



Onderzoeken over roondvonk-toxine en -antitoxine

<https://hdl.handle.net/1874/286899>

49 μ. 192, 192 f

ONDERZOEKINGEN
OVER ROODVONK-TOXINE
EN -ANTITOXINE

DOOR

Ir. G. O. VAN DAM

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

DRUKKERIJ M. J. PORTIELJE — SPUISTRAAT 249, AMSTERDAM — 1927

s.
cht

ONDERZOEKINGEN
OVER ROODVONK-TOXINE EN -ANTITOXINE

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3969 3605

Diss. Utrecht 1927

ONDERZOEKINGEN OVER ROODVONK-TOXINE EN -ANTITOXINE

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT
OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS,
Dr. A. NOORDTZIJ, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSI-
TEIT, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDI-
GEN OP DINSDAG 21 JUNI 1927,

DES NAMIDDAGS 4 UUR

DOOR

Ir. GEORGE OTTO VAN DAM,
ARTS EN SCHEIKUNDIG INGENIEUR,
GEBOREN TE NIJMEGEN.

DRUKKERIJ M. J. PORTIELJE — AMSTERDAM — 1927

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

*Aan de nagedachtenis van mijn
vriend Johan Willem Kessler.*

Bij het beëindigen van mijn proefschrift maak ik gaarne gebruik van de gelegenheid, dank te brengen aan Hoogleraren en Docenten der Technische Hoogeschool te Delft en van de Universiteiten te Utrecht en Groningen, die tot mijne wetenschappelijke ontwikkeling hebben bijgedragen.

Hooggeleerde Aldershoff, ik betuig U mijn hartelijken dank voor Uwe bereidwilligheid om als mijn promotor op te willen treden. De verschillende besprekingen, waartoe Gij, ondanks Uwe drukke werkzaamheden, ten allen tijde bereid waart, zullen mij steeds in aangename herinnering blijven.

Zeergeleerde Herderschêe, de tijd, waarin ik onder Uwe leiding heb mogen werken, is op mijn klinische ontwikkeling van grooten invloed geweest. Uw voortdurende, bemoedigende belangstelling en de ruime mate, waarin Gij mij in de gelegenheid hebt gesteld, mijn onderwerp te bewerken, waren mij tot grooten steun.

Zeer geachte collega Roeloffs, U ben ik veel dank verschuldigd wegens het medebewerken van de statistiek, die menig uur van Uwen tijd gevergd heeft.

Zeer geachte Mejuffrouw Hugenholtz, Uwe persoonlijke bereiding van vele der benoodigde entstoffen nam mij veel werk uit handen; ik heb Uwe betrouwbare hulp op hoogen prijs gesteld.

Ten slotte wil ik niet nalaten, dank te brengen aan alle leidende personen en medici van verschillende inrichtingen, die mij zoo welwillend hun medewerking hebben verleend om het materiaal voor dit proefschrift te verzamelen.

I. INLEIDING.

Onderzoekingen van de laatste jaren, aanvankelijk verricht door Duitsche, later voornamelijk door Amerikaansche en Engelsche onderzoekers, hebben den stoot gegeven tot de moderne prophylactische en therapeutische maatregelen bij roodvonk. In het kort berusten deze op de volgende onderzoekingen.

Reeds in 1875 toonde Löffler bij roodvonklijders streptococcen aan. Moser en Pirquet¹⁾ vonden, dat een streptococcus haemolyticus, gekweekt uit het bloed van roodvonkpatienten, geagglutineerd werd door serum van roodvonklijders; bij paarden kon met den streptococcus immuniteit worden opgewekt, waarna het serum dezer dieren therapeutisch werkzaam bleek te zijn. Streptococcen van anderen oorsprong hadden deze eigenschappen niet of in zeer geringe mate.

Rossiwald en Schick²⁾ konden deze waarnemingen bevestigen.

Gabritschewsky³⁾ toonde aan, dat de immuniteit tegen de toxinen was gericht, terwijl hij, evenals andere onderzoekers, de streptococcen zelden in het bloed der patienten vond.

Dochez, Bliss en Stevens^{4, 5, 6, 7)} isoleerden stammen van streptococcus haemolyticus uit de keel van roodvonklijders en toonden aan, dat deze serologisch te onderscheiden waren van haemolytische streptococcen van anderen oorsprong, terwijl zij onderling grootendeels serologisch homogeen waren.

Onafhankelijk van hen vonden Tunnicliff en Gordon^{8, 9, 10)} hetzelfde. Het bleek, dat de streptococcus haemolyticus bijna steeds aangetroffen werd in de keel van roodvonk-

patienten. Zoo konden *D o c h e z*, *F r a n k l i n* en *S t e v e n s*⁷⁾ dezen in 87.5% van de onderzochte gevallen aantoonen. *B i r k - h a u g*³⁷⁾ vond hem in 97% van 500 gevallen. Zij verdwenen omstreeks den 10den dag geheel van tonsillen enz.

Daarentegen vermelden *F r i e d m a n n* en *D e i c h e r t*⁴⁶⁾, dat de cultuur van streptococcus haemolyticus uit de keel van roodvonklijders in de 6e week in 100% van de gevallen nog gelukte (50 patienten). Zij schrijven dit echter toe aan het verblijf in een omgeving, die voortdurend met streptococcen besmet is. Inderdaad konden zij dit micro-organisme in de lucht en op voorwerpen in de omgeving der patienten aantoonen.

Ook *V a s*⁴⁸⁾ deed dit; hij plaatste open Petri-schalen met bloed-agar op verschillende tijden op verschillende plaatsen in ziekenzalen. De schalen in de roodvonkzalen vertoonden bijna steeds de karakteristieke cultures van streptococcus haemolyticus, die in andere zalen niet.

R e i c h en *T e i c h m a n n*⁴⁷⁾ gingen de infectiositeit der patienten na door ze te laten hoesten tegen bloed-agarplaten. Zodoende vonden zij in de 1e en 2e week meer dan 60% positief uitvallende cultures. Daarna nam het aantal positieve gevallen, zoowel als het aantal kolonies per plaat, snel af. Doch in gevallen, waarin de cultuur op deze wijze negatief was, vonden zij door uitstrijken van de tonsillen wel streptococcen.

Een soortgelijk onderzoek werd ook ingesteld door *J o h a n*¹¹⁾ te Budapest.

D o c h e z^{12, 13)} verwekte een „roodvonkachtige” ziekte bij caviae door inoculatie van deze streptococcen in subcutaan weefsel; hij immuniseerde er paarden mede, die daarna een serum leverden, dat antitoxisch werkzaam was.

B l a k e, *T r a s k* en *L y n c h*¹⁴⁾ toonden aan, dat de werking van dit serum geheel overeenkomstig was aan die van serum, gewonnen van roodvonkreconvalescenten; met name gaf het het

extinctie-phenomeen van *Schultz-Charlton*¹⁵⁾ (verbleeking van versch scarlatina-exantheem door intracutane inspuiting van het serum) en had therapeutische werking.

Door het echtpaar *Dick* werd scarlatina verwekt bij personen, die zich vrijwillig leenden tot een infectie in de keel met *streptococcus haemolyticus scarlatinae*^{16, 17)}, terwijl zij aantonden, dat bacterievrije cultuurfiltraten van dezen *streptococcus* een toxine bevatten, dat bij personen, die vatbaar werden geacht voor roodvonk of in het begin van de ziekte zijn, een locale reactie verwekt bij intracutane injectie („*Dick-test*”). De reactie bleef uit bij personen, die roodvonk hadden gehad en geacht werden immuun te zijn; eveneens bij hen, die met het serum van roodvonkreconvalescenten of van geïmmuniseerde paarden waren ingespoten.

Voor paarden is het micro-organisme eveneens pathogeen, blijkens het optreden van locale zwelling, temperatuursverhoging en verlies van eetlust na de toxine-inspuiting.

Door menging in vitro van toxine en antitoxisch serum werd een mengsel verkregen, dat geen „*Dick-test*” opwekte.

Door *Zingher*¹⁸⁾ werden overeenkomstige waarnemingen gedaan.

Door *Mair*¹⁹⁾ werd in het licht dezer onderzoekingen op den voorgrond gesteld, dat de verbleekings-reactie van *Schultz-Charlton* tot stand komt, doordat het serum toxine bindt en de vaatparalyseerende werking daarvan opheft.

In latere jaren zijn van verschillende zijden deze waarnemingen nog bevestigd. Zoo deden *Kirkbride* en *Wheeler*²¹⁾ uitgebreide proeven met het *streptococcen*-toxine en zochten o.a. naar proefdieren, die, evenals menschen, bij intracutane toxine-injectie een locale huidreactie geven. Zij vonden daarvoor alleen de geit geschikt.

In een mededeeling van *Okell* en *Parish*²⁰⁾ betreffende

de reactie van Dick bij roodvonk, komen hun waarnemingen overeen met die van Dick, Zingher e.a.

Van Fransche zijde vindt men o.a. een beschouwing van Zoeller in de *Presse Médicale* ²⁴⁾. Hij refereert een artikel, waaruit blijkt, dat na Gabritschewsky in Rusland, Polotevko va met gunstig gevolg immunisatie-proeven deed met het roodvonk-streptococcentoxine. Hij vermeldt ook gunstige resultaten van Lindsay, Rice en Selinger, en noemt de proeven van Nicolle.

Nicolle, Conseit en Durand ³⁰⁾ zochten n.l. langen tijd naar een verondersteld filtrabel roodvonkvirus, om daarmee dieren te infecteeren; het gelukte hun echter niet. Toen zij hun aandacht vestigden op den streptococcus haemolyticus, konden zij met dit micro-organisme, gekweekt van tonsillen van scarlatina-lijders, infectie met roodvonk bewerkstelligen, zoowel bij dieren als bij proefpersonen.

In de *Presse Médicale* van 1926 ²⁵⁾ vindt men nog dergelijke proeven van Mironesko en Targov vermeld, die met succes bekroond werden.

Uit een verslag in *The Lancet* ³⁷⁾ van een voordracht, gehouden door O'Brien, blijkt, dat deze op grond der specifieke reacties het verband tusschen streptococcus haemolyticus en roodvonk zeker acht. Hij zegt, dat het moeilijk is, juiste kenmerken te vinden voor dit micro-organisme; de beste is de agglutinatieproef. De verschillen, gevonden tusschen stammen, die van diverse gevallen afkomstig zijn, wijzen volgens hem niet op verschillende streptococcen-soorten; alle geven ook eenzelfde toxine.

In Duitschland verklaarden Friedemann en Deichert ⁴⁰⁾, dat zij den streptococcus haemolyticus voor den verwekker van roodvonk houden. De infectie heeft volgens hen plaats door verstuiwing uit mond en neus, terwijl huidschilfers

niet infectieus zijn. Bij 50 patiënten vonden zij in 49 gevallen de schilfers steriel. Zij toonden den streptococcus verder aan in purulente afscheidingen en op voorwerpen in de omgeving van roodvonkpatiënten. Experimenteel gelukte de infectie van een proefpersoon met den streptococcus. Zij meenden waargenomen te hebben, dat bij roodvonklijders de streptococcus haemolyticus overging in den streptococcus viridans. Inderdaad gelukte het hun in vitro, haemolytische streptococci in „groene" te doen overgaan en omgekeerd.

Over de therapeutische resultaten van het serum is men niet onverdeeld gunstig gestemd. Zoo vermelden, blijkens een referaat uit de *Société des Hôpitaux de Paris* ²³⁾, Debré, Lamy en Zoeller minder goede ervaringen met het serum. Deze schrijven zij echter toe aan fouten bij de bereiding en gebrek aan een goede titratie-methode. In den laatsten tijd zou echter meer succes bereikt zijn. Zoeller vermeldt 2 gevallen, die gunstig reageerden op het serum.

Birkhaug ³⁷⁾ bevestigt de goede resultaten, die O'Brien omtrent de serumtoediening had vermeld.

Door de Dick's ^{22, 43)} werden naast elkaar tamelijk ernstige en ernstige patienten met en zonder serum behandeld. De duur van de ziekteverschijnselen en het optreden van complicaties vallen ten gunste van behandelden uit, althans wanneer vroegtijdig het serum wordt ingespoten.

Blake en Trask ^{14, 23)} deden hetzelfde en komen eveneens tot de conclusie, dat het exantheem in het algemeen snel verdwijnt, de toxische verschijnselen snel afnemen, de temperatuur kritisch daalt en de complicaties minder in aantal en hevigheid zijn. Op reeds bestaande complicaties werd geen invloed van de serum-inspuiting waargenomen.

Friedemann nam bij toediening van het gezuiverde serum

der *Behring-Werke* „eklatanten Heilerfolg" waar, echter ook alleen bij inspuiting op den 1en of 2den ziektedag.

Munk en de Korte³⁹⁾ zagen bij vroegtijdig inspuiten eenige opmerkelijk snelle temperatuurdalingen en snel verdwijnen van het exantheem, doch daarnaast gevallen, die minder goed reageerden of waar, na de aanvankelijke verbetering, de verschijnselen weder toenamen. De moeilijkheid, om een oordeel te vellen over de waarde van het serum, achten zij nog vergroot te worden door de dikwijls ernstige serumziekte, die op de inspuiting volgt.

Een nadere beschouwing zal nog aan het serum worden gewijd in hoofdstuk IV.

Dat men ook in Holland niet stilgezeten heeft en zich met kracht op dit belangwekkende vraagstuk heeft geworpen, blijkt o.a. uit eenige publicaties van Aldershoff²⁷⁾, waarvan de eerste reeds in 1924 verscheen. Hierin wordt een overzicht gegeven van de eerste bruikbare resultaten op het gebied van diagnose, therapie en prophylaxe, verkregen met Amerikaansch en Engelsch toxine en het daarmee bereide serum. In 1925 volgen mededeelingen²⁸⁾ over in het Rijks Serologisch Instituut door hemzelf bereide toxines en sera.

Bij den toenmaligen stand der onderzoekingen kwam Aldershoff tot de conclusies, dat de Dick-test het stellen van de diagnose roodvonk aanmerkelijk bevordert en een middel aan de hand doet om de vatbaarheid aan te toonen; dat het antitoxisch serum bij vroegtijdig inspuiten therapeutische resultaten oplevert en dat de actieve en passieve immunisatie tijdens ernstige epidemieën van roodvonk beproefd dient te worden.

Omtrent een groot deel der voornoemde onderzoekingen vindt men verder overzichtelijke en critische beschouwingen in de dissertatie van de Korte²⁹⁾, nog verrijkt met eigen waarnemingen van de schrijfster.

Ook door Rademaker³⁰⁾ werden de resultaten van een onderzoek gepubliceerd, waarop in hoofdstuk II teruggekomen wordt.

Terwijl de genoemde onderzoekingen sterk pleiten vóór de specificiteit van den streptococcus haemolyticus scarlatinae, zijn enkele waarnemingen gedaan, die daartegen ernstige bedenkingen brengen.

Zoo werden door Zingher¹⁸⁾ dezelfde serologische reacties verkregen met eenige streptococcenstammen, gekweekt uit andere bron dan scarlatinalijders; evenzoo door Williams, Hussey en Banzhof³¹⁾.

Bielicz³²⁾ uit twijfel aan de specificiteit van het Dicktoxine op grond van neutralisatie der toxinen van haemolytische streptococcen van geheel anderen oorsprong, door roodvonkreconvalescentenserum.

O'kell³⁷⁾ acht de opvatting, dat de streptococcus haemolyticus scarlatinae de verwekker is van roodvonk, een voldoende werkhypothese, doch de afwijkingen in de specifieke reacties zijn nog talrijk.

Birkhaug vermeldt terzelfder plaatse, dat streptococcen van niet-scarlatineuzen oorsprong eveneens geagglutineerd werden door serum met antistoffen tegen roodvonk.

Merkwaardig is, dat op het voorbeeld van di Cristina, Caronia en Sindoni door verschillende Italianen een diplococcus is gekweekt, uit slijmvliezen en huidschilfers van roodvonkpatienten, waarmede eveneens specifiek immunologische reacties werden verkregen. Door Selma Meyer werden echter weer dezelfde micro-organismen gekweekt uit andere bronnen.

De vraag naar de specificiteit van eenig organisme komt in een eigenaardig licht door proeven van Cantacouzène en Boncin, vermeld in de *Presse Médicale* van 1926. Zij kweekten

streptococcen van niet-scarlatineuzen oorsprong, die niet geagglutineerd werden door anti-roodvonkserum. Na voortkweken dezer stammen in contact met gefiltreerd materiaal van roodvonklijders (keelslijm en urine) bleken zij wel agglutinabel te worden.

Deze waarnemingen werden bevestigd door Martin en Lafaille, blijkens hun mededeelingen in de *Société de Biologie*³⁹⁾. Doch niet alleen bij streptococcen werden deze eigenschappen door hen aangetoond; hetzelfde bleek het geval te zijn met staphylococcen en typhusbacillen!

Uit het voorgaande blijkt wel, dat een strikt bewijs voor de specificiteit van den streptococcus haemolyticus scarlatinae niet geleverd is. Het zou van belang zijn te weten, of de specifieke eigenschappen, die Martin en Lafaille bij de genoemde micro-organismen vonden, uitgebreid kunnen worden tot meerdere serologische reacties. Dit zou er op kunnen wijzen, dat naast de streptococcus, die ongetwijfeld een rol speelt bij de roodvonkinfectie, een tweede factor vereischt wordt om de ziekte roodvonk te verwekken, een veronderstelling, die door Herderschêe in een artikel over „Roodvonk na waterpokken en brandwonden“³⁸⁾ reeds geuit werd. Nader onderzoek zou dan moeten uitmaken, of deze factor gelegen is in de tijdelijke gesteldheid van het individu, dat aan de besmetting is blootgesteld, of wel in een reeds eerder verondersteld filtrabel virus⁴¹⁾.

In het licht van de moderne opvattingen der bacteriologie is het echter nog de vraag, of men met het zoeken naar standvastige specifieke eigenschappen van een roodvonkvirus op den goeden weg is. Reeds werden de proeven van Friedemann en Deichert⁴⁰⁾ genoemd, waaruit blijkt, dat streptococcus haemolyticus en streptococcus viridans in elkander kunnen over-

gaan. In verband hiermede is een artikel van H a d l e y over „Microbic dissociation” ³⁴⁾ ook van belang. Hij schrijft:

„For the past three decades there has been an ever increasing mass of evidence pointing to the instability of bacterial species”. De daaromtrent in gang zijnde onderzoekingen „will soon be found to possess unlooked-for significance in its bearing on several important problems relating to bacterial variations and „mutation”, serologic reactions, virulence, immunology and serum-therapy”.

Het dogma van K o c h begint volgens hem plaats te maken voor andere opvattingen.

De onderzoekingen hebben aangetoond, dat er in hooge mate instabiliteit bestaat voor bacteriënculturen, die aan wisselende invloeden van het milieu worden blootgesteld. De veranderingen strekken zich niet alleen uit tot het morphologische, doch ook tot serologische en immunologische eigenschappen.

Men heeft bij vele bacteriën een drietal vormen waargenomen, die als S-, R- en O-antigeen gekarakteriseerd worden. Bij verschillende infecties neemt men de aanwezigheid van twee vormen aan (bijv. W e i l - F e l i x: bac. proteus IX). Duidelijk heeft men verschil in immuniseerende eigenschappen kunnen vaststellen tusschen S-, R- en O-vormen van verschillende bacteriën. C o w a n deed dit bijv. voor streptococcen.

Er zijn filtrabele stadia aangetoond voor soorten, die gewoonlijk niet filtrabel zijn. Zoo vond A l m q u i s t, dat door bac. typhosus door Berkefeld-kaarsen filtreerbare korrels worden gevormd, die op agar groeien en waarmede door inspuiting bij konijnen serum was te verkrijgen, dat niet alleen deze korrels, doch ook de oorspronkelijke cultuur agglutineerde, terwijl dit serum eveneens immuniseerende eigenschappen had tegen de oorspronkelijke cultuur. ^{a)}

^{a)} Door A l d e r s h o f f wordt aan dit vraagstuk een beschouwing gewijd in een artikel over serumbehandeling en actieve onvatbaarmaking ⁴¹⁾.

Een belangrijk punt in deze waarnemingen vindt H a d l e y, dat zulke vormen met behulp van geschikte cultuur-methodes kunstmatig gekweekt kunnen worden. Hij komt tot de opvatting, dat waarschijnlijk alle bacteriën zich niet eenvoudig door deeling vermenigvuldigen, doch veronderstelt naast de vegetatieve voortplanting een sexueele, zooals H o r t reeds aannam voor bac. typhosus. Deze verschillende ontwikkelingsstadia maken deel uit van een cyclische ontwikkeling in den zin van E n d e r l e i n's „Cyclogonie", waarin een filtrabel virus een plaats kan vinden.

Deze opvattingen zijn inderdaad in staat, verschillende tegenstrijdige waarnemingen omtrent de specificiteit van den streptococcus haemolyticus scarlatinae bij roodvonk te verklaren. Waar de resultaten op het gebied van de immunisatie nog niet geheel bevredigend zijn, zou het van belang zijn te zoeken naar een vorm van den streptococcus, die in sterkere mate immuniseerende eigenschappen heeft dan de tot nog toe gebruikte culturen. Wellicht ware iets te bereiken door gebruik te maken van de ervaring van M a r t i n en L a f a i l l e ³³⁾, dat toevoeging van „scarlatina-materiaal" aan den voedingsbodem specifieke eigenschappen verleent aan de gekweekte micro-organismen.

Intusschen kan men niet zeggen, dat de theorie van D i c k c.s. niets opgeleverd heeft. Integendeel hebben de pogingen van den laatsten tijd op 't gebied van actieve en passieve onvatbaarmaking met behulp van streptococcen-toxine en anti-streptococcen-serum resultaten opgeleverd, die ernstig aansporen om op den ingeslagen weg voort te gaan.

Gunstige resultaten werden reeds op de voorgaande bladzijden genoemd. Over de wijze van a c t i e v e i m m u n i s a t i e en de daarbij in acht te nemen maatregelen, vindt men o.a. een artikel van J o h a n in de *Klinische Wochenschrift* ¹¹⁾.

In ons land zijn door Aldershoff en medewerkers reeds immunisaties verricht bij groepen van kinderen, welke hier eene nadere beschouwing mogen ondergaan.

In de eerste plaats vindt men in het *Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde* eene mededeeling omtrent eene immunisatie op kleine schaal in eene inrichting voor zwakzinnigen, van Munk en de Korte³⁹⁾, en Hulshoff Pol en Munk⁴⁰⁾. De vatbaarheid der aan infectie blootgestelden werd beoordeeld naar het positief of negatief reageeren bij intracutane inspuiting van streptococcen-toxine (reactie van Dick).

Van 11 positief reagerende jongens werden er 5 wel en 6 niet ingespoten met stijgende doses streptococcen-toxine van het Rijks Serologisch Instituut.

Tijdens de immunisatie verkregen 3 jongens, blijkens het negatief worden van de aanvankelijk positieve Dick-reactie, kunstmatige onvatbaarheid. Intusschen bleek, dat van de 6 andere, niet-geïmmuniseerde jongens er 5 terzelfder tijd een negatieve reactie hadden gekregen. Blijkbaar werd door hen natuurlijke onvatbaarheid verkregen, zonder dat bij hen een duidelijk roodvonk-ziektebeeld optrad. De immunisatie der anderen werd niet voortgezet.

Er zijn door andere onderzoekers eveneens gevallen waargenomen van het verkrijgen van immuniteit door personen, die in eene besmette omgeving verkeerden, doch zelf niet ziek waren geweest.

Blijkens een verslag van de *Ned. Vereen. v. Kindergeneeskunde*⁴²⁾ paste mevrouw van Dorp de immunisatie toe in het Zeehospitium te Katwijk, waar roodvonk was uitgebroken. Zij behandelde daartoe 90 kinderen en 27 volwassenen, die een positieve reactie van Dick hadden, eveneens met inspuiting van streptococcen-toxine van het R. S. I. Belangrijke bezwaren werden bij de gevolgde methode niet ondervonden.

Er werden 3 inspuitingen van stijgende doses gegeven, met tusschenpoozen van een week.

Na $3\frac{1}{2}$ week werd de reactie van Dick weder bepaald en gevonden, dat 68 % der behandelenden reeds eene negatieve reactie hadden verkregen; bij 16 % was het resultaat twijfelachtig; 16 % hield eene positieve reactie, doch in vele dezer gevallen was zij verzwakt.

Na de immunisatie kwamen geen gevallen van roodvonk meer voor — wat een belangrijk resultaat mag heeten!

Alders h o f f geeft als geschikte hoeveelheden toxine, voor de onvatbaarmaking in te spuiten, het volgende op, waarbij de sterkte is uitgedrukt in eenheden, die hij verkreeg door bij geiten de kleinste hoeveelheid toxine te bepalen, die nog juist eene huidreactie geeft bij injectie („geiten-test-dosis”).

Voor kinderen beneden 6 jaar	200-300-600 eenh.
Voor kinderen van 6—12 jaar	300-450-900 eenh.
Voor ouderen	400-600-1200 eenh.

De inspuitingen voor de immunisatie dienen te geschieden met tusschenpoozen van een week.

De jongste onderzoekingen in Amerika, verricht door T o o m e y, F u l l e r t o n en K i s h m a n ⁴⁶⁾ gaven het volgende resultaat:

Van 649 volwassen personen, met een positieve Dick-test, die geïmmuniseerd werden door middel van drie inspuitingen, bleken er 632 een negatieve reactie gekregen te hebben 8 tot 35 dagen na de laatste injectie;

8 personen hadden daartoe nog ééne injectie meer noodig;

3 kregen eerst na herhaling van de geheele reeks van 3 injecties eene negatieve reactie;

4 bleven na 3 reeksen inspuitingen nog eene positieve reactie houden.

Verder vermelden zij, hoe 35 leden van het ziekenhuis-

personeel, die een positieve Dick-test hadden, allen scarlatina kregen ^{a)}; daarentegen kreeg van 20 geïmmuniseerden niet één de ziekte.

Als initiale dosis voor de immunisatie gebruikten zij aanvankelijk 650 „skin-doses”. Daar echter in vele gevallen te sterke locale reacties optraden, hebben zij deze dosis verminderd tot 500 „skin-doses” (bepaald bij mensen).

Eenige moeilijkheden zijn intusschen nog te overwinnen.

In de eerste plaats is geen geheel zeker middel bekend om aan te toonen, of iemand al dan niet vatbaar is voor roodvonk (zie conclusies hoofdstuk II). De reactie van Dick geeft eene belangrijke aanwijzing; er zijn echter gevallen van roodvonk waargenomen bij personen, die eene negatieve reactie hadden, zooals blijkt uit mededeelingen van Herderschêe ⁴⁵⁾, Johan ¹¹⁾, Toomey, Braun en Halperin ³⁵⁾; en uit de recidieven bij personen met negatieve Dick-test, vermeld op blz. 29.

Doch de voornaamste moeilijkheid is gelegen in de dosering van het toxine. Het is immers bij het aanmerkelijk verschil in vatbaarheid te verwachten, dat eene dosis, die door den een zonder bezwaren wordt verdragen, bij een ander belangrijke toxische verschijnselen kan verwekken.

Aan den anderen kant zijn misschien voor immunisatie van meer-vatbare personen ook grootere hoeveelheden toxine noodig.

Johan ¹¹⁾ beveelt aan, de sterkte van de Dick-test in aanmerking te nemen; bij sterker positieve reactie moet men meer toxine inspuiten.

Verder is eene geheel bevredigende methode, om de

^{a)} Dit is wel wat vreemd! Zoowel in het Wilhelmina-Gasthuis als elders neemt men steeds waar, dat velen met een positieve reactie van Dick, ondanks de expositie, toch geen roodvonk krijgen.

sterkte van het toxine te bepalen, niet gevonden. De eenheden, waarin deze wordt uitgedrukt, berusten op de reactie van Dick, uitgevoerd bij menschen of dieren. Dat aldus een vaste maatstaf niet te verkrijgen is, zal men toegeven, als men overweegt, dat de beoordeeling van het resultaat der injecties onderhevig is aan de persoonlijke appreciatie van den waarnemer; bovendien zal in hoofdstuk II blijken, dat individuele factoren van de proefpersonen van zoo grooten invloed zijn, dat de aldus verkregen eenheden weinig exacte waarde hebben. Bij geiten zijn, volgens de ervaringen van prof. Aldershoff, wel iets gunstiger resultaten te verkrijgen dan bij menschen.

In verband met de aanbeveling van J o h a n, om bij sterkere reactie van Dick meer toxine in te spuiten, zij nog opgemerkt, dat men voorzichtig dient te zijn bij personen, die eene zeer sterke reactie vertoonen. Volgens de ervaring op de Afdeeling Infectieziekten van het Wilhelmina-Gasthuis wordt hierdoor geenszins aangegeven, dat deze personen in hooge mate vatbaar zouden zijn voor roodvonk. Integendeel werd waargenomen, dat twee artsen der afdeeling, die bij herhaling zeer sterke reacties vertoonden op de gewone huid-dosis, ondanks het feit dat zij dagelijks in contact kwamen met roodvonk-patienten, de ziekte nooit kregen. Een van hen kreeg een reeks injecties ter immunisatie; daarna bleef echter de groote gevoeligheid voor het toxine bestaan. Het bloedserum van beiden bezat geen verbleekend vermogen.

Dezelfde waarneming werd gedaan door T o o m e y c.s., die vermelden, dat enkele personen met zeer sterke huidreactie, ondanks herhaalde immunisatie, een even sterk positieve Dicktest hielden. Toch kreeg geen hunner scarlatina, hoewel zij daarmede voortdurend in aanraking waren.

Bij de reactie van S c h i c k zijn, blijkens eene mededeeling

van Aldershoff⁵²⁾, analoge waarnemingen gedaan.

Personen, die diphtherie doorgemaakt hebben of die jarenlang diphtherie-lijders hebben verpleegd, reageeren soms sterk op de intracutane inspuiting van diphtherie-toxine. Wordt de reactie na korten tijd herhaald, dan vindt men haar negatief.

Blijkbaar waren deze personen gesensibiliseerd voor het toxine. Aldershoff veronderstelt nu bij hen eene latente („cellulaire” of „histogene”) immuniteit, waarbij geen vrije antistoffen in de lichaamsvochten aanwezig zijn. De geringe prikkel van het ingespoten toxine geeft nu opnieuw aanleiding tot de vorming van vrij antitoxine.

II. TOXINE- EN SERUMREACTIES.

Terwijl Dick een parallel trok tusschen de reactie van Schick bij diphtherie en de streptococcen-toxine-reactie bij roodvonk, bleek langzamerhand, dat deze niet geheel door te voeren is. Dit vraagstuk hangt ten nauwste samen met de vraag naar de specificiteit van den streptococcus haemolyticus scarlatinosum.

Terwijl voor de diphtherie-bacil het bewijs van specificiteit als voldongen feit wordt aangenomen, is dit blijkens het voorgaande hoofdstuk nog de vraag voor den streptococcus bij scarlatina.

Zooals door de Korte²⁹⁾ wordt opgemerkt, zijn de resultaten van de verrichte inspuitingen voor een deel afhankelijk van de sterkte (hoeveelheid) der gebruikte toxines.

Blijkens mijn eigen ervaringen bij ruim 800 gezonde kinderen, in wier anamnese van roodvonk niets bleek, kan ik dit volkomen bevestigen. Zooals in hoofdstuk III nader wordt aangetoond, vindt men eene geleidelijke stijging van het aantal positieve reacties bij toenemende sterkte van het toxine.

Het was dan ook juist een vraagstuk, dat de kliniek moest oplossen, een zoodanige doseering te vinden, dat de resultaten zoo gunstig mogelijk zouden worden.

Door Herderschêe werd deze in het Wilhelmina-Gasthuis te Amsterdam voor toxine 22 van het Rijks Serologisch Instituut bepaald op eene verdunning 1 : 1000, waarvan 0,2 cc wordt ingespoten.

Over de resultaten zijn reeds meerdere publicaties verschenen, die onderling vrijwel overeenstemmen.

Park⁴⁴⁾ vond reeds 10 % uitzonderingen op het feit, dat de

reactie van Dick in 't begin der ziekte positief is en na afloop negatief.

Zingher gaf voor eene reeks injecties 93 % „kloppende” waarnemingen, Rosen en Korobicinia vonden in 82 % der gevallen eene positieve reactie in 't begin; in 97,5 % eene negatieve na afloop der ziekte.

De Korte³⁹⁾ vond tot den 4en dag een belangrijk grooter aantal afwijkingen; bij reconvalescenten kwamen op 41 gevallen 4 positieve reacties voor.

O'kell²¹⁾ geeft op, dat hij op 120 reconvalescenten 18 % positieve reacties vond.

Rademaker³⁰⁾ vond, dat bij slechts $4\frac{1}{2}$ % van zijn roodvonkpatienten de reactie op den duur positief bleef; deed hij de reactie op den 15en dag, dan vond hij echter 25 % afwijkingen!

Hij vermeldt bovendien 43 negatieve reacties binnen de eerste 4 ziektedagen op 194 gevallen, d.i. 22 %.

Toomey, Braun en Halperin³⁵⁾ vermelden bij onderzoek hunner patienten na 8—15 dagen in 87,7 % der gevallen een negatieve Dick-test; na 30 dagen in 93 %.

Het omvangrijk materiaal van het Wilhelmina-Gasthuis bood eene gunstige gelegenheid, statistische gegevens te verzamelen omtrent de waarde der verschillende z.g. specifieke reacties op zichzelf en in verband met elkander.

Sinds 1924 worden op de afdeeling Infectieziekten regelmatig reacties van Dick en van Schultz-Charlton verricht door Herderschêe.

Nadat aanvankelijk met verschillende toxines in verschillende verdunningen werd gewerkt, is ten slotte regelmatig doorgegaan met de verdunning 1 : 1000 van het toxine 22, bereid in het R. S. I.

Alle patienten, verdacht van roodvonk, worden bij opname intracutaan ingespoten met 0,2 cc van dit verdunde toxine. Daar het groote meerendeel der patienten binnen 4 dagen na het begin der ziekte worden binnengebracht, kan bij hen in 't algemeen eene positieve reactie verwacht worden. De Dick-test wordt na 3 weken herhaald.

Naast deze reactie wordt eene contrôle-reactie gedaan met toxine, dat minstens 2 uur op 100° C. verhit is, waardoor het toxine wordt vernietigd en nagegaan kan worden, of de vloeistof eene reactie geeft, die niet afhankelijk is van het toxine zelf, doch van andere daarin aanwezige stoffen, afkomstig uit den voedingsbodem ^{a)}. Aanvankelijk werd de vloeistof slechts één uur verhit, doch later bleek, dat men pas na 2 uur verwarmen zeker kan zijn, dat al het toxine is vernietigd.

Verder wordt bij voldoende duidelijk exantheem eene verbleekingsreactie gedaan met reconvalescenten-serum van beproefde werking, terwijl in twijfelachtige gevallen dikwijls het serum van den patient bij opname en in het reconvalescententijdperk op verbleekend vermogen — dus op de aanwezigheid van anti-stoffen — wordt onderzocht.

Ik verzamelde gegevens over de jaren 1925 en 1926, in het geheel 1201 gevallen, waarvan 1125 de diagnose roodvonk kregen.

Reactie van Dick.

De resultaten van de Dick-tests zijn verzameld in tabel I.

De reacties worden positief gerekend, indien ze duidelijk en minstens 1 c.M. in diameter zijn. Gewoonlijk treedt een intensief roode vlek op met een middellijn van enkele c.M. Ze worden vierentwintig uur na de injectie afgelezen. Alleen die reacties

^{a)} Door Rademaker ³⁰⁾ kon weliswaar geen huidreactie opgewekt worden met het materiaal van voedingsbodems, doch door het afsterven van micro-organismen kunnen proteïnen ontstaan, die eveneens aanleiding geven tot overgevoeligheidsreacties.

werden in aanmerking genomen, waarbij de contrôle-reactie met verhit toxine negatief was.

TABEL I.
Reacties in 1125 gevallen.

Dick-test. Aard der reacties	bij roodvonk		geen rood- vonk	twijfel- achtig
	aantal	%		
tot 4den ziektedag +	970	86		
" " " —	155	14		
na 3 weken —	973	86.5		
" " " +	152	13.5		
tot 4den dag +, na 3 weken —	846	75	0	0
" " " +, " " " +	124	10.5	27	10
" " " —, " " " —	127	12	25	9
" " " —, " " " +	28	2.5	3	2
contrôlereactie +	129	9.7		

Beschouwt men het totaal aantal reacties bij 't begin der ziekte (binnen vier dagen na de eerste ziekteverschijnselen) op zich zelf, dan ziet men, dat er in 86 % der gevallen eene positieve reactie werd gevonden.

(Achteraf bleek mij, dat van de 14 % negatieven ongeveer een tiende gedeelte vrij laat opgenomen werd, d.w.z. iets later dan op den vierden ziektedag.)

Zoo vindt men na 3 weken in 86,5 % negatieve reacties.

Niet in al deze gevallen was echter de reactie in 't begin positief en na 3 weken negatief. In hun samenhang beschouwd vindt men in 75 % der gevallen eene positieve reactie van den aanvang, later negatief worden; dus er komen op dezen regel 25 % uitzonderingen voor.

Het aantal reacties, dat in den aanvang positief was en later zoo bleef, bedraagt 10,5 % van het geheel. Deze patienten zouden dus volgens de theorie geen of weinig antitoxische immuniteit verkregen hebben. Belangrijk is het, dat bij een tental van deze patienten met zekerheid een tweede maal roodvonk is vastgesteld (zie bladz. 29).

Verder valt nog op te merken, dat in een groot aantal van deze gevallen de reactie, zoo niet negatief, dan toch zwakker werd dan in 't begin.

Volgens de tabel vertoonden 12 % der patienten in 't begin eene negatieve reactie, die negatief bleef. Blijkbaar werden door hen dus reeds vroeg antistoffen verkregen.

Er blijft nu eene rubriek over, die eenige moeilijkheden oplevert. Het zijn de patienten, die in 't begin eene negatieve reactie vertoonden en na afloop der ziekte eene positieve! Het aantal bedraagt 2,5 %. Hoe deze te rijmen met de theorie? Eene bevredigende verklaring is moeilijk te vinden. Men zou kunnen opmerken, dat eene wisseling in immuniteit bij gezonden dikwijls wordt waargenomen, m.a.w. dat dezelfde personen, op verschillende tijdstippen onderzocht, soms eene negatieve, soms eene positieve reactie hebben. Bij deze groep roodvonkpatienten zou dus in 't begin eenige immuniteit hebben bestaan, doch blijkbaar niet voldoende om de infectie te weerstaan; ondanks de ziekte nam nu de vatbaarheid niet af, doch toe ^{a)}.

Wellicht kan men den toestand na de ziekte opvatten als een „negatieve phase” in de immuniteit, d.w.z. door de ziekte werd de matige hoeveelheid antitoxinen geheel opgebruikt, terwijl nieuwe afweerstoffen nog niet verkregen werden.

^{a)} Deze redeneering is in zooverre aanvechtbaar, dat men blijkbaar „positieve Dick-test” niet identiek mag stellen met „vatbaarheid”, zooals blijkt uit de onvatbaarheid van personen met zeer sterke huidreacties (bldz. 14) en uit de conclusies op bldz. 30.

Dat een enkele maal een technische fout gemaakt kan zijn, die den uitslag beïnvloed heeft, is ook niet geheel uit te sluiten.

Hoewel de tegenstanders deze afwijkingen zouden kunnen aanvoeren tegen de theorie, geloof ik, dat het geringe aantal van weinig invloed behoeft te zijn op de conclusies, die uit deze statistiek getrokken zullen worden.

In tabel I vindt men nog een aantal reacties vermeld bij personen, die de diagnose roodvonk niet kregen; voor het meeren-deel waren dit patienten, die duidelijk aan eene andere ziekte leden (o.a. morbilli, rubeola, kwikexantheem) of waar het geheele verloop met alle reacties tegen roodvonk pleitte. Voor een ander gedeelte bleef de diagnose twijfelachtig.

In geen dezer gevallen werd waargenomen dat eene aanvankelijk positieve reactie van Dick later negatief werd.

Op 55 zieken, die zeker géén roodvonk hadden, was en bleef de reactie negatief in 25 gevallen; dat zijn volgens de theorie degenen, die onvatbaar waren en bleven; in 27 gevallen was en bleef de reactie positief: dezen waren vatbaar en verkregen ook geen immuniteit — wat in overeenstemming is met de theorie.

Ook hierbij waren eenige gevallen (3), waar de aanvankelijk negatieve reactie later positief werd. In verband met de waarneming, dat ook bij gezonden de vatbaarheidsgraad blijkt te wisselen, behoeft dit geen verwondering te wekken.

De rubriek twijfelachtig bevat op 21 waarnemingen 10 „vatbaren" en 9 „onvatbaren", terwijl bij 2 patienten de reactie aanvankelijk negatief was en later positief. Het is wel bijna zeker te noemen, dat zij géén roodvonk doormaakten en zij zijn als zoodanig over één kam te scheren met de patienten uit de vorige rubriek.

Zooals werd opgemerkt, werden *pseudo-reacties* in de statistiek niet medegeteld. Dat zijn de gevallen, waarin met verhit toxine eene positieve *contrôle-reactie* werd verkregen. Op 1245 gevallen, die werden nagegaan, was dit 129 maal het geval, d. i. 9,7 %. Dit is een vrij groot aantal, doch hier is de indruk ongetwijfeld te ongunstig. In den tijd, waarin deze *reacties* werden verricht, werd nog gewerkt met toxine, die slechts gedurende 1 uur verhit waren, terwijl later is gebleken, dat men eerst na 2 uur verhitten zeker kan zijn, dat geen onontleed toxine meer aanwezig is.

In de literatuur kan men vinden, dat bij kinderen eene *pseudoreactie* zelden voorkomt.

Zoo vonden Kirkbride en Wheeler²⁰⁾ bij kinderen 3% *pseudo-reacties*; bij volwassen laboratorium-personeel traden 22% positieve *contrôle-reacties* op!

Toomey, Braun en Halperin³⁵⁾ vermelden 6,1 % positieve *reacties* met toxine, dat gedurende één uur verhit was.

Volgens mijn eigen ervaring bij gezonde kinderen komt de invloed van den duur der verhitting duidelijk naar voren. Met het korter verhit toxine vond ik 15 % positieve *contrôle-reacties*; met het gedurende 2 uur verhitte toxine 5 %. Dit percentage is dus nog vrij groot, zoodat het weglaten van de *contrôle-reactie* niet geoorloofd geacht kan worden.

De verbleekingsreactie met reconvalescenten-serum.

De verbleekingsreactie van Schultz-Charlton wordt in het Wilhelmina-Gasthuis regelmatig verricht bij alle patienten met scarlatiniform exantheem. Daartoe wordt gebruik gemaakt van serum van roodvonkreconvalescenten, dat vier weken na 't begin der ziekte wordt gewonnen en waarvan $\pm \frac{1}{2}$ cc. intra-

cutaan wordt ingespoten ^{a)}. Niet steeds heeft dit sterk verbleekend vermogen; uit den aard der zaak vallen deze sera voor verder gebruik af.

Toch valt ook bij sera, die in vele gevallen duidelijke werking vertoonden, een vrij groot verschil in verbleekend vermogen op bij inspuiting bij verschillende individuen, zoodat over 't geheel genomen een vrij groot aantal reacties negatief uitvalt, terwijl de overige sterk wisselen in intensiteit.

Blijkens de statistiek was op 697 gevallen van roodvonk met duidelijk exantheem de reactie 555 maal positief en 142 maal negatief, d. i. respectievelijk 80 % en 20 % (zie tab. II).

TABEL II.
Verbleekingsreactie met reconvalescenten-serum.

	+	—	totaal
bij scarlatina.	555	142	697
geen scarlatina.	0	30	30

Heeft men eenmaal een beproefd serum, dan zijn ongetwijfeld gunstiger resultaten te verkrijgen. Ik vond in de ziektegeschiedenissen soms eene reeks negatieve reacties bij patienten, die ongeveer terzelfder tijd waren ingekomen. Blijkbaar was hier gebruik gemaakt van een minder werkzaam serum, dat dan ook werd vervangen, zoodra men een beter ter beschikking had.

In 30 gevallen, die voor roodvonk binnenkwamen en exantheem vertoonden, doch blijkens het verder verloop geen roodvonk hebben gehad of duidelijk aan eene andere ziekte leden, werd steeds eene negatieve verbleekingsreactie gevonden.

^{a)} Er wordt bij voorkeur van homoloog serum gebruik gemaakt om het opwekken van anaphylaxie te voorkomen.

De verbleekingsreactie met het serum van roodvonkpatienten.

Behalve door de Dick-test wordt dus de aanwezigheid van antistoffen tegen roodvonk aangetoond door het vermogen van het bloedserum om een versch scarlatina-exantheem te doen verbleeken.

In verband met de reeds vermelde waarneming, dat een betrekkelijk groot aantal exanthemen door een werkzaam serum toch niet verbleekt wordt, wordt steeds een zoo groot mogelijk aantal reacties bij verschillende patienten verricht.

Volgens de theorie verwacht men van het serum van roodvonklijders binnen de eerste 4 dagen, die toch als regel nog geen afweerstoffen hebben verkregen, eene negatieve reactie.

Tabel III geeft het totaal aantal positieve en negatieve reacties, wanneer venapunctie werd gedaan binnen de eerste 4 ziekte-dagen; eveneens wanneer dit geschiedde na 3 weken.

TABEL III.

Verbleekend vermogen van serum van roodvonkpatiënten.

	+	—	totaal
venapunctie binnen 4 dagen . .	14	31	45
„ na 3 weken	15	6	21

Uit de getallen ziet men, dat in de meerderheid der gevallen de reactie in 't begin inderdaad negatief was, na 3 weken positief.

Tabel IV geeft het verloop der reactie, wanneer zoowel in 't begin als na 3 weken de reacties verricht werden.

Hieruit blijkt, dat in de meerderheid der gevallen eene aanvankelijk negatieve reactie positief werd.

TABEL IV.

Verbleekend vermogen van serum van patiënten, bij wie venapunctie werd gedaan binnen 4 dagen en na 3 weken.

Aard der reacties	bij scarlatina	geen scarlatina
binnen 4 dagen —, na 3 weken +	12	0
" " " —, " " " —	4	8
" " " +, " " " +	3	3
" " " +, " " " —	2	2
totaal . . .	21	13

Evenals dit bij de Dick-test het geval was, zijn er waarnemingen, die aantoonen, dat soms geen onvatbaarheid werd verkregen (de negatieve reactie bleef negatief), terwijl andere malen binnen de eerste 4 dagen reeds antistoffen aanwezig bleken te zijn.

Ook hier ten slotte eenige minder goed te verklaren gevallen: het aanvankelijk aanwezig verbleekend vermogen was na de ziekte verdwenen. Hier mogen dezelfde opmerkingen bij geplaatst worden als ik bij de bespreking van de reactie van Dick maakte; alleen zijn technische fouten hier wel uit te sluiten.

Nooit werd met serum van patienten, die geen roodvonk hadden, een omslag van eene negatieve reactie in eene positieve waargenomen; in 8 gevallen was en bleef de reactie negatief, in 3 was en bleef zij positief; in de eerste gevallen had men dus te maken met vatbaren, die niet besmet werden; in de tweede reeks met onvatbaren. Ook hier bij een paar patienten de waarneming, dat eene positieve reactie negatief werd, wat

weer de wisselvalligheid van de immuniteit bij niet-roodvonklijders bevestigt.

Wij zien uit deze tabel, dat de waarnemingen grofweg in overeenstemming zijn met de theorie; doch de uitkomsten zijn hier veel ongunstiger dan in de tabel betreffende de Dick-test. Het kleine aantal waarnemingen laat echter het trekken van vergaande conclusiën niet toe.

Eene afzonderlijke beschouwing moge nog gewijd worden aan de verbleekingsreactie in verband met de reactie van Dick.

Indien de immuniteit in de huid en in het bloed gelijktijdig optreedt, kan men bij gelijke gevoeligheid der reacties verwachten, dat eene positieve verbleekingsreactie met 't serum van de patient gepaard gaat met een negatieve Dick-test, en omgekeerd een neg. V. R. met een pos. D.-t.

Ik vond, dat van 58 negatieve V. R.'s er 54 gepaard gingen met een positieve D.-t., 4 met een negatieve D.-t.

Van 66 pos. V. R.'s gingen er 42 gepaard met neg. D.-t., 24 met pos. D.-t. (Van deze pos. D.-t. waren vele zwakke reacties.)

Hieruit blijkt, dat de verbleekingsreactie met het serum van de patient eerder in staat is de aanwezigheid van antistoffen aan te toonen dan de Dick-test.

Mag men hieruit de slotsom trekken, dat in het (stroomende) bloed eerder immuniteit optreedt dan in de huid? Dit is zonder meer niet het geval. Men kan de verklaring evengoed daarin zoeken, dat de D.-t. eene minder gevoelige reactie is dan de V. R., als veronderstellen dat de hoeveelheid toxine, voor de D.-t. ingespoten, nog te groot is.

Mogelijk pleit deze waarneming tegen de opvatting, dat de huid eene belangrijke rol zou spelen als immuniseerend orgaan.

Het vervellen.

Het op typische wijze vervellen na roodvonk is een klassiek symptoom. Toch wordt ook dit niet steeds aangetroffen. Ik ging van 1180 patienten, die voor roodvonk binnenkwamen, na of zij al dan niet vervelden. Rekent men ook bij hen, die slechts kleine velletjes rondom de nagels vertoonen, het verschijnsel positief, dan is het resultaat zooals tabel V aantoont.

TABEL V.
Vervellen.

	verveld	niet-verveld	totaal
roodvonk	1048	61	1109
geén roodvonk	0	52	52
twijfelachtig	0	19	19

De uitzonderingen zijn niet talrijk. Op 1109 roodvonkpatienten 61 niet verveld, d. i. $\pm 6\%$.

Het is wel opmerkelijk, dat van de 61 patienten, die niet vervelden, een aantal van 22 na 3 weken eene positieve reactie van Dick bleek te hebben; in twee gevallen trad een recidief op.

Men zou geneigd zijn, op grond van deze waarnemingen te besluiten, dat men hier niet te doen heeft gehad met roodvonk. In al deze gevallen was echter het klinische verloop typisch: acuut begin met hooge temperatuur, duidelijk scarlatiniform exantheem, dat door reconvalescentenserum werd verbleekt; spontane huidbloedingen; positieve urobilinereactie in de urine; bij sommigen bovendien een typisch bloedbeeld.

Misschien heeft men hier te maken met lichte gevallen van roodvonk, waarbij de intoxicatie niet voldoende sterk was om de huid tot vervelling te brengen; in vele gevallen ook te gering om voldoende onvatbaarheid te verleen.

Dat een individueele factor in het spel zou zijn, die de huid voor vervelling niet vatbaar maakt, wordt daarentegen waarschijnlijk in 't geval van een patient, die twee malen duidelijk roodvonk doormaakte en beide malen niet vervelde.

TABEL VI.

Recidieven.

Patient	1e maal roodvonk						2e maal roodvonk						dag van recidief of re-infectie
	V.-R. in het exantheem van pat.	D.-t. binnen 4 dagen	D.-t. na 3 weken	V.-R. met serum van pat. binnen 4 dagen	V.-R. met serum van patient na 3 weken	Vervellen na de ziekte	V.-R. in het exantheem van patient	D.-t. binnen 4 dagen	D.-t. na 3 weken	V.-R. met serum van pat. binnen 4 dagen	V.-R. met serum van patient na 3 weken	Vervellen na de ziekte	
	V.-R. ex.	D.-t. I	D.-t. II	V.-R. sI	V.-R. sII	verv.	V.-R. ex.	D.-t. I	D.-t. II	V.-R. sI	V.-R. sII	verv.	dag
1. Ro.		II	II				+	I	—			+	24
2. Pr.		II	II			+			—			+	35
3. Al.		—	—			+						—	31
4. d.l.C.		II	II			—			—			—	28
5. Tee		zw.	I			—	+		zw.			+	21
6. Ve.	?	I	—			+		—	—			+	1 jaar
7. Ko.		II	I			+	+	I	—			+	44
8. v. D.	+	zw.	I			+		I	—			+	8 wkn.
9. Sp.	—	II	I	—	+	+	+	I	zw.			—	8 wkn.
10. Wi.	?	II	I	—		±		—	—	+	—	+	5 wkn.
11. Gr.		I	?			+		II	I			+	1½ jr.
12. Sch.						+					+	?	13 wkn.
13. v. O.		II	II	—		+	+	I	—			—	32
14. Gu.		II	—			—		—	zw.	zw. +	+	+	14

Bij 5² patienten met scarlatiniform exantheem, die geen roodvonk hadden, werd vervelling niet waargenomen, evenmin bij 19 patienten, bij wie de diagnose twijfelachtig was.

Recidieven.

Van 14 gevallen, waarin een duidelijk recidief of eene re-infectie werd vastgesteld, ging ik de verschillende reacties na. In tabel VI zijn de gegevens verzameld.

Voor elke patiënt werden bij eerste en tweede ziekte de reacties en symptomen, voor zoover die werden vermeld, als volgt aangegeven:

V.R.ex. = verbleekingsreactie van Schultz—Charlton, verricht met roodvonkreconvalescentens serum, in 't exantheem van patient.

D.-t. I = Dick-test binnen 4 dagen, aangeduid in 3 sterkten: zw. = zwak;

I = gewone reactie (bldz. 18);

II = sterker dan gewoon.

D.-t. II = idem na 3 weken.

V.R. SI = V. R. met 't serum van pat., binnen 4 dagen verricht bij scarlatinapatienten.

V.R. SII = idem na 3 weken.

verv. = vervellen tijdens 't reconvalescentientijdperk.

Blijkens het staatje bleef in 9 van de 14 gevallen de D.-t. na 3 weken positief: er zou dus geen of weinig immuniteit verkregen zijn. In twee dezer gevallen werd de V.R. met 't serum van den patient, 3 weken na 't begin verricht, positief bevonden. Hieruit blijkt weer, dat deze reactie in staat is, eene geringe hoeveelheid antistoffen aan te toonen, die te klein is om eene negatieve reactie van Dick te geven; in deze gevallen ook te klein om tegen eene nieuwe infectie te beschutten (zie ook bldz. 20).

Zou men uit deze waarnemingen willen afleiden, dat blijkbaar het toxine, waarmee de Dick-test wordt verricht, te sterk is, dan zijn hiertegen de drie gevallen aan te voeren, waarbij ondanks negatieve Dick-test een recidief optrad.

In het meerendeel der recidieven werd de aanvankelijk positieve D.-t. later negatief.

Eén patient hield ook na de tweede ziekte een positieve reactie; hij was blijkbaar niet in staat, onvatbaar te worden; 3 patienten hadden 3 weken na 't begin van het recidief nog eene zwak positieve reactie.

In 6 van de 14 gevallen vervelde de patient beide malen. Van de anderen vervelden sommigen de eerste maal niet, anderen de tweede maal niet. Men moet wel bijna aannemen, dat hier lichte scarlatina werd doorgemaakt.

Slechts één patient vervelde beide malen niet.

Conclusies.

Uit de opgemaakte statistiek blijkt, dat er een vrij groot aantal uitzonderingen voorkomt (25 %) op den regel, dat bij roodvonk aanvankelijk een positieve reactie van Dick optreedt, die na afloop der ziekte negatief wordt. In 14 % der gevallen hadden roodvonklijders in de eerste ziektedagen eene negatieve reactie.

Men kan dus niet zonder meer zeggen: wanneer men bij een individu eene positieve reactie van Dick vindt, is hij vatbaar voor roodvonk, of bij eene negatieve reactie onvatbaar.

Zooals op bldz. 13 werd vermeld, ziet men ook wel roodvonk optreden bij menschen, die vóór het uitbreken der ziekte negatief reageerden.

De Dick-test is derhalve niet voldoende betrouwbaar, om bij een bepaald individu vatbaarheid voor roodvonk vast te stellen.

Wil men tijdens epidemieën b.v. de bevolking van kindertehuizen tegen de ziekte beschutten, dan gaat men alléén veilig uit, door allen, zoowel positief als negatief reageerenden, kunstmatige onvatbaarheid te bezorgen.

Voor massa-onderzoek is de reactie echter bruikbaar; zoo b.v. om bij bepaalde groepen van de samenleving de vatbaarheid te vergelijken, of om na epidemieën de „Durchseuchung” der bevolking na te gaan.

Voor de diagnose in het begin der ziekte kan men er *geen absolute waarde* aan toekennen, doch we mogen de reactie aanvaarden als *een aanwinst, die ons naast andere symptomen het stellen van de diagnose roodvonk vergemakkelijkt*.

Als symptoom kan men er *ongeveer dezelfde waarde* aan toekennen *als aan de andere symptomen*, die ons ten dienste staan: angina, vomitus, exantheem, frambozentong, bloedbeeld, die ons alle op hun beurt wel eens in den steek laten. Bovendien heeft de reactie het voordeel, *eenvoudig* te zijn in uitvoering en beoordeeling.

In verband met het reeds eerder opgemerkte (zie bldz. 16) is het vanzelfsprekend, dat van eene geschikte verdunning van het toxine (b.v. 1 : 1000 van toxine 22 van het R.S.I.) gebruik gemaakt dient te worden. Bovendien moet het verrichten van *eene contrôle-reactie met gedurende 2 uur verhit toxine* als eisch gesteld worden.

De *verbleekingsreactie met serum van de patient* is blijkbaar gevoeliger dan de voorgaande, doch practisch minder goed bruikbaar wegens de noodzakelijkheid van venapunctie en serum-bereiding, terwijl alleen in groote ziekenhuizen een voldoende aantal versche roodvonkexanthemen ter beschikking is om het verbleekend vermogen na te gaan. Voor de practijk vervalt zij dus geheel.

De verbleekingsreactie, in het exantheem van de patient ver-

richt met roodvonk-reconvalescentenserum of serum antiscarlatinosum equinum, is in zooverre bruikbaar, dat eene positieve reactie met vrijwel 100 % zekerheid aantoon, dat men met roodvonk te maken heeft; eene negatieve reactie sluit echter roodvonk niet uit. Bovendien laat de reactie ons juist in vele moeilijke gevallen in den steek, n.l. wanneer er geen of weinig exantheem is.

Ten slotte moge er nog op gewezen worden, dat het van belang is, dat voor de diagnose de reacties *zoo vroeg mogelijk* worden verricht, omdat dan de meeste kans op een betrouwbaar resultaat bestaat.

III. STERKTEBEPALING VAN EENIGE TOXINES.

Zooals in de voorafgaande hoofdstukken is gebleken, is het kennen van de sterkte van roodvonktoxine van groot belang; eenerzijds met het oog op het diagnostisch gebruik, waarbij men over een toxine van geschikte sterkte dient te beschikken; anderzijds om in staat te zijn, bij de actieve immunisatie eene juiste doseering toe te passen.

In het algemeen leveren cultures van denzelfden stam van streptococcus haemolyticus, op denzelfden voedingsbodem gekweekt, een toxine van ongeveer gelijke sterkte. Het toxine-produceerend vermogen van stammen van verschillenden oorsprong is echter verschillend.

De sterkte van onverdund toxine blijft bij lage temperatuur langen tijd constant. Omtrent de verdunningen vindt men echter opgegeven dat, evenals dit het geval is met het diphtherietoxine, ontleding binnen korten tijd optreedt; het roodvonktoxine is een weinig stabiel.

Dezelfde ervaring heb ik bij mijne proefnemingen opgedaan. Door prof. Aldershoff wordt bij het verstrekte toxine van het Rijks Serologisch Instituut opgegeven, dat men eene verdunning 1 : 1000 niet langer betrouwbaar kan achten dan ruim een week.

De sterktebepaling geschiedt op dezelfde wijze als de reactie van Dick: intracutane inspuiting van verdund toxine bij mensch of dier. Zooals wij reeds zagen, werden weinig dieren daartoe geschikt bevonden; bruikbare resultaten werden alleen bij geiten verkregen.

Men kan de bepaling nu zoo uitvoeren, dat men de kleinste

hoeveelheid toxine zoekt, die nog juist eene duidelijke huidreactie geeft van minstens 1 c.M. doorsnede, waartoe men steeds sterker verdunningen van toxine met physiologische oplossing inspuit. Men berekent dan, hoeveel der aldus verkregen „skin-doses” in 1 c.M.³. onverdund toxine aanwezig zijn.

Het is gebleken, dat de menschenhuid gevoeliger is voor het toxine dan de huid van geiten, en wel is er eene vrij constante verhouding tusschen de gevonden waarden: de „geiten-huid-dosis” is ongeveer viermaal zoo groot als de proefdosis bij menschen.

Dick voerde als „standard skin-dose” de reactie in, die met eene zekere verdunning van een bepaald toxine, dat in zijn bezit is, wordt verkregen. Andere toxines worden hierop „gesteld”, door de verdunning te bepalen, waarin zij eene even groote huidreactie opwekken als het standaardtoxine.

De waarde van deze methode meende ik reeds in twijfel te moeten trekken op grond van de waarneming, dat bij het inspuiten van verschillende (sterke) verdunningen van eenzelfde toxine weinig verschil optrad in de afmetingen der vlekjes, terwijl eventueele verschillen niet steeds met het verschil in concentratie klopten. Wel vond ik bij groote concentratieverschillen, naast het verschil in intensiteit der roodheid, merkbare verschillen in grootte. Om een beter oordeel te krijgen verrichtte ik de volgende proef.

Een aantal kinderen kreeg inspuitingen van twee toxines, nummers 25 en 29 van het R.S.I., waarvan ik op de wijze, zooals hierna beschreven zal worden, de sterkte in verhouding tot elkander heb bepaald; daarbij is gebleken dat toxine 29 ruim 2,5 maal zoo sterk is als no. 25.

Tegelijkertijd werden nu ingespoten:
verdunning 1 : 1000 van beide toxines;
van toxine 29 bovendien de verdunningen 1 : 2500 en 1 : 5000.

Van elke vloeistof werd nauwkeurig 0,2 cc. intracutaan gegeven.

Men zou verwachten, dat tox. 29 1 : 1000 eene sterkere reactie verwekt dan tox. 25 1 : 1000; verder, dat de 2,5 maal zoo sterk verdunde oplossing van toxine 29 (1 : 2500) ongeveer dezelfde reactie geeft als tox. 25 1 : 1000.

Ter vergelijking nam ik de grootste en kleinste afmetingen der meestal ovale vlekjes in c.M. op, waarvan het resultaat in tabel VII is neergelegd.

TABEL VII.

Afmetingen der huidreacties op inspuiting van verschillende hoeveelheden toxine.

	25 — 1 : 1000	29 — 1 : 1000	29 — 1 : 2500	29 — 1 : 5000
Pat. 1	3.5 × 2.25	3.5 × 2.75	3 × 1.25	2.25 × 2
„ 2	3.5 × 1.50	3 × 2	3 × 2	2.25 × 1.75
„ 3	3 × 2.25	2.5 × 2.5	2 × 2	1.25 × 2
„ 4	2.25 × 2	2.75 × 2	1.50 × 1.75	1.75 × 1.50
„ 5	2.50 × 2.25	2 × 2	2 × 1.75	1.50 × 1.25
„ 6	2 × 1.75	1.75 × 1.75	1.50 × 1.50	1 × 1.50
Gemiddelde	2.8 × 2	2.58 × 2.16	2.16 × 1.75	1.66 × 1.66

Men ziet daaruit, dat de gemiddelde afmetingen voor toxine 29 1 : 1000 niet grooter, zelfs iets kleiner waren dan die voor tox. 25 1 : 1000.

Bij de proefpersonen afzonderlijk beschouwd, was echter de reactie dan voor het eene toxine grooter, dan weer voor het andere!

De reactie op het 2,5 maal zoo sterk verdunde tox. 29 was regelmatig kleiner dan die op tox. 25 1 : 1000.

Zoo waren ook de vlekjes voor de verdunning 1 : 5000 van tox. 25 gemiddeld kleiner dan de voorgaande; een enkele maal echter ook groter.

In de intensiteit der roodheid was voor al deze reacties geen duidelijk verschil waar te nemen.

Toxines, die blijkens de kleinste dosis, die nog reactie geeft, aanmerkelijk verschil in sterkte bezitten, gedragen zich dus in de verdunning, die gebruikelijk is voor de Dick-test, niet overeenkomstig de aldus bepaalde sterkte. Ook komen voor verschillende toxines in verdunningen, die gemiddeld eene ongeveer gelijke reactie verwekken, op onregelmatige wijze verschillen tot uiting.

Neemt men de gemiddelden van een aantal reacties op inspuitingen van vrij ver uiteenliggende verdunningen van eenzelfde toxine, dan vindt men wel duidelijk verschillen.

Derhalve is de „standardskin-dose” eene weinig bruikbare eenheid, om de sterkte van toxines uit te drukken

Van een aantal toxines, mij welwillend afgestaan door prof. Aldershoff, bepaalde ik de kleinste dosis, die bij menschen een reactie geeft, waarvan de doorsnede minstens 1 c.M. bedraagt. Aanvankelijk zocht ik daarvoor het „materiaal” onder de reconvalescenten op de afdeeling infectieziekten van het Wilhelmina-Gasthuis, die nooit aan roodvonk geleden hadden. Al spoedig bleek hun aantal verre van toereikend te zijn, zoodat ik mijn toevlucht zocht in verschillende inrichtingen in en buiten Amsterdam, waar kinderen in voldoende aantal en onder goed toezicht bijeen waren.

De individueele verschillen in de reactie bleken n.l. groot te zijn, wat vooral uitkwam, wanneer de grenswaarden werden bereikt. Daardoor werd ik gedwongen met gemiddelden te werken, waartoe ik voor elke proef ongeveer 10 waarnemingen

verlangde. Volwassenen bleken meerendeels onvatbaar te zijn, althans een negatieve Dick-test te hebben, terwijl van kinderen gemiddeld de helft negatief reageerde. Daarom werd voor elke proef een groep van 20 kinderen ingespoten.

TABEL VIII.

Verloop der reactie van Dick bij toenemende verdunning van toxine (0.2 cc)

Tox.	verdunning	pos.	neg.	Tox.	verdunning	pos.	neg.
22	1 : 7.000	10	0	29	1 : 20.000	14	0
	1 : 12.000	6	2		1 : 40.000	12	2
	1 : 20.000	8	1		1 : 50.000	3	3
	1 : 25.000	8	1		1 : 60.000	1	5
	1 : 30.000	3	7		1 : 70.000	2	6
	1 : 40.000	0	10		1 : 100.000	0	8
	1 : 60.000	0	6	33	1 : 1.000	8	0
28a	1 : 5.000	10	0		1 : 10.000	9	2
	1 : 7.500	8	2		1 : 20.000	7	4
	1 : 10.000	4	4		1 : 30.000	1	7
	1 : 15.000	2	6		1 : 50.000	0	8
	1 : 25.000	1	5	25	1 : 10.000	8	1
	1 : 30.000	0	10		1 : 15.000	8	2
23	1 : 10.000	7	0		1 : 20.000	2	5
	1 : 20.000	7	0		1 : 25.000	0	7
	1 : 30.000	6	1		1 : 30.000	0	12
	1 : 40.000	6	1		1 : 40.000	1	15
	1 : 60.000	4	3	27	1 : 25.000	7	2
	1 : 70.000	4	11		1 : 35.000	8	1
	1 : 80.000	0	17		1 : 40.000	4	9
					1 : 45.000	4	9

De verdunningen werden telkens denzelfden dag of een dag tevoren versch bereid; de reactie werd uitgevoerd door inspuiting van 0.2 c.M.³ in de huid van den onderarm en 24 uur later beoordeeld.

De vatbaarheid werd nagegaan door injectie van een standaard-toxine (0.2 c.M.³ toxine 22 R.S.I. 1 : 1000), terwijl een contrôle-reactie werd verricht met gedurende 2 uren verhit toxine, om pseudo-reactie uit te sluiten.

In den regel kreeg elk kind 4 inspuitingen tegelijkertijd en wel naast de 2 laatstgenoemde nog 2 van het te onderzoeken toxine. Daar mij van de sterkte der toxines weinig bekend was, werd eerst eene oriënteerende bepaling gedaan met vrij ver uiteenliggende verdunningen. Om al te heftige reacties te voorkomen, deed ik van de toxines, die als „sterk” werden opgegeven, eerst proefinjecties in de eigen huid.

De proeven toonden alras aan, dat het vinden van scherpe grenzen uitgesloten is; het aantal positieve reacties nam bij toenemende verdunning geleidelijk af — wat bij de zeer verschillende mate van vatbaarheid van verschillende personen eigenlijk geen verwondering behoeft te wekken. Het best wordt dit aangetoond door tabel VIII, waarin voor een aantal toxines naast elke verdunning het aantal positieve en negatieve reacties vermeld staat.

Alleen die reacties werden meegeteld, die gepaard gingen met een positieve reactie van het standaard-toxine en een negatieve contrôle-reactie met verhit toxine. Eene vlek van geringe intensiteit, doch ter grootte van minstens 1 c.M., werd positief gerekend.

Wil men nu de sterkte dezer toxines opgeven in „skin-doses”, dan zou men b.v. moeten zeggen: toxine 23 bevat per c.M.³ 300.000 tot 350.000 eenheden; toxine 33 per c.M.³ 100.000 tot

150.000 eenheden. Dan heeft men echter nog vrij willekeurig de grens aangenomen tusschen de waarden, die ik door accolades vereenigde.

Hieruit volgt, dat van een „skin-dose” van een toxine eigenlijk geen sprake kan zijn. Wel laten de bepalingen eene vrij grove vergelijking toe tusschen de verschillende toxines, die op deze wijze worden bepaald. Zoo kan men zeggen, dat toxine 23 ongeveer driemaal zoo sterk is als toxine 33.

Voor het zevental onderzochte toxines berekende ik de waarden, die in tabel IX zijn opgegeven, waarbij de grenswaarden werden aangenomen zooals voor tox. 23 en 33 is geschied, d.w.z. tusschen die verdunningen, waartusschen het grootste aantal reacties van positief negatief werd.

TABEL IX.

Sterkte van toxines, uitgedrukt in „skin doses” (0.2 cm³)

Toxine	Grenswaarde tusschen verdunningen	Aantal eenheden per cm ³
22	1 : 25.000 en 1 : 30.000	125.000 à 150.000
23	1 : 60.000 en 1 : 70.000	300.000 à 350.000
25	1 : 15.000 en 1 : 20.000	75.000 à 100.000
27	1 : 35.000 en 1 : 40.000	175.000 à 200.000
28a	1 : 10.000 en 1 : 15.000	50.000 à 75.000
29	1 : 50.000 en 1 : 60.000	250.000 à 300.000
33	1 : 20.000 en 1 : 30.000	100.000 à 150.000

Neemt men in aanmerking, dat een groot aantal gezonde menschen, die geen roodvonk doorgemaakt hebben, ingespoten moet worden om dit weinig bevredigende resultaat te bereiken, dan kan men gerust zeggen, dat de methode onbruikbaar is.

Daar bij geiten zeker geen slechter uitkomsten worden verkregen, terwijl men met minder bezwaar bij eenzelfde individu een groot aantal verdunningen tegelijkertijd kan inspuiten, leenen deze zich beter voor de proeven. Men dient echter rekening te houden met de mogelijkheid, dat door herhaalde inspuiting van kleine hoeveelheden toxine een zekere mate van immuniteit wordt opgewekt, waardoor de gevonden waarden kleiner zullen worden. Eenzelfde dier worde dus niet meer dan éénmaal voor de proeven gebruikt.

Het moet dan ook als juist gezien worden beschouwd, dat bij de sterktebepaling van roodvonk-toxine door het Rijks Serologisch Instituut geen gebruik is gemaakt van de Amerikaansche „skin-test-dosis”, maar de titreering op geiten als maatstaf is genomen.

De verrichte proeven geven nog aanleiding tot de volgende beschouwingen.

De kleine ingreep werd, behalve door enkele overgevoelige kinderen, zonder verzet ondergaan. Noemenswaardige bezwaren werden er nooit door ondervonden, hoogstens ontstond af en toe eene meer uitgebreide zwelling en roodheid, meestal gepaard met matige jeuk, nooit met pijn.

Merkwaardig was de reactie van een jongen van 9 jaar, bij wien de Dick-test na inspuiting van 0,2 cc. toxine 22 1 : 1000 gewoon positief was, bij negatieve contrôle-reactie. Na ongeveer een week werd hij mij toegestuurd om zijn arm te laten zien, die rood en gezwollen was sinds den vorigen dag. Toen ik hem korten tijd daarna weer zag, was de reactie geheel verdwenen. Op eene nieuwe injectie van hetzelfde toxine, op eene andere plaats in de huid, reageerde hij negatief.

Eene goede verklaring heb ik voor dit verschijnsel niet kunnen vinden. Wellicht verkeerde de jongen in een allergischen toe-

stand, waardoor hij op de toediening van de geringe dosis toxine antwoordde met eene krachtige productie van antistoffen, waarna hij negatief reageerde. Waarom trad de heftige reactie echter niet kort na de inspuiting op, doch eerst na een week?

Merkwaardig was ook, dat eene gewone reactie bij een meisje, dat diphtherie doorgemaakt had, na een paar weken opvlamde in de oude sterkte. Nu is eene opvlamming van de Dick-test meermalen gemeld bij personen, die in het aanvangsstadium van roodvonk waren (Rademaker; Toomey c.s.). Ook wij namen op de roodvonk-afdeeling een dergelijk geval waar:

Zuster X. werd 10 Dec. „ge-Dickt" en kreeg eene reactie ter grootte van een dubbeltje. Zij kreeg 30 Jan. d.o.v. scarlatina; de reactie werd nu weer positief, ter grootte van een gulden. De opnieuw verrichte reactie van Dick was nu negatief.

Bij bovengenoemd kind was roodvonk-besmetting uitgesloten; zij vertoonde ook niet de minste verschijnselen daarvan. De reactie ging gepaard met eenige temperatuursverhooging; er heerschte influenza op de zaal.

Men moet uit deze waarneming wel besluiten, *dat het weder opvlammen van de „Dick-test" geen specifieke reactie behoeft te zijn.*

Wellicht was het heftig opvlammen der reactie bij onzen negenjarigen jongen ook te danken aan een of andere infectie.

IV. ONDERZOEK NAAR HET ANTITOXISCH VERMOGEN VAN EENIGE SERA.

Op bldz. 5 werden reeds eenige beschouwingen gewijd aan het antitoxisch paardeserum.

Terwijl de meeste schrijvers therapeutische werking aan dit serum toekennen, zijn de bewijzen in den vorm van vergelijkende waarnemingen bij wèl en niet behandelde nog schaarsch (D i c k; B l a k e ; l.c.). Meestal vindt men mededeelingen als: een „gunstige invloed”; snelle temperatuurdaling met snel verdwijnen van het exantheem en subjectief beter gevoelen; en over weinig complicaties.

De groote wisselvalligheid in het gedrag van het virus der meeste infectieziekten in verschillende epidemieën, en in de vatbaarheid der individuen, maakt het al moeilijk, eensluidende gegevens te verzamelen over therapeutische maatregelen. In ons geval verschaffen bovendien de waarnemingen, in denzelfden tijd verricht, weinig gegevens, die ons houvast geven. Wanneer mag men spreken van „snelle” temperatuurdaling, van „weinig” complicaties? Hier kan alleen een uitgebreide statistiek over met serum behandelde roodvonkgevallen en onbehandelde, het antwoord geven.

Als regel vindt men een roodvonkpatient, die met hooge temperatuur en fel exantheem binnenkomt, twee of drie dagen later haast als een normaal mensch op de zaal terug! Het exantheem is verdwenen, de temperatuur is gedaald, de patient voelt zich weinig of niet ziek. Complicaties werden de laatste jaren, op de afdeling Infectieziekten van het Wilhelmina-Gasthuis, weinig

waargenomen, wanneer men afziet van niet-purulente lymphadenitis.

H e r d e r s c h è e ⁴⁰⁾ vermeldt over het tijdvak 1914—1923 op 6962 roodvonkgevallen 500 maal otitis media en 173 maal nephritis; dus voor deze meest gevreesde complicaties respectievelijk 7,2 % en bijna 2,5 %. Beide complicaties kwamen tegelijkertijd voor bij 33 patienten, dat is minder dan 0,5 %.

Tengevolge van nephritis stierf géén der patienten; 3 gevallen verliepen doodelijk na middenoor-aandoeningen.

Eene statistiek over niet-behandelde gevallen vindt men ook meegedeeld door T o o m e y en D o l c h ³⁵⁾.

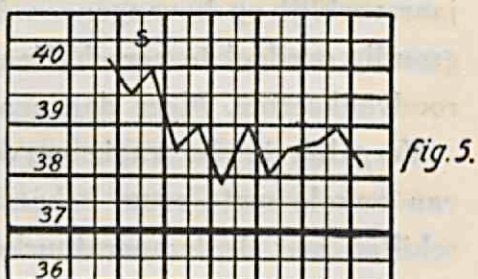
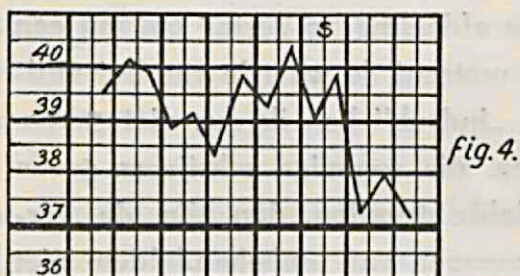
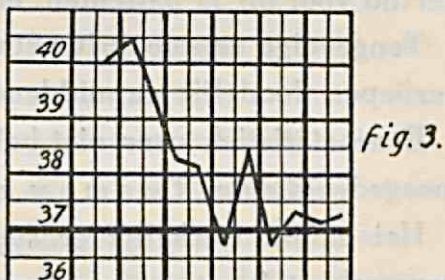
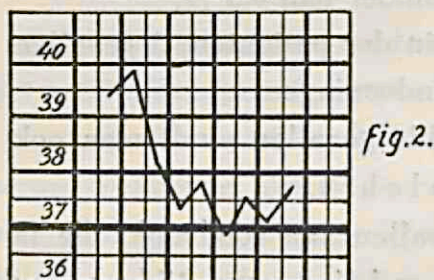
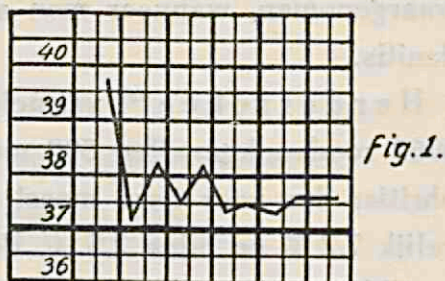
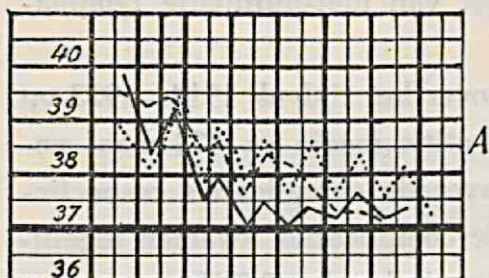
Het aantal werkelijk ernstige gevallen van roodvonk, die in aanmerking kwamen voor serumbehandeling, was tijdens een jaar verblijf op bovengenoemde afdeeling te gering om mij een grondig oordeel te verschaffen omtrent de waarde van het anti-roodvonkserum. Meer dan een „indruk" kan ik dus niet geven.

Vergelijk ik de fraaie curven, die sommige schrijvers geven van enkele met serum behandelde gevallen, dan zijn de verschillen met de temperatuurkrommen van onbehandelden niet zoo „eclatant" als men dat wel doet voorkomen.

Hoewel de t e m p e r a t u u r niet alléén den toestand bepaalt, geeft het verloop daarvan toch een indruk van het verloop der ziekte.

Ter vergelijking reproduceerde ik een aantal curven van patienten, die behandeld werden met roodvonk-reconvalescentenserum en met antitoxisch paardeserum; en van een aantal voor de vuist gekozen onbehandelde patienten.

Van de laatsten, 35 in getal, maakte ik drie gemiddelde krommen op, na ze geschild te hebben in drie hoofdtypen: die welke 3 dagen na binnenkomst een blijvend normale temperatuur kregen; dezulken bij wie dit na 5 dagen het geval was; en eindelijk die met langduriger koortsperiode (fig. A.).



Voor de gewone, milde roodvonkgevallen ontstaat dan de curve met de getrokken lijn. Zooals men ziet, daalt de temperatuur met enkele groote sprongen blijvend onder $37^{\circ}.5$.

Onder de samenstellende krommen kan men er vinden, die „critische" daling vertoonen, soms binnen vierentwintig uur. Daar zijn de figuren 1—3 voorbeelden van.

Het verloop der beide andere typen, dus die met temperatuursverhooging gedurende 5 of meer dagen, blijkt uit de gestreepte en gestippelde lijnen van fig. A.

De beschouwing der figuren 1—3 maant wel tot voorzichtigheid bij het toeschrijven van critische temperatuardalingen, in bepaalde gevallen, aan de werking van het toegediende serum!

Wenden wij ons nu, met deze wetenschap gewapend, tot de met serum behandelde patienten. Uit den aard der zaak kwamen alleen die patienten daarvoor in aanmerking, wier toestand zorgwekkend was te noemen, d.w.z. met temperatuur boven 40° , gestoord bewustzijn; kortom het sterk toxisch beeld. Deze beperking wordt, wat het reconvalescentenserum betreft, opgelegd wegens de beperkte beschikbaarheid daarvan ^{a)}; bij het paardeserum doet de steeds vrij heftige serumziekte terugschrikken voor het gebruik, indien de toestand dit niet gebiedend eischt.

Bij 5 patienten nu, die werden behandeld met intramusculaire inspuiting van meestal 60 cc roodvonk-reconvalescentenserum, waarvan de werkzaamheid door de verbleekingsreactie was vastgesteld, werd in twee gevallen gunstige werking aangenomen. De drie anderen vertoonden geen verschil met de onbehandelde gevallen. Wellicht mag men verwachten, dat zonder de serumbehandeling een minder gunstig verloop zou hebben plaats gevonden — te bewijzen valt dat natuurlijk niet.

^{a)} Dat ook de behandeling met reconvalescentenserum bezwaren kan opleveren, blijkt uit een artikel van Bode ⁵⁰⁾, die gevallen van shock vermeldt na intraveneuse inspuiting van dit serum. Voor een deel was dit afkomstig van personen, die tevoren met paardeserum waren behandeld; in andere gevallen echter hadden de gevers geenerlei serumbehandeling ondergaan.

Figuur 4 geeft de temperatuurkromme weer van een patientje, dat eene merkwaardige verbetering ondervond van de inspuiting van 50 cc reconvalescentenserum, op den vijfden dag na inkomst. (De serumtoediening is overal aangeduid door s.) Het was een teer gebouwd meisje van vijf jaar, dat een fel exantheem vertoonde; dit gaf spoedig aanleiding tot zeer sterke schubvormige vervelling over het geheele lichaam. De toestand van het kind was, na eenige dagen van hooge koorts, verontrustend. Den dag na serumtoediening, was de temperatuur kritisch gedaald tot normaal en steeg niet meer boven 38° .

Een negental patienten werd behandeld met serum *anti-scarlatinosum equinum* van de Behring-Werke. Aanvankelijk werd, volgens de aanbeveling, 25 cc ingespoten; later 50 cc, om zeker te zijn dat eventueel falen niet toegeschreven behoefde te worden aan eene te kleine dosis.

Vijf der patienten vertoonden weinig of geen invloed van de therapie. Als voorbeeld diene de curve van fig. 5.

In vier gevallen werd eene scherpe daling der temperatuur waargenomen; twee der krommen vindt men weergegeven in figg. 6 en 7. Beide kregen eenmaal 50 cc serum.

No. 8 kreeg 25 cc serum; de temperatuur daalde kritisch tot 37° , doch steeg daarna nog boven 39° .

In één geval hebben wij gemeend, aan het serum een belangrijk succes te mogen toeschrijven.

In een landverhuizershotel te Amsterdam, waar vele Poolsche families bijeen waren, brak roodvonk uit. Verscheidene kinderen werden op onze afdeeling binnengebracht; blijkbaar was hun weerstand tegenover de ziekte zeer gering; de een na den ander succombeerde, hoewel de epidemie te dien tijde onder de Amsterdamsche bevolking geen slachtoffers maakte.

Een der laatst binnengebrachte kinderen kreeg nu onmiddellijk 40 cc serum *antiscarlatinosum equinum* van

het R.S.I., welke gift den volgenden dag werd herhaald. Het kind had een gewoon, mild verloop van scarlatina en werd na vijf weken genezen ontslagen.

Maakt men nu de balans op van onze waarnemingen, dan kan men zeggen, dat niet steeds, maar in verschillende gevallen wel een gunstige invloed werd uitgeoefend op het ziekteverloop door reconvalescentenserum en door antitoxisch paardeserum.

Bij het kleine aantal waarnemingen is dit niet in getallen of curven uit te drukken; ondanks teleurstellende gevallen is de voorloopige indruk niet ongunstig. Ook mogen wij op den duur betere resultaten verwachten, daar ongetwijfeld de serum-bereiding nog voor verbetering vatbaar is.

In ernstige gevallen van roodvonk is dus de toepassing van het serum sterk aan te bevelen, temeer waar andere therapeutische middelen, als b.v. salvarsan, ten eenen male gefaald hebben.

In de gevallen, die na aanvankelijke daling eene hernieuwde stijging der temperatuur opleverden, zooals die ook door M u n k en de K o r t e ³⁹⁾ zijn vermeld, is eene *herhaling der serum-injectie den volgenden dag* gewenscht. Was dit in de bedoelde gevallen geschied, dan zou waarschijnlijk een sneller wijken der ziekteverschijnselen bereikt zijn geworden; zelfs is het mogelijk dat in een geval, als in fig. 5 werd weergegeven, de temperaturdaling dan voortgang zou hebben gevonden.

Afgezien van de mogelijke aspecifieke werking door het eiwit-gehalte, is voor eene juiste toepassing van het serum de dosering van groot belang. Daarvoor is eene bepaling van het gehalte aan antitoxinen noodig.

Door Dick is aanvankelijk deze bepaling verricht, door serum in verschillende verdunningen te mengen met eene bepaalde hoeveelheid roodvonktoxine en dit mengsel intracutaan

in te spuiten bij voor roodvonk vatbare individuen. Zoolang er overmaat toxine is, zal het mengsel de reactie van Dick kunnen geven; eene negatieve reactie duidt erop, dat al het toxine geneutraliseerd is. Op deze wijze is dus na te gaan, hoeveel eenheden toxine door 1 cc van het serum geneutraliseerd kunnen worden.

Bij deze methode is men van dezelfde factoren afhankelijk, die bij de Dick-test van invloed zijn en die bij de bespreking van de sterktebepaling van toxines ter sprake kwamen.

Blake geeft de voorkeur aan eene waardebepaling door middel van de verbleekingsreactie: hij bepaalt de kleinste hoeveelheid serum, die nog in staat is een versch roodvonk-exantheem tot verbleeking te brengen. Daartoe spuit hij steeds sterker verdunningen van serum met physiologische oplossing in de huid in. Dat ook hierbij individueele factoren van invloed zijn, werd op bldz. 23 reeds opgemerkt.

Ten slotte heeft men getracht, de reactie van Ramon, zooals die voor de titratie van het diphtherieserum gebruikelijk is, op het roodvonkserum toe te passen. De reactie bestaat in het optreden van een vlokkig neerslag, wanneer in vitro bij diphtherie-antitoxine zooveel diphtherietoxine wordt gevoegd, dat zij elkaar juist neutraliseeren.

Volgens mededeeling van O'kell³⁷⁾ heeft de methode voor roodvonkserum geen waarde; Tullock acht de reactie echter voor modificatie vatbaar en acht betere resultaten mogelijk, indien men rekening houdt met de ionen-reacties.

Door prof. Aldershoff is de methode in onderzoek genomen en in zekere mate bruikbaar bevonden. Nadere mededeelingen daaromtrent dienen afgewacht te worden.

Van een aantal sera ging ik het gehalte aan antistoffen tegen roodvonk na door middel van mengsels van serum met toxine,

waarvan het vermogen om eene locale huidreactie op te wekken, werd beproefd.

Aanvankelijk voegde ik daartoe bij het onverdunde serum verschillende hoeveelheden van eenzelfde toxine (No. 22 R.S.I.) in toenemende verdunning. Deze methode heb ik na eenige ervaring verlaten, eenerzijds omdat zij onpractische uitkomsten opleverde, die tot moeilijke omrekening aanleiding gaven; verder uit de overweging, dat op deze wijze met zeer uiteenlopende concentraties van toxine werd gewerkt, wat op zichzelf verschillen in de huidreacties veroorzaakt. Ten slotte waren ook zulke sterke concentraties noodig, dat van een geringe overmaat toxine heftige reacties te vreezen waren.

Later ging ik als volgt te werk: steeds werd met toxine in dezelfde concentratie gewerkt, waartoe eene hoeveelheid toxine 22 R.S.I. in de verdunning 1 : 100 werd gemengd met eenzelfde hoeveelheid serum in verschillende verdunning met physiologische zoutoplossing.

Zoo ontstond dus een mengsel, waarin de verdunning van het toxine 1 : 200 bedraagt. Gezien de ervaring, dat het toxine 1 : 1000 eene scherpe, intensieve reactie geeft, terwijl met toxine 1 : 25.000 nog duidelijk waarneembare reacties werden verkregen, kan verwacht worden, dat reeds eene kleine overmaat toxine 1 : 200 de aanwezigheid van ongebonden toxine in het mengsel zal aantoonen.

Een dag tevoren bereidde ik verse verdunningen van toxine en serum en voegde ze bijeen in steriele ampullen; deze werden gedurende 8 uren in de broedstoof bij 37° geplaatst, om de binding toxine-antitoxine tot stand te doen komen. Van het aldus bereide mengsel spoot ik bij een twintigtal gezonde kinderen, die geen roodvonk in de anamnese hadden, nauwkeurig 0,2 cc intracutaan in, zooals dit bij de bepaling van de minimale huid-dosis der toxinen beschreven is. Ook hier werd de vatbaarheid

beoordeeld aan de hand van eene contrôle-reactie met toxine 22 1 : 1000 en werden pseudo-reacties uitgesloten door eene proef-injectie van hetzelfde toxine, nadat het gedurende 2 uren verhit was. Als regel kreeg elk kind, behalve deze contrôle-reacties, inspuitingen van twee der toxine-serum-mengsels.

Zooals uit de straks nader te bespreken proeven zal blijken, is de uitslag weinig bevredigend geweest. Van een twaalfstal sera, die op deze wijze werden beproefd, kreeg ik slechts in drie gevallen uitkomsten, die voor eene grove onderlinge vergelijking konden dienen. Wij zagen bij de sterktebepaling der toxines het bezwaar optreden, dat door de verschillende vatbaarheid der proefpersonen geleidelijke overgangen van positieve naar negatieve reacties optraden; het deed zich hier evenzeer gelden.

Daarnaast traden nog andere moeilijkheden op, die het verkrijgen van bruikbare uitkomsten onmogelijk maakten. Voor sommige sera n.l. waren zelfs deze geleidelijke overgangen niet waar te nemen of hadden deze tusschen zoo wijd uiteenliggende verdunningen plaats, dat ze practisch van geenerlei waarde waren.

Absoluut onmogelijk is de bepaling voor die sera, wier *primaire toxiciteit* zoo groot is, dat zij zelf eene huidreactie geven. Deze eigenschap, die in 't bijzonder aan het *roodvonk-serum* toekomt, is reeds van meerdere zijden vermeld. Vooral het geconcentreerde serum, waarvan men het gehalte aan antitoxinen heeft opgedreven, bezit haar in hooge mate. Men heeft dan ook ijverig gezocht naar eene methode om het serum te zuiveren van de stoffen, die de giftigheid veroorzaken en verwijderde daartoe verschillende eiwitten door uitzouten en door electrosnose. Inderdaad is men daardoor erin geslaagd de toxiciteit weg te nemen; op grond van klinische ervaringen heeft men echter den indruk gekregen, dat dit gezuiverde serum minder werkzaam is dan het ongezuiverde. De mogelijkheid bestaat, dat

juist aan de verwijderde eiwitten de antitoxinen gebonden zijn; bovendien verlieze men de aspecifieke eiwittherapie niet uit het oog!

Het is daarom te betreuren, dat eene analytische vergelijking dezer sera volgens de boven beschreven methode faalt.

In de hoop, dat de sterktemeting door middel van de verbleekingsreactie betere resultaten zou opleveren, heb ik voor eenige geconcentreerde sera deze reactie beproefd; het is gebleken, dat de primaire giftigheid hier evenzeer een bezwaar oplevert.

Van een tweetal gezuiverde sera, mij door het Rijks Serologisch Instituut verstrekt, kon het verbleekend vermogen evenwel bepaald worden. De methode levert intusschen geen betere resultaten op dan de voorgaande. Op het feit, dat vele roodvonkexanthenen door werkzaam serum niet verbleekt worden, werd op bldz. 23 reeds gewezen. Eene groote reeks waarnemingen is dus vereischt. Heeft men deze verricht, dan staat men wederom voor de vraag: waar moet de grenswaarde aangenomen worden?

Beschouwen wij nu de uitkomsten der proeven. In tabel X vindt men voor eenige sera, in de eerste kolom vermeld, in de tweede kolom de verdunningen, waarin ze in gelijke hoeveelheid werden gemengd met toxine 22 1 : 1000. Daarnaast zijn de aantallen positieve en negatieve reacties opgegeven voor elk mengsel toxine-antitoxine. In de laatste kolom ten slotte de getallen die aangeven, hoeveel cc toxine 22 1 : 1000 (d.i. de gebruikelijke „skin-test-dosis”) door 1 cc serum worden geneutraliseerd. Evenals bij de bepaling van de minimale huiddosis der toxines is geschied, werden de grenswaarden aangenomen tusschen die verdunningen, waartusschen het grootste aantal reacties van negatief positief werd.

Zooals men ziet, werden aldus voor eenige sera zeer uiteen-

TABEL X.

Titratie van anti-roodvonkserum door middel van menging
van toxine en antitoxine.

S e r u m	verdun- ning	+	—	cc toxine 22 1:1000 per cc serum
1. equin. antiscarl. R. S. I. - IX (natuurlijk serum)	1: 10	5	3	} 60—80
	1: 8	4	13	
	1: 6	0	10	
2. equin. antiscarl. Behring (gezuiverd en geconcentreerd)	1: 1	1(zwak)	8	} 2500—3000
	1: 10	0	4	
	1: 50	0	5	
	1: 250	2	7	
	1: 300	7	4	
	1: 500	2	0	
3. equin. antiscarl. R. S. I. - E. (euglobulinefractie)	1: 5	1	8	} 400—500?
	1: 10	2	14	
	1: 20	1	4	
	1: 40	0	5	
	1: 50	4	3	
4. equin. antiscarl. R. S. I. - P. (pseudoglobulinefractie)	1: 5	2	3	?
	1: 10	4	7	
	1: 20	8	8	
	1: 40	2	9	
	1: 50	3	4	
5. equin. antiscarl. R. S. I. - 7 (natuurlijk serum)	1: 2	1	7	?
	1: 3	3	7	
	1: 4	0	8	
	1: 6	6	9	
6. equin.-antiscarl. R. S. I. - 9 - XVIII (natuurlijk serum)	1: 6	6	0	?
	1: 8	10	1	
	1: 10	9	2	
7. reconvalescent Ba.	1: 2	1	4	} 20—30
	1: 3,3	5	1	
	1: 5	5	1	

lopende waarden gevonden. No. 1 is een der oudste ongezuiverde, niet geconcentreerde sera van het Rijks Serologisch Instituut. Het gehalte aan antitoxine was niet groot (60—80 eenheden), maar overtrof toch dat van een roodvonkreconvalescentenserum, dat eene goede verbleekingsreactie gaf (20—30 eenheden); dit is als no. 7 in de tabel opgenomen. De vergelijking is in zooverre niet zuiver, als hier de bepaling is geschied met verschillende verdunningen van toxine 22 (zie boven), n.l. 1 : 10 en 1 : 100. De gevonden waarden werden omgerekend op die voor toxine 22 1 : 100.

No. 2 is een geconcentreerd, gezuiverd Duitsch serum van de Behring-Werke. Het gehalte aan antitoxinen is aanzienlijk: 1 cc serum neutraliseert 2500—3000 eenheden.

Nos. 3 en 4 zijn electrosmotisch gezuiverde sera van het R.S.I.; het eene „E” bevat alleen de euglobuline-fractie van het serum-eiwit; het andere „P” slechts pseudo-globuline.

Voor het laatste kon geen grenswaarde gevonden worden; het eerste leverde een twijfelachtige grens op tusschen de verdunningen 1 : 40 en 1 : 50, waaruit een antitoxine-gehalte zou volgen ter waarde van 400 à 500 eenheden per cc.

In verband met deze uitkomst is de vraag gewettigd, of het roodvonk-antitoxine, evenals het diphtherie-antitoxine, gebonden is aan de pseudoglobulinefractie of wel aan de euglobulinefractie. Onze uitkomst zou meer voor het laatste pleiten.

Nos. 5 en 6 zijn eveneens oudere, natuurlijke sera van het R.S.I. Hiervoor zijn de gevonden waarden deels zoo onregelmatig wisselend, dat er geen waardebepaling op gebaseerd kon worden.

Ten slotte ging ik nog het antitoxisch vermogen na van normaal paardeserum. Gemengd met toxine 22 1 : 1000, verkreeg ik met onverdund serum eenige zwak positieve, met éénmaal verdund serum een aantal duidelijk positieve

reacties. Een zeer gering aantal antitoxische eenheden mag men dus wel aannemen.

Een viertal ongezuiverde, deels geconcentreerde sera, waarvan een van Amerikaanschen oorsprong, bleek sterk primair toxisch te zijn.

Verdere proefnemingen in deze richting heb ik gestaakt — niet alleen om de weinig bemoedigende uitkomsten en omdat het steeds moeilijker werd, geschikte proefpersonen te vinden (het is eenigszins te begrijpen, dat men in sommige inrichtingen den „prikdokter“ liever zag gaan dan komen!), doch ook om het volgende.

Toen ik een groep kinderen voor de tweede maal de proef deed ondergaan, ontstonden bij meerderen van hen vrij sterke huidreacties (roodheid en zwelling), die ik als anaphylactische verschijnselen ten opzichte van het paardeserum heb geïnterpreteerd. Dezelfde verschijnselen nam ik n.l. waar bij kinderen, die hersteld waren van diphtherie en met serum behandeld waren. Bij hen waren de reacties heftiger; velen vertoonden rondom de plaats van injectie urticaria.

Van belang is in dit verband de waarneming, dat eene zuster der afdeeling Infectieziekten, die roodvonk kreeg en bij wie de verbleekingsreactie werd gedaan met $\frac{1}{2}$ cc serum anti-scarlatinosum equinum, na negen dagen terzelfder plaatse een fel roode, jeukende vlek in de huid kreeg — wat men wel als een plaatselijk verschijnsel van „serumziekte“ zal mogen beschouwen.

Dat kleine hoeveelheden serum anaphylactisch kunnen maken, blijkt ook uit de mededeeling van H o o k e r ⁵¹⁾, dat personen, die tegen diphtherie geënt waren met een mengsel van toxine en antitoxine, na de enting voor het gebruikte serum gesensibiliseerd bleken te zijn.

Op grond van deze waarnemingen heb ik gemeend, van verdere experimenten met serum-inspuitingen te moeten afzien.

Ter bepaling van de minimale hoeveelheid, die nog de verbleekings-reactie geeft, heb ik serum in toenemende verdunning ingespoten bij roodvonkpatienten, met een duidelijk, versch exantheem. Er werden intracutane injecties van nauwkeurig $\frac{1}{2}$ cc gegeven; door inspuiting van serum van bekende werkzaamheid werd steeds eene contrôle-reactie verricht. De reacties werden

TABEL XI.

Sterktebepaling van anti-roodvonkserum door middel van de verbleekingsreactie.

S e r u m	verdun- ning	+	—	aantal een- heden per cc.
equin.-antiscarlat. R. S. I. - P. (pseudoglobulinefractie)	1 : 50	3	1	} 1500—1750
	1 : 100	7	1	
	1 : 250	3	1	
	1 : 500	7	3	
	1 : 750	5	5	
	1 : 875	0	7	
	1 : 1000	0	7	
equin.-antiscarlat. R. S. I. - E. (euglobulinefractie)	1 : 250	6	0	} 1000—1500
	1 : 500	6	0	
	1 : 750	1	5	
	1 : 1000	1	5	
equin.-antiscarlat. R. S. I. - 9 - XVIII	1 : 10	9	1	} (200—2000)
	1 : 100	6	4	
	1 : 1000	3	7	
	1 : 2000	1	7	
	1 : 5000	0	9	
	1 : 10000	0	9	

na vierentwintig uur afgelezen. Eene zwakke reactie werd positief gerekend; negatieve reacties werden alleen meegeteld, als de contrôle-reactie positief was.

In tabel XI worden naast de kolommen, die het serum en de verdunning daarvan aangeven, weder de aantallen positieve en negatieve reacties aangetroffen; in de laatste kolom vindt men het aantal eenheden per cc onverdund serum, uitgedrukt in de minimale verbleekingsdosis.

De geleidelijke afname van het aantal positieve reacties maakt eene scherpe bepaling van deze dosis ook hier welhaast onmogelijk. Moet men als minimale dosis nu die aannemen, welke aanwezig is in de sterkste verdunning, die nog juist een enkele maal verbleeking gaf? Mijns inziens is dit niet het geval; de uitslag der reactie is te wisselend, om aan een enkele positieve onder meerdere negatieve veel waarde te kunnen hechten.

Ik nam hier, evenals dat bij de geleidelijk omslaande reacties met toxines geschiedde, de grenswaarde aan waar het grootste aantal reacties van positief negatief wordt. Op deze wijze werden voor serum R.S.I.-P 1500—1750 eenheden per cc gevonden, voor serum R.S.I.-E 1000 à 1500.

Voor nauwkeuriger bepaling zou het noodig zijn, van serum R.S.I.-9-XVIII nog eenige waarden tusschen de verdunning 1 : 100 en 1 : 1000 te zoeken.

Vergelijkt men deze methode met die der menging van anti-toxine en toxine, dan komt men tot de slotsom, dat zij elkaar in onnauwkeurigheid niet veel toegeven! Uit practisch oogpunt zou de methode met de verbleekingsreactie te verkiezen zijn wegens de eenvoudige bewerking; daartegenover staat dat men de beschikking dient te hebben over een groot aantal versche exanthemen. Men verzamele liefst ook een grooter aantal waarnemingen dan door mij geschiedde.

Ten slotte zou nog uitgemaakt dienen te worden, in hoeverre het verbleekend vermogen parallel loopt aan het gehalte aan antitoxinen, wat zou kunnen blijken uit eene vergelijking der waarden door deze en door voornoemde methode gevonden. Helaas heeft juist voor deze sera de mengingsmethode niets opgeleverd.

De algemeen tot uiting gekomen klacht, dat de gebruikelijke methodes van waardebepaling van toxine en serum geen bevredigend resultaat opleveren, meen ik door voorgaande proeven voldoende onderstreept te hebben.

Het groote gebrek dezer methode is gelegen in de onstandvastigheid der factoren, waarmee men moet werken. Kon men mensch en dier als proefobjecten uitschakelen, dan had men daarmee de meest veranderlijke factoren terzijde gesteld. Men zal dus zijn hoop moeten vestigen op eene betrouwbare reactie *in vitro*, die men dan in de richting van de reeds genoemde reacties van *Ramon* heeft te zoeken. *Eene grondige bestudeering van deze reactie is voor de roodvonkbestrijding thans een der belangrijkste problemen.*

V. SAMENVATTING EN ALGEMEENE CONCLUSIES.

Zooals uit de voorgaande hoofdstukken is op te maken, zijn reeds belangrijke resultaten opgeleverd door het onderzoek naar den streptococcus haemolyticus als verwekker van roodvonk; de daarop gebaseerde prophylaxe en therapie bieden goede vooruitzichten voor de vermindering van morbiditeit en mortaliteit.

Er blijft intusschen nog veel te verbeteren, voornamelijk aan de bereiding van antitoxisch serum en aan de standaardizeering van toxine en serum.

De voortvarendheid der onderzoekers, vooral in Amerika, heeft de oplossing van het vraagstuk aanmerkelijk bevorderd. De nuchtere beschouwing van de opgemaakte statistiek over toxinen en serumreacties; de herhaling van enkele sterktebepalingen en de daarbij opgedane ervaringen stemmen ons echter tot voorzichtigheid in het voetstoots aannemen van hunne resultaten. Hunne mededeelingen over het aantal toegediende eenheden van toxine voor de actieve immunisatie en van serum voor de therapie verliezen veel van hun waarde, wanneer men ziet, hoe weinig exact de sterktebepalingen zijn.

Bij den tegenwoordigen stand van zaken kom ik tot de volgende conclusies:

De streptococcus haemolyticus is, naast de vatbaarheid der individuen, een noodzakelijke, doch waarschijnlijk niet de eenige factor om de ziekte roodvonk te verwekken.

Het toxine van bij roodvonklijders gevonden haemolytische streptococcen verleent bij inspuiting onvatbaarheid voor roodvonk — wanneer men althans mag aannemen dat een negatieve

Dick-test onvatbaarheid voor roodvonk beduidt. Voor een beslissend oordeel dient men den uitslag af te wachten van epidemiologische gegevens in omgevingen, waar tegen roodvonk geënt is.

De reactie van **Dick**, berustend op intracutane inspuiting van dit toxine in geschikte verdunning, geeft een indruk omtrent de vatbaarheid voor roodvonk; het betrekkelijk groote aantal uitzonderingen maakt haar evenwel voor individueele beoordeeling niet geheel betrouwbaar; voor groeppreactie is zij zeer geschikt.

Verricht men in de eerste dagen der ziekte deze reactie, dan heeft men daarin een eenvoudig middel om de diagnose te vergemakkelijken. Men kenne er evenwel slechts betrekkelijke waarde aan toe in samenhang met andere symptomen.

Het antitoxisch serum, door inspuiting van het streptococcen-toxine bij paarden verkregen, is, naast het reconvalescentens-
serum, tot nog toe het eenige middel dat, zij het ook allesbehalve volkomen, therapeutisch effect geeft bij roodvonk.

De verbleeking van het exantheem, door dit serum of door roodvonk-reconvalescentens-
serum bij intracutane inspuiting bewerkstelligd, duidt met zekerheid op roodvonk; het uitblijven der reactie sluit roodvonk niet uit. Met het oog op het verwekken van anaphylaxie verrichte men de reactie bij voorkeur met homolog serum, dus met reconvalescentens-
serum.

De verbleekingsreactie, met serum van herstellende roodvonk-
lijders verricht in een versch scarlatina-exantheem, is eerder in staat de aanwezigheid van antistoffen tegen roodvonk in dit serum aan te toonen dan de reactie van **Dick**.

De actieve immunisatie is aan te bevelen voor volwassen personen met positieve **Dick-test** en alle kinderen, die in aanraking komen met roodvonk-patienten. Ten tijde van epidemieën immuniseere men alle blootgestelde kinderen.

Men geven roodvonk-patienten met een sterk toxisch ziektebeeld een flinke dosis antitoxisch serum; deze worde zoo noodig den volgende dag herhaald.

1	Wiener Klin. Woch.	1902—15—1086
2	Id.	1905—15—3
3	Berlin. Klin. Woch.	1907—44—556
4	J. Am. Med. Assoc.	1920—74—1600
5	Bull. John Hopk. Hosp.	1920—31—173
6	J. Exp. Med.	1922—36—575
7	Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.	1923/24—21—39
8	J. Am. Med. Assoc.	1920—74—1386
9	J. Infect. Diseases.	1922—31—373
10	Brit. Med. J.	1921—1—632
11	Klin. Woch.	1926—47
12	Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.	1923/24—21—184
13	J. Am. Med. Assoc.	1924—82—542
14	Id.	1924—82—712
15	Ztschr. für Kinderh.	1918—17—328
16	J. Am. Med. Assoc.	1923—81—1166
17	Id.	1924—82—301
18	Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.	1923/24—21—293
19	Lancet	1923—2—1390
20	Id.	1925—2—712
21	J. of Immunol.	1926—XI—6
22	J. Am. Med. Assoc.	1925—84—803
23	Boston Med. Surg. Assoc.	1925—15—659
	N.-York State J. of Med.	1925—15 Dec.
	Transact. Ass. Am. Phys.	1924—39—141
	id.,	1925—40—7
24	Presse Méd.	1926—96—1055
25	Id.	1926—55—872
26	Id.	1927—14—215
27	N. T. v. Geneesk.	1924—II—780
28	Id.	1925—I—2237
	Id.	1925—II—2694
29	Over specifieke huidreacties bij roodvonk	Diss. Leiden 1926
30	N. T. v. Geneesk.	1926—II—1290

31	Proc. Exp. Biol. and Med.		1924—21—291
32	Münch. Med. Woch.		1926—36
33	Presse Méd.		1926—53—840
34	J. Infect. Diseas.		1927—40—1
35	Am. J. Diseas. of Child		1927—33—127 en 424
36	Arch. Inst. Pasteur de Tunis		1926—XV—3
37	Lancet		1926—II—333
38	N. T. v. Geneesk.		1925—II—2548
39	Id.		1927—I—132
40	Id.		1927—I—143
41	Id.		1927—I—137
42	Id.		1927—I—2007
43	J. Am. Med. Assoc.		1924—82—1246
44	Id.		1925—85—1180
45	N. T. v. Geneesk.		1927—I—297
46	D. Med. Woch.		1926—52—2147
47	Wien. Klin. Woch.		1927—16—521
48	Centr. f. Bakt. Par.Inf.krh.		1926—98—159
49	Zentr. f. inn. Med.		1924—29—569
50	Jahrb. f. Kinderhk.		1926—114—31
51	J. of Immunol.		1924—IX—7
52	N. T. v. Geneesk.		1924—II—1694

INHOUD.

	blz.
I. Inleiding.	
Kort overzicht over de onderzoekingen naar de specificiteit van streptococcus haemolyticus scarlatinosum; toxine-reacties; anti-roodvonkserum en de actieve en passieve immunisatie	1
II. Toxine- en serum-reacties.	
Statistische gegevens omtrent de reacties, gedurende twee jaren verricht in het Wilhelmina-Gasthuis te Amsterdam	16
III. Sterktebepaling van eenige toxines	33
IV. Onderzoek naar het antitoxisch vermogen van eenige sera	42
V. Samenvatting en algemeene conclusies	58

INHOUD

I.	Inleiding	1
II.	Totale en partiële reacties	11
III.	Stoffwisseling van enkele planten	17
IV.	Stoffwisseling van enkele dieren	17
V.	Stoffwisseling en afvalstoffen	18

STELLINGEN.

- I. De actieve immunisatie tegen roodvonk is aangewezen voor alle personen, die aan besmetting blootgesteld worden.
- II. In ernstige gevallen van roodvonk geve men zoo vroeg mogelijk een flinke dosis antitoxisch serum; zoo noodig moet dit den volgenden dag herhaald worden.
- III. Bij hartzwakte na diphtherie moeten cardiotonica achterwege blijven.
- IV. Bij typhuspatienten, die peritoneale prikkelingsverschijnselen in de ileo-coecaalstreek vertoonen — a fortiori bij uitgesproken verschijnselen van peritonitis — moet onmiddellijk worden overgegaan tot proef-laparotomie; eventueel reeds geperforeerde en met perforatie dreigende darmzweren moeten overhecht worden.
- V. In verband met waargenomen verschijnselen van anaphylaxie na immunisatie met mengsels van diphtherie-toxine en antitoxisch paardeserum is het gewenscht, het paardeserum te vervangen door homoloog serum of serum van andere dieren.

- VI. Vindt men bij eene multipara eene schouderligging bij geringe ontsluiting, die slechts langzaam toeneemt, terwijl de vliezen gebroken zijn, dan verrichte men oprekking van het ostium, gevolgd door extractie.
- VII. Poliomyelitis anterior acuta behandel men, nadat de koorts geweken is, met Röntgenbestraling van het aangestaste deel van het ruggemerg.
- VIII. Het bouwen van afzonderlijke ziekenhuizen voor infectieziekten is niet aan te bevelen, tenzij men in de onmiddellijke nabijheid kan beschikken over eene voortdurend in bedrijf zijnde chirurgische afdeeling.
- IX. Het schrijven van artikelen over pathologie en therapie in dagbladen en niet-vakkundige tijdschriften is in het nadeel van patient en geneeskundige.
- X. Bij de tegenwoordige ver doorgevoerde specialisatie van de geneeskunde is het eischen van stellingen op alle voorname gebieden van dit vak, aan het einde van een geneeskundig proefschrift, niet vol te houden.
-

