verkrijgt, te ontgaan. Uit een en ander besluiten zij, dat in de rijstzemelen behalve FUNK's vitamine, dat de paralytische symptomen bij kippen-polyneuritis en bij droge beriberi doet verdwijnen, nog een andere werkzame stof aanwezig moet zijn, die op natte beri-beri een gunstig effect heeft. Dat droge beri-beri zoo vaak voorkomt, gecombineerd met natte, schrijven zij daaraan toe, dat beide vitaminen, die in de zemelen aanwezig zijn, in den gepelden korrel ontbreken, zoodat door de eenzijdige voeding met gepelde rijst een dubbel gebrek ontstaat. Of de ziekte zich nu zal voordoen in den drogen of den natten vorm hangt volgens hen af, behalve van het relatief gebrek aan 't een of 't ander vitamine, ook van de gevoeligheid van den patient voor 't eene of wel voor 't andere gebrek. Ook scorbuut en epidemic dropsy, welke laatste VEDDER als een vorm van beri-beri opvat, verklaart hij door gebrek aan het passende vitamine.

FUNK gaf in latere publicaties achtereenvolgens verschillende formules aan voor zijn vitamine, dat hij ten slotte meende te moeten identificeeren met nicotinezuur, waarvan de curatieve werking intusschen uiterst gering is. In 1914 schrijft hij: »All trace of the curative substance has disappeared and a fraction, which originally had shown very marked curative properties, now consisted of nothing other, than nicotinic acid, which possesses very slight action«.

Met de bevindingen van FUNK en van VEDDER en WILLIAMS, dat alkali de werkzame stof in rijstzemelen

enz. ontleedt, is in strijd de waarneming van EIJKMAN, die, toen hij een rijstzemelenextract van phosphor zooveel mogelijk wilde bevrijden, dit, na behandeling met calcium- en magnesiumcarbonaat, sterk alkalisch maakte met ammoniak en een nacht over liet staan, waardoor tripelphosphaat gevormd werd. Hij verkreeg daarbij een nagenoeg phosphorvrij filtraat, dat ondanks de sterke alkalische reactie, waaraan het had blootgestaan, nog zeer werkzaam was tegen polyneuritis gallinarum. Ook HULSHOFF POL, die zijn decoct uit katjang idjoe zuiverde door praecipitatie met basisch lood-acetaat, zag daarbij geen vermindering in werkzaamheid.

Het uitgedampte chemisch gezuiverde decoct, waarvan ik de sterke werkzaamheid herhaaldelijk zelf heb kunnen aanschouwen, blijft, ook nadat alle azijnzuur er uit verdwenen is, zuur reageeren, en Dr. HULSHOFF POLL schrijft dan ook aan het werkzame bestanddeel zuureigenschappen toe. Merkwaardigerwijze verliest, volgens een mondelinge mededeeling van Dr. HULSHOFF POL, het uitgedampte gezuiverde decoct zijn werkzaamheid, wanneer het alkalisch gemaakt wordt.

TOYAMA, M. SUZUKI en D. TSUZUKI schrijven de antineuritische werking van rijstzemelen evenzeer aan een zuur toe, dat noch phosphor, noch ijzer zou bevatten, en dat TOYAMA »Silberhautsäure« genoemd heeft.

Ook dient niet uit het oog verloren te worden, dat FUNK's resultaten die bij experimenten op duiven verkregen werden, maar niet zonder meer voor andere dieren, laat staan voor den mensch van kracht zijn. EIJKMAN heeft tegen zulk generaliseeren zijn waarschuwende stem doen hooren. VAN HOOGENHUIJZE kreeg n.l. door behandeling met geconcentreerd oxaalzuur uit rijstzemelenextract een kristallijne stof, die in hoofdzaak

uit kaliumzouten bestond, en die in dagelijksche doses van 20—40 mgr. bij duiven curatief werkte, doch bij kippen, zelfs bij giften tot 500 mgr., geen effect vertoonde. Met een mengsel van chloorkalium en chloornatrium, in verhouding van 3 : 1, werd een paar malen bij duiven curatieve werking gezien, terwijl die stoffen bij hoenders volkomen onwerkzaam waren.

Zoo kwam langzamerhand de vitamine-theorie in discrediet, al heeft daardoor de deficientie-hypothese niet in het minst geleden.

In den allerlaatsten tijd is nog van andere zijde verzet aangeteekend tegen de leer der vitaminen. Met name doet dit RÖHMANN, op grond van proeven met een voedingsrégime, dat alleen bestond uit eiwit, koolhydraten, vetten en zouten, en waarin, volgens hem, de aanwezigheid van vitaminen met zekerheid uitgesloten kon worden. Daarbij gelukte het dieren, o.a. ook duiven, langen tijd in het leven te houden, zonder dat zich verschijnselen van polyneuritis voordeden, zoodat hij tot de conclusie komt, dat vitaminen voor het behoud der gezondheid onnoodig zijn. Wel kent hij groote beteekenis toe aan de zemelen, niet enkel in het brood, maar ook bij rijstvoeding, evenwel grondt hij den invloed der zemelen, niet op de aanwezigheid van FUNK's »vitaminen« of van HOFMEISTER's »accessorische voedingsstoffen«, doch stelt zich voor, dat de eiwitten in het endosperm der cerealiën, incomplete eiwitstoffen zijn, waaraan bepaalde onmisbare atoomgroepen ontbreken. Met name zouden lysine, arginine en tryptophaan in te geringe hoeveelheid aanwezig zijn en deze atoomgroepen zouden juist in het pericarpium en de aleuronlaag in rijke mate gevonden worden. Bij het ontkiemen, zoo redeneert RÖHMANN, vormt het embryo nieuw protoplasma, dus compleet

eiwit; de hiervoor vereischte atoomgroepen, die in het eiwit van het endosperm ontbreken, kunnen slechts afkomstig zijn uit de zemelen. Dat inderdaad bij het ontkiemen de protectieve stoffen in het algemeen een rol spelen, blijkt wel uit de waarneming van GRIJNS, die vond, dat ontkiemde katjang idjoe zijn werkzaamheid tegen polyneuritis gallinarum verloren had. Daarentegen zagen HOLST, FRÖLICH en FÜRST, dat haver en gerst, die in drogen toestand bij caviae tot scorbuut leidden, dit na het ontkiemen niet deden. Evenwel was drogen bij 37° C. reeds voldoende om deze gekiemde graansoorten hare werking tegen scorbuut te doen verliezen. Al zijn hier blijkbaar zeer verschillende stoffen in het spel, toch is het duidelijk, dat deze bij het ontkiemen aan ingrijpende veranderingen blootstaan.

RÖHMANN wijst er ook op, dat de methode, die FUNK gebruikte, om zijn vitamine te isoleeren, dezelfde was, die door KOSSEL en KUTSCHER werd aangewend, om uit de hydrolytische splitsingsproducten van eiwit arginine en lysine af te zonderen. Verder is volgens RÖHMANN door proeven van F. GOWLAND, HOPKINS, en HENRIQUES maar bijzonder van OSBORNE en MENDEL gebleken, dat een voeding, die enkel gliadinen als eiwit bevat, niet voldoende is, om jonge ratten normaal te doen groeien, doch, dat dit wel gelukt, wanneer men bij deze voeding lysine en tryptophaan geeft, of een bepaalde hoeveelheid eiwitstoffen, die deze groepen bevatten. OSBORNE en MENDEL kwamen tot de conclusie, dat wanneer, wat de calorieënwaarde aangaat, voldoende vet of koolhydraat bij het voedsel gegeven wordt, slechts twee voorwaarden behoeven vervuld te worden, namelijk, dat er verstrekt worde: 1° een eiwit, in chemischen zin compleet, en 2° een mengsel van zouten, dat aan physiologische eischen voldoet.

OSBORNE en MENDEL gaven bij hun proeven een zoutmengsel van dezelfde samenstelling, als voorkomt in melk. Dat zouten bij de beri-beri en bij de polyneuritis gallinarum, geen overwegenden invloed hebben, werd boven reeds gememoreerd. Behalve uit proeven van EIJKMAN en GRIJNS, bleek dit nog uit experimenten van CHAMBERLAIN, BLOOMBERGH en KILBOURNE, die kalium en phosphor uitsloten, en van CHAMBERLAIN en VEDDER, die geen genezende werking zagen van kalium-phosphaat, -citraat en -carbonaat, noch van magnesium-phosphaat.

GRIJNS noch VEDDER verkregen eenig effect met RÖHMANN's gecompenseerd zoutmengsel, dat ook door OSBORNE en MENDEL in hun proeven gebruikt werd.

GIBSON vergeleek het zoutgehalte van de gepelde rijst met het zoutmengsel door OSBORNE en MENDEL als physiologisch aangegeven, en constateerde, dat vooral calcium in te geringe hoeveelheid aanwezig was. Het magnesiumgehalte daarentegen was hooger; te gering was ook het gehalte aan kalium-, natrium-, en aan chloorionen.

Hij voedde nu kippen met gepelde rijst, en gaf daarbij calcium-lactaat en calciumchloride. Niettegenstaande bij de kippen, die Ca-lactaat kregen, het lichaamsgewicht toenam, brak toch, weliswaar iets later dan gewoonlijk, polyneuritis uit.

Wat de eiwitten van de gepelde rijst aangaat, is GIBSON van meening, dat deze compleet zijn. Het voornaamste eiwit is in de rijst, volgens KAJIURA, oryzenine, een gluteline of phytocaseïne, dat, zooals GIBSON vermeldt, een positieve HOPKINS-COLE-reactie geeft, wat de aanwezigheid van tryptophaan zou bewijzen.

Dit laatste is volgens ABDERHALDEN, en WILLCOCK en HOPKINS onmisbaar voor de normale stofwisseling. De

symptomen, die bij voeding met een mengsel van amino-zuren, waarin tryptophaan ontbreekt, optreden, zijn in de eerste plaats stoornis van het stikstofevenwicht, en vermindering van het lichaamsgewicht. Over polyneuritis-symptomen wordt niets vermeld. Boven werd er reeds op gewezen, dat polyneuritis gallinarum vaak optreedt, zonder dat er van ondervoeding in de beteekenis, die daaraan in het spraakgebruik gehecht wordt, sprake is. Nog sterker is dit bij beri-beri het geval.

Lysine, dat door RÖHMANN genoemd wordt onder de aminozuren, waarvan het gemis zou leiden tot polyneuritis, kan volgens ABDERHALDEN zonder schade ontbeerd worden, terwijl, volgens denzelfden onderzoeker, arginine vervangen kan worden door ornithine.

De proeven van OSBORNE en MENDEL met gliadinen bij ratten kunnen niet vergeleken worden met rijstvoedingsproeven bij kippen. Rijst bevat volgens KAJIURA slechts ± 0,013% gliadinen; weliswaar bevatten de zemelen volgens FRASER en STANTON meer daarvan, doch zij vormen met de phyto-albuminen en phyto-globulinen het kleinste gedeelte van het eiwit in de gepelde rijst, waarvan 70 % bestaat uit gluteline. HOPKINS toonde aan, dat jonge ratten weliswaar groei vertoonen bij voeding uitsluitend met caseïne, koolhydraat, vet en zouten, doch tevens, dat dit veel economischer geschiedt, wanneer bij deze voeding versche melk verstrekt wordt.

Mijns inziens heeft RÖHMANN dan ook niet het recht, zoolang niet is aangetoond, dat de door hem genoemde aminozuren in de insufficiente voedingsmiddelen ontbreken, of in te geringe hoeveelheid aanwezig zijn, en daarentegen in de curatief en protectief werkende stoffen in ruime hoeveelheid gevonden worden, de polyneuritis gallinarum en de beri-beri, om van de andere ziekten, die hij op de-

zelfde wijze verklaren wil, zooals pellagra, rachitis, en morbus Barlowi niet te spreken, toe te schrijven aan een insufficientie in den door hem bedoelden zin. Door zijn onderzoek mag deze theorie allerminst als bewezen beschouwd worden; curatieve proeven met lysine, arginine en tryptophaan zouden daarvoor in de eerste plaats noodig zijn. Voorloopig is er geen reden, om de door ABDERHALDEN en LAMPÉ gestelde vraag: »Gibt es lebenswichtige, bisher unbekannte Nahrungsstoffe?«, ontkennend te beantwoorden, en de vitaminen, in dezen meer algemeenen zin opgevat, maken nog steeds terecht aanspraak op ieders aandacht.

De verklaring van de aetiologie der beri-beri stond steeds in het teeken des tijds en zoo is het begrijpelijk, dat in den laatsten tijd stemmen opgegaan zijn, om de beriberi toe te schrijven aan een stoornis in de inwendige secretie. FUNK en DOUGLAS deelen mede, dat zij bij duiven, die aan polyneuritis geleden hadden, een belangrijke vermindering in grootte van de klieren met inwendige secretie (thymus, hypophyse, thyreoïdea, bijnieren, ovaria, testikels, nieren, lever, pancreas en milt) konden constateeren. Ook MC. CARRISON schijnt in deze richting onderzoekingen gedaan te hebben. VEDDER zag bij kippen geen genezende werking van thyreoïd-tabletten, noch van joodkali of syrupus jodeti ferrosi.

In hoofdzaak zijn het op het oogenblik twee theorieën, die om den voorrang strijden, en wel de deficientie-hypothese en de infectie-theorie. Al staat de laatste, van het standpunt der microbiologie bezien, voorloopig nog zeer zwak, er zijn niettemin feiten bekend, die eer tengunste van de infectie-theorie, dan van de deficientie-hypothese pleiten.

Het opkomen of het verdwijnen van beri-beri zonder verandering in de voeding, het aan bepaalde plaatsen gebonden voorkomen ervan, en bovendien de sterke wisseling in frequentie met de jaargetijden, zijn dingen, die te denken geven. Weliswaar toonden BRADDON en VEDDER aan, dat een aantal van dergelijke waarnemingen, in de litteratuur bekend, in verband gebracht konden worden met voeding met gepelde rijst, (de uiteenzetting van het pro en contra zou mij te ver voeren) doch dit neemt niet weg, dat daarnaast gevallen overblijven, waarvoor van het standpunt der deficientiehypothese, bij mijn weten, nog geen verklaring gegeven kon worden. O.a. heb ik hier op het oog de waarneming van TAMSON in het hospitaal te Pontianak. Een beri-beripatiënt, die, tot herstel van gezondheid, van Batavia naar het beri-beri vrije Pontianak gezonden was, had tijdens de reis een pneumonie opgedaan, waaraan hij, onder haemoptoë, drie dagen na aankomst bezweek. Eenigen tijd later kregen twee in het hospitaal verpleegde Inlandsche patiënten, die op aangrenzende kribben lagen, acute aanvallen van beri-beri, en ook de Europeesche ziekenoppasser, vertoonde symptomen van de ziekte.

TAMSON schreef dit toe aan infectie, resp. door het bloed en door de kleeren van den beri-berilijder. Een verband met de voeding is in dit geval moeilijk aan te nemen, en zoo zijn er meer. EIJKMAN schreef dan ook nog in 1913: »Zij, die beweren, dat in de epidemiologie geen andere factoren, dan de voeding een overwegende rol spelen, bezien naar mij voorkomt, de zaak van een te eenzijdig standpunt.« En iets verder: »Bij de beri-beri is het bestaan van aan plaats en tijd gebonden dispositie, in den zin van PETTENKOFER, niet te miskennen.

Van zuiver epidemiologisch standpunt gezien, moet m. i. worden toegegeven, dat hier de infectie-theorie het best met de feiten strookt.«

Geen wonder dan ook, dat nog vele onderzoekers de infectie-theorie voorstaan, en den invloed der voeding, die zeer zeker niet te miskennen is, van geen andere beteekenis achten, dan dat zij, wanneer zij insufficient is, de dispositie tot infectie verhoogt.

Het verschil van meening, dat omtrent de aetiologie nog steeds heerscht, was voor enkele onderzoekers, met name DÜRCK, GLOGNER, en LUCE, aanleiding, om de beri-beri op te vatten, niet als zelfstandige ziekte, maar als een complex van symptomen, dat het gevolg kon zijn van verschillende oorzaken, nu eens deze, dan weer een geheel andere. Het komt mij voor, dat, sedert PEKELHARING en WINKLER in overeenstemming met SCHEUBE aantoonden, dat de beri-beri klinisch zeer goed gedefiniëerd kan worden, en in de zenuwdegeneratie een eigen pathologisch-anatomisch substraat bezit, wat, mede door de onderzoekingen van DÜRCK en RODENWALDT, boven allen twijfel verheven is, een dergelijke poging tot bemiddeling naar struisvogelpolitiek zweemt.

Al past ons voorloopig, wat de eigenlijke oorzaak der beri-beri aangaat, een volmondig: »Nescimus«, dat kan geen reden zijn om bij de pakken te gaan neerzitten; stof tot onderzoek is er nog te over.

HOOFDSTUK II.

Genezingsproeven bij Polyneuritis gallinarum.

Bij de onderzoekingen naar de antineuritische werking van een bepaald voedingsmiddel kan men in het algemeen volgens twee methoden te werk gaan, en wel volgens de protectieve, of volgens de curatieve. Bij de eerste wordt het te onderzoeken middel dagelijks verstrekt bij een voeding, welke, zonder meer, met zekerheid binnen een bepaalden tijd polyneuritis tengevolge heeft. Breekt bij zulk een voedingswijze de ziekte in een tijd, binnen welken men zulks mocht verwachten, niet uit, dan kan men daaruit met betrekking tot de protectieve werking van de bijvoeding bepaalde conclusies maken. In den laatsten tijd volgen de meeste onderzoekers, wegens de vele groote bezwaren, welke aan deze methode verbonden zijn, den meer veiligen weg van het curatieve experiment, waarbij de proefdieren door een insufficiente voeding eerst ziek worden gemaakt; daarna tracht men door het een of ander middel, dat men wil onderzoeken, de ziekte te genezen. Vele onderzoekers experimenteeren uitsluitend met duiven, waarschijnlijk omdat deze dieren sneller ziek worden, dan kippen en goedkooper zijn. Reeds in het eerste hoofdstuk zette ik uiteen, dat de resultaten bij deze wijze van onderzoek verkregen aan belangrijke bedenkingen onderhevig zijn; bij proeven op kippen staat men minder aan wisselvalligheden bloot, en ik verrichtte mijn onderzoekingen naar de antineuritische werking van enkele producten dan ook uitsluitend op

deze dieren. Een enkele maal, toen bij een der proeven over infectie op duiven, welke in het derde hoofdstuk vermeld worden, een contrôle-dier, dat met gesteriliseerde gepelde rijst gevoed was, polyneuritisverschijnselen vertoonde, werd daarvan gebruik gemaakt voor een curatief experiment. Bij de overige dienden slechts kippen, die daartoe door uitsluitende voeding met rauwe geheel gepelde rijst ziek werden gemaakt. De dieren werden van elders betrokken, bleven voor het begin der proef eenige dagen bij gemengde voeding onder observatie, en kwamen dan in aparte hokken, die alleen een bakje met water bevatten. Voor het begin der rijstvoeding werd een hongerdag ingeschakeld, zoodat bij het begin der proef, waarbij de kippen gewogen werden, de krop geheel leeg was. Dan werd een bakje met gepelde rijst in het hok geplaatst, en de dieren pikten hiervan de eerste dagen zoo gretig, dat meestal diarrhee, waarbij groote massa's geelwitte faeces geloosd werden, het gevolg was. Spoedig echter namen zij spontaan nagenoeg niets meer op. Zij werden dan verder kunstmatig gevoed met droge rijst, die in zulke hoeveelheden gegeven werd, dat de krop voldoende gevuld was (ongeveer 50 gram p. d.). In den beginne is deze na 24 uur meestal geheel leeg; tegen den tijd, dat de polyneuritis uitbreekt, wat, bij deze voedingswijze, meestal tusschen de 20 en de 30 dagen geschiedt, blijft een gedeelte van de rijst in den krop achter, wat het eerste teeken is, dat de ziekte spoedig verwacht kan worden. Het stoppen werd dan naar omstandigheden verminderd. Het eerste verschijnsel van de polyneuritis, dat nu na enkele dagen volgt, is een lichte ataxie bij het loopen; het dier loopt nog zeer vlot, doch glijdt daarbij, vooral bij een verandering van richting, een enkele maal zijwaarts uit. Spoedig neemt

deze ataxie toe, en de gang wordt min of meer spastisch. Het dier is moeilijk tot loopen te bewegen, en maakt, daartoe gedwongen, met moeite enkele atactische stappen. De verlammingen, die nu duidelijk zijn, nemen snel toe en na korten tijd, variëerende van enkele uren tot enkele dagen, zijn zij zoover voortgeschreden, dat het dier zich niet meer overeind kan houden, doch doorgezakt zit op de loopen, in een zeer typische houding. De teenen zijn dan meestal gebald, de vleugels hangen slap, en vaak hangt, als teeken van verlamming der nekspieren, de kop iets voorover en op zij. Wordt nu niet het een of ander werkzaam therapeuticum toegevoerd, dan gaat het dier snel achteruit; de verlammingen nemen steeds toe, zoodat deze houding niet langer bewaard kan worden, en de kip zich uit zijligging niet meer kan oprichten. Bovendien vindt men nu vaak prikkelingsverschijnselen in den vorm van klonische nekkrampen, waarbij draaibewegingen van den kop niet zeldzaam zijn. De opisthotonus, die bij duiven zoo typisch en daarbij hoogstwaarschijnlijk inderdaad van tonischen aard is, is bij kippen, waar dit verschijnsel een enkele maal gezien wordt, eer een teeken van verlamming der halsspieren dan van kramp van de nekspieren, daar ook na den dood deze houding bewaard blijft, en berust misschien alleen op de elasticiteit van het ligamentum nuchae. De ademhaling wordt diep en langzaam en, onder steeds toenemend coma, volgt nu meestal spoedig de dood.

Bij curatieve proeven is het van belang, het juiste moment van ingrijpen te kiezen, om betrouwbare conclusies te kunnen trekken. Het eerste stadium, waarbij alleen bij het loopen, dat nog vlot geschiedt, een lichte ataxie opvalt, duurt soms kort, doch ook kunnen er verscheidene dagen verloopen, eer de verschijnselen toenemen. Had

men in zulk een geval bij de eerste waarneming van de lichte parese terstond een middel toegepast, dan kan uit het lang uitblijven van verdere symptomen geenszins de conclusie getrokken worden, dat het aangewende middel een gunstig effect heeft gehad, aangezien dit ook zonder therapie niet zelden voorkomt. Bovendien is bij zulk vroegtijdig ingrijpen een verbetering van den toestand moeilijker te constateeren, dan wanneer men afwacht, tot zich verdere symptomen ontwikkeld hebben.

Is eenmaal de ziekte zoover voortgeschreden, dat de kip zich niet overeind kan houden, doch in de typische houding op de loopen doorgezakt zit, dan kan men veilig aannemen, dat, zonder werkzame therapie, de verschijnselen snel toenemen en het dier reeds binnen een of twee dagen in zijligging zal gevonden worden. Zelfs in dit stadium is genezing niet uitgesloten; bij snel ingrijpen, liefst door parenterale toediening van een krachtig anti-neuritisch werkend middel, kan het dier nog gered worden. Laat men dit na, dan kan men zich meestal binnen 24 uur gereed maken voor de obductie, waarbij behalve hydropericard en algemeene veneuze stuwing, duidelijke degeneratie in tal van zenuwen (ik onderzocht meestal slechts den n. ischiadicus) gevonden wordt; in het andere geval is het dier spoedig weer lustig, en begint al gauw met pogingen, om zich weer op te richten, welke doorgaans in verrassend korten tijd gelukken. Het geheel verdwijnen van de verlammingen intusschen vordert, wanneer een zoo vergevorderd stadium reeds bereikt was, meestal geruimen tijd.

Bij mijn proeven wachtte ik met de toediening van de te onderzoeken middelen, totdat de kippen duidelijk ziek waren, en ik de overtuiging had, dat de ziekte progressief was. Liefst werd daarom het begin van het

tweede stadium gekozen als moment van ingrijpen. Was het toegepaste middel werkzaam, dan bleven de verschijnselen op dezelfde hoogte, en gingen dan spoedig terug. Ook gebeurde het, dat de toestand in het begin in zijn achteruitgang volhardde, doch bij voortzetting van de therapie volgde dan snel verbetering. Bleef deze uit, dan werd het toegepaste middel als onwerkzaam genoteerd, en bij een volgende proef reeds bij het eerste begin van ziekte toegediend ter nadere contrôle. Het afwachten van het boven gedefiniëerde moment vereischt een geregelde observatie, daar de ziekte, wanneer zij eenmaal progressief is, soms zoo snel toeneemt, dat uitstel van therapie op het gunstige oogenblik noodlottige gevolgen zou hebben. Evenwel is men hierdoor zekerder van zijn zaak, daar een werkzaam middel op dat tijdstip spoedig verbetering brengt, die dan zeer duidelijk is. Bleef ondanks vroegtijdig begin en voldoende voortzetting der therapie de toestand steeds achteruitgaan, zoodat het reeds duidelijk was, dat het toegepaste middel geen gunstige uitwerking had, dan werd er naar gestreefd, ter bevestiging van het resultaat, door een middel, waarvan de krachtige antineuritische werking reeds gebleken was, toch nog genezing te verkrijgen, wat vaak, bij subcutane of intramusculaire injectie, ondanks het vergevorderde stadium, dat de ziekte dan meestal bereikt had, werkelijk gelukte, zoodat, door het sterke contrast, zulke proeven zeer sprekend waren.

Aan protectieve proeven, die door andere onderzoekers vaak gedaan worden, waarbij men van het begin af tegelijk met de gepelde rijst het een of ander te onderzoeken middel dagelijks geeft en dan uit het al of niet wegblijven van polyneuritis-symptomen binnen zekeren tijd, tot de werkzaamheid of onwerkzaamheid van het toe-

gepaste middel besluit, zijn verscheidene bezwaren verbonden. Zulke proeven worden meestal slechts een bepaalden tijd voortgezet, zelden meer dan 60—90 dagen. Toch is het uitblijven van polyneuritis gedurende dezen tijd geen absoluut bewijs van antineuritische werking van het toegepaste middel. Bij zulke proeven waren er gevallen, waarbij zelfs na ongeveer een jaar tenslotte toch nog polyneuritis verscheen, en de duur van de proef speelt hier dus een zeer groote rol. Afgezien daarvan, dat zulke experimenten zeer veel tijd vereischen, waardoor de mogelijkheid van intercurrente ziekten tevens zeer veel grooter wordt, heeft men van het te onderzoeken middel belangrijke hoeveelheden noodig, om dagelijks een voldoende dosis te kunnen geven. Wel is deze dosis per dag, om de polyneuritis te voorkomen, over het algemeen kleiner, dan de hoeveelheid, die men noodig heeft, om de eenmaal uitgebroken ziekte te genezen, maar toch spaart men door de curatieve methode materiaal, wat, gezien de geringe hoeveelheden, die soms door omslachtige bewerkingen eerst verkregen kunnen worden, een groot voordeel is.

Men heeft wel uit een verlengden incubatietijd conclusies getrokken omtrent een gedeeltelijke protectieve werking van het een of ander middel. Evenwel zijn zulke conclusies aan ernstige bedenkingen onderhevig.

De tijd, die er verloopt tusschen het begin der insufficiënte voeding en het uitbreken der ziekte verschilt vaak belangrijk en vele factoren doen hier hun invloed gelden. Reeds bij dezelfde voeding onder dezelfde omstandigheden komen groote individueele verschillen voor, die nu eens onder den cache-misère der »idiosyncrasie« met een eerbiedig stilzwijgen worden vereerd, dan weer aan »rasverschillen« worden toegeschreven. Nog sterker

verschillen doen zich voor, wanneer de voedingswijze ook maar even verschilt, en daar wordt de moeilijkheid eerst recht groot. De incubatietijd in verband met de hoeveelheid voedsel, in casu gepelde rijst, die dagelijks opgenomen wordt, is niet met zekerheid te bepalen. Sommige onderzoekers (EIJKMAN, MAURER, BRADDON, COOPER, FUNK) vonden, dat bij kunstmatige voeding de incubatietijd korter was, dan wanneer men het aan de dieren zelf overliet, zooveel, of liever zoo weinig, te eten, als zij zelf wilden. HULSHOFF POL wees er op, dat, bij kunstmatige voeding met gepelde rijst, de incubatietijd bij hoenders aanmerkelijk verkort wordt, wanneer men grootere hoeveelheden rijst toedient.

BRADDON en COOPER vonden, dat een verhooging van het ration koolhydraat in het voedsel een sneller uitbreken van de ziekte bij duiven tengevolge had en FUNK toonde hetzelfde aan. Hij gaf aan zijn duiven dagelijks 12.5 gram van verschillende voedermengsels, die, wat hun samenstelling aangaat, telkens in slechts één opzicht verschilden.

Mengsel	Zouten	Caseine	Vet	Zetmeel	Suiker
a.	4 gr.	60 gr.	12 gr.	12 gr.	12 gr.
b.	4 »	12 »	60 »	12 »	12 »
c.	4 »	12 »	12 »	60 »	12 »
d.	4 »	12 »	12 »	12 »	60 »

Zoo had telkens een bepaald bestanddeel de overhand en het bleek nu, dat bij voeding met de mengsels c en d, waarin de koolhydraten in de meerderheid waren, de ziekte eerder uitbrak (resp. na gemiddeld 24 en 28 dagen), dan bij voeding met de mengsels a en b (resp. na gemiddeld 30 en 40 dagen).

BRADDON en COOPER constateerden ook, dat de dagelijksche dosis gist, die noodig was, om gedurende een bepaalden tijd, bij voeding met gepelde rijst, het uitbreken van polyneuritis bij duiven te voorkomen, grooter was, naarmate de hoeveelheid rijst, die dagelijks verstrekt werd, toenam. Zij, en ook FUNK, verklaren deze waarnemingen, door aan te nemen, dat de vitaminen, vooral bij de koolhydraat-stofwisseling een groote rol spelen, en dat de vitaminenvoorraad van het lichaam door verhooging van dit metabolisme sneller uitgeput wordt, waarvan het uitbreken der ziekte het gevolg zou zijn. GRIJNS verklaart het eerder optreden der polyneuritis bij geforceerde voeding met een insufficiënt middel, al worden daarmede ook nog antineuritische stoffen in geringe hoeveelheid toegevoerd, daardoor, dat de stofwisseling in het algemeen door overvoeding op een hooger niveau komt, en bij den geringen toevoer van vitaminen de voorraad daarvan in het lichaam eerder uitgeput zal zijn, dan wanneer het stofwisselingsproces op een lager peil gehouden wordt, en FUNK zegt op grond van het feit, dat hij bij duiven, die dagelijks slechts 0.5 gr. gepelde rijst kregen, geen polyneuritis verschijnselen, doch alleen symptomen van inanitie constateerde: „Dieser Versuch zeigt, dasz im Hunger bei Verlangsamung des Stoffwechsels keine, oder nur wenig von Vitaminen verbraucht werden." Op deze en soortgelijke proeven kom ik straks in verband met experimenten van EIJKMAN en VAN HOOGENHUYZE en met enkele door mijzelf genomen proeven uitvoeriger terug. Voor de boven aangehaalde opvatting van GRIJNS kan nog worden aangevoerd de waarneming van SCHAUMANN en van BRADDON en COOPER, dat gepelde rijst, die gedurende zekeren tijd met water was uitgewasschen, eerder polyneuritis tengevolge had dan

dezelfde rijst, die deze behandeling niet had ondergaan. HULSHOFF POL, die bij voeding met verzuurde rijst een verkorten incubatietijd waarnam, ontkent de waarde van SCHAUMANN'S experiment voor de deficientie-hypothese, daar volgens hem rijst, die drie dagen lang met water uitgewasschen wordt, in dien tijd eveneens verzuurt. Bij de proeven van BRADDON en COOPER werd de rijst slecht één- of tweemaal 24 uur uitgewasschen, en, waar hierbij op het wasschen de nadruk werd gelegd, kan men veilig aannemen, dat, zoo er al in dien korten tijd van zuur- of vergift-vorming sprake kon zijn, het eventueel gevormde schadelijk product met het waschwater verwijderd werd. In de proeven van HULSHOFF POL, waar het verzuren hoofdzaak was, werd de rijst pas uitgewasschen, nadat de verzuring gedurende vijf tot zes dagen had plaats gehad. Dat de verkorte incubatietijd, die bij voeding met deze rijst werd waargenomen op rekening van de verzuring geschreven moet worden, lijkt mij een wat al te gewaagde conclusie, vooral daar waarnemingen van EIJKMAN, SHIGA en KUSAMA, en CHAMBERLAIN, VEDDER en WILLIAMS, die met ongepelde rijst, die verzuurd was, geen polyneuritis konden opwekken, en van de laatste drie onderzoekers, die geen verkorten incubatietijd zagen bij voeding met verzuurde gepelde rijst, hiermee in tegenspraak zijn. Veeleer ben ik geneigd aan het wasschen, dat ook bij de proeven van HULSHOFF POL, zij het dan in mindere mate, plaats vond, groote beteekenis te hechten, daar BRADDON en COOPER reeds door 24 uur wasschen de protectieve werking van „parboiled rice" zagen verloren gaan.

ABDERHALDEN en LAMPÉ zagen bij voeding met gekookte gepelde rijst een langeren incubatietijd dan bij

voeding met deze rijst in rauwen staat en zij meenden dit daaraan te kunnen toeschrijven, dat door het koken een vergift, dat in de versche rijst aanwezig zou zijn, door het koken gedestrueerd of verwijderd werd. FUNK vond hiervoor een andere verklaring en voerde aan, dat bij het zelfde volumen de gekookte rijst, door de sterke zwelling, een veel geringer gewicht vertegenwoordigt dan de droge rijst en dat dus in overeenstemming met zijn waarneming de incubatietijd langer wordt met de vermindering van den rijsttoevoer. Andere onderzoekers konden zulk een verlenging niet constateeren; CHAMBERLAIN, BLOOMBERGH en KILBOURNE zagen zelfs, dat hoenders, die het minste voedsel tot zich namen, het eerste ziek werden, en VEDDER en CLARK nu eens het eene, dan weer het andere. In zijn jongste publicatie wijst EIJKMAN er op, dat vooral het aanvangsgewicht der proefdieren een voorname rol speelt in verband met den incubatietijd, en hij constateerde, dat de ziekte eerder uitbreekt, naarmate het aanvangsgewicht kleiner is. De verschillen, die daarbij reeds opgemerkt worden, zijn zoo belangrijk, dat aan zoo weinig uiteenloopende cijfers, als die in FUNK's proeven werden gevonden, weinig waarde is te hechten. Waar dus de tijd, die er verloopt tusschen het begin der insufficiënte voeding en het uitbreken der ziekte, van zooveel factoren afhangt, is het duidelijk, dat het uitblijven van polyneuritis gedurende een bepaalden tijd na het begin van een of ander voedingsrégime weinig zekere conclusies omtrent de antineuritische werking van de gegeven voedselbestanddeelen gedoogt. Veel veiliger gaat men, wanneer men eerst door een insufficiënte voeding, en hier komt de gepelde rijst wel allereerst in aanmerking, polyneuritis-verschijnselen bij kippen opwekt, en deze daarna door het te onderzoeken middel tracht

te genezen. Spontaan herstel komt practisch niet voor; zonder therapie gaan de dieren meestal binnen enkele dagen met zekerheid dood, zoodat een gunstig effect van het toegepaste middel de antineuritische werking daarvan bewijst. Een negatief resultaat zal door meerdere proeven moeten worden gecontroleerd, daar soms een reeds werkzaam gebleken middel, vooral in peracuut verloopende gevallen, geen genezing brengt. Het spreekt vanzelf, dat bij instelling van de therapie, de voeding met gepelde rijst moet voortgezet worden, en in mijn proeven werd dan ook, zoodra de vullingstoestand van den krop zulks toeliet, wat bij toediening van een werkzaam middel reeds spoedig het geval is, met het stoppen voortgegaan. Desondanks bleef in veel gevallen de genezing, ook zonder verdere voortzetting van de therapie, gedurende betrekkelijk langen tijd aanhouden. Wanneer op het oogenblik, dat met de therapie zou worden begonnen, de krop veel onverteerd voedsel en veel vloeistof bevatte, wat herhaaldelijk voorkwam, dan werd uit het te onderzoeken middel met gedestilleerd water een extract bereid, dat subcutaan ingespoten werd, terwijl het residu per os werd toegediend. Ik hoopte hierdoor sneller een gunstig effect te bereiken, dan wanneer het toegepaste middel in den slecht functionneerenden krop vergeefs op resorptie wachtte.

In het volgende zullen de genezingsproeven, welke volgens de boven beschreven methode genomen werden, de revue passeeren, allereerst de proeven met gist.

De antineuritische werking van gist in verband met den kweekbodem.

In het eerste hoofdstuk zagen wij, dat SCHAUMANN, in verband met zijn phosphorhongertheorie zijn aandacht wijdende aan stoffen, die rijk waren aan nucleoproteïden,

de antineuritische werking van gist ontdekte. Niet alleen persgist uit den handel, welke in de bakkerij gebruikt wordt, doch ook de biergist of brouwerijgist bleek in veel geringere doses, dan rijstzemelen of katjang idjoe, de polyneuritis gallinarum te genezen. Ook bij beri-beri schijnen met gist gunstige resultaten verkregen te te zijn, al zijn de berichten daaromtrent alsnog schaarsch.

WERNER zag van een door SCHAUMANN bereid alcoholisch extract uit gist bij een geval van droge beri-beri geen duidelijke genezende werking. Bij toediening van gist, qua talis, kregen echter THOMSON en SIMPSON bij drie beri-berigevallen een goed effect en het is niet onmogelijk, dat de goedkoope gisttherapie in de toekomst voor de beri-beri een groote rol zal spelen. Haar sterke curatieve werking tegen polyneuritis gallinarum blijft de gedroogde gist, zooals COOPER aantoonde, gedurende langen tijd behouden, zoodat, wanneer de resultaten bij beri-beri ook in dit opzicht met die, bij polyneuritis gallinarum verkregen, zullen blijken overeen te komen, in de gist een kostelijk middel tegen de ziekte gegeven is.

Van verschillende zijde werd SCHAUMANN'S ontdekking bevestigd. (EIJKMAN, COOPER, FUNK, EDIE c.s.) Waren de onderzoekingen van anderen er voornamelijk op gericht, te trachten het werkzame bestanddeel op het spoor te komen, EIJKMAN, in samenwerking met VAN HOOGENHUIJZE, ging den invloed van den kweekbodem op de antineuritische werking van gist na. Over hunne experimenten, die nog niet gepubliceerd werden, zij het volgende medegedeeld:

Een reincultuur van een giststam, uit handelspersgist verkregen door »Anreicherung« in een vloeistof, die,

behalve ½ % pepton en 3 % glycose, een weinig Liebig's vleeschextract bevatte, bleek, in deze vloeistof gekweekt, een veel geringere curatieve werking tegen polyneuritis gallinarum te bezitten dan de persgist, waaruit de stam verkregen was.

Hierdoor rees het vermoeden, dat de antineuritische werking van gist verband hield met het voedingsmedium, waarin zij gekweekt was, en werd aan de mogelijkheid gedacht, dat de gist alleen dan antineuritisch werkte, wanneer de kweekbodem stoffen bevatte, die zelf antineuritische eigenschappen bezaten. [1])

Om dit na te gaan werd de geïsoleerde giststam gekweekt in voedingsmedia met en zonder vitaminen. Uit rijstzemelen werd met chloroformwater (toevoeging van chloroform geschiedde, om een steriel extract te verkrijgen) een uittreksel gemaakt, waarbij de vloeistof met de zemelen vóór het filtreeren even werd opgekookt. Het aldus verkregen extract, dat een soortelijk gewicht had van ± 1070, werd in twee helften verdeeld, waarvan de eene in Erlenmeyersche kolven slechts even opgekookt, en daarna zacht verwarmd werd, om het chloroform uit te drijven. Hierbij ontstond een neerslag, waarschijnlijk van phytine, dat bij afkoeling weer oploste. Deze voorzichtige bereidingswijze met chloroformwater werd toegepast om een vitaminehoudend extract te verkrijgen, dat als voedingsmedium voor het rein kweeken van gist kon dienen. De andere helft van het extract werd in den autoclaaf gedurende 1 uur op 120° C. verhit,

[1]) In het vervolg zal ik voor het gemak deze stoffen met den algemeen bedoelden term van „Vitaminen" aanduiden; ik wensch er nadrukkelijk op te wijzen, dat ik hiermede niet uitsluitend FUNK's base op het oog heb, maar onder dezen naam antineuritische stoffen in het algemeen, accessorische voedingsbestanddeelen, zoo men wil, samenvat.

zoodat men kon aannemen, dat de vitaminen hierin vernietigd waren. Ook hierbij ontstond een neerslag, dat echter bij bekoeling niet geheel in oplossing ging.

Beide extracten, waarvan een proefje van 100 c.c. werd afgezonderd, om op de antineuritische werking onderzocht te worden, werden nu geënt met denzelfden giststam, die, in glycosepepton gekweekt, slechts zwakke curatieve werking vertoond had. Deze stam bleek in beide vloeistoffen een geschikten voedingsbodem gevonden te hebben en tierde welig. Na 8 dagen werd de vloeistof afgeschonken en de bezonken gist uitgewasschen met 0.85 % NaCl-oplossing, afgecentrifugeerd, en gedroogd.

De uitgegiste vloeistoffen werden ingedampt en eveneens bewaard. Al deze verschillende producten werden nu op hun curatieve werking onderzocht bij kippen, die, na voeding met gepelde rijst, aan duidelijke polyneuritis leden. Daarbij bleek, dat de gist, welke in het eerste, niet vooraf verhitte extract gekweekt was, zeer sterk curatief werkte, terwijl die, waarvoor het tweede, vooraf op 120° C. verhitte extract als voedingsbodem had gediend, in een geval niet, in twee andere gevallen wel werkzaam was. Het eerste extract, dat vóór de gisting antineuritisch werkte, bleek na de gisting zijn werkzaamheid te hebben verloren, en het tweede extract, dat vóór de gisting onwerkzaam was, was dit ook nog daarna.

Deze uitkomsten versterkten EIJKMAN en VAN HOOGENHUYZE in hun meening, dat er een verband bestond tusschen de antineuritische werking van gist en den voedingsbodem, waarin deze gist gekweekt was, immers een giststam, gekweekt in glycose-pepton, was niet of slechts zwak werkzaam, tewijl dezelfde giststam, wanneer

hij gekweekt was in een vitaminenhoudende vloeistof zeer werkzaam was, en ook nog duidelijke werking vertoonde, wanneer als voedings-medium diende een vloeistof, die weliswaar geen vitaminen als zoodanig bevatte, maar waarin men toch geschikte bouwsteenen daarvoor aanwezig mocht veronderstellen.

Bij het zoeken naar verdere gegevens, die in deze zaak klaarheid konden brengen, werd de aandacht gevestigd op de biergist, die nog sterkere antineuritische werking bezit dan persgist, en het vermoeden rees, dat dit te danken kon zijn aan de wijze, waarop deze gist verkregen werd. Voor het goede begrip van het volgende is het van belang de verschillende stadia van het bierbrouwproces even te memoreeren. Op enkele bijzonderheden, die voor ons gegeven vooral van belang zijn, zal ik daarbij den nadruk leggen. Daar de vloeistoffen, die in de straks te vermelden proeven gebruikt werden, afkomstig waren uit de bierbrouwerij »de Krans« te Utrecht, zal ik alleen het daar gevolgde proces beschrijven, naar de mededeelingen, die de brouwmeester van genoemde inrichting, de heer K. Monich, mij zeer welwillend verstrekte.

Het bier bevat, gelijk bekend, behalve vele extractiefstoffen, alcohol en koolzuur, welke beide laatste door vergisting van suiker verkregen worden. Voordat de vorming van alcohol en koolzuur kan plaats hebben moet het zetmeel van de gerst, de grondstof, die hier in aanmerking komt, eerst tot suiker worden omgezet. Een begin hiervan wordt bereikt door het mouten, waarbij de gerst kunstmatig tot ontkieming wordt gebracht, welk kiemproces daarna, door de kiem te dooden, wordt onderbroken. Bij het ontkiemen worden diastatische fermenten gevormd, die het zetmeel omzetten, eerst tot

dextrine, later tot maltose, terwijl een tusschenproduct tusschen beide laatste maltodextrine genoemd wordt. Het doel van het mouten is nu, het kiemproces zoover te laten gaan, tot er genoeg diastatische enzymen gevormd zijn, om later bij het z. g. beslagproces in de brouwerij een zoo volledig mogelijke omzetting tot maltose te verkrijgen. Voordat de gerst tot ontkieming wordt gebracht, moet zij geweekt worden, wat bij een temperatuur van 7—10° C. in herhaaldelijk ververscht water geschiedt, gedurende ongeveer 72 uren. Vaak wordt om ontwikkeling van schimmels en bacteriën tegen te gaan bij het eerste water kalkmelk of kalkwater toegevoegd, waardoor tevens een sneller verloop van het kiemproces verkregen wordt. Daar de bereikte concentratie van alkali slechts gering is, en meestal het met kalk vermengde water na eenige uren door zuiver water wordt vervangen, staat de gerst hierbij slechts korten tijd aan een bovendien nog zwakke alkalische reactie bloot.

Wordt nu de geweekte gerst, nog vochtig, in lagen van ca. 20 cM. uitgespreid, bij een temperatuur van 7°—10° C., dan begint zij te ontkiemen, waarbij vooral enzymvorming op den voorgrond treedt. Met name ontstaan hierbij twee belangrijke enzymen, de diastase en de peptase, die resp. het zetmeel en het eiwit, in het reservevoedsel aanwezig, splitsen in eenvoudiger oplosbare verbindingen. Is het kiemproces tot op een zekere hoogte gekomen, dan moet het gestuit worden, daar bij verdere kieming de gevormde enzymen wederom verminderen. Dit stuiten van het kiemproces geschiedt door het z.g. eesten, het door hooge temperatuur dooden van de kiem, 't welk plaats vindt in twee tempi, op roosters, die meestal boven elkaar zijn aangebracht. Op den bovensten rooster, die het verst van den vuurhaard

verwijderd is, wordt het mout eerst 24 uur gedroogd bij circa 50° C., en wordt daarna op den ondersten rooster nog 24 uur geroost. De temperatuur, die hierbij bereikt wordt, variëert naar de soort van bier, die uit het mout bereid zal worden. Voor donkere bieren schommelt deze om de 100° C., voor lichte bieren, waarvan in onze proeven de wort gebruikt werd, komt men niet hooger dan 75—80° C. Het spreekt vanzelf, dat bij deze temperaturen niet enkel de kiem gedood wordt, maar dat ook de gevormde enzymen hierdoor belangrijke schade ondergaan. Evenwel blijft van de werkzaamheid der gevormde enzymen nog genoeg over, om straks bij het z.g. beslagproces een vrijwel volledige omzetting, zoowel van het zetmeel, als van het eiwit te bewerken. Na het eesten wordt het mout van de nog aanwezige wortelkiemen bevrijd, en is nu een handelsartikel, dat eenigen tijd goed blijft, en door de brouwerijen van de moutfabrieken betrokken wordt. Ook de bierbrouwerij »de Krans« bezit geen eigen mouterij, doch betrekt het mout van elders. In het mout, zooals het in den handel komt, zijn dus zoowel diastatische als peptonizeerende, benevens nog eenige andere enzymen in werkzamen staat aanwezig. Daar evenwel de werking van deze enzymen zich pas bij veel hoogere temperatuur, dan die, waaraan het mout bij het verzenden en het bewaren blootstaat, begint te ontvouwen, kan men aannemen, dat practisch, althans in den korten tijd, die er verloopt tusschen het mouten en het brouwen, de bestanddeelen van het mout geen of slechts geringe verandering ondergaan.

In de brouwerij, waar men, vóór de vergisting, de enzymwerking ten volle benut, wordt het mout eerst gebroken en geplet, en daarna in groote roerkuipen met

water vermengd. Het doel van het z.g. beslaan, wat nu volgt, is: 1° het zetmeel door de diastasewerking in suiker om te zetten, die door de vergisting alkohol en koolzuur moet leveren, terwijl ook door de peptase eiwitten gesplitst worden in oplosbare verbindingen, voornamelijk albumosen, peptonen, en aminozuren, die deels dienen als voedsel voor de gist, deels tot de gewenschte schuimvorming bijdragen; 2° worden bij het beslagproces de oplosbare verbindingen uit het mout geëxtraheerd. De wijze van beslaan variëert sterk al naar de soort van bier, die men wenscht te verkrijgen. Wat dit laatste aangaat, is ook de gistsoort, die gebruikt wordt, van zeer veel beteekenis. De gisting in engeren zin, omzetting van suiker in alkohol en koolzuur, geschiedt door de werking van de door BUCHNER ondekte »zymase«. Behalve dit enzym bevatten de meeste gistsoorten nog talrijke andere diastatische enzymen, en men kan de verschillende gistsoorten zeer goed naar den aard van deze onderscheiden. Zoo kent men gistsoorten, die alleen glycose vergisten, dus enkel zymase bevatten, zooals Saccharomyces apiculatus, andere, die door hun gehalte aan meerdere enzymen, gelijk maltase, ook meer samengestelde suikers, zooals maltose, omzetten. Een Braziliaansche gistsoort, Logos-gist, bevat enzymen, die nog dextrine aantasten, en de Chineesche Amylomyces-soorten zijn zelfs ingesteld op het zetmeel van kleefrijst. De gistsoorten, welke in de brouwerij in aanmerking komen, kunnen, naar hun enzymgehalte, in twee groepen onderscheiden worden, en wel in bovengistende, van het FROHBERG'sche type, welke glycose, maltose, en ook nog maltodextrine vergisten, en in ondergistende van het Saaz'sche type, die het niet verder brengen dan de vergisting van maltose en maltodextrine pas na weken, als

alle maltose verdwenen is, aantasten. Het gistingsproces bij de bierbereiding bestaat uit een hoofdgisting en een nagisting. Bij de bovengisting verloopt de hoofdgisting zeer krachtig, waardoor het gevormde koolzuur tusschen de vertakte cellenrijën van de groeiende gist blijft hangen, en deze mee naar de oppervlakte sleept (vandaar de naam bovengisting). Deze geschiedt bij hoogere temperatuur (10—20° C.), dan de ondergisting (5—8° C.) en is sneller geëindigd. Ook de nagisting gaat hier veel sneller, en het bier, dat op deze wijze verkregen wordt, is geschikt om gepasteuriseerd te worden, en leent zich dus voor export.

Bij de ondergisting gaat het proces veel langzamer; hier duurt de hoofdgisting circa acht dagen, de nagisting van 2—12 maanden. De gistsoort, die bij de laatste gebruikt wordt, is niet in staat maltodextrine in korten tijd om te zetten, wat de bovengistende soorten wel kunnen. Daaruit volgt, dat, al naar de gebruikte gistsoort, ook een andere methode van beslaan gevolgd dient te worden, en moet, met name bij gebruik van de methode van ondergisting, het beslagproces zoo geleid worden, dat een zoo volledig mogelijke omzetting van zetmeel, dextrine enz. tot maltose verkregen wordt. Of dit al dan niet zal plaats hebben, houdt ten nauwste verband met de temperatuur, die bij het beslaan bereikt wordt. De werking van de diastase, en van andere enzymen, in het mout aanwezig, die de omzetting van het zetmeel tot maltose moeten bewerken, heeft haar optimum tusschen 55 en 63° C. Bij 80° C. houdt de versuikering bijna geheel op. De peptase, het eiwitsplitsend enzym in het mout, komt het best tot werking bij een temperatuur van ca. 50° C., terwijl bij 70° C. aan de peptonisatie een einde komt.

Om dus alle belangrijke enzymen in de gelegenheid te stellen, zoo goed mogelijk hun werk te verrichten, komt

het er op aan, het beslag gedurende eenigen tijd op de gunstige temperaturen te houden. Men begint met een temperatuur van ca. 50° C., om, in den loop van eenige uren, langzamerhand te stijgen tot ca. 70° C. In de bierbrouwerij »de Krans« wordt dit hierdoor bereikt, dat een gedeelte van het beslag gedurende ongeveer 25 minuten aan den kook gebracht en dan langzaam onder gestadig omroeren bij het overige gedeelte gevoegd wordt. Dit gedeeltelijke koken herhaalt men eenige malen, zoodat, na verloop van ca. 3 uren, de temperatuur van het beslag langzamerhand gestegen is tot ± 75° C., waarbij de in aanmerking komende optima geruimen tijd geheerscht hebben, en de omzetting tot maltose zoo ruim mogelijk verkregen is.

Het nu verkregen extract, wort genaamd, laat men gedurende ongeveer een half uur bij de bereikte temperatuur van 75° C. bezinken; daarna wordt het gefiltreerd, en overgebracht naar den bierketel. Deze wort, die dus bij gedeelten even gekookt was, doch over het algemeen niet sterker verhit werd dan tot 75° C., en die — behalve maltose, plus nog een kleine hoeveelheid maltodextrine en dextrine, en de splitsingsproducten uit eiwit — nog opgelost eiwit, organische zuren en minerale bestanddeelen bevat, werd in de straks te vermelden proeven gebruikt, en wordt daar aangeduid met den naam: Wort van 75° C.

Bij de verdere bewerking in de bierbrouwerij wordt deze wort gekookt, onder bijvoeging van hop. Daardoor wordt in de eerste plaats de werking der diastase voor goed opgeheven, het extract wordt geconcentreerd en gesteriliseerd, en tevens coaguleert een groot deel van het eiwit, dat in vlokken neerslaat. Uit de hop, die nu wordt toegevoegd, lossen in de kokende wort harsen en bitter-

stoffen, etherische oliën en looistoffen op, die, behalve dat zij een fijn aroma aanbrengen, bovendien conserveerend werken en het nog resteerende eiwit neerslaan. Na dit koken, dat in 't geheel ca. 2 uren duurt, wordt de wort wederom gefiltreerd, en is, na bekoeling, gereed voor de gisting. Deze gekookte en gehopte wort zal bij de vermelding van de proeven aangeduid worden met den naam: Wort van 100° C.

Het gistingsproces in de brouwerij, dat boven reeds vluchtig ter sprake kwam, zal ik hier verder laten rusten. De interessante technische bijzonderheden daarvan kunnen bij de bespreking van het tot nu toe verrichte onderzoek nog gemist worden, al komt het mij niet onwaarschijnlijk voor, dat op dit gebied belangrijke gegevens voor het vitaminen-vraagstuk gevonden kunnen worden.

Door de onderzoekingen van SCHAUMANN, FUNK en COOPER was de krachtige antineuritische werking van biergist reeds bekend, en nu door de onderzoekingen van EIJKMAN en VAN HOOGENHUYZE de aandacht gevestigd was op de beteekenis van den voedingsbodem voor de meerdere of mindere antineuritische eigenschappen van een bepaalde gistsoort, lag het voor de hand, een nader onderzoek in te stellen naar den voedingsbodem, waarin de biergist gekweekt wordt. Uit de bereidingswijze blijkt, dat, al was het dan ook niet waarschijnlijk, dat de wort van 100° C, het medium, waar de biergist bijna een electieven voedingsbodem in vindt, tengevolge van het langdurige verhitten, zelf nog vitaminen als zoodanig bevatte, toch aangenomen mocht worden, dat de geschikte bouwsteenen daarvoor in deze wort voor het grijpen lagen. De ongepelde gerst, waaruit de wort verkregen wordt, bevat, gelijk uit EIJKMAN's proeven gebleken

is, een ruime hoeveelheid antineuritische stoffen. De behandeling, die de wort ondergaat, voordat zij gereed is om vergist te worden, biedt echter ruime gelegenheid voor het verloren gaan van de vitaminen. Afgezien van het wasschen en weeken, komt hier in de eerste plaats het ontkiemen in aanmerking. Gelijk bekend, had GRIJNS gevonden, dat de antineuritische werking van katjang idjoe door het ontkiemen verloren gaat, en bij het mouten kon dit evenzeer met die van de gerst plaats vinden. Bovendien kon de hooge temperatuur, waaraan de gerst bij het eesten de tweede 24 uur blootstaat, invloed doen gelden, terwijl dit nog meer het geval was bij het beslaan en het koken der bierwort. Toch vindt de biergist hierin, ondanks deze ingrijpende behandeling, een bron voor overvloedige vitaminenvorming. Vergelijking van dezen voedingsbodem met andere, die in dit opzicht minder geschikt waren, was dus wel aangewezen. In de eerste plaats was het van belang, na te gaan, of de wort van 100° C. al dan niet nog antineuritische stoffen als zoodanig bevatte. De verwachting, dat dit niet het geval zou zijn, werd bevestigd: het gelukte niet kippen, die na voeding met gepelde rijst polyneuritis gekregen hadden, door toediening van deze ingedampte (en geneutraliseerde) vloeistof te genezen. Daarentegen bleek de wort van 75° C. nog wel antineuritische stoffen in werkzamen vorm te bevatten, daar twee kippen, die aan rijstpolyneuritis leden, door deze vloeistof, op dezelfde wijze als boven behandeld, in vijf dagen tijds genazen. Noch het wasschen van de gerst gedurende 72 uren, noch het ontkiemen, noch het eesten, noch ten slotte het beslaan had dus de vitaminen verloren doen gaan. Wel waren deze door het koken der wort vernietigd. De biergist, welke in deze gekookte wort gegroeid was,

bleek nochtans zeer sterke antineuritische werking te bezitten, welke zij, nu ze bijna een jaar lang in gedroogden toestand bewaard is, niet in het minst verloren heeft. COOPER's waarneming, dat gedroogde biergist minstens twee jaar lang haar antineuritische werking behoudt, wordt hierdoor dus ten deele bevestigd. Het feit, dat de biergist, in de wort van 100° C. gegroeid, daaruit zulk een ruime hoeveelheid vitaminen gevormd had, bleek intusschen aan de wort zelf in dit opzicht geen voordeel te hebben gebracht. De uitgegiste vloeistof, die met bier op een lijn gesteld kan worden, werkte evenmin, als voor de gisting, antineuritisch; ook in de brouwerij gebeurde hetzelfde: met ingedampt bier kon de kippenpolyneuritis niet genezen worden.

Uit deze proeven bleek nu wel, dat de gist de antineuritische stoffen uit een voedingsbodem, waarin deze niet als zoodanig aanwezig zijn, kan opbouwen, en het was van belang na te gaan, welke bouwsteenen hiervoor in aanmerking komen. EIJKMAN en HOOGENHUYZE bereidden nu een voedingsbodem, die als stikstofbron enkel chloorammonium bevatte, verder glycose en een mengsel van zouten, dat eenigszins overeenkwam met de anorganische bestanddeelen van de natuurlijke wort. Deze »Kunstwort« had de volgende samenstelling:

100 c.c. aq. comm.
gr. 0.5 NaCl.
gr. 0.2 KH_2PO_4.
gr. 0.005 sulfas ferrosus.
gr. 0.3 NH_4Cl.
gr. 0.05 $CaSO_4$.
gr. 0.02 $MgSO_4$.
gr. 5.0 glycose.
± 1 m.gr. $MnCl_2$ en $ZnCl_2$.

Hiervan kwam niet alles tot oplossing; de lichtgele heldere vloeistof, die na filtratie verkregen werd, reageerde licht zuur.

Uit handelspersgist werd door »Anreicherung« in deze vloeistof een stam verkregen, die in dezen voedingsbodem bij 27° C. aan de oppervlakte vrij snel vliezen vormde, waarbij de rijke schuimvorming de sterke gisting bewees, en na eenigen tijd bezonk. Na 10 dagen hield de groei op en werd de vloeistof helder. De bezonken gist werd afgecentrifugeerd, uitgewasschen met 0.85 % NaCl-oplossing en bij 37° C. na toevoegen van alkohol gedroogd. Uit 2 L. gistingsvloeistof, of »kunstwort«, werd gemiddeld 17 gram gist gewonnen, waarvan het gewicht na het drogen gereduceerd was tot 3.5 à 4 gram. Het stikstofgehalte van de vloeistof, dat voor het gisten 0.063 gram per 100 cc. bedroeg, was na de gisting gedaald tot 0.0124 gram per 100 cc. De uitgegiste vloeistof reageerde sterk zuur en leverde een destillaat van neutrale reactie en vrij van Chloor, dat alcohol bevatte. Deze gist bleek, wat zijn antineuritische werking aangaat, zeer achter te staan bij de handelsgist, waaruit de stam verkregen was, en gegeven in dezelfde dosis, waarin versche handelsgist sterk curatief werkte, niet de minste verbetering te brengen. (Deze dosis is bij kippen 6 à 8 gram, wat overeenkomt met ca. $1^1/_2$ gram gedroogde gist.) Een kip, die na voeding met een dagelijksch ration, bestaande uit: 5 gram aleuronaat + 300 mgr. NaCl + 30 mgr. Liebigs vleeschextract + 10 c.c. 0.1 % Na_2CO_3-oplossing + 20 c.c. uitgewasschen slaolie, na 27 dagen typische polyneuritis gekregen had, kreeg als therapie, zoodra duidelijke symptomen van de ziekte aanwezig waren, $1^1/_2$ gram van de boven beschreven gist, doch ging, niettegenstaande dit 3 dagen lang werd

voortgezet, gestadig achteruit en was toen zoover, dat zij met nekkrampen op zij lag, en niet in staat was, om zich op te richten. Nu werd in plaats van »kunstgist« 8 gram gewone versche handelspersgist gegeven. Den volgenden morgen was de toestand nog ongeveer dezelfde, als den vorigen dag, en nu werd nogmaals 8 gram versche handelsgist toegediend. Later op den dag, was het dier veel beter, zat toen, hoewel doorgezakt, weer overeind, en ging de volgende dagen snel vooruit. Dit geval toonde zeer duidelijk, hoe de in »kunstwort« gekweekte gist zoo al, dan toch zeer veel minder anti-neuritische werking bezat, vergeleken bij de handelsgist.

Deze door Prof. EIJKMAN en Dr. VAN HOOGENHUIJZE begonnen proeven werden door mij voortgezet.

Verschillende voedingsbodems werden voor het kweeken van gist gebezigd.

A. In de bovenvermelde gistings-vloeistof of »kunstwort« werd de uit handelsgist geïsoleerde stam gekweekt bij 27° C.

Bij latere proeven werd de sterk zure reactie, die na eenige dagen ontstond, door 5% NaOH een weinig afgestompt. Bovendien werd, om het stagneerende koolzuur te verdrijven na 5 à 6 dagen steriel lucht door de vloeistof geleid. Door deze manipulaties werd de oogst iets grooter.

B. Dezelfde stam als bij A werd gebracht in brouwerijwort van 100° C. en eveneens bij 27° C. gecultiveerd.

C. Brouwerijgist werd bij 6 à 7° C. gekweekt in brouwerijwort van 100° C.

D. Brouwerijgist eveneens bij 6 à 7° C. in brouwerijwort van 75° C.

ad A. 2 Liter vloeistof leverden na 10 dagen 17.8 gr. gist, welke bij het afcentrifugeeren met 0.85 % NaCl-oplossing uitge-

wasschen en vervolgens, na toevoeging van een weinig alcohol van 96 %, bij 37° C. gedroogd werd, (3.8 gram droog).

ad B. Uit 1½ Liter vloeistof werd 18 gr. gist gewonnen na 10 dagen bovengisting, welke op dezelfde wijze, als sub A behandeld werd. De uitgegiste vloeistof werd in een groote cuvette bij 37° C. ingedampt, tot bijna droog, en daarna in een exsiccator boven zwavelzuur bewaard.

ad C. Hier leverden 1½ Liter vloeistof bij ondergisting na eenige weken 17.5 gram gist, die als sub A behandeld. De uitgegiste vloeistof onderging dezelfde behandeling als sub B.

ad D. Uit 2 Liter vloeistof werden hier eveneens na eenige weken 34 gram gist verkregen, dus belangrijk meer dan sub C. Gist en vloeistof werden op dezelfde wijze, als boven, geconserveerd.

Wat het resultaat der genezingsproeven met de boven beschreven gistsoorten en voedingsmedia aangaat, zoo zij vermeld:

A. Dat met de in »kunstwort« gekweekte stam in geen enkel geval, in overeenstemming met de bevindingen van EIJKMAN en VAN HOOGENHUIJZE, noch bij kippen, noch bij een duif, een gunstig effect op de ziekte werd waargenomen.

B. Dezelfde stam intusschen, gekweekt in brouwerijwort van 100° C., was krachtig werkzaam.

Bij een kip verdwenen de symptomen van polyneuritis, die, na voeding met gepelde rijst gedurende 21 dagen, duidelijk aanwezig waren, nadat tweemaal achter elkaar dagelijks 1.5 gram van deze gedroogde gist was toegediend, geheel. Ondanks voortgezette voeding met gepelde rijst kwamen pas na 15 dagen opnieuw duidelijke ziekteverschijnselen voor den dag.

Bij een andere kip, die, na voeding met gepelde rijst gedurende 28 dagen, duidelijk ziek geworden en na behandeling met de zeer werkzame gist D (zie hieronder) spoedig hersteld was, vertoonden zich na 15 dagen voor de tweede maal polyneuritis-verschijnselen. Behandeling met gist A, wegens den blijvend gevulden toestand van den krop gedeeltelijk subcutaan met waterige extracten, waarbij het residu met water per os gegeven werd, bracht geen verbetering. Wel bleef de ziekte gedurende eenige dagen op dezelfde hoogte, maar daar de behandeling, zoodra opnieuw ziekteverschijnselen waren

waargenomen, begonnen was, kon dit, om vroeger vermelde redenen niet zonder meer worden toegeschreven aan een gunstige werking van de toegediende gist. Ondanks voortgezette applicatie van gist A, ging dan ook ten slotte de toestand achteruit. Toen nu gist B te baat werd genomen, bleef na de eerste dosis van 1.5 gram deze achteruitgang bestaan, zoo zelfs, dat het dier niet meer in staat was, om zich op te richten en met zware nekkrampen op zijde lag. Een tweede dosis bracht nu evenwel snelle verbetering. Den volgenden dag zat het dier weer overeind. Wel duurde het nog geruimen tijd eer, nu bij gemengde voeding met gerst en haver, volledig herstel bereikt werd, maar de genezende werking van gist B. was in dit geval, waar gist A gefaald had, al zeer duidelijk.

De vloeistof, die als voedingsbodem voor deze gist gediend had, de uitgegiste wort van 100° C. dus, was evenals vóór de gisting, ook daarnà arm gebleven aan antineuritische stoffen, ofschoon de gist zelf daaraan zeer rijk was. Deze had dus noch buiten de cellen vitaminen gevormd, noch van de eigengevormde vitaminen een gedeelte afgestaan aan de vloeistof.

C. Deze gist, brouwerijgist, gekweekt in wort van 100° C., die dus absoluut vergelijkbaar was met de biergist. zooals deze in de brouwerij verkrijgbaar is, bleek krachtige curatieve werking te bezitten.

Hiervan werd 1.5 gram (drooggewicht) per os gegeven aan een kip, die na 19 dagen met gepelde rijst gevoed te zijn, teekenen van polyneuritis vertoonde. Den volgenden morgen was het dier achteruitgegaan; later op den dag evenwel trad beterschap in, zoodat de therapie niet verder werd voortgezet. Ondanks volgehouden voeding met gepelde rijst, herstelde het dier in korten tijd geheel. Pas na 14 dagen vertoonden zich ten tweeden male verschijnselen van polyneuritis, die nu door een andere therapie snel tot verdwijnen konden worden gebracht.

De vloeistof, waarin deze gist gekweekt werd, bevatte vóór de gisting geen werkzame stoffen als zoodanig en bleek ook na de gisting geen zulke stoffen verkregen te hebben, daar het niet gelukte met een van beiden de polyneuritis te genezen.

D. Brouwerijgist, gekweekt in wort van 75° C., die, zooals boven vermeld, zelf reeds werkzame stoffen bevatte, bleek evenzeer als gist C sterke antineuritische werking te bezitten.

Wel werd in een geval, dat peracuut verliep, geen gunstige werking verkregen. Bij dit dier, dat plotseling, zonder dat duidelijke praemonitoire verschijnselen waren voorafgegaan, in coma op zijde liggend gevonden werd, kwam de therapie blijkbaar te laat. In een ander geval, waar na voeding met gepelde rijst gedurende 19 dagen, duidelijk polyneuritisverschijnselen geconstateerd werden, bleef na applicatie per os van 1.5 gram van deze gist de ziekte aanvankelijk progrediënt, zoodat den volgenden morgen de verlammingen, die eerst slechts bij het loopen, wat zeer gebrekkig geschiedde, opvielen, zoover waren voortgeschreden, dat het dier zich uit zijn doorgezakte houding niet meer kon oprichten. Later op den dag gelukte dit wel, en daar de verbetering toenam, werd het verdere verloop zonder voortzetting der therapie afgewacht. Bij voortgezette rijstvoeding herstelde het dier eerst geheel; en pas na 17 dagen vertoonden zich opnieuw ziekteverschijnselen. Dit geval, waar slechts één dosis van 1.5 gram gedroogde gist, overeenkomende met 6 à 7 gram versche, voldoende was, om een lang aanhoudende genezing te verkrijgen, toont duidelijk de krachtige antineuritische werking van deze gistsoort aan en dergelijke effecten in meerdere gevallen bevestigden dit.

Bij het oogsten van deze gist, dat eenige weken na de enting plaats had, werd de boven de bezonken gist staande vloeistof steriel afgeschonken, en de gist verder afgecentrifugeerd, op de wijze zooals boven vermeld.

De afgeschonken vloeistof werd wederom eenigen tijd aan zichzelf overgelaten en bij deze nagisting, bij dezelfde temperatuur als de eerste gisting, werd nog één vrij aanzienlijke hoeveelheid gist (9.8 gram versch, 2.9 gram droog) verkregen, aanzienlijker althans dan bij nagisting in de andere gevallen, waar de verkregen hoeveelheid niet toereikend was, om voor curatieve proeven te kunnen dienen.

De verwachting, dat deze bij nagisting gewonnen gist, die gegroeid was in een vloeistof, waaruit bij de hoofd-

gisting reeds een groote hoeveelheid vitaminen gevormd was en waarvan men dus mocht veronderstellen, dat zij armer zou zijn geworden aan bouwsteenen voor curatieve stoffen, in antineuritische werking zou achterstaan bij den eersten oogst, werd niet bewaarheid.

Een kip, die na rijstvoeding gedurende 26 dagen, aan duidelijke polyneuritis leed, ging weliswaar na de eerste toediening van 1.5 gram (droog) van dezen tweeden oogst, aanvankelijk achteruit, doch na een tweede dosis, waarmee de voorraad uitgeput was, trad spoedig verbetering in, die ondanks voortgezette rijstvoeding 16 dagen lang aanhield.

De uitgegiste wort, die voor de gisting curatief werkte, bleek deze eigenschap daarna verloren te hebben.

Boven werd er reeds op gewezen, dat de hoeveelheid gist, die in denzelfden tijd bij dezelfde temperatuur in de wort van 75° C. gekweekt werd, belangrijk grooter was, dan die, welke door de wort van 100° C. geleverd werd.

De eerste bevat nog belangrijke hoeveelheden eiwit, terwijl de laatste, al is deze over het algemeen meer geconcentreerd, een groot verlies aan eiwit geleden heeft. Bovendien bevat de wort van 100° C. extractiefstoffen uit de hop, die de ontwikkeling van schadelijke micro-organismen tegengaan, doch tevens wel een remmenden invloed op den groei van de gist zullen hebben. Welke factoren hier in 't spel zijn, heb ik, tot mijn spijt, daar ik wegens gebrek aan tijd mijn onderzoek moest staken, niet meer kunnen nagaan.

De cultuur in de boven omschreven »kunstwort« leverde gist, die, in tegenstelling met dezelfde in brouwerij-wort van 100° C. gekweekte gist, in geen enkel van een groot aantal onderzochte gevallen curatieve werking aan den dag legde.

Daar het mengsel van anorganische zouten min of meer op de gis gekozen was, bereidde ik een voedings-

bodem met glycose en chloorammonium, die de anorganische bestanddeelen van de brouwerijwort bevatte. Daartoe werd deze wort (van 100° C.) zoover ingedampt als dit gelukte, (verder dan een dikke stroop kwam het niet) en daarna verascht. Deze asch liet ik met een hoeveelheid gedestilleerd water, gelijk aan het volumen van de wort, waarvan was uitgegaan, na toevoeging van een weinig melkzuur (om een zure reactie te verkrijgen, die de brouwerijwort bezit,) bij kamertemperatuur een nacht over staan. Daarna werd gefiltreerd en na toevoeging van glycose (5 gr. per 100 c.c.) en chloorammonium (0.3 gr. per 100 c.c.) gesteriliseerd.

In deze vloeistof werd dezelfde giststam gekweekt, die bij reeds onder A vermelde proeven gebruikt werd, op dezelfde wijze als daar aangegeven, met het resultaat, dat 3 L. vloeistof na 15 dagen 26.250 gram versche gist leverden. Ook deze gist bleek bij herhaalde proeven geen antineuritische werking te bezitten.

Het lag wel voor de hand de verklaring voor het ontbreken van curatieve werking, zoowel bij deze gist, als bij gist A, en daartegenover de sterke werkzaamheid van dezelfde gist, gekweekt in een anderen voedingsbodem (gist B), in de gebruikte voedingsmedia te zoeken. Evenwel was het frappant, dat deze bovengistende stam betrekkelijk snel bezonk, wat in verband gebracht kon worden met de snelle vermindering van groei. Daarom werd aan de mogelijkheid gedacht, dat de levende gistcellen weliswaar in staat waren uit de »kunstwort« antineuritische stoffen op te bouwen, doch deze bij het bezinken en het afsterven weer verloren, zij het door diffusie in de bovenstaande vloeistof, zij het door autolytische processen. Dat inderdaad in de bezonken gist A een afsterven op groote schaal plaats vond, bleek

uit een onderzoek van Dr. SCHOUTEN, die zoo vriendelijk was het percentage levende cellen (vatbaar voor ontwikkeling) te bepalen, dat in de bezonken gist vertegenwoordigd was. Daarbij vertoonden van een aantal volgens zijn bekende methode geïsoleerde cellen slechts 18 à 20 % verderen groei.

Tegen de onderstelling, dat door het bezinken en het afsterven een uitloogen van eventueel gevormde vitaminen zou plaats hebben, kon aangevoerd worden, dat daarvan bij denzelfden giststam, die gekweekt was in brouwerijwort van 100° C. (gist B) niets gebleken was. Ook daar was de gist bezonken en er is geen reden om aan te nemen, dat het percentage levende cellen in deze gist — dat niet bepaald werd, daar er op 't oogenblik, dat de proeven daarmede genomen werden, geen aanleiding toe bestond, terwijl de tijd voor een herhaling dezer proeven ontbrak — daarbij grooter was. Niettemin bezat deze gist een sterke antineuritische werking, terwijl de bovenstaande vloeistof geen spoor daarvan vertoonde. Al waren dus deze feiten in tegenspraak met de bovengenoemde bedenking, een nader onderzoek hiervan leek mij niettemin gewenscht. Daarvoor had in de eerste plaats nagegaan kunnen worden, hoe het stond met de werkzaamheid van de »kunstwort«, nadat de gist hierin gekweekt was; evenwel leek mij een andere methode meer geschikt voor het doel. Door over een groot oppervlak te kweeken, werd getracht door vroegtijdig, nl. vóor het bezinken, te oogsten een voldoende hoeveelheid gist te verkrijgen, waarvan het percentage aan levende cellen grooter was, dan bij de reeds bezonken gist. De »kunstwort«, verdeeld over een aantal groote diepe Petri-schalen, werd met den bedoelden giststam geënt. Na 4 dagen, toen zich een flink vlies aan de oppervlakte gevormd had, werd de vloeistof

onder het vlies door een hevel zooveel mogelijk verwijderd en de gist door centrifugeeren verder van het restant gescheiden. Het gehalte aan levende cellen van de aldus gewonnen gist bleek bij onderzoek door Dr. SCHOUTEN ongeveer 80 % te bedragen en men kon dus hiervoor moeilijk het boven geopperde bezwaar doen gelden. Niettemin bleek ook deze gist niet de minste curatieve werking tegen polyneuritis te bezitten.

In twee onderzochte gevallen ging de toestand ondanks tijdige toediening van de gist snel achteruit. Een van deze dieren, dat reeds zoover verminderd was, dat het met nekkrampen op zijde lag, oogenschijnlijk den dood nabij, kon vervolgens door intramusculaire injectie van een waterig extract uit biergist nog gered worden en was spoedig weer lustig. Vooral dit geval toont het ontbreken van antineuritische werking bij de in »kunstwort« gekweekte gist, ook al bevat deze vele levende cellen, m.i. duidelijk aan.

Reeds werd vermeld, dat brouwerijwort van 75° C., nadat hierin brouwerijgist gekweekt was, hare antineuritische werking, die zij voordien wel bezat, had verloren. Was het van den eenen kant aannemelijk, dat de groeiende gist deze stoffen als voedsel had gebruikt en in de cellen vastgelegd, aan den anderen kant werd ook mogelijkheid van absorbtie overwogen. Bij het relatief groote oppervlak, dat het groote aantal gistcellen bezit, kon hiervan wel degelijk sprake zijn, te meer daar CHAMBERLAIN, VEDDER en WILLIAMS aantoonden, dat antineuritische stoffen uit een extract, dat deze bevat, door dierlijke kool geadsorbeerd worden. Een vitaminenrijke vloeistof, gefiltreerd door dierlijke kool, verloor door deze filtratie hare antineuritische werking, die op de kool bleek te zijn overgegaan. De werkzame stoffen werden door het beenzwart zoo stevig vastgehouden, dat zij noch met water, noch met alcohol, noch met aether daaruit verwijderd konden worden.

Om na te gaan of door gistcellen in het algemeen ook

door absorbtie vitaminen konden worden vastgelegd, was de onwerkzame, in »kunstwort« gekweekte gist een geschikt middel. Deze gist werd terstond na het oogsten gebracht in wort van 75° C., een vloeistof, die gelijk bekend vitaminen bevatte, en daarmede bij kamertemperatuur gedurende ½ uur geschud. Een vitaminenvorming van eenige beteekenis in het cellichaam door een voedingsproces was in dezen korten tijd wel uit te sluiten, zoodat in geval de gist door deze behandeling antineuritische eigenschappen verkreeg, dit wel aan adsorbtie mocht worden toegeschreven. Ter contrôle werd niettemin een tweede hoeveelheid van dezelfde gist, onder dezelfde omstandigheden als boven, geschud met wort van 100° C., waarin geen vitaminen als zoodanig aanwezig waren. Was er dan toch in zulk een korten tijd een metabolisch proces van eenige beteekenis mogelijk, dan mocht verwacht worden, dat de gist in deze vloeistof, waaruit, zooals boven aangetoond werd, deze stam op den duur een ruimen voorraad vitaminen vermag op te bouwen, antineuritische eigenschappen zou verkrijgen, terwijl dit, wanneer er alleen adsorbtie in het spel was, enkel bij het schudden met wort van 75° C. het geval zou kunnen zijn. Verkreeg de gist door deze behandeling noch in de wort van 75° C., noch in die van 100° C. curatieve werking, dan was een vorming van vitaminen in het cellichaam bij de stofwisseling der groeiende gistcellen wel de eenige aannemelijke verklaring voor de bij het kweeken van gist waargenomen verschijnselen. [1])

[1]) Nog werd getracht door de sedimenteer-methode een eventueel toenemen van de hoeveelheid gist tijdens het schudden op het spoor te komen. Een gedeelte van de suspensie werd genomen na 5 minuten schudden, in ijs bewaard en na het schudden tegelijk met een op dat moment genomen monster gecentrifugeerd. Een vermeerdering werd intusschen niet waargenomen.

De behandeling van de beide partijen gist in deze proef, was in beide gevallen dezelfde. Na ½ uur schudden werd de gist afgecentrifugeerd en daarbij uitgewasschen met een weinig 0.85 % NaCl-oplossing, daarna, na toevoeging van een geringe hoeveelheid alcohol van 96 % bij 37° C. gedroogd.

Beide producten werden op de gewone manier op hunne antineuritische eigenschappen onderzocht.

De in »kunstwort« gekweekte gist, welke met wort van 100° C. geschud was, bleek daardoor geen antineuritische eigenschappen verkregen te hebben, en was even onwerkzaam tegen polyneuritis als dezelfde gist, welke bovengenoemde handeling niet had ondergegaan.

De gist, welke met wort van 75° C. geschud was, bracht in 4 gevallen bij kippen geen genezing. In een vijfde geval, waar de therapie begonnen werd, toen reeds duidelijke symptomen der ziekte aanwezig waren, trad aanvankelijk eenige verbetering in, die echter van zeer korten duur was. De toestand bleef twee dagen op dezelfde hoogte, om daarna snel achteruit te gaan. Na toediening van 2 doses biergist kwam vervolgens, hoewel de ziekte veel verder voortgeschreden was, snel en blijvend herstel.

Ook bij een duif, die na kunstmatige voeding met gepelde rijst na 29 dagen duidelijke polyneuritisverschijnselen (opisthotonus, krampen) vertoonde, werd door deze gist (1 gram gedroogd) een geringe verbetering verkregen. Na eenige uren waren de krampen opgehouden, de verlammingen evenwel bleven en het dier was niet in staat zich uit zijligging op te richten. Den volgenden dag waren de verlammingen in zooverre verminderd, dat de duif weer overeind kon komen, hoewel het evenwicht moeilijk bewaard kon worden. Bij voortgezette rijstvoeding namen de verschijnselen reeds daags daarna weer toe, spoedig was er weer opisthotonus en al waren de krampen niet zoo sterk als in het begin, toch bleek verdere toediening van deze gistsoort niet in staat het dier te redden, dat na 3 dagen bezweek.

Overweegt men, dat positieve resultaten bij duiven over het algemeen minder vertrouwen verdienen dan die, welke bij kippen verkregen worden, en dat de verbetering bij de eene kip te gering en van veel te korten duur was, om van een duidelijke curatieve werking te kunnen spreken, terwijl bovendien in 4 gevallen niet de minste gunstige werking werd gezien, dan is het duidelijk, dat de conclusie, dat de onwerkzame gist, door het schudden met een vitaminen-houdende vloeistof antineuritische eigenschappen verkrijgt, al te gewaagd zou zijn. Men zou zich kunnen voorstellen, dat de gist wel in staat was, vitaminen te adsorbeeren, doch deze reeds door de geringe wassching met 0.85 % NaCl bij het centrifugeeren weer gemakkelijk verloor. Dat zulk een labiele binding echter voor de antineuritische waarde van gist in het algemeen geen rol speelt, blijkt wel daaruit, dat de gist, die in een vitaminenhoudende vloeistof gekweekt was, ondanks dezelfde wassching sterke curatieve werking bezat.

In verband met den geringen invloed, dien het schudden met wort van 75° C. op de in »kunstwort« gekweekte gist bleek uit te oefenen, en de groote moeilijkheid om een quantitatieve verandering in het vitaminen-gehalte van een bepaalde stof op het spoor te komen, werd niet getracht een eventueele vermindering van de antineuritische werking van de wort zelf na het schudden aan te toonen. De graad van werkzaamheid van een bepaalde curatieve stof is individueel zeer verschillend. Zoo was soms 1.5 gram gedroogde biergist voldoende, om bij kippen een snelle langdurige genezing te weeg te brengen, terwijl in andere gevallen hetzelfde middel, in dezelfde dosis, herhaaldelijk moest worden toegepast, eer verbetering merkbaar werd, zoodat van quantitatieve

onderzoekingen, tenzij zij op groote schaal verricht worden, weinig betrouwbare resultaten te verwachten zijn.

Proeven met paardebloed.

Over het algemeen is over een antineuritische werking van bloed weinig bekend. SCHAUMANN kreeg door intramusculaire injectie van 3 ccm. gedefibrineerd duivebloed, dat afkomstig was van een te voren goed gevoed dier, bij een duif, die na voeding met gepelde rijst polyneuritis-verschijnselen vertoonde, een teruggaan van de verlammingen, wat echter slechts twee dagen aanhield. Hetzelfde was het geval bij een andere verlamde duif, waarbij 2.75 ccm. duiveserum was ingespoten. Van gedefibrineerd konijnebloed zag SCHAUMANN eveneens een kortdurende gunstige werking, daarentegen werd met caviaserum bij twee verlamde duiven geen gunstig effect bereikt, wat SCHAUMANN in verband tracht te brengen met de in 't algemeen afwijkende verschijnselen, die bij caviae werden waargenomen. Hij herinnert eraan, dat HOLST en FRÖLICH na een voeding, welke bij kippen en duiven polyneuritis tengevolge heeft, bij caviae scorbuut-verschijnselen zagen, en dat gist, die bij kippen en duiven antineuritisch werkt, geen antiscorbutische werking bij caviae vertoont.

Uit zijn experimenten meent SCHAUMANN gerechtigd te zijn tot de conclusie: »Das »antineuritisch» wirkende Prinzip geht bei einigen Tieren sicher (wahrscheinlich bei vielen) als solches in die Zirkulation über und findet sich im Blute derselben, wenn auch in geringer Menge».

Bij mijn proeven gaf ik aan twee kippen, welke na voeding met gepelde rijst symptomen van polyneuritis vertoonden, per os dagelijks 50 ccm. gedefibrineerd versch paardebloed. In geen van beide gevallen werd

ook maar de minste gunstige werking gezien, ofschoon het bloed niet in den krop achterbleef, wat wel met rijst het geval was, en de zwarte faeces van een voldoende passage door den darm en daarmede van gunstige condities voor de resorptie getuigden.

Ook werd de werking van het serum nagegaan tegenover die van de vormelementen van het bloed. In gedefibrineerd paardebloed werd door centrifugeeren het serum van de cellige bestanddeelen gescheiden. Beide producten werden op een groote glazen plaat uitgestreken en bij 37° C. gedroogd. Van de gedroogde bloedlichaampjes kwam 5 gram overeen met ± 50 c.c. bloed, van het gedroogde serum 4 gram. In deze dosis werden beide, met water in een mortier gewreven, bij kippen, die na voeding met gepelde rijst polyneuritis gekregen hadden, op hun antineuritische werking onderzocht; van geen van beide bleek intusschen ook maar het geringste gunstige effect. (2 proeven met bloedlichaampjes, 4 met serum, waarvan 2 met parenterale toediening).

Gelijk bekend is de verdeeling van de kalium- en natrium-zouten in het paardebloed een zeer eigenaardige, en wel bevat het serum al het natrium en slechts weinig kalium, daarentegen de vormelementen in 't geheel geen natrium, doch bijna al het kalium.

ABDERHALDEN geeft voor paardebloed de volgende cijfers:

	1000 gram	bevatten in grammen	
		Na	K
Paard I	bloed	2.691	2.738
	serum	4.434	0.263
	vormelementen	0	4.935
Paard II	bloed	2.630	1.475
	serum	4.358	0.254
	vormelementen	0	3.321

Zooals reeds vermeld, zagen EIJKMAN en VAN HOOGENHUYZE een gunstige werking op polyneuritis bij duiven (niet echter bij hoenders) van een kristallijne stof, door behandeling met geconcentreerd oxaalzuur uit rijstzemelenextract verkregen, die bijna geheel uit kaliumzouten bestond, en URBEANU schrijft in een recente publicatie aan het kalium voor de deficientie-ziekten groote beteekenis toe. In dit verband zij er op gewezen, dat CHAMBERLAIN en VEDDER polyneuritis bij kippen niet konden voorkomen door verstrekking bij de gepelde rijst van een der volgende zouten: K-phosphaat, K-citraat, K-carbonaat, K-chloride, of K-chloride en phosphorzuur, en dat bij mijn proeven ook met de vormelementen van het paardebloed, evenmin als met het serum, curatieve werking werd verkregen.

Proeven met perssap van rauwe aardappelen.

Op grond van de gebleken insufficiëntie van verhit voedsel, met name van conserven, gaf EIJKMAN reeds jaren geleden den raad, althans een gedeelte van het voedsel

rauw te genieten en beval hij het gebruik van ooft met warmte aan. Dat inderdaad versche groenten en fruit belangrijke stoffen bevatten, blijkt wel uit het nut daarvan bij scorbuut. Reeds door het ontkiemen verkrijgt haver en gerst antiscorbutische eigenschappen, die reeds door het simpele drogen bij 37° C. weer verloren gaan. (Holst, Frölich en Fürst.) Citroensap en ook perssap van versche groenten voorkomt, zooals Holst aantoonde, de experimenteele scorbuut bij caviae. Of deze natuurproducten ook tegen experimenteele polyneuritis protectieve eigenschappen bezitten, is de vraag. Wel kon Funk uit citroensap een fractie bereiden, die bij duiven antineuritisch bleek te werken, hoewel het citroensap zelf, dat geen chemische behandeling had ondergaan, dit niet deed. Overigens is van het nut van versche plantensappen bij experimenteele polyneuritis en bij beri-beri weinig bekend. Hulshoff Pol constateerde, dat ruime verstrekking van groenten niet in staat was de beri-beri te voorkomen, doch bij zijn proeven werden gekookte groenten gebruikt. Dat het koken een voorname rol speelt, is sinds lang bekend, en Schüffner en Kuenen wezen er op, dat het bij verstrekking van ongepelde rijst met de noodige omzichtigheid dient te geschieden, om het beoogde doel, de voorkoming der beri-beri, te bereiken, daar zoowel met het overtollige water belangrijke stoffen kunnen worden verwijderd, als door lang koken vernietigd. Holst en Frölich vonden, dat duiven na voeding met gekookte aardappelen, vooral wanneer deze vooraf gedroogd waren, maar ook, hoewel minder, wanneer daarvoor versche gebruikt werden, symptomen van polyneuritis met zenuwdegeneratie vertoonden, en Vedder en Clark constateerden, dat een dagelijksche toegift van 10 gram gekookte aardappelen bij de gepelde

rijst bij kippen de ziekte alleen later deed uitbreken, doch niet kon voorkomen. Ook met ongekookte aardappelen intusschen was het niet anders. EIJKMAN daarentegen zag indertijd bij uitsluitende voeding met aardappelzetmeel geen polyneuritis-verschijnselen bij kippen. Wel was dit het geval, wanneer het meel eerst tot 120° C. verhit was. GRIJNS evenwel kon ook met versch aardappelmeel de ziekte opwekken.

In mijn proeven werd de werking nagegaan van perssap van versche aardappelen. Deze werden geraspt en uitgeperst, waarbij 300 gr. aardappelen ongeveer 100 cc. sap leverden. Dit werd gedurende eenige uren bij 37° C. tot op de helft ingedampt en aldus per os gegeven aan kippen, die na voeding met gepelde rijst duidelijke polyneuritis-verschijnselen vertoonden. In twee gevallen werd hiermede een duidelijke, in een derde geval geen verbetering verkregen. Ooft en andere plantensappen konden door gebrek aan tijd niet meer worden onderzocht.

Waar HOLST en FRÖLICH na voeding met gekookte aardappelen polyneuritis zagen optreden en van den anderen kant bij mijn proeven met perssap van rauwe aardappelen genezing verkregen werd, blijkt wel, dat bij het koken belangrijke stoffen verloren gaan, en dat in het algemeen het gebruik van rauw plantaardig voedsel derhalve aanbeveling verdient.

Proeven met gist en rijstzemelen bij hongerende hoenders.

Toen bij het onderzoek naar de aetiologie der polyneuritis gallinarum een partiëel tekort in de voeding al meer en meer bleek te moeten worden aansprakelijk gesteld voor 't ontstaan der ziekte, werd meer dan eens getracht door hongerproeven de typische verschijnselen

te voorschijn te roepen, zonder dat dit nochtans aanvankelijk gelukte.

Bij zijn eerste proeven in deze richting constateerde EIJKMAN bij hongerende hoenders, ondanks een veel sterker gewichtsverlies, dan bij polyneuritis na rijstvoeding gevonden werd, noch klinisch, noch pathologisch-anatomisch eenig spoor van de ziekte, en ook tal van andere onderzoekers kwamen tot hetzelfde resultaat (GRIJNS, HOLST, SHIGA en KUSAMA, SAKAKI, FRASER en STANTON, BRADDON en COOPER, TASAWA, SEGAWA, FUNK). Men verklaarde dit zonderlinge feit, om de deficientie-hypothese te redden, door aan te nemen, dat het interende lichaam, bij gebrek aan toevoer van buiten, van zijn eigen voorraad vitaminen voldoende ter beschikking kon stellen, om het uitbreken der ziekte te voorkomen. FUNK vond in overeenstemming met deze zienswijze, dat de hoeveelheid vitaminen in het lichaam van een aan polyneuritis gestorven duif verminderd was, vergeleken met die, in het lichaam van een normale duif, daar een alkoholisch extract van het eerste minder antineuritische werking vertoonde, dan van het tweede, en hij concludeerde hieruit, dat bij polyneuritis na eenzijdige voeding het lichaam wel niet alles, maar toch een belangrijk gedeelte van zijn vitaminenvoorraad verloren heeft. CHAMBERLAIN, BLOOMBERGH en KILBOURNE intusschen constateerden bij hongerende hoenders in enkele gevallen symptomen van polyneuritis en vonden daarbij gedegenereerde zenuwen. Dit was meer in overeenstemming met hetgeen men van het standpunt der deficientie-hypothese mocht verwachten en EIJKMAN en VAN HOOGENHUIJZE, onafhankelijk van de bovengenoemde onderzoekers, zagen ook, wanneer de proeven voldoende lang werden voortgezet, duidelijke symptomen van poly-

neuritis, die weliswaar een weinig gemaskeerd werden door de algemeene zwakte, die de dieren na een zoolang voortgezet hongeren vertoonden, maar die toch ontegenzeggelijk aanwezig waren en waarbij na den dood degeneratie in de zenuwen werd gevonden. Deze bevinding was met de intoxicatie-theorie moeilijk overeen te brengen, immers van een exogeen vergift is bij hongeren evenmin sprake, als van een uit het voedsel in het darmkanaal gevormd vergift. Hoogstens zou dus nog gedacht kunnen worden aan een vergiftig product van gestoorde stofwisseling, in de weefsels gevormd, en EIJKMAN en VAN HOOGENHUIJZE trachtten ook dit uit te sluiten, door bij hun proeven het hongerende organisme rijkelijk door te spoelen, deels door groote hoeveelheden water per os te geven, deels door Ringer's vloeistof dagelijks herhaalde malen onder de huid in te spuiten, waardoor zij hoopten te bereiken, dat een eventueel gevormd vergift zich niet in het lichaam zou kunnen ophoopen, maar met het water langs darm en andere excretie-organen zou worden uitgescheiden. Was een vergift de oorzaak van de ziekte, dan hadden dus bij deze proeven geen polyneuritisverschijnselen, noch degeneratie gevonden moeten worden. Was daarentegen een tekort van het lichaam aan vitaminen de oorzaak, dan zou bij deze behandelingswijze, waarbij men mocht aannemen, dat ook vitaminen uitgespoeld werden, de ziekte juist moeten uitbreken, terwijl bij hongeren zonder meer het lichaam langer uit zijn vitaminenvoorraad zou kunnen putten en er dus minder kans op polyneuritis zou zijn. Omgekeerd wanneer een vergift de oorzaak was, zou nu juist door de ophooping daarvan, genoemde kans grooter moeten worden.

De waarde van een experimentum crucis bleken deze

proeven intusschen niet te hebben, daar in beide gevallen, zoowel bij het hongeren zonder meer, als bij het hongeren, gecombineerd met doorspoeling, polyneuritis geconstateerd werd. Wel brak in 't laatste geval de ziekte dooreengenomen eerder uit, (bij geringere doorspoeling na gemiddeld 22.3, bij ruimere na gemiddeld 19.2 dagen, tegen 29.7 dagen bij hongeren z.m.). Daar in het algemeen de incubatietijd individueel zeer verschilt en de grootte van het aanvangsgewicht hierbij van veel invloed is, wordt hieraan evenwel weinig waarde tengunste van de deficientie-hypothese gehecht. Dat nochtans de hongerpolyneuritis, die niet van de polyneuritis na eenzijdige voeding verschilt, moet toegeschreven worden aan een gebrek aan zeer bepaalde stoffen, bleek daaruit, dat de verlammingsverschijnselen, die zich bij de hongerende hoenders voordeden, in verscheidene gevallen door toediening van gist, ondanks voortgaande afneming van het lichaamsgewicht, tot verdwijnen gebracht konden worden. In overeenstemming hiermee werden bij twee hongerende hoenders, waarbij dagelijks 5 gram persgist per os gegeven werd, ondanks langeren duur der proeven (48—63 dagen) gepaard met grooter gewichtsverlies (56.5—54 9 %) dan bij hongeren z. m. (resp. 18—43 dagen en 45.9 %), geen teekenen van polyneuritis waargenomen. Bij enkele van dergelijke proeven, na de publicatie van het bovenstaande genomen, welke werden voortgezet tot de dood intrad, bleek ook klinisch niets van polyneuritis, doch werd post mortem een weliswaar geringe, maar toch duidelijke zenuwdegeneratie gevonden. In den n. ischiadicus werden enkele gedegenereerde vezels aangetroffen (methode van MARCHI); ook physiologisch komt dit voor, maar in deze gevallen was het aantal gedegenereerde vezels ontegenzeggelijk grooter, dan bij normale

zenuwen, waar men ze slechts bij hooge uitzondering aantreft.

Enkele van deze bovenvermelde proeven werden door mij herhaald.

Een kip kreeg enkel drinkwater en daarbij dagelijks per os 5 gram versche handelsgist. Toen het dier na 32 dagen somnolent begon te worden, werd, om de condities voor de resorbtie van de werkzame bestanddeelen zoo gunstig mogelijk te maken, dagelijks een alkoholisch extract uit 5 gram versche handelsgist subcutaan ingespoten, terwijl het residu met water per os gegeven werd. De zwakte en de somnolentie namen steeds toe en 36 dagen na het begin der proef, gedurende welke het gewicht van 1940 gram gedaald was tot 845 gram (59.7 %), bezweek het dier zonder verschijnselen van polyneuritis te hebben vertoond.

Bij de obductie werd behalve sterke emaciatie en een matig hydropericard niets bijzonders gevonden. De n. ischiadicus bevatte een enkele weinig gedegenereerde vezel; ook waren de Elsholz'sche lichaampjes een weinig toegenomen (Marchi). Twee andere kippen kregen behalve drinkwater dagelijks 5 gram rijstzemelen per os. In de faeces werden celconglomeraten gevonden, waarvan de wanden dezelfde structuur vertoonden, als de aleuroncellen in de versche zemelen. Terwijl deze cellen in de zemelen opgevuld zijn met aleuronkorrels, bleken zij in de faeces geheel leeg te zijn; alleen de dikke cellulosewanden waren overgebleven; de inhoud scheen totaal geresorbeerd.

Een van deze proefdieren bezweek na 37 dagen bij een gewichtsverlies van 53.2 % van 1485 gram tot 685 gram.) Van verlammingen bleek voor den dood niets; wel werden sub finem af en toe krampen opgemerkt. Post mortem ook hier, behalve sterke emaciatie en matig hydropericard, niets bijzonders. In den n. ischiadicus werd in enkele vezels degeneratie gevonden. Het andere verloor in 26 dagen tijds 53.1 % in gewicht (van 1385 gram tot 650 gram) en bezweek toen zonder verschijnselen van polyneuritis vertoond te hebben. Bij de obductie bleek een sterk hydropericard te bestaan; het cor was algemeen gedilateerd, vooral de rechter voorkamer, en in alle organen was veneuze stuwing. Hoewel beiden n. ischiadici geheel werden doorgezocht, werd geen enkele gedegenereerde vezel gevonden.

Uit deze proeven en meer nog uit enkele voorafgegane experimenten van Prof. Eijkman en Dr. van Hoogenhuyze bleek, dat in enkele gevallen de ver-

strekking van gist in een dosis, die bij kippen, welke aan polyneuritis leden, duidelijk curatief werkte, en die dus, qua preventieve dosis, als ruim voldoende mocht worden beschouwd, niet in staat was, zenuwdegeneratie bij hongerende hoenders geheel te voorkomen; wel was, gelijk reeds opgemerkt, het aantal gedegenereerde vezels uitermate gering, maar toch kon men het betwijfelen, of deze geringe degeneratie nog binnen physiologische grenzen viel. Het leek van belang, na te gaan, of de gist, wanneer daarbij gepelde rijst verstrekt werd, wel in staat was, zenuwdegeneratie geheel te voorkomen. GRIJNS kreeg bij enkele kippen bij lang voortgezette voeding met ongepelde rijst (gabba) polyneuritisverschijnselen en SEGAWA vermeldt, dat ook MATSUSHITA dergelijke gevallen waarnam. Nog onlangs deelden GIBSON en CONCEPCION mede, dat zij bij enkele kippen, gevoed met padi, degeneratie in de zenuwen vonden.

Een kip werd kunstmatig gevoed met gepelde rijst en kreeg daarbij dagelijks 5 gram versche persgist met water per os. Het dier bleef 173 dagen in het leven; aanvankelijk bleef het lichaamsgewicht vrijwel constant, doch begon tegen den 150sten dag vrij snel te verminderen. Dit stond in verband met een gestoorde kropfunctie, daar de ontlediging veel te wenschen begon over te laten. Het dier was minder lustig dan te voren en de laatste dagen voor den dood zelfs somnolent; van verlammingen evenwel was geen sprake. Bij den dood was het gewicht van 1480 gram tot 850 gram (40.6 %) gedaald. Bij de obductie was er behalve sterke emaciatie en een opvallende bleekheid van alle organen, niets bijzonders. Noch in een n. vagus, noch in een n. medianus, noch in een n. ischiadicus werd degeneratie aangetroffen.

Uit het bovenstaande schijnt de conclusie gewettigd, dat weliswaar de gist in staat is, de functioneele stoornissen bij polyneuritis gallinarum te voorkomen, doch niet altijd het periphere zenuwstelsel anatomisch volmaakt intact te doen blijven. Ook hier schijnt dus deze anatomische en de functioneele laesie geschciden te moeten

worden. Reeds door anderen is daar herhaalde malen op gewezen. Werd aanvankelijk naar aanleiding van de onderzoekingen van BAELZ en SCHEUBE en van PEKELHARING en WINKLER, de beri-beri bijna algemeen opgevat als een uitsluitend periphere ziekte, waarbij degeneratie in de periphere zenuwen hoofdzaak was, HULSHOFF POL, in het voetspoor van WINKLER, voerde sterke motieven aan voor de opvatting, dat de beri-beri een ziekte is van het geheele primaire neuron. Niet alleen kon hij in overeenstemming met WRIGHT, DANGERFIELD, DÜRCK, RODENWALDT e. a. anatomische veranderingen in de gangliëncellen van het ruggemerg aantoonen, ook zijn klinische ervaringen met katjang-idjoe-therapie bij beri-beri noopten hem tot deze opvatting. In sommige gevallen, voornamelijk in de acute, verdwenen de symptomen der ziekte na het instellen der therapie spoedig geheel, terwijl in andere gevallen weliswaar de cardiale symptomen spoedig verminderden, doch de paresen zeer lang bleven bestaan. Deze laatste schrijft HULSHOFF POL toe aan degeneratie in de zenuwen, die slechts door langzame regeneratie kan genezen; de »tijdelijke paresen« evenwel, die zoo snel na toediening van katjang idjoe verdwenen, konden onmogelijk daaraan geweten worden, en deze verklaart HULSHOFF POL door aan te nemen, dat zij berusten op de geringe anatomische veranderingen in de gangliëncellen van het ruggemerg, die voor een tijdige therapie nog zouden wijken, waardoor de degeneratie in de zenuwvezelen, die anders tengevolge van ernstige laesie van de gangliëncellen, zeker v lgt, voorkomen zou worden.

Ook bij de polyneuritis gallinarum zou men een dergelijke verklaring kunnen doen gelden. Veranderingen in de gangliëncellen van het ruggemerg werden reeds door EIJKMAN beschreven, doch werden toen als

secundair opgevat. Ook SHIGA en KUSAMA en SEGAWA, die volgens nieuwere methoden evenzeer een laesie van de gangliëncellen aantoonden, houden deze nog voor secundair. VEDDER en CLARK constateerden reeds in zulk een vroeg stadium der ziekte anatomische veranderingen in de gangliëncellen van het ruggemerg, met name tigrolyse, van zulk een uitgebreidheid, dat zij niet konden aannemen, dat deze secundair zouden zijn. Ook op klinisch terrein zijn belangrijke gegevens te vinden, die het onaannemelijk maken, dat degeneratie in de zenuwen, zooals deze door de methode van MARCHI zichtbaar wordt, de eenige oorzaak van de verschijnselen bij polyneuritis gallinarum zou zijn. Volgens deze voorstelling, welke vroeger algemeen was en ook thans nog door velen wordt voorgestaan, is de zenuwdegeneratie bij de voedingspolyneuritis een langzaam tot stand komend proces, hetwelk volgens VEDDER en CLARK reeds vrij snel na het begin van het insufficiente diëet een aanvang neemt en gaandeweg zulk een graad bereikt, dat een zeker gedeelte van de zenuwvezels in haar functie gestoord worden. Zoolang dit aantal gedegenereerde vezels klein is, ziet men geen symptomen, doch wanneer een zekere grens overschreden is, komen deze plotseling meer en meer voor den dag. Men vindt dan met MARCHI tal van gedegenereerde vezels en volgens de algemeen gangbare meening zijn vezelen, waarin het degeneratie-proces zoover is voortgeschreden, voor de functie verloren en kunnen daarvoor hoogstens door langzame regeneratie weer geschikt worden ; in andere vezelen zouden dan ook wel veranderingen aanwezig zijn, die echter niet met MARCHI zichtbaar worden en deze zouden juist door een tijdige therapie nog voor verandering ten goede vatbaar zijn, waardoor het merkwaardig snelle verdwijnen van uitgebreide verlammingen, vaak reeds

korten tijd na toediening van een werkzame therapie, verklaard wordt. Intusschen is er lang niet altijd parallelisme tusschen de klinisch waargenomen verschijnselen en de aantoonbare degeneratie in de zenuwen. Vaak vindt men post mortem, vooral in peracuut verloopende gevallen, weinig of geen gedegenereerde vezelen, en SCHAUMANN vond in de zenuwen van honden en katten, die na voeding met gedenatureerd vleesch duidelijke verlammingsverschijnselen vertoond hadden, met MARCHI geen typische afwijkingen, doch alleen »schuimstructuur« van de mergscheede. Omgekeerd vindt men, wanneer een dier, dat na een insufficiente voeding duidelijke verlammingsverschijnselen vertoonde, door een werkzame therapie snel genezen is, in de zenuwen zelfs maanden daarna nog vaak een groot aantal gedegenereerde vezelen. SCHAUMANN vermeldt gevallen van duiven, die, zonder dat verlammingen waargenomen werden, bezweken, en waarbij in den n. ischiadicus toch uitgebreide degeneratie gevonden werd. RUMPF en LUCE toonden aan, dat bij goedaardige gevallen van beri-beri de degeneratie in de zenuwen reeds ver voortgeschreden kan zijn, zonder dat klinische verschijnselen daaraan beantwoorden en DÜRCK wijt het plotseling instorten, dat bij goedaardige beri-berigevallen zoo vaak voorkomt, juist aan het bestaan van zulk een latente neuritis. CLINGE DOORENBOS vond bij tal van ziekten, o.a. bij diabetes, STEINERT bij tuberculose, in verschillende zenuwen, ook in zulke, waarvan de functie niet gestoord was, degeneratie.

Uit het bovenstaande is het duidelijk, dat de met MARCHI aantoonbare veranderingen in de zenuwen feitelijk geen goede maatstaf zijn, om het al of niet bestaan van polyneuritis uit te maken. De »tijdelijke paresen« kunnen zeer zeker niet worden toegeschreven aan zulke

diepgaande alteraties. De opvatting van HULSHOFF POL voor de beri-beri wordt door VEDDER en CLARK ook voor de polyneuritis gallinarum gehuldigd en zij schrijven aan de tigrolyse, als omkeerbaar proces, dat reeds bij groote vermoeienis (zoo b.v. bij duiven na een lange vlucht) intreedt, groote waarde toe voor de verklaring der feiten. Anderen houden vast aan de uitsluitend perifere natuur van de anatomische laesie, zoo DÜRCK voor de beri-beri, SEGAWA voor de polyneuritis gallinarum. ERNST toonde aan, dat zelfs een zeer geringe beschadiging van de zenuwvezel zich verraadt door veranderingen in het neurokeratinenet van EWALD en KÜHNE, welke volgens verschillende methoden kunnen worden zichtbaar gemaakt. DÜRCK en SEGAWA konden met zulke methoden veranderingen in de zenuwen aantoonen, waar met MARCHI nog geen afwijking te bespeuren was, en VEDDER en CLARK vonden op dezelfde wijze reeds weken, voordat klinische symptomen van polyneuritis zich bij kippen manifesteerden, duidelijke veranderingen in de zenuwen.

Moeten dus de met MARCHI aantoonbare veranderingen grootendeels beschouwd worden als vergevorderde stadia van degeneratie, de reeds zoo vroeg met andere methoden gevonden afwijkingen kunnen zeer zeker als omkeerbaar worden opgevat en zoo schrijven SEGAWA en DÜRCK de „tijdelijke" paresen daaraan toe.

Hoe dit zij, algemeen wordt als contrôle op de diagnose, het onderzoek der zenuwen volgens de methode van MARCHI toegepast en deze geeft over het algemeen goede resultaten. De fijnere methoden van onderzoek bieden veel gevaar voor kunstproducten en vereischen veel oefening. Om mijne resultaten te kunnen vergelijken met die van anderen, heb ook ik uitsluitend gebruik gemaakt van de methode van MARCHI. In de bovenvermelde

proeven konden daarmee in twee gevallen geen veranderingen worden aangetoond, in twee andere was de aantoonbare degeneratie uiterst gering; zelfs een vermeerdering van het aantal ELSHOLZ'sche lichaampjes (met MARCHI zwartkleurende kleine bolletjes in het protoplasma van de SCHWANN'sche cel), waarop ik in het volgende hoofdstuk terugkom, werd hierbij in het algemeen niet gevonden, en slechts in enkele vezels was degeneratie aanwezig.

EIJKMAN en VAN HOOGENHUYZE kwamen op grond van hunne proeven over polyneuritis bij hongerende hoenders tot de conclusie: »De polyneuritis is ook hier alleen te beschouwen als het gevolg van gebrek aan »beschuttende« (antineuritische) stoffen of zoogen. vitaminen. Worden deze toegevoerd (in den vorm van gist), dan breekt ondanks den uitersten graad van vermagering de ziekte niet uit«. Of dit laatste eenige restrictie behoeft, zal bij voortgezet onderzoek moeten blijken.

HOOFDSTUK III.

Is Polyneuritis gallinarum een infectieziekte?

Toen EIJKMAN in het jaar 1889 voor het eerst de polyneuritis gallinarum waarnam, begon hij zijn onderzoekingen naar de oorzaak der ziekte in de veronderstelling, dat een levend microörganisme de verwekker was. Vooral het epizoötisch optreden wees in die richting. IJverig werden dan ook cultures aangelegd van de organen der gestorven of opzettelijk voor het onderzoek gedoode dieren, infectieproeven met bloed van zieke dieren werden genomen enz., doch het resultaat van het onderzoek in deze richting beantwoordde allerminst aan de verwachtingen. Bovendien werd de aandacht spoedig gevestigd op de voeding en de sprekende uitkomsten met voedingsproeven verkregen, rechtvaardigden een uitsluitend voortgaan in die richting volkomen.

GRIJNS trachtte ook in den beginne aanwijzingen te vinden voor een infectieuse natuur der polyneuritis gallinarum. Noch door het inbrengen van zenuwen van zieke dieren onder de noodige voorzorgen, noch door het herhaalde inspuiten van gedefibrineerd bloed, van dezelfde dieren afkomstig, in de buikholte van met gabba gevoede kippen, gelukte het ziekteverschijnselen teweeg te brengen. Uit het feit, dat ook het bloed van zieke dieren geen schade deed, concludeert GRIJNS, dat er niet alleen geen levende microbe in het bloed aanwezig is, doch ook, dat het niet waarschijnlijk is, dat ergens in het lichaam (b.v. in den darm) door bacteriën een toxine geproduceerd wordt, dat de zenuwen doet

ontaarden; immers in dat geval zou het transport van dat toxine toch met het bloed moeten geschieden en had volgens hem dit laatste toxisch moeten blijken. De tegenwerping, dat door de voeding met gabba zooveel antitoxine toegevoerd werd, dat het toxine geneutraliseerd kon worden, voorkwam GRIJNS door kippen, die met gepelde rijst gevoed werden, met bloed van zieke dieren in te spuiten. Voor de kippen, die aldus behandeld werden, was de incubatietijd der ziekte niet korter, dan voor contrôle-dieren, die enkel aan voeding met gepelde rijst onderworpen werden, wat toch het geval had moeten zijn, zoo de bovengenoemde onderstelling juist geweest was.

Ook de resultaten der onderzoekingen van DE HAAN en GRIJNS naar de aanwezigheid van antilichamen bij polyneuritis gallinarum, waarop ik later nog terug zal komen, worden door beide genoemde onderzoekers aangevoerd als argumenten tegen een infectie.

GRIJNS komt dan ook tot de slotsom, »dat wij, zoolang niet is aangetoond, dat men met een bepaalde microbe, of met van zieke dieren afkomstig materiaal ook bij een voedingsrégime, waarbij als regel de vogels gezond blijven, de typische polyneuritis kan opwekken, deze ziekte als een zuivere voedingsstoornis door onthouding moeten opvatten.«

De boven geopperde mogelijkheid, dat een microörganisme ergens in het lichaam, met name in den darm een toxine zou bereiden, zonder zelf dieper door te dringen, wordt in de beri-beriliitteratuur door velen voorgestaan. Vooral WRIGHT, JEANSELME en HERZOG beschouwden de beri-beri als een infectieziekte, analoog met de diphtherie, waaarbij een specifiek microörganisme, in het darmslijmvlies genesteld toxinen zou produceeren.

Bréaudat houdt gisting in 't darmkanaal door een microbe, overeenkomend met den Bacillus septicus van Pasteur, voor de oorzaak der beri-beri en le Dantec beschuldigde tot voor korten tijd een Gram-positief staafje te zamen met een amylozyme schimmel, die zich beide op de gepelde rijst zouden ontwikkelen.

Laoh vestigde de aandacht op de normaal aanwezige darmbacteriën, die hij in staat acht, aanleiding te geven tot beri-beri; door het ontbreken van de noodige darm-prikkels bij de eentonige voeding zou door stagnatie van darminhoud en gebrekkige secretie van spijsverterings-sappen de darmflora al te sterk gaan woekeren en patho-geen worden. In verband daarmede schrijft hij groot nut toe aan salina, peptica en andere darmprikkelende middelen, die vooral in de Indische kruiden voorhanden zijn. Het feit, dat in de proeven van Hulshoff Pol sambals, die ad libitum aan alle groepen verstrekt werden, niet in staat waren beri-beri te voorkomen, schijnt hier-mede in tegenspraak. Toch verheugt zich de darmflora in den laatsten tijd meer in veler belangstelling. Schau-mann opperde de mogelijkheid, dat een bepaalde bacterie of schimmel in staat is, de voor het leven noodige accessorische voedselbestanddeelen te ontleden en daardoor onwerkzaam te maken, of door prikkeling of verandering van het slijmvlies de resorptie van dergelijke stoffen te verhinderen. In verband met het eerste vonden Braddon en Cooper in de bacteriën, afkomstig uit den darm van aan polyneuritis lijdende duiven, slechts geringe hoeveel-heden »antineuritische stoffen«. Schüffner constateerde, dat een diëetwijziging, welke anders uitstekende resultaten gaf, in sommige gevallen pas na toediening van laxantia en eenige dagen melkdiëet tot verbetering voerde. De-zelfde onderzoeker wees er op, dat bij lijders aan

dysenterie zoo vaak beri-beri voorkomt. 't Is de vraag of hier 't diëet zelf insufficiënt is, of ontleding door darmbacteriën of gebrekkige resorptie of misschien nog andere factoren in 't spel zijn.

SCHAUMANN liet zich naar aanleiding van deze waarnemingen in 1914 als volgt uit: »Es scheint mir, dasz Untersuchungen der Darmflora von Beri-berikranken wohl geeignet wären, um weitere, für die Pathogenese der Beri-beri möglicherweise sehr wichtige Momente zu ergeben«.

SHIGA trachtte in 1907 in het serum van beri-beri-lijders antilichamen aan te toonen tegen antigenen uit darminhoud bereid. Noch bij gebruik van een extract van darminhoud als zoodanig, noch van cultures van darmbacteriën, alle afkomstig van beri-beri-lijders, konden in het serum van beri-beri-patiënten met de methode der complementbinding antilichamen worden aangetoond.

SHIGA en KUSAMA onderzochten of er verschillen waren in de darmflora van duiven en apen, die door voeding met gepelde rijst polyneuritis gekregen hadden, met de darmflora, welke bij die dieren normaliter voorkomt, doch ontdekten geen sprekend onderscheid. Ook zij kwamen, evenals de meeste onderzoekers, op grond van hun experimenten tot de conclusie, dat de oorzaak der polyneuritis gallinarum in partiëelen honger gezocht moet worden.

KOHLBRUGGE's zuurvormende luchtbacteriën hebben als vermeende verwekkers der beri-beri en der polyneuritis gallinarum al een even kortstondig succes beleefd, als de meeste van het groote aantal hunner lotgenooten.

Uit de beschrijving van dezen merkwaardigen Bacillus oryzae memoreer ik alleen, dat hij gelatine vervloeit, melk niet coaguleert en sporen vormt.

Wat de infectieproeven van KOHLBRUGGE aangaat, zoo gelukte het hem kippen, die met gepelde rijst gevoed werden, door toegift van een cultuur van zijn bacil binnen 4 dagen foudroyant ziek te maken onder duidelijke symptomen van polyneuritis, zoodat zij reeds den 5^{en} of 6^{en} dag stierven. Volgens zijn aangifte werd de Bac. oryzae niet alleen in het bloed van de gestorven of opzettelijk sub finem vitae gedoode dieren gevonden, maar ook kon bij dieren, die na rijstvoeding z. m. ziek werden, uit hart en leverbloed en uit de pericardiale vloeistof dezelfde bacil gekweekt worden. Daarnaast werd somtijds b. coli gevonden en de mogelijk verhoogde permeabiliteit van den darmwand, een denkbeeld vroeger reeds door EIJKMAN geopperd, wordt hiervoor aansprakelijk gesteld.

Bij de obductie van zijn proefdieren, die na voeding met rijst en cultures ziek geworden waren, vond KOHLBRUGGE steeds infarcten in de milt. Vooral was dit het geval bij een acuut verloop der ziekte. Bij de polyneuritis, die door rijstvoeding zonder meer optreedt, komt dit nooit voor en de vraag rijst, of KOHLBRUGGE's proefdieren niet aan een andere ziekte geleden hebben, welk vermoeden ook door VEDDER geuit wordt.

Ik zelf heb een geval waargenomen, dat tot voorzichtigheid maant. Een van mijn proefdieren, dat met gepelde rijst gevoed werd, vertoonde reeds na een dag of vier typische polyneuritis-symptomen. Het gelukte niet deze tot verdwijnen te brengen door verandering van voedsel en het toedienen van gist. Het dier bezweek na eenige dagen en bleek aan uitgebreide tuberculose te lijden. Ook hier was de milt sterk gezwollen en met talrijke geelwitte haarden doorzaaid, zoodat van normaal weefsel weinig of niets meer over was. Bij microscopisch onderzoek bleek de aanwezigheid van zuurvaste bacillen.

De n. ischiadicus bevatte zoo goed als geen enkele normale vezel. Met MARCHI's methode werd een zeer uitgebreide degeneratie aangetoond. De klinische symptomen waren hier absoluut niet te

onderscheiden van de klassieke polyneuritis. Deze in dit geval aan de voeding toe te schrijven, is al te gewaagd. Weliswaar was mij van de voorgeschiedenis der proefdieren niets met zekerheid bekend en in verband daarmee werden alle dieren voor het begin der proeven steeds eenige dagen op gemengd diëet gesteld en in observatie gehouden. Ware dit met deze kip enkele dagen langer voortgezet, ongetwijfeld zouden dan dezelfde verschijnselen zijn opgetreden. Dat de aard van de rijst, die op dat oogenblik verstrekt werd, invloed zou gehad hebben, is onwaarschijnlijk, daar bij dezelfde groep geen der andere dieren van de gewone verhoudingen afweek.

Van andere zijde is KOHLBRUGGE's waarneming dan ook enkel tegengesproken, nooit bevestigd. Zoo kon SHIGA met verzuurde ongepelde rijst bij kippen geen ziekte doen ontstaan. CHAMBERLAIN en VEDDER kwamen tot eenzelfde resultaat en vonden bovendien, dat kippen, die met verzuurde gepelde rijst gevoed werden, niet eerder ziekteverschijnselen vertoonden dan contrôledieren, die met versche gepelde rijst werden gevoed.

HULSHOFF POL daarentegen constateerde, dat kippen met verzuurde gepelde rijst eerder ziek werden dan met versche rijst. Dat intusschen de bacteriën zelf daarbij in het lichaam geen rol meer spelen, bleek uit zijn proeven zeer duidelijk; immers, een haan gevoed met gepelde rijst (waarbij hem evenwel de vrijheid gelaten werd, ander voedsel zelf te zoeken) bleef, niettegenstaande de geheele laag microörganismen, die zich bij het verzuren op de rijst gevormd had, per os werd toegediend, gedurende vier maanden volkomen gezond, waarna hij voor onderzoek gedood werd.

EIJKMAN had reeds lang voor de publicatie van KOHLBRUGGE aangetoond, dat beschimmeling noch de protectieve werking van de ongepelde rijst, zoodanig veranderde, dat bij kippen, die ermee gevoed werden, eerder polyneuritis optrad, dan bij voeding met versche gepelde rijst en, afgezien van de conclusie van HULSHOFF POL, stemmen

de resultaten van latere onderzoekers daarmee overeen.

De meest sprekende argumenten, tegen KOHLBRUGGE's opvatting aangevoerd, zijn wel deze:

1°. dat ongepelde rijst, die geen polyneuritis veroorzaakt, dit wel doet na verhitting op 120° C.; 2°. dat vleesch na dezelfde bewerking evenzeer polyneuritis veroorzaakt, in welke gevallen de Bac. oryzae toch moeilijk de hand in 't spel kan hebben.

Gezien al deze mislukkingen op het terrein der infectie, kan het geen verwondering baren, dat het artikel van R. MC. CARRISON, waarin hij mededeelt, in de organen van door rijstvoeding ziek gemaakte duiven een bacil te hebben aangetroffen, die in reincultuur ingespoten, in 67 % der gevallen typische polyneuritis teweeg bracht bij konijnen, kippen en duiven, met de noodige reserve ontvangen werd. SCHAUMANN vermeldt het terloops in zijn jongste publicatie en ten onzent nam SWELLENGREBEL, die het artikel in het N. T. v. G. refereerde, evenzeer een afwachtende houding aan. Het leek toch zeer onwaarschijnlijk, dat tal van eminente onderzoekers jarenlang zoo onfortuinlijk waren geweest, dit microörganisme, dat volgens MC. CARRISON zeer gemakkelijk te kweeken is, (ieder orgaan, uitgestreken op gewonen voedingsagar, zou overvloedige cultures leveren) over het hoofd te hebben gezien. Aangezien MC. CARRISON's voorloopige mededeeling voor mij aanleiding werd tot tal van onderzoekingen, zal ik haar hier eenigzins uitvoerig weergeven.

Van 12 duiven, gevoed met rauwe gepelde rijst, kregen er 7 typische polyneuritis, van 12 duiven gevoed met gekookte gepelde rijst bezweken er 9 aan dezelfde ziekte, terwijl contrôle-dieren, die gemengd voedsel (»grain and gram«) kregen, volmaakt gezond bleven. Vijf der zieke dieren werden in een vergevorderd stadium gedood en de inwendige organen werden op bloedagar- en op gewone agarplaten uitgestreken. In alle gevallen en uit ieder orgaan kwamen binnen

12 15 uren bij 37° C. kolonies op over het geheele bestreken gebied.

Het microörganisme was volgens Mc. Carrison in alle gevallen hetzelfde en behoorde tot de coli-groep.

De organen van drie normale duiven bleken steriel, terwijl bij een vierde uit lever, milt en nier enkele kolonies opkwamen van het-zelfde microörganisme, dat bij de zieke dieren ge-vonden was. Dit laatste was ook het geval bij vier der duiven, die met gepelde rijst gevoed waren, doch nog geen ziekteverschijnselen vertoonden, terwijl bij de andere, die onder gelijke condities verkeerd hadden, de cultures steriel bleven. In twee van deze laatste gevallen vertoonde de n ischiadicus beginnende degeneratie Wat de morpho-logie van Mc. Carrison's bacil aangaat, zij vermeld, dat:

»It is a non sporing, actively motile bacillus, with rounded ends. »It shows in the unstained state a darker area at each pole. It is »Gram-negative. The bacillus stains unequally with ordinary dyes. »A considerable number show bipolar staining, with watery carbol-»fuchsine. With borax-methyleneblue the central area of the bacillus »may be stained, while the ends remain unstained, or the stained »area may be situated at one or other pole of the bacillus. In size »it varies considerably; some are short and coccuslike, others are »longer and may measure 1.5 μ by 0.5 μ.«

Over de cultuureigenschappen zij het volgende vermeld: In alka-lische bouillon in 24 uur troebeling, geen oppervlakte-groei; na eenige dagen grijswit bezinksel. Op agar sterke groei in 12 uur. De kolonies zijn rond, convex, glanzend, niet kleverig; de randen zijn scherp en glad. Op gelatine minder sterke groei, geen vervloeiïng; in steekcultuur langs 't steekkanaal weinig, aan de oppervlakte iets meer groei. Op aardappel vorming van een dun, wit, glanzend beslag.

Melk coaguleert niet in 24 uur, in lakmoesmelk in 't begin een zwak zure reactie; later wordt de reactie alkalisch. Geen indolvorming.

De bacil vergist *glycose*, manniet en galactose, dextrine; raffinose en maltose slechts matig en lactose en saccharose in 't geheel niet. De schrijver concludeert, dat zijn bacil groote overeenkomst ver-toont, zoo al niet identiek is, met den bacillus suipestifer. en zegt verder: »It differs only from the hog-cholera bacillus in its inability to produce gas from *dextrose*, maltose and dextrin«. Hij is hier dus met zichzelf in tegenspraak, daar dextrose en glycose identiek zijn.

Met reincultures van de bacil werden infectieproeven gedaan bij 6 konijnen, 8 kippen en 14 duiven, die alle gemengd voedsel kregen. Een konijn stierf binnen 6 uren na de inenting, een ander vertoonde na 6 dagen de volgende symptomen. »The animal remained sitting »in one position in the corner of its cage, and refused all food; it

»was very thin and had obviously lost very greatly in weight. There »was no diarrhoea. When removed from its cage, and made to move, »it hopped for a few paces in a very stumpy way, the toes of the »hind limbs being flexed. When urged to further exertion it toppled »over on its side. When turned on its back it was unable to draw »up its legs to right itself; in consequence of the efforts made to »regain the upright position the animal became rapidly exhausted »and the hind limbs remained stretched out behind it in a position »of absolute helplessness; the limbs than remained in almost any »position in which they were placed. The front legs were affected »to a slighter extent«.

Het dier werd denzelfden dag gedood. Er was ontsteking op de plaats van injectie en uit lever, milt en nier werden cultures verkregen van het ingespoten microörganisme. De n. ischiadicus vertoonde »considerable degenerative change«.

Van 4 andere geïnfecteerde konijnen stierf er een binnen 3 uren, een tweede na 3 dagen. Bij het laatste werd wederom in lever, nier en milt de ingespoten microbe teruggevonden. De n. ischiadicus vertoonde in dit geval geen duidelijke degeneratie.

Bij een derde konijn, waarvan de n. ischiadicus niet werd onderzocht, traden den zevenden dag symptomen op »highly suggestive of polyneuritis". Het dier werd den achtsten dag gedood en de ingespoten bacil werd ook hier in de inwendige organen teruggevonden.

Het vierde konijn vertoonde reeds na vier dagen de boven beschreven symptomen en stierf twee dagen later. In dit geval bleek de n. ischiadicus duidelijk gedegenereerd. Bij dit dier vermeldt de schrijver, dat het onmiddellijk post mortem onderzocht werd, doch zwijgt over cultures. Vijf contrôle-dieren bleken, behalve steriele organen, ook normale zenuwen te bezitten.

Acht kippen werden met den bacil geïnfecteerd. Na twee dagen vertoonden er twee symptomen »indistinguishable clinically from polyneuritis gallinarum.« Een van deze dieren werd gedood. De ingespoten cultuur werd alleen teruggevonden op de plaats van injectie, niet in de inwendige organen, terwijl de n. ischiadicus »showed marked evidence of early degenerative change.« Het tweede dier stierf des nachts, nadat vruchteloos alkoholisch rijstzemelenextract was ingespoten. Uit lever, milt en nier werden rijkelijk cultures gekweekt, doch de n. ischiadicus »showed only slight evidence of degenerative change.«

Een derde kip kreeg na 5 dagen klassieke polyneuritis-symptomen, doch bleef in leven, hoewel rechtszijdig verlamd.

Na zes dagen volgde een vierde kip met »symptoms indistinguishable clinically from polyneuritis gallinarum«; deze was sterk ver-

magerd en werd voor onderzoek gedood. Uit lever, milt en nier werd de bacil gekweekt en in den n. ischiadicus werden »excee»dingly pronounced degenerative changes« gevonden.

De vier overige geïnfecteerde kippen vertoonden geen ziekteverschijnselen.

Vier contrôle-kippen hadden steriele organen en normale zenuwen.

Veertien duiven werden geïnfecteerd met de cultures; drie van deze bleven in leven en vertoonden geen symptomen. Bij de overige elf ontwikkelden zich onder sterke gewichtsafneming binnen 7—9 dagen verschijnselen geheel overeenkomend met die, welke na voeding met gepelde rijst optreden; alleen diarrhee ontbrak. In de nn. ischiadici werden in meer of minder sterken graad degeneratieve veranderingen aangetroffen. Acht contrôle-duiven vertoonden noch bacteriën in de inwendige organen (zie intusschen boven), noch degeneratie in den n. ischiadicus.

In 10 foto's wordt een beeld gegeven, zoowel van de klinische symptomen, als van de veranderingen in de zenuwen, zooals ze met de methode van MARCHI aangetoond werden.

In een noot vermeldt de schrijver, dat hij bij het ter perse gaan, bij alle daarop onderzochte duiven (in totaal 25), die aan polyneuritis na rijstvoeding leden, uit de inwendige organen reincultures van den beschreven bacil had verkregen.

Mc. CARRISON onthoudt zich van conclusies, doch deelt alleen zijn bevindingen mede en hieruit komt men vanzelf tot de vraag, welke SWELLENGREBEL stelde bij het referaat in het Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde: »Kan een bacteriëele besmetting van invloed zijn op het uitbreken van een aanval van beri-beri?« Het groote belang van deze vraag wettigde volkomen een herhaling van Mc. CARRISON's onderzoek en zoodra zich de gelegenheid voordeed, begon ik dan ook met proeven in die richting.

De organen van kip 27, welke aan polyneuritis na voeding met gepelde rijst in korten tijd bezweken was, werden eenige uren post mortem op de aanwezigheid van bacteriën onderzocht.

De huid werd van veeren ontdaan en gedesinfecteerd met 10 % Tinctur. Jod. De obductie geschiedde met steriele instrumenten, welke na gebruik voor een orgaan weggelegd werden en voor elk

nieuw orgaan door schoone werden vervangen. Met stukjes van hart, lever, milt en nier werden agarplaten bestreken.

De platen van lever en milt bleven steriel, die waarop hart en nier waren uitgestreken, vertoonden een rijken groei. De witte glanzende kolonies bleken te bestaan uit beweeglijke korte staafjes, die in grootte sterk varieerden, Gram-negatief waren en aan de beschrijving van Mc. CARRISON herinnerden. Reeds in het ongekleurde praeparaat leken de beide polen donkerder dan het centrum en bij kleuring met LÖFFLER's methyleenblauw kon men bepaald van bipolaire kleuring spreken. De staafjes waren niet zuurvast en vormden geen sporen. In gistingsvloeistof met glycose, manniet of lactose werd gas gevormd. Op aardappel ontstond een dik geelwit beslag. Op DRIGALSKY- en ENDO-voedingsbodem groeide de bacil evenals b. coli. In 2 % peptonwater werd in enkele dagen tijds geen indol gevormd.

In gelatineplaten kwamen overal dezelfde kolonies te voorschijn, die, door het microscoop gezien, in de diepte lensvormig en geel waren en, waar zij de oppervlakte bereikten, zich wingerdbladvormig uitbreidden en een meer grijswit aspect vertoonden. Binnen deze oppervlakkige grijswitte, onregelmatig begrensde kolonie lag steeds een ronde gele iets dieper. Blijkbaar was deze laatste de primaire kolonie, die zich bij het bereiken van de oppervlakte daarover uitgebreid had. Daardoor ontstond het beeld, dat ook bij b. coli op dezelfde wijze gevormd wordt. De gelatineplaten verspreidden een sterken geur als van loog.

Ondanks de verschillen in grootte, die zoo sterk waren, dat een staafje soms drie- à viermaal de andere in lengte overtrof, was er geen reden aan de reinheid van de cultuur te twijfelen.

Dr. Schouten, die zoo vriendelijk was met behulp van zijn ideale isoleermethode ééncelculturen aan te leggen, constateerde ook in zulke cultures belangrijke verschillen in grootte en vond tevens in enkele gevallen schijndraadvorming.

De bacteriën uit de nier van kip 27 verkregen, werden op agar gekweekt, in 0.85 % NaCl-oplossing gesuspendeerd en subcutaan ingespoten bij twee duiven, die gemengd voedsel kregen. Beide duiven waren enkele uren na de inspuiting lusteloos en pikten geen voedsel. De eene werd na eenige dagen levendiger, de andere vertoonde twee dagen na de injectie symptomen, die van de typische polyneuritis niet te onderscheiden waren. De verlammingen, zoowel als de typische strekkrampen waren aanwezig. Dit verrassend feit werd niet alleen door mij, doch ook door Prof. Eijkman, Dr. Hulshoff Pol, en Dr. van Hoogenhuyze geconstateerd. In het bloed van het dier, door venaesectie verkregen, kon ik nog tijdens het leven microscopisch de ingespoten bacteriën aantoonen, welke ook in reincultuur daaruit konden worden gekweekt. Ondanks de toediening van gist, die tegen voedingspolyneuritis zeer werkzaam gebleken was, bezweek de duif denzelfden dag.

Bij de obductie kwam, behalve de weekheid van alle organen, niets bijzonders aan het licht. In bloed en miltsap werden de ingespoten bacteriën, zoowel microscopisch als in cultuur, aangetoond. Ter plaatse van de injectie was de borstspier broos, gezwollen en geel verkleurd. In de huid was een onregelmatig begrensd defect, dat met een droge korst bedekt was. De n. ischiadicus vertoonde, met Marchi's methode behandeld, een beeld, dat weliswaar van het normale afweek, doch evenzeer van dat,

wat bij polyneuritis na rijstvoeding gevonden wordt, belangrijk verschilde. In het laatste geval vindt men, dat in de zenuwvezelen, die gedegenereerd zijn, de degeneratie zich uitstrekt over de geheele vezel, zoover zij in het praeparaat te vervolgen is (fig. 2). De n. ischiadicus en evenzeer de n. medianus van de duif, die na de infectie bezweken was onder typische polyneuritis-symptomen, bevatte vezelen, die locaal hier en daar zwarte bolletjes vertoonden, doch in het verder verloop een normaal aspect hadden (fig. 3 en 4). Dit beeld herinnerde aan de »névrite périaxiale« van GOMBAULT, welke door experimenteele loodintoxicatie veroorzaakt werd en waarbij in het verloop van een overigens normale vezel, mergsegmenten in detritus uiteen vielen, terwijl de ascylinder behouden bleef, wat dus als een beginnende degeneratie moet opgevat worden. STRANSKY, die GOMBAULT's waarneming bevestigde, vond bovendien, als eerste begin van degeneratie, een toenemen der z g. ELSHOLZ'sche lichaampjes, die met MARCHI zwart kleuren en normaal in het smalle laagje protoplasma om de SCHWANN'sche kern in gering aantal aanwezig zijn. Deze lichaampjes konden in zenuwen van normale duiven worden aangetoond, zooals blijkt uit fig. 1. Niet alleen bleken in de zenuwen van onze duif, die op de infectie antwoordde met typische polyneuritis-symptomen, deze met MARCHI zwart kleurende verspreide bolletjes in grooter aantal aanwezig dan in normale zenuwen, maar zelfs was hier en daar een heel stuk van de mergscheede zwart gekleurd, zonder dat 't nochtans zoover kwam, dat een vezel in haar geheele verloop gedegenereerde myeline bevatte. Het was ook niet te verwachten, dat bij het foudroyant verloop, gesteld, dat de klinisch met typische polyneuritis overeenkomende symptomen

ook met degeneratie in de zenuwen gepaard gingen, dit met MARCHI aantoonbaar zou zijn. Zelfs bij de rijst-polyneuritis, waar de degeneratie tijd heeft om zich te ontwikkelen, vindt men bij peracuut verloopende gevallen soms weinig of geen degeneratieve veranderingen. Dat in dit geval, waar het dier in zoo korten tijd bezweek, de typische afwijkingen in de zenuwen zouden gevonden worden, was a fortiori onwaarschijnlijk. Al moet altijd de mogelijkheid open gehouden worden, die GRIJNS bij de formuleering van de deficientie-hypothese stelde, dat door het ontbreken van bepaalde stoffen in het voedsel het periphere zenuwstelsel zijn weerstandsvermogen tegen in de natuur algemeen verspreide schadelijke agentia, in de eerste plaats microörganismen, verliest en dus de polyneuritis slechts secundair is en in dat geval misschien acuut begint, daarover zijn het allen wel eens, dat voor het tot stand komen van met MARCHI aantoonbare degeneratie een zekere tijd noodig is. VEDDER en CLARK toonden zelfs aan, dat het degeneratief proces reeds weken, voordat er functiestoornissen merkbaar worden, aan den gang is. Nochtans kon MC. CARRISON, ondanks het feit, dat vele van zijn proefdieren binnen enkele dagen bezweken, met de methode van MARCHI veranderingen in de zenuwen aantoonen, die, te oordeelen naar zijn photogrammen, niet te onderscheiden waren van wat men bij de polyneuritis na rijstvoeding waarneemt. Zooals uit fig. 3 blijkt, vond ik in mijn geval een heel ander beeld.

Dit zelfde beeld vertoonde de n. ischiadicus van de andere ingespoten duif, die 14 dagen na de inspuiting, zonder dat zich symptomen van ziekte hadden voorgedaan, voor onderzoek gedood werd. Behalve eenzelfde locale afwijking in de spier en de huid op de plaats van injectie werd bij de obductie niets bijzonders gevonden.

Intusschen was het feit, dat één van twee geïnfecteerde duiven reageerde met klinisch absoluut typische ver-

schijnselen van polyneuritis, een aanwijzing om het onderzoek voort te zetten. In de eerste plaats werd nagegaan of de gevonden bacteriën regelmatig voorkwamen in de organen van dieren, die aan voedingspolyneuritis lijdende waren.

Bacteriologisch onderzoek der organen van aan polyneuritis lijdende dieren.

Twee kippen, die na voeding met gepelde rijst typische symptomen van polyneuritis vertoonden, werden sub finem vitae gedood en de uitgenomen organen werden op de aanwezigheid van bacteriën onderzocht. Behalve strijkculturen op gewone agarplaten, werden ook bouilloncultures aangelegd. Een stukje van elk orgaan werd fijngeknipt en in bouillon gebracht. Na een verblijf gedurende 24 uur in de broedstoof bij 37° C. werd deze bouillon uitgestreken op voedingsagar. De condities voor het vinden van bacteriën waren op deze wijze gunstiger dan bij enkel uitstrijken op agarplaten.

Bij beide dieren, die zonder twijfel aan typische polyneuritis geleden hadden, wat het zenuwonderzoek bevestigde, en die sub finem gedood waren, bleken het bloed en alle organen steriel.

Dit kwam niet overeen met de bevinding van Mc. Carrison, die zijn bacillen in alle onderzochte gevallen (25 duiven) en in alle onderzochte organen kon aantoonen.

Daarom werden 2 duiven met gepelde rijst gevoed met het doel deze in een vergevorderd stadium der polyneuritis te dooden; dit gelukte slechts bij een dezer dieren, daar het andere, dat dagen lang slechts lichte paresen vertoonde, door dit geprotraheerd verloop der ziekte aan de waakzaamheid ontsnapte en onverwacht

op een morgen doodgevonden werd. Tien uren vroeger was nog geen verergering van de verschijnselen waarneembaar. Uit milt en nier van deze duif (4) werden kolonies verkregen van een bacterie, die geheel scheen overeen te komen met de bij kip 27 gevonden microbe. Bij de andere duif, die sub finem gedood werd (3), kwamen alleen uit het buisje met hartebloed geënt, kolonies op, terwijl de overige organen en het bloed steriel bleken. Dat in dit geval de bacteriën werkelijk uit het hart afkomstig waren en niet als een verontreiniging zijn op te vatten, is sterk aan twijfel onderhevig. Immers dit dier werd, toen het op een avond moribund gevonden werd, voor onderzoek gedood. Doordat toen de obductie zonder assistentie moest plaats hebben, liep de steriliteit groot gevaar. Dat deze in 't algemeen bij de beschreven methode moeilijkheden meebrengt, blijkt wel uit de tabel, waarin ik de resultaten van deze onderzoekingen vereenigde. In 8 van de 35 gevallen bleken in enkele buisjes reincultures van coccen te zijn opgekomen. De aanwezigheid daarvan meen ik uitsluitend aan verontreiniging te moeten toeschrijven, immers bij gebruik van een methode, welke daarvoor minder gevaar opleverde (strijkcultures op agarplaten) werden nooit coccen, doch slechts bacillen gevonden. Daar, zooals uit herhaalde proeven bleek, coccen den groei van onzen bacil niet verhinderen en integendeel in bouillon de coccen overwoekerd worden door de bacillen, kunnen de gevallen, waar coccen gevonden werden (aangeduid door C.), als negatieve worden meegerekend. Toen zich nu reeds dadelijk gevallen voordeden, waar ondanks vergevorderde polyneuritis geen bacteriën in het bloed en de inwendige organen konden worden aangetoond, werden de dieren niet meer sub finem gedood, doch

op dat moment alleen bij enkele gevallen een bouilloncultuur aangelegd van het bloed, dat door venaepunctie ook in vivo steriel te verkrijgen was. De obductie geschiedde dan zoo spoedig mogelijk na den dood. Vaak gebeurde het, dat een dier 's nachts succombeerde en eerst den volgenden morgen onderzocht werd.

Wat het bloedonderzoek aangaat, dat verricht werd bij 9 kippen, die na voeding met gepelde rijst aan duidelijke polyneuritis leden en sub finem waren, dit leverde steeds negatieve resultaten. Slechts in een geval was de aangelegde bouilloncultuur niet steriel, doch bevatte behalve staafjes ook nog coccen, zoodat hier blijkbaar een fout in de steriliteit in het spel was, wat ten overvloede bleek uit het feit, dat bij de obductie, die even later kon plaats hebben, het bloed en alle organen steriel waren (kip 42).

In de tabel heb ik overigens het vinden van bacteriën, die met de vroeger gevonden overeenstemden aangegeven door een + teeken, terwijl de buisjes, die steriel bleven, door een — teeken worden aangeduid; wat niet onderzocht werd, is niet ingevuld.

Overzicht van het bacteriologisch onderzoek der organen van dieren,

I. voor het onderzoek gedood.

Cultures:

No.	VOEDING.	BIJZONDERHEDEN.	Bloed.	Hart.	Lever.	Milt	Nier.
Kip 24	aleuronaat + slaolie	typische Polyneuritis, subfinem	—	—	—	—	—
» 30	gepelde rijst	» » »	—	—	—	—	—
» 64	» »	» » »	—	—	—	—	—
Duif 3	» »	» » »	—	+	—	—	—
» G.	gemengd	gezonde duif (contrôle)	—	—	—	—	—
» 27	»	115 dagen per os cultuur duif 4. Geen ziekte.	—	—	—	—	

II. Spontaan gestorven na typische polyneuritis:

A. terstond post mortem onderzocht.

Cultures.

No.	VOEDING.	BIJZONDERHEDEN.	Bloed.	Hart.	Lever.	Milt.	Nier.
Kip 42	gepelde rijst		—	—	—	—	—
» 43	» »	Peritonitis fibrinosa.	—	—	C	C	—
» 51	» »		—	—	—	—	—
» 52	» »		—	—	—	C	+

B. Eenige uren post mortem onderzocht:

No.	Aantal uren p. m.	VOEDING.	BIJZONDERHEDEN.	Bloed.	Hart.	Lever.	Milt.	Nier.
Kip 5	< 14	gepelde rijst.		+	+	+	—	+
» 7	< 14	» »		—	—	—	+	+
» 26	< 14	» »		—				
» 27	< 10	» »			+	—	—	+
» 37	< 14	» »	uitgebreide tbc.	—				
» 38	< 14	» »	» »	—				
» 39	< 14	» »	» »	—				
» 40	< 14	» »		—				
» 41	< 14	» »		—				
» 44	< 3	» »			—		—	
» 45	< 14	» »		—	C	C	—	—
» 47	< 14	» »		—	C	C	+	+
» 50	< 14	» »			+	+	+	+
» 54	± 20	» »		—				
» 55	± 3	» »		—	—	—	—	—
» 57	5	» »		—	—	—	—	—
Duif 4	< 10	» »		—	—	—	+	+
» 19	< 14	» »		—	—	C	C	—
» 20	< 14	» »		—	—	C	—	C
» 21	< 14	» »	dagelijks per os cultuur duif 4.	—	—	—	+	+

III. Andere doodsoorzaken.

No.	Aantal uren p. m.	VOEDING.	BIJZONDERHEDEN.	Bloed.	Hart.	Lever.	Milt.	Nier.
Kip 33	< 2	Alleen 5 gr. rijstzemelen p. d.	Klinisch geen P.N. degeneratie ±	+	C	—	—	—
» 34	< 14	Alleen 5 gr. gist p. d.	Klinisch geen P.N. degeneratie —	+	C			
» 22	0	Alleen 5 gr. gist p. d.	Klinisch geen P.N. degeneratie +	—	—	—	—	—
» 35	< 14	Alleen 5 gr. rijstzemelen p. d.	Klinisch geen P.N. degeneratie —	—	—	+	+	+
» 36	< 14	gepelde rijst + 5 gr. gist p. d.	Klinisch geen P.N. degeneratie —	—	—	+	-	+

Omdat bij zulk een gering aantal waarnemingen cijfers uit den booze zouden zijn, laat ik deze geheel achterwege. Daar ook de gevallen, waarbij bacillen gevonden werden, evenzeer als die waar coccen opkwamen, op verontreiniging kunnen berusten, zullen ook deze buiten beschouwing blijven. De negatieve resultaten daarentegen zijn bij de gebruikte methode al zeer sprekend.

Bij de 4 gevallen, waar de dieren, die aan typische polyneuritis leden, in een vergevorderd stadium der ziekte voor het onderzoek werden gedood, waren de vondsten slechts negatief, uitgezonderd bij één, dat boven reeds ter sprake kwam, wat hoogstwaarschijnlijk aan een technische fout moet worden geweten (Duif 3).

De 4 dieren, welke aan de polyneuritis bezweken waren en onmiddellijk post mortem onderzocht werden, leverden ook 2 geheel negatieve resultaten (42 en 51), terwijl van de 2 andere gevallen het eene (43) eveneens als geheel negatief mag worden beschouwd en het andere (52) slechts in het buisje van de nier bacillen leverde.

Bij de polyneuritis-gevallen, waar het onderzoek eenige (meestal < 14) uren post mortem plaats vond, waren minder negatieve resultaten te noteeren; toch zijn hierbij nog 2 gevallen (55 en 57) welke totaal negatief uitvielen, terwijl ook de gevallen van kip 45 en van duif 19 en 20 als zoodanig beschouwd mogen worden. Aan het vinden van bacillen in gevallen onder deze groep mag geen aetiologische beteekenis voor de polyneuritis worden gehecht, daar, afgezien nog van de groote kans van verontreiniging, positieve vondsten ook verkregen werden in gevallen, waar geen sprake was van polyneuritis.

Gesteld, dat de gevonden bacillen werkelijk uit de organen zelf afkomstig waren en niet als toevallige infectie op rekening van fouten in de techniek moeten

worden geschreven, dan rijst de vraag of de aanwezigheid van bacteriën in de inwendige organen niet berust op een agonaal of postmortaal transport van den darm, uit. De bacteriën in verschillende gevallen gevonden, waren hoogstwaarschijnlijk steeds dezelfde. Wel moest voor de identificatie alleen op de vergelijking der morphologische en der cultuur-eigenschappen worden afgegaan, wat altijd een min of meer gevaarlijke weg is. Pogingen om met de methoden der serologie een meer betrouwbare identificatie te verkrijgen mislukten, zoodat ik tenslotte wel tot de eerste methode moest terugkeeren. Bij dit onderzoek werden in de reeks ook opgenomen eenige stammen, die verkregen waren uit den darm, faeces en mondslijm van normale kippen, die niet in aanraking waren geweest met onze proefdieren, en het bleek, dat de eigenschappen van deze stammen in alle opzichten overeenkwamen met die van de cultures, welke post mortem uit organen van aan polyneuritis lijdende en van andere dieren waren verkregen.

De bipolaire kleuring, welke soms zeer typisch was, bleek afhankelijk van den tijd, gedurende welken de kleurstof inwerkte, en was allesbehalve constant; ook bij coli-stammen werd deze trouwens herhaaldelijk waargenomen. De andere tinctie-eigenschappen kwamen geheel met die van b. coli overeen. Hetzelfde was in het algemeen het geval met de cultuur-eigenschappen. Vooral werd daarbij de aandacht geschonken aan gisting en indolreactie. Wat het eerste aangaat heerscht omtrent de verhouding van b. coli ten opzichte van verschillende suikers geen eenstemmigheid. Hehewerth komt na een overzicht van de verschillende meeningen tot de conclusie, dat men het eigenlijk alleen over glycose eens is. Daarna volgen de meeste stemmen voor de omzetting van lactose,

dan volgt maltose. De omzetting van manniet en saccharose vooral wordt nog minder constant opgegeven. Hij zelf onderzocht 36 coli-stammen, die op grond van hunne herkomst en cultuur-eigenschappen dezen naam mochten dragen, op hunne verhoudingen tot fructose, lactose, manniet, dextrine, maltose en saccharose, met het resultaat, dat door alle stammen uit fructose, lactose en manniet zuur en gas werd gevormd; bij manniet alleen ontbrak soms gasvorming. Dextrine en maltose werden door 2 stammen niet ontleed; 3 stammen gaven met maltose nu eens een positief, dan weer een negatief resultaat. Saccharose werd door 14 stammen aangetast, door de overige 22 niet.

Waar dus echte coli-stammen in hun gistingsvermogen zoo sterk uiteen kunnen loopen, dient men met conclusies uit gistingsproeven voorzichtig te zijn en zijn proeven in dien geest voor de determineering van een bepaalden bacteriestam van weinig waarde. Anders is het met EIJKMAN's gistingsproef bij 46° C. met glycose. Een negatief resultaat moge hier, zooals uit HEHEWERTH's onderzoek bleek, niet beslissend zijn, een positieve uitkomst geeft zeer zeker een betrouwbare vingerwijzing.

In mijn proeven bleek, dat glycose, maltose en manniet door alle stammen vergist werden, terwijl door geen enkele in dextrine en saccharose gas of zuur gevormd werd. Lactose werd door slechts één stam, afkomstig uit den darm van een gezond haantje, niet aangetast, door al de overige stammen wel.

De gistingsproef bij 46° C. gaf in alle gevallen een positief resultaat.

Wat de indolvorming aangaat, zoo werd bij geen der stammen na enkele dagen in bouillon, noch in peptonwater van 2% een positieve reactie verkregen.

Na een verblijf van 5 × 24 uren en meer in de broedstoof bij 37° C. intusschen werd in alle gevallen de reactie meer of minder sterk positief.

Om vergelijkbare resultaten te verkrijgen werd later slechts peptonwater gebruikt, waarbij het genoemde resultaat bevestigd werd. Al moge hier misschien het voortkweeken op kunstmatige voedingsbodems tot de latere positieve resultaten hebben bijgedragen, zeer zeker speelde de ouderdom van een bepaalde peptonwatercultuur de hoofdrol voor het uitvallen der reactie.

Vermeld ik nog, dat in lakmoesmelk een blijvende sterk zure reactie optrad, gepaard gaande met stolling, dan ligt de conclusie, dat de bacteriën, in de inwendige organen van verschillende dieren gevonden, normale darmbewoners, hoogstwaarschijnlijk colibacillen, waren, voor de hand en met te meer recht mag als mogelijke oorzaak voor een eventueele aanwezigheid dezer bacteriën in de inwendige organen een agonaal of postmortaal transport van den darm uit genoemd worden. Zulk een transport heeft verscheidene onderzoekers, waar zij meenden een specifieken verwekker voor de een of andere ziekte gevonden te hebben, herhaaldelijk parten gespeeld. Bij de exsudatieve typhus bij kippen, ook wel vogelpest (Centanni) genoemd, hebben bijna allen, die zich met het onderzoek dezer ziekte bezighielden (Joest, Maggiora en Valenti, Lode en Gruber, Enders) een bacil in de inwendige organen gevonden, dien zij aanvankelijk voor den verwekker hielden. Later bleek bij deze ziekte een filtreerbaar virus in het spel te zijn en de gevonden bacteriën werden door allen, uitgenomen Enders, als normale darmbacteriën erkend, die met de ziekte niets te maken hadden. De eigenschappen van de bacillen door deze verschillende onderzoekers ge-

vonden komen, afgezien van kleine verschillen, wat de hoofdzaken aangaat, geheel overeen en wijken in het algemeen niet af van die, welke mijne cultures bleken te bezitten.

De mogelijkheid van een agonaal transport van bacteriën, zonder verband met alteraties van den darmwand, is door Béco en door Achard en Phulpin proefondervindelijk bewezen en Würtz toonde aan, dat de duur van de agone daarbij van invloed is. Dat bovendien postmortaal bacteriën van den darm uit de inwendige organen binnendringen, bewees het onderzoek van Birch-Hirschfeld, die tot de conclusie komt, dat een vitaal indringen van darmbacteriën in de inwendige organen bij intacten darm onwaarschijnlijk, bij lichte darmlaesie mogelijk is, dat dit daarentegen agonaal ook zonder darmlaesie kan plaats vinden en dat gemiddeld 10 uren p. m. darmbacteriën, voornamelijk b. coli, die de andere overwoekeren, in de inwendige organen, vooral in de lever, worden aangetroffen. In hoeverre deze conclusies ook op dieren toepasselijk zijn, is een open vraag, waarop het door mij verrichte onderzoek niet in het minst antwoord kan geven. Toch is een invasie van darmbacteriën agonaal of postmortaal zeer wel mogelijk en dit dient vooral bij de polyneuritis, waar de agone vaak van langen duur is, in het oog te worden gehouden, zooals Eijkman reeds jaren geleden opmerkte. Van een vitaal indringen in het bloed is intusschen geen sprake, daar bij 8 gevallen cultures van het bloed, sub finem genomen, steriel bleven.

De eigenschappen van de bacteriën, in mijne gevallen gevonden, komen geheel overeen met die van b. coli. De punten van verschil met den bacil van Mc. Carrison, (blijvende zuurvorming in melk, vergisting van lactose, geen

vergisting van dextrine, op den duur positieve nitroso-indolreactie) zijn van zulk een ondergeschikten aard, dat ik meen te mogen veronderstellen met hetzelfde micro-organisme te doen gehad te hebben als Mc. CARRISON; ook in zijn gevallen waren dus hoogstwaarschijnlijk normale darmbewoners in het spel. Reeds het feit, dat Mc. CARRISON zelf in enkele gevallen, waar geen polyneuritis bestond, dezelfde bacteriën aantrof, wees op de mogelijkheid daarvan.

Onderzoek naar de pathogeniteit der gevonden bacteriën.

Reeds werd medegedeeld, dat van twee duiven, die met een cultuur, afkomstig uit de nier van een aan polyneuritis gestorven kip, waren ingespoten, de eene na twee dagen absoluut typische verschijnselen, zooals deze na voeding met gepelde rijst worden waargenomen, vertoonde, gepaard gaande met weliswaar geringe, maar toch duidelijke veranderingen in de zenuwen (fig. 3 en 4), welke ook bij het andere dier aanwezig waren.

Het spreekt van zelf, dat deze infectie-proeven op ruimere schaal werden voortgezet. Niet alleen de eerste, maar ook later verkregen cultures, waaronder ook die, afkomstig uit den darm van normale kippen. werden bij verschillende duiven, die alle gemengde voeding kregen, ingespoten. Het resultaat was in bijna alle gevallen hetzelfde. Na subcutane injectie van suspensies in 0.85 % NaCl-opl. van bacteriën, op gewonen voedingsagar gekweekt, werden in geen enkel geval verschijnselen van ziekte waargenomen. Locaal ontstond infiltratie en oedeem en na enkele dagen vormde zich ter plaatse van de injectie een diep ulcus met onregelmatigen rand, welks bodem met een bruinroode korst

bedekt was. Bij intramusculaire injectie bezweken de dieren meestal binnen 2 dagen, zonder verschijnselen van polyneuritis vertoond te hebben.

Meestal zaten zij geheel somnolent in elkaar en werden in dezelfde houding soms plotseling, nadat even van te voren nog geen verandering in den toestand kon worden geconstateerd, dood gevonden. Bij de obductie werden de bacteriën, meestal in diplo vorm, microscopisch in het bloed en het miltsap aangetroffen en konden daaruit in reincultuur worden gekweekt. De spier vertoonde ter plaatse van de injectie dezelfde veranderingen, als vroeger beschreven. In de inwendige organen werd niets bijzonders gevonden, zelfs miltzwelling ontbrak meestal. Een van deze dieren, een duif, ingespoten met een cultuur, afkomstig uit de nier van kip 35, bleef ondanks herhaalde intramusculaire inspuitingen in leven, zonder dat zich ziekteverschijnselen voordeden. De n. ischiadicus was in dit geval, waar het dier na ruim 7 maanden voor onderzoek gedood werd, geheel normaal, ofschoon ter plaatse van de injectie nog levende bacteriën aanwezig bleken te zijn. In de andere gevallen kwamen de bevindingen overeen met de vroeger beschreven veranderingen, waarvan fig. 3 en 4 een beeld geven.

Ook bij een duif, ingespoten met een cultuur, verkregen uit het bloed van het dier, dat op de injectie reageerde met typische symptomen van polyneuritis, bleven ziekteverschijnselen ten eenenmale uit.

Toen noch door subcutane, noch door intramusculaire infectie de in één geval waargenomen verschijnselen wederom konden worden opgewekt, werd getracht door herhaalde intramusculaire injectie van zeer weinig (enkele oogjes) cultuur het doel te bereiken. Men kon zich voorstellen, dat op deze wijze de verhoudingen bij rijstvoeding, waarbij misschien van den darm uit telkens geringe hoeveelheden bacteriën in de circulatie kwamen, beter werden nagebootst Ook deze proef voerde tot een mislukking; na eenige injecties die geen effect hadden, bezweek het dier eenige dagen na de laatste injectie, evenals de andere, die met grootere hoeveelheden cultuur intramusculair waren ingespoten, aan septichaemie.

Een viertal duiven werd nu ingespoten met een door hooge temperatuur verzwakte cultuur. Drie dezer dieren vertoonden noch symptomen, noch anatomische afwijkingen. Het vierde kon eenige dagen na de injectie in de borstspier moeilijk loopen en steunde daarbij op de vleugels. Werd het op den rug gelegd, dan bleven pogingen om uit deze houding overeind te komen vergeefsch. Deze verschijnselen verdwenen na eenige dagen, om na hernieuwde injectie, zelfs van cultuursuspensies, die ½ uur in stoom verhit waren,

en die geen levende bacteriën meer bevatten, weer te keeren. Injectie in de rugspieren had regelmatig hetzelfde gevolg, zoodat hier wel een lokale werking mag uitgesloten worden. Op contrôle-injecties met 0.85 % NaCl-opl. reageerde het dier in 't geheel niet. Door injectie van gist-extract, dat tegen polyneuritis zeer werkzaam gebleken was, gelukte het niet, de paresen sneller dan anders tot verdwijnen te brengen. De n. ischiadicus van dit dier, die onderzocht werd, nadat 11 maal na de injectie van een gedoode cultuur de bovengenoemde verschijnselen waren waargenomen, vertoonde geen degeneratie.

Nog werd getracht de verwachte verschijnselen op te wekken bij duiven door subcutane injectie van een levende cultuur, nadat de dieren door eenige dagen hongeren verzwakt waren, doch ook hier bleven typische verschijnselen uit en was het verloop hetzelfde, als in de andere gevallen. Nog werd nagegaan of infectie per os ook mogelijk was en of toevoer van bacteriën in groote hoeveelheden invloed had op 't ontstaan der polyneuritis bij voeding met gepelde rijst. Twee duiven, die kunstmatig gevoed werden met gesteriliseerde gepelde rijst, kregen daarbij dagelijks per os een suspensie in steriel water van een agarcultuur afkomstig uit de nier van duif 4. Ter contrôle kregen 2 duiven, die met dezelfde rijst gevoed werden, als toegift daarbij enkel water. Voorts kreeg van 2 duiven, die met gesteriliseerde ongepelde gerst gevoed werden, de eene dagelijks een suspensie van dezelfde cultuur als boven, de andere enkel water. De contrôle-duiven, welke met gesteriliseerde rijst zonder meer gevoed waren, vertoonden de eene na 29, de andere na 30 dagen typische verschijnselen van polyneuritis, terwijl van de beide dieren, welke dagelijks bij de rijst een cultuursuspensie kregen, het eene pas een maand later bezweek, zonder duidelijke polyneuritis-verschijnselen vertoond te hebben, en het andere 7 weken na het begin der proef, doordat de toegediende rijstpap uitgebraakt werd, door stikking omkwam. In beide gevallen werden in den n. ischiadicus enkele typisch gedegenereerde vezelen gevonden. De duif, welke met gerst z. m. gevoed werd, bleef in leven, de andere, welke bij dezelfde voeding dagelijks een suspensie van een agarcultuur kreeg, bezweek 30 dagen na het begin der proef, zonder polyneuritis-verschijnselen te hebben vertoond. Bij de obductie werd een sterke injectie van het peritoneum gevonden, met veel haemorrhagieën in het atrophische slijmvlies van den dunnen darm, dat bovendien tal van ulcera vertoonde. In den darm waren massa's parasieten aanwezig. De n. ischiadicus was normaal. Dit gedeelte van de proef werd met 2 nieuwe duiven herhaald, waarvan de eene na 2 maanden zonder typische verschijnselen, noch klinisch, noch pathologisch-anatomisch, bezweek,

terwijl de andere, nadat de proef 115 dagen was voortgezet voor onderzoek werd gedood, waarbij geen afwijkingen werden gevonden.

Ook werden een vijftal kippen bij voeding met gewoon kippenvoer herhaaldelijk, zoowel subcutaan als intramusculair ingespoten met dezelfde cultuur, welke bij een duif tot typische polyneuritisverschijnselen aanleiding had gegeven. Een dezer dieren bezweek 40 dagen na de eerste injectie, doch bleek aan tbc te lijden. De n. ischiadicus was normaal. Een tweede, dat na herhaalde injecties langzaam sterk vermagerd was, overleed na 143 dagen, zonder dat zich verschijnselen van polyneuritis hadden voorgedaan. Bij de obductie was, behalve necrose op de plaats van injectie en een vrij sterk hydropericard, niets bijzonders te bespeuren. In den n. ischiadicus werd duidelijke degeneratie aangetoond. Dit was ook het geval bij een derde kip, die na herhaalde injecties onder toenemende vermagering, zonder verschijnselen van polyneuritis na 138 dagen succombeerde. Hier was het hart vergroot en was eveneens een matig hydropericard aanwezig. Twee andere kippen, die ondanks herhaalde injecties na 120 dagen nog slechts weinig vermagerd waren en geen ziekteverschijnselen vertoond hadden, werden toen voor onderzoek gedood. Daarbij bleken op de plaats van injectie in den necrotischen sequester in de spier nog levende bacteriën aanwezig te zijn; de inwendige organen waren alle steriel en vertoonden geen makroskopisch zichtbare afwijkingen. De n. ischiadicus was in deze beide gevallen normaal.

Een konijn, dat de gewone voeding behield en op een subcutane injectie van de cultuur enkel met een ulcus ter plaatse van de enting reageerde, begon na een tweede injectie, die lokaal hetzelfde gevolg had, zichtbaar te vermageren. Vijf weken na deze tweede injectie was het dier zeer lusteloos, en at weinig of niets. Het herinnerde aan Mc. Carrison's beschrijving, en was niet te bewegen tot springen. Op zijde gelegd kon het uit die houding niet overeind komen en bleef na enkele vergeefsche pogingen somnolent liggen. Het was duidelijk, dat hier geen verlamming, doch enkel zwakte in het spel was. Eenige dagen later bezweek het dier, zonder dat zich verdere verschijnselen voordeden. Bij de obductie werden alleen in de nieren de ingespoten bacteriën teruggevonden. Er was een matig hydropericard, een vrij sterke ascites; de lever vertoonde aan de randen een fibrineus beslag. Het hart was algemeen gedilateerd en de longen waren vrij sterk emphysemateus. In den n. ischiadicus werden enkele gedegenereerde vezelen gevonden.

Op het bloedserum van dit dier kom ik hieronder terug.

Het resultaat dezer proeven geeft dus niet het minste

recht, tot een verband tusschen de gevonden bacteriën en de polyneuritis te besluiten.

Onderzoek naar antistoffen.

De belangrijke vraag, of de bacteriën in enkele gevallen van voedingspolyneuritis gevonden, telkens weer dezelfde waren, bleek niet afdoende beantwoord te kunnen worden door vergelijking van morphologische en culturieele eigenschappen. Het lag voor de hand, in het serum van met een bepaalde cultuur ingespoten dieren een specifieke antistof tegen deze cultuur te zoeken, welke, eenmaal gevonden zijnde, zou kunnen dienen als reagens om de verschillende cultures met elkander te identificeeren.

Was eenmaal een methode bruikbaar gebleken, om deze specifieke antistof aan te toonen in het serum van een met de cultuur ingespoten kip, dan zou dezelfde methode kunnen dienen, om in het serum van kippen, die door voeding met gepelde rijst polyneuritis gekregen hadden, specifieke antilichamen op te sporen. Ik hoopte op die wijze te kunnen nagaan, of de post mortem in enkele gevallen gevonden microben inderdaad bij de voedingspolyneuritis ook intra vitam eene rol speelden. Werden er in het serum van rijstkippen specifieke antistoffen aangetoond, welke bij contrôledieren ontbraken, dan toch zou men gerechtigd zijn, een verband aan te nemen tusschen de voedingspolyneuritis en de post mortem gevonden bacteriën.

Aangenomen, dat dit verband bestond, was het denkbaar, dat de kans op het vinden van antilichamen grooter zou zijn bij door de een of andere medicatie herstelde dieren, dan bij de nog zieke. Vandaar dat ook de sera van enkele reconvalescente kippen onderzocht

werden. Uit dezelfde overweging werd in de reeks opgenomen het serum van een kip, welke maanden lang met gepelde rijst gevoed was, doch dagelijks 5 gram versche handelsgist als toegift kreeg en die geen spoor van ziekte vertoonde. Dat naast de genoemde sera, steeds het serum van een gezonde kip als contrôle meeging, spreekt vanzelf.

Geen van de onderzochte sera bleek makroskopisch noch mikroskopisch in een voldoende verdunning de bacteriën te agglutineeren, zoodat deze methode al aanstonds terzijde gezet werd.

De methode der complementbinding leverde tenslotte ook slechts negatieve resultaten, hoewel ik meen alle bronnen van fouten zorgvuldig vermeden te hebben. Kortheidshalve laat ik een gedetailleerd verslag van het in deze richting gedane onderzoek achterwege en zal alleen de gevolgde methode in breede trekken aangeven. Enkele serologisch interessante gegevens, die aan het licht kwamen, lijken mij de vermelding wel waard.

De Haan en Grijns trachtten in 1909 in het serum van reconvalescente kippen immuunlichamen aan te toonen door gebruik te maken van de methode der complementbinding. Als antigeen gebruikten zij geïnactiveerde extracten van milt, lever, zenuwen, beenmerg en van de bloedkoek en het verdunde serum van duidelijk zieke kippen in verschillende verdunningen.

Als immuunserum diende het geïnactiveerde serum van kippen, die, nadat zij duidelijke verschijnselen der polyneuritis vertoond hadden, onder een voedingsrégime van katjang idjoe en gabba in betrekkelijk korten tijd hersteld waren. Voor het complement werd gebruikt versch caviaserum, terwijl als haemolytisch systeem

diende een suspensie van schapenbloedlichaampjes in 0.9 % NaCl met geïnactiveerd serum van een voorbehandeld konijn.

Op deze wijze gelukte het niet immuunstoffen aan te toonen. Dat de conclusie van De Haan en Grijns (het ontbreken van antistoffen), voor zooveel de kippenneuritis betreft, eenige restrictie behoeft, zal straks blijken.

Als antigeen gebruikte ik in den beginne een suspensie in 0.85 % keukenzoutoplossing van een 24 uur oude agarcultuur in verschillende verdunningen. Daar in voorproeven bleek, dat deze suspensie vaak zonder meer het gebruikte complement vastlegde, zelfs tot in zeer hooge verdunning, zocht ik naar een antigeen, dat deze storende eigenschap miste.

De vloeistof, na afcentrifugeeren van de bacteriën verkregen, bleek als zoodanig onbruikbaar, daar zij nog in een verdunning van 1 : 800 complement bond. Wel nam ik een proefreeks met als antigeen deze vloeistof in een verdunning van 1 : 1600, echter zonder resultaat.

De afgecentrifugeerde bacteriën, opnieuw in versch 0.85 % NaCl gesuspendeerd, bleken geen complement meer te binden, althans in de gebruikte verdunningen der suspensie, en konden dus als bruikbaar antigeen beschouwd worden.

Als immuunserum dienden, behalve het serum van een met de cultuur herhaaldelijk ingespoten kip, ook de sera van kippen, die door rijstvoeding duidelijke polyneuritis gekregen hadden, van kippen, die door een of andere medicatie bezig waren, van deze ziekte te herstellen en bovendien het serum van een kip, welke geruimen tijd met gepelde rijst kunstmatig gevoed was, doch daarbij dagelijks 5 gram versche handelsgist als toegift kreeg en geen spoor van polyneuritis vertoonde.

Als contrôle diende het serum eener normale kip.

Het afnemen van bloed geschiedde met een steriele Recordspuit door venaepunctie van een vleugelvena, na desinfectie van de huid met aether en alcohol.

De geïnactiveerde sera werden gebruikt in verdunning 1 : 10, later alleen in verdunning 1 : 20, wat noodig bleek, omdat enkele sera in verdunning 1 : 10 reeds zonder meer de haemolyse remden.

In de eerste proefreeksen, waarbij versch caviaserum als complement, en het gewone haemolytisch systeem (suspensie van schapenbloedlichaampjes 1 : 20 + geïnactiveerd serum van een voorbehandeld konijn) als indicator gebruikt werden, kwam geen complementbinding aan den dag.

Dit kon toegeschreven worden aan het ontbreken van een amboceptor in de onderzochte sera. Evenwel kwam het mij onwaarschijnlijk voor, dat zelfs in het serum van een kip, die ik herhaaldelijk met de als antigeen gebruikte cultuur had ingespoten, geen antistoffen tegen deze cultuur aanwezig zouden zijn. Het lag voor de hand de mogelijkheid te aanvaarden, dat het caviacomplement niet in staat was, met amboceptor en antigeen een gesloten keten te vormen. Uit de litteratuur bleek, dat een dergelijke mogelijkheid reeds lang tot de geconstateerde feiten behoorde. Met name hebben de ervaringen van FRIEDBERGER en HARTOCH en van UHLENHUTH en HÄNDEL bij hun proeven over anaphylaxie geleerd, dat het complement van een bepaalde diersoort niet in staat is, de amboceptoren van iedere willekeurige andere diersoort te completeeren.

Bij de overdracht der passieve anaphylaxie is de vorming van het anaphylatoxine gebonden aan de aanwezigheid, behalve van antigeen en antilichaam, ook van een passend complement. Bij caviae verminderde bij de vorming van anaphylatoxine in het lichaam (door

injectie van antigeen bij aanwezigheid van den anaphylactischen amboceptor) het complementgehalte van het bloedserum (SLEESWIJK, FRIEDBERGER en HARTOCH) en FRIEDBERGER kon in vitro door op antigeen + amboceptor versch caviaserum te laten inwerken genoeg anaphylatoxine verkrijgen om caviae onder acute anaphylactische verschijnselen te dooden, terwijl na inwerking van het geïnactiveerde caviaserum een dusdanige giftvorming uitbleef. Werd het in vitro bereide complete anaphylatoxine bij caviae ingespoten, dan verminderde het complementgehalte van het bloedserum niet; wel een bewijs, dat er bij de vorming van het anaphylatoxine reeds complement gebonden was.

Dat het er wel degelijk op aankomt, welke soort van complement aanwezig is, blijkt daaruit, dat het niet gelukt de anaphylaxie van konijnen op duiven over te dragen, alleen door injectie van het immuunserum. Het duivecomplement past blijkbaar niet in het systeem, immers, met vogelsera gelukt de overdracht wel (FRIEDBERGER en HARTOCH). Omgekeerd zijn caviae ongevoelig voor de injectie van antigeen bij aanwezigheid van anaphylactischen amboceptor afkomstig van kippen. Ook daar ontbreekt het passende complement (UHLENHUTH en HÄNDEL).

Ook haemolytische amboceptoren zijn gebleken niet onverschillig te zijn voor de soort van complement, die hun geboden wordt. EHRLICH en zijn leerlingen constateerden dit reeds en ook door mijn eigen proeven was ik daarop opmerkzaam gemaakt. Uitgaande van de veronderstelling, dat het caviacomplement niet paste in het systeem van antigeen en kippenamboceptor, mocht de waarschijnlijkheid aangenomen worden, dat het kippecomplement wel aan dien eisch zou voldoen.

Weliswaar werd overwogen, dat door het gebruik van normaal kippeserum voor complement, in alle proefbuisjes een factor ingevoerd werd, die elders als contrôle diende (immers normaal serum werd reeds gebruikt als contrôle op de aanwezigheid van amboceptor). Evenwel kon dit pas een bron van fouten worden, wanneer in het normale kippeserum een amboceptor aanwezig was, die in de andere sera ontbrak; in dat geval zou

door het gebruik van normaal kippeserum voor complement in alle buisjes tevens amboceptor ingevoerd worden. Dit leek a priori onwaarschijnlijk en mocht het wel het geval zijn, dan zouden, door aanwending van een nauwkeurig getitreerde hoeveelheid complement toch nog verschillen aan den dag moeten komen. Ik heb getracht het zooeven genoemde bezwaar te vermijden door duiveserum voor complement te gebruiken. Daar dit evenwel geen bruikbaar complement bevatte, was ik genoodzaakt mij aan het kippeserum te houden.

Om te beginnen werd nagegaan, of het kippecomplement, dat theoretisch moest passen in het systeem antigeen-amboceptor, ook paste in het gewone haemolytisch systeem (schapenbloed-konijnenamboceptor). Volledige haemolyse werd slechts verkregen door versch kippeserum 1 : 4. Uit de contrôle, waarin alleen schapebloed + versch kippeserum 1 : 4, zonder haemolytischen konijnen-amboceptor, bleek, dat het versche kippeserum 1 : 4 de schapenbloedlichaampjes reeds zonder meer tot oplossing bracht. Deze eigenschap van het versche kippeserum ging door inactiveeren verloren en keerde niet terug, wanneer bij het geïnactiveerde kippe-serum versch caviaserum in dezelfde verdunning werd gevoegd ter vervanging van het bij het inactiveeren vernietigde kippecomplement, wel een bewijs, dat dit laatste niet op een lijn gesteld kan worden met caviacomplement. [1])

Duiveserum, dat zelfs in sterke concentratie (1 : 2) niet zooals kippeserum de schapenbloedlichaampjes

[1]) Mogelijk was nog, dat bij de haemolyse door het versche kippeserum zonder meer teweeggebracht, niet het complement, doch een andere stof in het spel is, die op zich zelf reeds haemolytisch werkt, thermalobiel is en in caviaserum ontbreekt. Evenwel blijkt de rol van 't complement later duidelijk.

zonder meer oploste, bleek ook bij aanwezigheid van den haemolytischen amboceptor van het konijneserum niet daartoe in staat en dus ongeschikt om het cavia-complement te vervangen. Het was derhalve noodig een haemolytischen amboceptor te verkrijgen, waarop het kippecomplement paste. Daartoe werd een kip met tusschenpoozen van enkele dagen ingespoten met versch schapebloed. De haemolytische titer van het serum dezer kip bleek niet hooger te kunnen worden opgevoerd dan 1 : 400 bij gebruik van kippeserum 1 : 15 voor complement. (Ik gebruikte een verdunning 1 : 15, om zoover mogelijk verwijderd te blijven van de verdunning, welke de bloedlichaampjes reeds zonder haemolytischen amboceptor tot oplossing bracht.) Ook bij het gebruik van dezen haemolytischen amboceptor bleek het duiveserum geen bruikbaar complement te bevatten.

De laatste proefreeksen werden nu als volgt genomen.

Als antigeen diende een suspensie in 0.85 % NaCl van een uitgewasschen, 24 uur oude agarcultuur in 3 verschillende verdunningen; als immuunserum de verschillende bovengenoemde sera, geïnactiveerd en om reeds gemelde reden tot 1 : 20 verdund; als complement versch kippeserum in verdunning 1 : 15.

Na verblijf van een uur in de broedstoof bij 37° C. werd toegevoegd het gesensibiliseerde haemolytisch systeem, bestaande uit een suspensie van schapenbloedlichaampjes 1 : 20 + geïnactiveerd serum van met schapebloed voorbehandelde kip 1 : 100 (4 maal den haemolytischen titer). Het resultaat werd opgenomen, wanneer in de contrôles, welke dit vertoonen moesten, volledige haemolyse was opgetreden.

Ondanks herhaalde pogingen gelukte het niet op deze wijze immuunstoffen aan te toonen; zelfs het serum van

de kip, welke herhaaldelijk met de cultuur ingespoten was, gaf een negatief resultaat, waardoor uit het medegedeelde onderzoek geen enkel argument, noch voor noch tegen een verband tusschen de voedingspolyneuritis en de post mortem gevonden bacteriën te trekken valt.

Een poging om in het serum van een met een bepaalde cultuur ingespoten konijn antistoffen tegen deze cultuur aan te toonen, die zouden kunnen dienen ter identificatie der verschillende andere cultures, mislukte evenzeer. Noch agglutinatie noch complementbinding werd verkregen.

Als serologische bijzonderheid zij nog vermeld, dat het serum van de met schapebloed behandelde kip na ongeveer een maand niet meer haemolytisch werkte. Toch kwamen bij hernieuwde intraveneuse injectie van schapebloed, zooals te verwachten was, anaphylactische verschijnselen voor den dag, met name dyspnoe. Het dier bezweek eenige dagen later en was sterk anaemisch, zonder dat andere bijzonderheden aan het licht kwamen. Het serum bleek ook na de hernieuwde injectie niet haemolytisch te werken, daarentegen trad in een verdunning 1 : 25 een sterke agglutinatie van de schapenbloedlichaampjes op, ook zonder de aanwezigheid van complement.

Volledigheidshalve zij nog medegedeeld, dat ook pogingen in 't werk werden gesteld om opsonische veranderingen in het bloedserum van rijstkippen en van met cultures ingespoten kippen aan te toonen. Daar ook hier het resultaat negatief was, zal ik over dit onderzoek kort zijn. De gevolgde methode komt hierop neer, dat een suspensie van leucocyten, afkomstig uit het bloed van een normale kip, met een bacteriënsuspensie (1 oogje van een 5 uren oude agarcultuur in 5 c.c. 0.85 % NaCl.opl.) en het te onderzoeken serum in gelijke hoeveelheden goed gemengd in kleine, met een kurkje gesloten buisjes werden gebracht. Deze buisjes werden dan 10 min. in de broedstoof bij 37° C. op een automatisch mengtoestelletje in beweging gehouden (freq. 120 p. min.,

amplitude 3 m.m. vgl. ROSENOW); daarna werden uitstrijkpraeparaten gemaakt, welke met Giemsa gekleurd werden. Behalve normaal kippeserum werd aldus het serum onderzocht van rijstkippen en van kippen, welke herhaaldelijk met cultures van de bacteriën waren ingespoten. Het bleek niet mogelijk voor een der sera een opsonischen index te bepalen, daar bij alle drie de sera, naast heele drommen van leucocyten, die geen enkele bacterie bevatten, waarvan er nog een groot aantal vrij tusschen de cellen lagen, enkele exemplaren gevonden werden, die soms zelfs 12 bacteriën gephagocyteerd hadden. Zulke actieve enkelingen kwamen echter bij alle drie de groepen voor, zoodat ook langs dezen weg geen specifieke antistof kon worden aangetoond.

Dat bij de polyneuritis, welke na voeding met gepelde rijst optreedt, geen immuniteit verkregen wordt door het eenmaal doorstaan der ziekte, is sinds lang bekend; immers, wanneer kippen, die de ziekte gehad hebben, doch daarvan door de een of andere therapie hersteld zijn, wederom aan een insufficiënte voeding worden onderworpen, vertoonen zij regelmatig na verloop van zekeren tijd wederom dezelfde ziekteverschijnselen, zonder dat een vroeger doorstaan der ziekte ook maar eenigen invloed ten goede heeft op den duur van den incubatietijd. Weliswaar was het al voldoende gebleken, dat de gevonden bacteriën geen verband hielden met de polyneuritis en was het derhalve niet te verwachten, dat kippen, welke herhaaldelijk met cultures dezer bacteriën ingespoten waren, anders zouden reageeren op een voedingsrégime van gepelde rijst, dan andere kippen, toch werd deze verwachting aan de feiten getoetst. Vier kippen, welke bij gemengde voeding herhaaldelijk eerst met verzwakte, later met versche cultures waren inge-

spoten, zonder dat zij daarop in het minst reageerden, werden daarna met gepelde rijst gevoed. Alle 4 de dieren werden na gem. 25 dagen ziek onder typische verschijnselen, die even snel als anders door de gewone therapeutica tot verdwijnen konden worden gebracht. Ook hier bleek dus de polyneuritis los te staan van de infectie met de gevonden bacteriën.

Samenvatting.

Noch door het bacteriologisch onderzoek der organen van aan polyneuritis lijdende dieren, noch door infectieproeven met in sommige gevallen gevonden bacteriën, noch ten slotte door immuniteitsreacties kon met zekerheid een infectieuze natuur van de polyneuritis gallinarum worden aangetoond. Wat het ééne geval aangaat van de duif, die op een injectie van een bacteriecultuur reageerde met verschijnselen, die geheel overeenkwamen met de klassieke polyneuritis-symptomen, wijs ik er op, dat hier een septichaemie in het spel was, die, zooals SANFELICE aantoonde, bij duiven door b. coli kan worden teweeggebracht. Septichaemieën verloopen bij duiven soms onder nerveuze verschijnselen, zoo b.v. de reeds genoemde typhus exsudativa of vogelpest, waarvan zelfs een nerveuze vorm onderscheiden wordt. CENTANNI, die de oorzaak van de eigenaardige rotatorische krampen, die zich daarbij voordoen, zocht in een laesie van het statisch orgaan, spreekt zelfs van een »Semicirculitis specifica«. Hoe het komt, dat bij mijn duiven slechts in één geval nerveuze verschijnselen gezien werden, welke bij kippen in 't geheel niet optraden, terwijl Mc. CARRISON deze in 67 % der gevallen waarnam, vermag ik niet te beoordeelen.

Wat de anatomische veranderingen in de zenuwen na

de injectie met cultures van de gevonden bacteriën betreft, deze waren te weinig sprekend, om er veel waarde aan te hechten.

Dat bij herhaalde injecties ten slotte meer uitgebreide veranderingen gevonden werden, kan geen verwondering baren. Met tal van andere bacteriën kan dit waarschijnlijk verkregen worden. De coccen van PEKELHARING en WINKLER gaven op den duur ook aanleiding tot zenuwdegeneratie en het is bekend, dat vele bacteriëele infecties hiertoe kunnen leiden. Tot een oorzakelijk verband tusschen *de* polyneuritis en zulke bacteriën mag daaruit evenwel nog niet worden geconcludeerd.

Tegenover het regelmatig vinden van bacteriën bij de polyneuritis gallinarum door Mc. CARRISON staan tal van negatieve resultaten van vele vroegere onderzoekers en de weinige van mijzelf. De mededeeling van Mc. CARRISON was slechts een voorloopige en met belangstelling mogen verdere gegevens daaromtrent worden tegemoet gezien. Voor de opvatting, dat polyneuritis gallinarum berust op een infectie, 't zij door den bacillus suipestifer, 't zij ook door een normaal voorkomende darmbacterie, ontbreken m.i. alsnog afdoende bewijzen.

HOOFDSTUK IV.

Over de vergelijkbaarheid van beri-beri met polyneuritis gallinarum.

Daar mijne persoonlijke ervaring zich voorloopig beperkt bij het laatste lid der vergelijking, is het allerminst mijn zaak over deze kwestie, waarover de meeningen niet minder dan over andere punten in het beri-beri-vraagstuk nog steeds verdeeld zijn, een opinie uit te spreken en ben ik het op dit punt volmaakt eens met SCHAUMANN, waar hij zegt: »Es scheint mir, dasz man »die endgültige Entscheidung dieser Frage den Tropen»ärzten überlassen musz, welche durch genügende Er»fahrung und Kenntnisse auch in anderen auszer der »Medizin hier in Betracht kommenden Wissenschaften »hierzu berufen erscheinen«. Ik zal mij hier dus bepalen tot het vergelijken van eenige uitspraken van gezaghebhebbende onderzoekers op dit gebied, zooals zij in de litteratuur verspreid te vinden zijn.

Op enkele punten van overeenkomst tusschen beri-beri en polyneuritis gallinarum kon ik reeds boven de aandacht vestigen, voornamelijk waar het ging over het effect van maatregelen, die bij de beri-beri genomen werden naar aanleiding van de resultaten bij het onderzoek der polyneuritis gallinarum verkregen. De beperking van het aantal beri-berigevallen door verstrekking van ongepelde rijst of van katjang idjoe, die reeds ter sprake kwam, was zoo sprekend, dat men niet zal kunnen ontkennen, dat het onderzoek der polyneuritis

gallinarum van onberekenbaar nut is gebleken voor de prophylaxis der beri-beri. Wat de therapie betreft, zoo zijn de resultaten, met katjang idjoe verkregen, over het algemeen gunstiger, dan die met rijstzemelen. De berichten hierover loopen nog al uiteen. BRÉAUDAT en DENIER kregen met rijstzemelen als zoodanig geen sprekend effect. Alcoholische extracten geven volgens WILLIAMS en SALEEBY bij verouderde gevallen van beri-beri geen gunstige resultaten. Daarentegen zouden zulke extracten na hydrolyse met verdund H_2SO_4 gunstig werken op alle vormen van beri-beri; daar zij door de hydrolyse tevens vergiftige eigenschappen krijgen (choline), is daarbij deskundige contrôle steeds noodig. Bij infantiele beri-beri, die HIROTA weet aan een toxine in de moedermelk, doch die later bleek beter te kunnen worden toegeschreven aan een gebrek aan onmisbare beschuttende stoffen, werd met alcoholische rijstzemelen-extracten opmerkelijk snelle verbetering verkregen (CHAMBERLAIN, VEDDER en WILLIAMS, JOSÉ). Dat hierbij de ziekte week, ook zonder dat de voeding door de moeder onderbroken werd, is tevens een argument tegen HIROTA's toxine-theorie. Praeparaten, uit rijstzemelen bereid, zullen practisch voor de therapie wel nooit een groote rol spelen, daar eenerzijds hun werkzaamheid meestal geringer bleek te zijn dan die van de zemelen zelf en anderzijds de bereiding daarvan te kostbaar is.

Over therapie met gist werden de weinige voorhanden berichten reeds boven gememoreerd.

In het algemeen kan men wel zeggen, dat de resultaten, die men bij polyneuritis gallinarum verkregen heeft met therapeutica, vele bruikbare gegevens voor de therapie bij beri-beri aan de hand heeft gedaan, zonder dat hieruit ook maar in 't minst de gevolgtrekking valt te maken,

dat alles, wat bij polyneuritis gallinarum genezing brengt, ook bij beri-beri zonder meer van nut kan worden geacht.

VEDDER en WILLIAMS, die proeven namen met FUNK's vitamine bij beri-beri en daarbij in droge gevallen een gunstig effect waarnamen, vinden hierin grond voor de uitspraak: »This should remove the last doubt that »dry beri-beri is caused by the deficiency of this »substance in the diet. It also finally proves that dry »beri-beri of man and polyneuritis gallinarum are essen-»tially the same disease«.

Andere schrijvers vinden de conclusie tot gelijkheid van aetiologie der ziekte alleen ex juvantibus te gewaagd en het zijn vooral de groote verschillen, zoowel in symptomatologie als in anatomische afwijkingen, die velen weerhielden, om beide ziekten op een lijn te stellen. Eenige citaten zijn hier op hun plaats.

EIJKMAN schreef in 1911: »Was die Frage anbetrifft, »wie die Polyneuritis Gallinarum und die Beri-beri sich »zueinander verhalten, darüber habe ich mich immer »sehr reserviert ausgesprochen. Ich habe die Identität in »ätiologischem Sinne zwar nicht bestimmt geleugnet, »sondern auch nicht unbedingt bejahen können und »stehe auch jetzt noch auf diesem Standpunkt«.

FRASER denkt er net zoo over: — »There is no neces-»sity whatsoever to argue for or against the identity »of polyneuritis in fowls and beri-beri in man».

STRONG en CROWELL zeggen: »We believe that, »while experiments on fowls have been of very great »benefit in elucidating many problems relating to the »etiology and cure of beri-beri, nevertheless, without »similar experiments or observations on man, the results »obtained with the former would not be applicable to

»man« en TSUZUKI laat zich in denzelfden geest uit.

SCHAUMANN meent: »not that both diseases are »identical but that there seem to exist many more »reasons for assuming, that both are intimately related »to each other, than to presume the contrary. chiefly by »taking into consideration, that the same cause must »not necessarily have the same results in different orga»nisms.«

CHAMBERLAIN en VEDDER achten, zooals reeds vermeld, de identiteit van de aetiologie bewezen en vinden de overeenkomst in symptomatologie en pathologie »so »striking, that it is hard to avoid the conclusion that »the two conditions are due to the same pathological »process causing slightly different manifestations in »diverse species. We should expect that two species, »varying as widely as man and the domestic fowl in »their anatomy and physiology, would react very diffe»rently when subjected to the same unfavorable diet of »polished rice. The surprising thing, therefore, is not »that there are differences in the symptomatology of »beri»beri and polyneuritis gallinarum, but that the »similarity is as great as it is.«

CLARK sluit zich, ondanks het feit, dat hij met VEDDER bij kippen nooit oedeem, noch hypertrophie van het hart vond, bij de conclusie van CHAMBERLAIN en VEDDER geheel aan, vooral op grond van het feit, dat de proeven van FRASER en STANTON en van STRONG en CROWELL aantoonden, »beyond the shadow of a doubt«, dat beri»beri het gevolg is van een gebrek aan beschuttende stoffen, waaraan volgens hem ook de polyneuritis galli»narum »beyond question« moet worden toegeschreven. SEGAWA trachtte aan te toonen, dat de verschillen in klinische en pathologisch»anatomische verschijnselen,

welke bij beri-beri en bij polyneuritis gallinarum worden waargenomen, »teils auf die Verschiedenheit der Spezies »(Körperbau, Körperhaltung, Lebensweise u. a.) zurück-»zuführen, teils als unwesentlich zu betrachten sind.«

De sterke vermagering, welke bij polyneuritis gallinarum meestal optreedt, is gebleken niet karakteristiek te zijn voor de ziekte. Reeds in vroegere onderzoekingen van EIJKMAN brak soms de ziekte uit, ondanks gering gewichtsverlies, dat voorkomen kon worden door bepaalde toevoegsels bij het zetmeelhoudend voedsel. GIBSON, die ditzelfde kort geleden constateerde, besloot toen: »this fact suggests that a closer symptomatic rela-»tionship exists between polyneuritis gallinarum and »beri-beri in man, than the evidence heretofore available »has permitted to be accepted".

Ook andere onderzoekers bevestigden deze waarneming van EIJKMAN, zoo TASAWA en SEGAWA. Deze laatste schrijft de prikkelingsverschijnselen, welke bij beri-beri ontbreken, bij polyneuritis gallinarum toe aan veneuze stuwing in het centrale zenuwstelsel. Door het verschil in lichaamshouding zou deze bij den mensch veel geringer zijn, bij duiven daarentegen weer veel sterker, waardoor hij het frequenter voorkomen van krampen bij duiven verklaart.

Dat de uitbreiding der verlammingen bij beri-beri anders is, dan bij polyneuritis gallinarum, is volgens SEGAWA van ondergeschikte beteekenis, daar de oorzaak van beide gelijk is, n.l. degeneratie van zenuwen. Dat harthypertrophie bij kippen ontbreekt, vindt hij ook geen wezenlijk verschil, daar deze bij beri-beri opgevat moet worden als secundair vicariëerend verschijnsel, terwijl de wezenlijke veranderingen, myodegeneratie en dilatatie, zoowel bij beri-beri als bij kippenneuritis aanwezig zijn.

Het ontbreken van oedeem en dyspnoe bij de laatste wijt hij aan een verschillenden bouw van huid en longen en zijne slotsom luidt: »Die Hühnerkrankheit ist ganz »identisch mit der Menschenberi-beri«.

Waar VEDDER c.s. op grond van het effect van anti-neuritica en SEGAWA op grond van vergelijking der klinische en pathologisch-anatomische verschijnselen tot de gelijkheid van beide ziekten meenen te mogen besluiten, daar blijft altijd nog de bedenking, die EIJKMAN uitte, toen hij schreef: »Was mich aber noch immer davon »zurückhält, die Entstehung der Beri-beri so unmittelbar »mit der Nahrung in Verbindung zu bringen, wie es »bei der Polyneuritis Gallinarum der Fall ist, das sind »gewisse epidemiologische Erfahrungen, namentlich dasz »das Auftreten der erstgenannten Krankheit an bestimmten »Zeiten und Orten gebunden sein kann, ohne dasz Unter-»schiede in der Nahrung dabei eine Rolle zu spielen »scheinen.

»Tatsache ist, dasz es bei Gallinazeen immer und überall »leicht gelingt, durch in bestimmter Hinsicht einseitige »Nahrung Polyneuritis hervorzurufen, während in dieser »Beziehung die experimentellen Resultate bei Säugetieren »schon viel weniger konstant und eindeutig sind (EIJK-»MAN, HOLST, SCHAUMANN). Und so ist es auch bei der »Beri-beri.

»Zwar ist die Kost der Menschen wohl nie so einseitig »wie in den betreffenden Tierexperimenten, und es kann »also die zur Hauptnahrung genossene Nebennahrung »ihren Einflusz in irgend einem Sinne ausüben. Davon »abgesehen aber ist eine zeitliche und örtliche Disposition »im Sinne PETTENKOFER's beim Auftreten der Beri-beri »nicht zu verkennen«.

Zoo blijft het aannemen van een direct verband tusschen

ziekte en voeding bij beri-beri aan grootere bedenkingen onderhevig dan dit bij polyneuritis gallinarum het geval is. Dit neemt niet weg, »dass man bei der Bekämpfung »der Beri-beri mit Vorteil verwerten kann, was das »Studium der Polyneuritis Gallinarum zutage gefördert »hat und noch fördern wird« (EIJKMAN).

GERAADPLEEGDE LITTERATUUR.

ABDERHALDEN, E. — Lehrbuch der Physiologischen Chemie, Urban u. Schwarzenberg, Berlin Wien, 1915.

——————— und LAMPÉ, — Gibt es lebenswichtige, bisher unbekannte Nahrungsstoffe ? Z. f. d. ges. exp. Med. Bd I. (1913) S. 296.

BAELZ E. v. und K. MIURA, — Beri-beri oder Kakke in C. MENSE's Handbuch der Tropenkrankheiten, Barth. Leipzig 1914.

BÉCO, — Etude sur la pénétration des microbes intestinaux dans la circulation générale pendant la vie, Ann.de l' Inst. Pasteur, 1895, nº. 3, p. 199.

BIRCH-HIRSCHFELD, — Über das Eindringen von Darmbacterien besonders des Bacterium coli commune in das Innere von Organen, Ziegler's Beiträge, Bd 24, p. 304.

MC CARRISON, R. — A contribution to the Study of experimental beri-beri (Prelin. note) The Ind. J. o. med. Res. July 1914.

CHAMBERLAIN, W. P. — The eradication of Bb from the Philippine (Native) Scouts by means of a simple change in their dietary. Phil. Journ. of Science, Sec. B. Vol. VI (1911) p. 133.

CHAMBERLAIN, BLOOMBERGH and KILBOURNE, — A study of the influence of rice-diet and of inanition on the production of multiple neuritis of fowls and the bearing thereof on the etiology of beri-beri. Phil. Journ. of Science, Sec. B. Vol. VI. (1911) p. 177.

CHAMBERLAIN and VEDDER, — A contribution to the etiology of Beri-beri. Phil. Journ. of Science. Sec. B. Vol. VI. (1911) p. 251.

— A second contribution to the etiology of Bb. Phil. Journ. of Science, Sec. B. Vol. VI. (1911) p. 395.

CHAMBERLAIN, VEDDER and WILLIAMS, — A third contribution to the etiology of beri-beri. Phil. Journ. of Science, Sec. B. Vol. VII, (1912) p. 39.

CENTANNI. — Die Vogelpest, Centralbl. f. Bakt. Bd. 31, S. 145.

COOPER. — On the protective and curative properties of certain foodstuffs against polyneuritis induced in birds by a diet of polished rice. J. o. Hyg. Vol. 12, p. 436.

DANIELS. C. W. — Observations in the Fed. Mal. States on Beri-beri. Stud. f. Instit. f. Med. Res. Fed. Mal. Stat. Vol. 4, Part 1.

DELBRÜCK, M. — Abrisz der Vorlesung über Brauereibetriebslehre. I Theil: Die Bereitung der Würze, II Theil: Hefe und Gährung. Berlin. Unger.
— Illustriertes Brauerei-Lexikon. Berlin Parey.

DÜRCK, H. — Untersuch. über die Pathol. Anatomie der Beri-beri, Gustav Fischer, Jena, 1908.

VAN DIEREN, E. — Nogmaals de Beri-beri-kwestie, van der Zande Arnhem 1888.
— Beri-beri een rijstvergiftiging, Scheltema en Holkema. Amsterdam 1897.
— Kantteekeningen op Dr. Vorderman's beri-beri-rapport en nog iets. ibid. 1897.
— Begripsverwarring of erger? Amsterdam 1898.
— Meelvergiftiging of gebrek? Baarn Hollandia-drukkerij 1915.

EDIE, EVANS, MOORE, SIMPSON and WEBSTER, — The antineuritic bases of vegetable origin in relationship to beri-beri, with a method of isolation of torulin, the antineuritic base of yeast. Biochem Journ. (1912) VII p. 234.

ENDERS, — Beiträge zur Kenntnis einer neuen Infektionskrankheit der echten Hühner. Berl. tierärtzl. Wochenschr. 1902, nº. 23—26.
— Etiologie, Pathogénie et Prophylaxie du Béri-béri. Off. internat. d' Hyg. publ. Bullet. mens. Tome II 1910.

EIJKMAN, C. — Polyneuritis bij hoenderen. G. T. v. N. I. dl 30, p. 295; dl 32, p 27; dl 36. p. 213.
— Eine Beri-beri-ähnliche Krankheit der Hühner. Virchow's Arch. Bd. 148, S. 523.
— Beri-beri en voeding. N. T. v. G. 1898 p. 185.
— Een en ander over voeding. Gen. Blad. 12e reeks nº. 8.
— Polyneuritis Gallinarum und Beri-beri. Arch. f. Sch. u. Tr. Hyg. Bd. 15, S. 698, 1911.

— Aetiologie en Prophylaxis der Beri-beri, N. T. v. G. 1913, p. 1426.

— Invloed van de voeding en van voedselonthouding op het ontstaan van polyneuritis gallinarum. G. T. v. N. I. dl. 56, afl. 3. 1916.

——— en C. J. C. VAN HOOGENHUYZE. — De invloed van de voeding en van voedselonthouding op het ontstaan van polyneuritis gallinarum, Kon. Akad. v. Wetenschappen 8 April 1916.

FRASER, and STANTON, — An inquiry concerning the etiology of Beri-beri. Stud. fr. the Instit. f. Med. Res. Feder. Mal. Stat. nº. 10, 1909.

— The etiology of beri-beri, ibid. nº. 12, 1911.

— The chemistry of rice-polishings, The Lancet, May 15, 1915.

FUJITANI, I. — Beiträge zur ätiologischen Kenntniss der bei Reis-fütterung auftretenden Krankheit der Vögel. Mitt. der Beri-beri-Stud.-Komm. Tokyo, 1911, p. 306.

FUNK, C. — On the chemical nature of the substance, which cures Polyneuritis in birds, induced by a diet of polished rice, J. o. Physiol. Vol. 43 1911. p. 395.

— The etiology of the deficiency-diseases, J. o. State Med June 1912, p. 341.

— The preparation from yeast and certain foodstuffs of the substance the deficiency of which in diet occasions polyneuritis in birds, J. o. Physiol. Vol. 45. 1912 p. 75.

— The nitrogenous constituents of Lime-juice, The Biochem. Journ. Vol. VII 1913 p. 81.

— Studies on beri-beri. VII. Chemistry of the vitamine-fraction from yeast and rice-polishings. J. o. Phys. Vol. 46 1913 p. 173.

— Studien über Beri-beri X Mitt. Experimentelle Beweise gegen die toxische Theorie der Beri-beri. Hoppe-Seyler's Z. f. physiol. Chem. Bd. 89 (1914) Hft. 6.

— Id. XI Mitt. Die Rolle der Vitamine beim Kohlen-hydrat-Stoffwechsel. ibid.

GIBSON, — The influence of compensated salt-mixtures on the de-velopment of Polyneuritis gallinarum. Phil. Journ. of Science, sec. B, Vol. VIII (1913) p. 351.

— Protective power of normal human milk against poly-neuritis gallinarum, ibid. p 469.

GIBSON and CONCEPCION, — Nerve degeneration in fowls on un-husked rice (palay) ibid. Vol. IX (1914) p. 119.

GRAVESTEIN, V. — Verslag van eenige beri-beri-gevallen, enz. G. T. v. N. I. dl. 38 p. 92.

GRIJNS, G. — Over Polyneuritis gallinarum, G. T. v. N. I. dl. 41, p. 1; dl. 49, p 206; dl. 50, p. 417; dl. 51, p. 591.
— Nieuwe onderzoekingen met betrekking tot de aetiologie der beri-beri. ibid. dl. 48, p. 680.
— Kritische opmerkingen over »Iets over de aetiologie van Polyneuritis gallinarum in verband met verzuurde rijst", door D. J HULSHOFF POL. ibid. dl. 52 (1912) p. 50.

DE HAAN en GRIJNS, — Over het ontbreken van antigeen en z.g. antistoffen bij beri-beri en bij kippenneuritis. G. T. v. N. I. dl. 49 p. 258.

HEHEWERTH, F. H. — Onderzoek naar de waarde van de gistings-proef bij 46° van Prof. C. EIJKMAN, als hulpmiddel bij het wateronderzoek. G. T. v. N. I. Feestbundel 1911 p. 218.

HEISER, V. G. — Practical experiences with beri-beri and unpolished rice in the Philippines. Phil. Journ. of Science, Sec. B. Vol. VI (1911) p. 229.

HOLST and FRÖLICH, — Experimental studies relating to »ship-beri-beri and Scurvy, J. o. Hyg. Vol. VII (1907) p. 619.

HULSHOFF POL. D. J. — Beri-beri, voorkoming en genezing door toediening van Katjang hidjoe. de Bussy Amsterdam 1904
— Beri-beri en Katjang-hidjoe. G. T. v. N. I. dl 46, p. 477.
— Beri-beri en Djagoeng-(mais, zea mays L.) voeding, G. T. v. N. I. dl. 47 p. 466.
— x-Zuur, het tegen beri-beri werkzame bestanddeel uit de Katjang hidjoe. G. T. v. N. I. dl. 47 p. 688.
— Polyneuritis gallinarum en beri-beri, G. T. v. N. I. dl. 49 p. 116.
— Ziekte der primaire motorische neuronen bij beri-beri, G. T. v. N. I. Feestbundel 1911 p. 235.
— Iets over de aetiologie van Polyneuritis gallinarum in verband met verzuurde-rijstvoeding, G. T. v. N. I. dl. 52 p. 11.
— Antwoord aan Dr. G. Grijns op zijne kritische opmerkingen over mijne verhandeling betreffende den invloed van verzuurde rijst op polyneuritis gallinarum, G. T. v. N. I. ibid. p. 244.

JEBBINK, G. J. — Over het nucleïnen-gehalte van menschelijk voedsel en vooral van Indische versnaperingen, Acad. proefschr. Amsterdam, 1910.

JOEST, E. — Beitrag zur Kenntniss der Bacterien-flora des Hühner-darmes nebst einigen Bemerkungen über eine neue Hühnerseuche. Berl. tierärtzl. Wochenschr. 1902, N°. 16. Schweineseuche und Schweinepest, in KOLLE u. WASSERMANN. Handb. der pathog. Microorg.

JOSÉ, A. — The treatment of infantile Bb. with the extract of tiqui-tiqui, Phil. Journ. of Science, Sec. B. Vol. X (1915) p. 81.

KAJIURA, S. — The proteins of rice. Biochem. Journ. (1912) VII p. 171.

KIEWIET DE JONGE, G. W. — Onderzoekingen over beri-beri, G. T. v. N. I. dl. 49 p. 165.
— Beri-beri — in: Tropische ziekten van den Indischen Archipel, Batavia, 1911.

KOHLBRUGGE, J. H. F. — Die Gährungskrankheiten. Centralbl. f. Bakt. Bd. 60. (1911) p. 223.

KOLLE und HETSCH. — Die Exp. Bakteriologie und die Infektionskrhtn, mit bes. Berücksicht. der Immunitätslehre. Wien. Urban & Schwarzenberg 1916.

LAOH, Ph. — Iets over de aetiologie, prophylaxis en therapie der Beri-beri. Kolff, Batavia 1903.

LEOPOLD, L. — De gezondheidstoestand der arbeiders bij de steenkolenmijnen van Poeloe Laoet, Beri-beri p. 135. Uitg. Kolon. Inst. Amsterdam. Med. V. Afd. Trop. Hyg 2.

LEVADITI, C. — Phagocytose und Opsonine — in: Handb. der Techn. u. Meth. der Immunitätsforschung, v KRAUS u. LEVADITI, Fischer, Jena, 1911. I Erg. Bd. p. 144.

LODE. — Notizen zur Biologie des Erregers der Kyanolophie der Hühner, Centralbl. f. Bakt. Bd. 31, S. 447.

LODE und GRUBER. — Bakt. Studien über die Aetiol. einer epidem. Erkrankung der Hühner in Tirol (1901) Centr. f. Bakt. Bd. 30, 16.

MAGGIORA und VALENTI. — Über eine Seuche des exsudativen Typhus bei Hühnern. Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 42 S. 185.

— Über den Virus des exsud. Typh. b. Hühnern, ibid. Bd. 48 S. 280.

MIURA, K. — Beri-beri, Suppl. z. NOTHNAGEL, Spez Path. u. Ther. Alfred Hölder. Wien und Leipzig, 1913.

MÜLLER. — Vorlesungen über Infektion und Immunität, Jena G. Fischer 1912.

PEKELHARING, C. A. — Voordrachten over weefselleer. Bohn. Haarlem.
en C. WINKLER, — Onderzoek naar den aard en de oorzaak der beri-beri en de middelen om die ziekte te bestrijden. Kemink Utrecht, 1888.

RÖHMANN, F. — Über künstliche Ernährung und Vitamine. Die Biochemie in Einzeldarst. Bd. II. Kanitz Berlin 1916.
— Zur Frage nach den Nährwert des Vollkornbrotes. Berl. Klin. Wochenschr. 31 Jan. 1916 p. 105.

SAKAI und HIRUMATSU. — Über die vasokonstriktorische Wirkung des Serums von Kakke-kranken auf die überlebenden Frosch-gefässe, Mitt. d. Med. Fak. d. Kais. Univ. z. Tokyo. Bd. XIII Heft 1, p. 177.

SANFELICE, F. — Eine Seuche bei Tauben durch Bact. coli verursacht, Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 20 S. 23.

SCHAUMANN, H. — Die Aetiologie der Beri-beri II. Arch. f. Sch. u. Tr. Hyg. Bd. 18. Beihft. 6. Juli 1914.

— Neuere Ergebnisse der Beri-beriforschung. Arch. f. Sch. u Tr. Hyg. Bd. 19 (1915) S. 393.

SCHEFFER, D. H. — Vakstudie, Deel III. De bier- en azijnwet Herzien door HEINSIUS, Deventer, Kluwer.

SEGAWA, M. — Über das Wesen der experimentellen Polyneuritis der Hühner und Tauben und ihre Beziehung zur Beri-beri des Menschen Virch. Archiv. Bd. 215 p. 404.

SHIGA und KUSAMA, — Eine Kakkeähnliche Krankheit der Tiere (Untersuchung über die Kakkekrankheit I), Mitt. der Beri-beri-Stud.-Komm. Tokyo, 1911, p. 245.

STRONG and CROWELL, — The etiology of Beri-beri, Phil. Journ. of Science, Sec. B. Vol. VII. (1912) p. 271.

TAMSON, — Bijdrage tot de contagieusiteit der Beriberi. G. T. v. N. I. dl. 36.

TOYAMA, T. — Über eine kakkeähnliche Krankheit der Vögel, Mitt. der Beri-beri-Stud.-Komm. Tokyo, 1911, p. 274.

TSUZUKI, J. — Untersuchungen über die Beri-beri bei Tieren, Mitt. der Beri-beri-Stud.-Komm. Tokyo, 1911, p. 289.

VEDDER, E. B. — A fourth contribution to the etiology of Beri-beri. Phil. Journ. of Science, Sec. B, Vol VII. (1912) p. 415. — Beri-beri. John Bale, Sons & Daniellsson, London, 1913.

VEDDER and CLARK, — A study of Polyneuritis gallinarum; a fifth contribution to the etiology of beri-beri. Phil. Journ. of Science. Sec. B, Vol. VII. 1912 p. 423.

VEDDER and WILLIAMS, — Concerning the beri-beri-preventing substances or vitamines, contained in rice-polishings; a sixth contribution to the etiology of bb. Phil. Journ. of Science, Sec. B. Vol. VIII (1913) p. 175.

WILLIAMS and SALEEBY. — Experimental treatment of human beri-beri with constituents of rice-polishings, Phil. Journ. of Science, Sec. B. Vol. X. (1915) p. 99.

WINKLER, C. — Over de ziekten der primaire neuronen van het zenuwstelsel, Gen. Bladen 4e Reeks, No. 1.

INHOUD.

Bldz.

Inleiding 1

HOOFDSTUK I.

Historisch overzicht 3

HOOFDSTUK II.

Genezingsproeven bij Polyneuritis gallinarum 61

De antineuritische werking van gist in verband met den kweekbodem 71
Proeven met paardebloed 96
Proeven met perssap van rauwe aardappelen. . . 98
Proeven met gist en rijstzemelen bij hongerende hoenders 100

HOOFDSTUK III.

Is Polyneuritis gallinarum een infectieziekte? 111

Bacteriologisch onderzoek der organen van aan polyneuritis lijdende dieren. 125
Onderzoek naar de pathogeniteit der gevonden bacteriën 135
Onderzoek naar antistoffen 139
Samenvatting 148

HOOFDSTUK IV.

Over de vergelijkbaarheid van beri-beri met polyneuritis gallinarum. 150
Geraadpleegde litteratuur 157

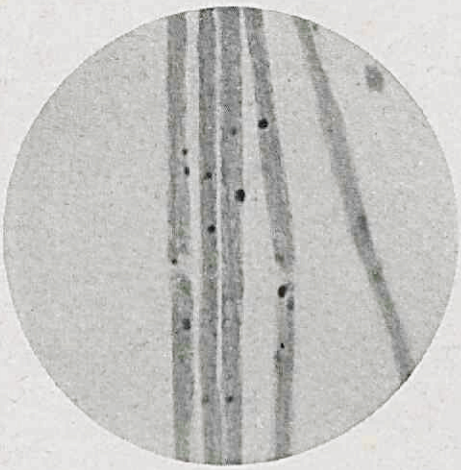

Fig. 1 n. Ischiadicus gezonde duif.



Fig. 2. n. Ischiadicus polyneuritis na voeding met gepelde rijst.



Fig. 3. n. Ischiadicus duif ingespoten met cultuur.



Fig. 4. Als bij 3.

STELLINGEN.

I.

De »antineuritische« werking van gist wordt bepaald door den kweekbodem.

II.

De infectieuse natuur der polyneuritis gallinarum is niet bewezen.

III.

De granulose-reactie is een waardevol hulpmiddel bij het klinisch onderzoek der stoornissen in de koolhydraatstofwisseling.

IV.

Betrouwbare resultaten worden bij de reactie van WASSERMANN alleen verkregen bij nauwkeurige titratie van alle gebruikte reagentia.

V.

Waar brood een hoofdbestanddeel van de voeding vormt, mogen daarin de zemelen niet ontbreken.

VI.

Het kiemepitheel is zeker niet de eenige bron, waaruit geslachtscellen ontstaan.

VII.

Het symptomencomplex van MIKULICZ houdt in vele gevallen verband met status thymicus of thymicolymphaticus en met anomalieën van de interne secretie.

VIII.

Bij de verklaring van den icterus neonatorum schenke men vooral aandacht aan de verandering in den zuurstoftoevoer voor de lever na de geboorte.

IX.

De positieve stroomschommeling in het atrium van het schildpadhart bij prikkeling van den vagus (phenomeen van GASKELL) berust op mechanische rekking van de hartspier door contractie van de pulmo.

X.

Indien bij myocarditis door toediening van digitalis eene bigeminie optreedt, is dit een prognostisch infaust teeken.

XI.

Enuresis nocturna berust op hypertonie van den detrusor vesicae.

XII.

Voor het onstaan van aderuitzettingen is de voortgeleiding van den arteriepols beslissend.

XIII.

Sectio caesarea door dwarse snede in den fundus uteri volgens FRITSCH is af te keuren.

XIV.

Bij de operatieve behandeling der sterke myopie verdient de methode van FUKALA de voorkeur boven die van HESS-SATTLER.

XV.

De alkohol-amblyopie is het gevolg van degeneratie van gangliëncellen in de retina.