



Het roodvonkvraagstuk in verband met een poging tot gelijktijdige onvatbaarmaking tegen roodvonk en diphtherie met een gemengde entstof

<https://hdl.handle.net/1874/287121>

A. que. 192, 1927.

**HET ROODVONKVVRAAGSTUK IN
VERBAND MET EEN POGING TOT
GELIJKTijdIGE ONVATBAARMAKING
TEGEN ROODVONK EN DIPHTHERIE
MET EEN GEMENGDE ENTSTOF**

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

L. J. J. M. FICK.

BIBLIOTHEEK UNIVERSITEIT UTRECHT



3143 948 6

**HET ROODVONKVRAAGSTUK IN VERBAND MET EEN POGING
TOT GELIJKTIJDIGE ONVATBAARMAKING TEGEN ROODVONK
EN DIPHThERIE MET EEN GEMENGDE ENTSTOF**

Diss. Utrecht 1927

**HET ROODVONKVRAAGSTUK IN VERBAND MET EEN POGING
TOT GELIJKTIJDIGE ONVATBAARMAKING TEGEN ROOD-
VONK EN DIPHThERIE MET EEN GEMENGDE ENTSTOF**

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN
DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. B. J. H. OVINK, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJS-
BEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT
DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN
VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE
VERDEDIGEN OP DINSDAG 20 SEPTEMBER 1927,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR,

DOOR

LUDOVICUS JOHANNES JOZEF MARIA FICK,
ARTS TE BERGEN OP ZOOM,
GEBOREN TE OOSTERHOUT (N.B).

DRIJCKERIJ P. DEN BOER

SENATUS VETERANORUM TYPOGRAPHUS ET LIBRORUM EDITOR
UTRECHT MCMXXVII

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY
540 EAST 57TH STREET
CHICAGO, ILL. 60637

RECEIVED
JAN 10 1964
FROM THE
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF CHICAGO
540 EAST 57TH STREET
CHICAGO, ILL. 60637
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY
540 EAST 57TH STREET
CHICAGO, ILL. 60637

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY
540 EAST 57TH STREET
CHICAGO, ILL. 60637

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY
540 EAST 57TH STREET
CHICAGO, ILL. 60637

AAN MIJNE OUDERS EN
MIJNE VROUW

Alhoewel reeds meer dan twee lustra zijn verlopen sedert ik de Utrechtsche Hoogeschool verliet, biedt het verschijnen van dit proefschrift mij alsnog een welkome gelegenheid U Hoogleeraren, Lectoren en Privaatdocenten van de Medische en Wis- en Natuurkundige Faculteit, mijn hartelijken dank te brengen voor de wetenschappelijke opleiding, die ik van U mocht ontvangen.

Met eerbiedige hulde herdenk ik mijne leermeesters, die reeds uit dit leven zijn weggenomen, en met dankbaarheid blijf ik vervuld jegens hen, die om andere redenen van de Utrechtsche Hoogeschool zijn heen gegaan.

Hooggeleerde Aldershoff, Hooggeachte Promotor, het was mij een groot voorrecht U te mogen leeren kennen. De moeilijkheden, die U als promotor wachtten, doordat de promovendus zich op grooteren afstand van Uw werkkring en Universiteit bevond, wist Gij met een dergelijke blijmoedigheid te overwinnen, dat door Uw voorbeeld de bezwaren, aan het bewerken van een proefschrift te midden van een drukken geneeskundigen werkkring verbonden, voor mij zeer aanmerkelijk werden verlicht. Voor Uw wetenschappelijken en vriendschappelijken steun blijf ik U in hooge mate erkentelijk.

Zeer Geleerde Terburgh en Hulshoff Pol, ik ben U beiden dank verschuldigd voor de wijze, waarop Gij met groote belangstelling mijne onderzoekingen hebt gevolgd en voor de inlichtingen, die Gij mij vanwege het Staatstoezicht op de Volksgezondheid hebt verstrekt.

INHOUD.

INLEIDING	Blz. 1
HOOFDSTUK I. Algemeen overzicht	4
HOOFDSTUK II	„ 14
A. De specifieke verwekker van roodvonk	„ 15
B. Het specifieke toxine bij roodvonk	„ 20
Eigen toxine proeven.	„ 27
C. Het specifieke antitoxine	„ 29
D. Andere opvattingen, betreffende de aetiologie van roodvonk	„ 32
HOOFDSTUK III. Verbleekingsverschijnsel	„ 36
HOOFDSTUK IV. De huidreactie volgens Dick	„ 41
HOOFDSTUK V. Actieve en passieve immuniseering.	„ 49
HOOFDSTUK VI. Eigen onderzoek	„ 57
Conclusies.	„ 77
Literatuuroverzicht	„ 78
Stellingen.	„ 83

INLEIDING.

Diphtherie en Roodvonk behooren nog steeds tengevolge van hun veelvuldig voorkomen tot de meest ernstige kinderziekten. De absolute sterfte aan deze beide infectieziekten is voor kinderen onder de tien jaar ook in ons land nog zeer aanmerkelijk, al moge dan de letaliteit, dank zij het goedaardig karakter, vooral van het roodvonk, slechts klein zijn.

Maar het is niet alleen het directe gevaar, dat deze ziekten gevreesd maakt, maar vooral de complicaties en naziekten, die er uit kunnen voortspruiten. De postdiphtheritische verlammingen zijn ons maar al te goed bekend, maar vooral de vele nier- en hartziekten op lateren leeftijd kunnen dikwijls worden teruggebracht tot een roodvonk in de jeugd, een bewijs leverend voor de vernielende werking van het roodvonk-vergift gedurende het acute tijdperk der ziekte. Ook wil ik de aandacht vestigen op de talrijke ooraandoeningen, die hiervan het gevolg zijn, dikwijls leidende tot chronische oor-etteringen en in sommige gevallen tot geheele of gedeeltelijke doofheid.

Voor Diphtherie is met de herkenning van den diphtherie-

bacil de discussie omtrent de verwekkers dezer ziekte gesloten. Betreffende Roodvonk verkeert men echter nog niet in dit eindstadium, al gaan vele waarnemingen in analoge richting en wil men toch den streptococcus haemolyticus scarlatinus, die in de meeste versche gevallen van roodvonk in de keel der lijders kan worden aangetoond, als de eigenlijke verwekker van roodvonk brandmerken.

Terwijl in vroegere tijden deze ziekten slechts symptomatisch werden behandeld, werd later in 1894 door Behring een serum bereid, dat tegengift bevatte tegen het gift, dat door den diphtheriebacil wordt uitgescheiden, een antitoxisch serum, dus, dat ook wij, zij het in verbeterde uitgave, nog steeds gebruiken om passieve immuniteit bij onze diphtherie-patienten te verkrijgen.

Roodvonk echter bleef gedurende langeren tijd in een volslagen therapeutisch nihilisme en ook nu nog heeft de passieve antitoxische serumbehandeling bij roodvonk geen groote triomfen te vermelden.

Zoodra door een geneesheer een dezer ziekten als zoodanig is herkend, wordt de plaatselijke autoriteit verwittigd, een plakkaat aangebracht op het perceel, waar zich de lijder bevindt, en de inwonende kinderen worden vanaf dien datum van de scholen geweerd en vormen aldus een grooten overlast voor de moeder, die reeds voldoende zorgen heeft met haar zieke kind, terwijl de aanwezigheid dier gezonde kinderen evenmin bevorderlijk werkt op de rust van den zieke.

Behalve deze bezwaren brengt het kenmerken van den huisgevel met een dergelijk opschrift groote economische nadeelen met zich.

Wanneer de ouders van den lijder een zaak drijven, zullen na het aanbrengen van het besmettelijke-ziekte-kenmerk

vele menschen dezen winkel mijden, waaruit financieele na-
deelen gedurende langeren tijd voortspruiten. Het behoeft
dan ook geen verwondering, dat reeds om deze louter mate-
riele redenen de menschen meestal spoedig geneigd zijn aan
den zachten drang der medici te voldoen om hunne aange-
taste kinderen naar een barak te verwijzen, terwijl toch de
voornaamste reden, waarom men tot isolatie dient over te
gaan, n.l. het besmettingsgevaar voor de omgeving — alsdan
nog slechts nauwelijks is overwogen.

Dientengevolge liggen in de groote steden in de barakken
dan ook steeds diphtherie- en roodvonklijders, terwijl bij
grootere of zelfs reeds bij kleinere epidemiën spoedig een
tekort aan bedden ontstaat in dergelijke barakken.

Dat door Directeuren van ziekenhuizen alsdan reikhalzend
wordt uitgezien naar een vermindering van toevoer van rood-
vonklijders, behoeft geen betoog, terwijl dikwijls in deze ge-
vallen wordt overgegaan tot het inrichten van noodbarakken,
zooals scholen of dergelijke lokalen.

Het behoeft dus geen verwondering te wekken, dat door het
Staatstoezicht op de Volksgezondheid wordt gestreefd naar
een vermindering van de morbiditeit en dat het dit doel o.a.
tracht te bereiken door actieve onvatbaarmaking, zoowel tegen
diphtherie als roodvonk.

Op welke wijze deze onvatbaarmaking door vele onder-
zoekers is uitgewerkt en verricht, zal in chronologische volg-
orde worden nagegaan, om ten slotte mee te deelen, op welke
wijze wij getracht hebben onvatbaarheid te verkrijgen zoowel
voor roodvonk als voor diphtherie door behandeling met een
gemengde entstof, waardoor dus die bezwaren, aan de af-
zonderlijke entingen verbonden, tot op de helft zouden kun-
nen worden verminderd.

HOOFDSTUK I.

Algemeen overzicht.

Sedert de invoering van de reactie van Schick bij diphtherie en die van Dick bij roodvonk hebben wij eenig inzicht gekregen in de vatbaarheid voor diphtherie en roodvonk. Wel is waar geven deze reacties niet steeds aan, dat bij een positieven uitslag de persoon beslist vatbaar is voor een op natuurlijke wijze verkregen betreffende ziekte, maar zij geven te verstaan, dat de betrokken personen een onvoldoende hoeveelheid vrij antitoxine in hun lichaam hebben, om de kleine hoeveelheid toxine, die hen wordt ingespoten te neutraliseeren. Door het gemis nu van deze antitoxine neemt men aan, dat zij eerder aan de gevolgen van een eventuele besmetting met diphtherie of roodvonk ten prooi kunnen vallen, alhoewel bewezen is, dat ook positief reageerende personen, wanneer zij met diphtherie- of roodvonksmetstof in aanraking komen, nog niet deze ziekten behoeven te krijgen; dat hiervoor nog andere factoren, en wel in het bijzonder plaatselijke onvatbaarheid, moeten mede-

werken, blijkt uit een geval, beschreven door Z i n g h e r ¹⁾, waar een geneesheer, die langen tijd roodvonkpatienten behandelde, zonder zelf deze ziekte te krijgen, later, overgaande naar de diphtheriebarakken, diphtherie en 2 dagen later ook roodvonk kreeg. Men verklaart dit aldus: dat alhoewel er geen algemeene immuniteit bestaat, er plaatselijk in het normale neus-keel-slijmvlies wel voldoende weerstand is, om het individu te beschermen, maar zoodra dit gezonde slijmvlies op een of andere wijze wordt beschadigd, b.v. door een andere infectie of door een eenvoudig trauma, deze weerstand te loor gaat en de infectiekiemen kunnen binnendringen.

De Schick-, zoowel als de Dick-reactie worden beide op dezelfde wijze uitgevoerd. Men spuit een bepaalde hoeveelheid van de betrokken toxines in de huid van de buigzijde van den onderarm. Men neemt hiervoor een zeer fijne naald met een record spuitje van 1 cc. in tienden verdeeld en wanneer nu op de plaats van inspuiting een wit blaasje ontstaat, kan men aannemen, dat de injectie gelukt is. Niet altijd is deze ingreep zoo eenvoudig.

Bij jeugdige kinderen met zeer dunne huid gebeurt het wel eens, dat men te diep steekt, vooral daar deze personen zich ook het minst gemakkelijk laten helpen en door hun tegenstribbelen de ingreep bemoeilijken. Heeft men het geluk slechts de epidermis en het corium te treffen, dan is de ingreep vrijwel pijnloos en wordt slechts de spanning door de vochthoeveelheid als een lichte prikkeling gevoeld.

Sommige onderzoekers zijn ook de meening toegedaan, dat de meerdere of mindere roodheid bij den positieven uit-

1) De getallen achter de namen verwijzen naar de literatuuropgave achterin.

slag moet worden toegeschreven aan de meerdere of mindere diepte waarop de vloeistof in de huid is terecht gekomen, zoodat ook aan de intensievere kleur geen grootere waarde wordt gehecht met betrekking tot het sterker positief zijn der reactie. Bij het aflezen der reactie dient hierop dus minder te worden gelet en moet eerder de graad van uitgebreidheid der kleur voor de waardeering der reactie gelden.

De uitslag van de Schick- en van de Dicktest dient op verschillende tijden te worden afgelezen. Daar wij de kinderen slechts zoo weinig mogelijk wenschen lastig te vallen, werden in de meeste gevallen door ons geen contrôle-reacties met verwarmde toxines verricht. Voor de Schick-reactie was dit trouwens geheel overbodig, wanneer men deze slechts laat, b.v. 4 of 5 $\times$ 24 uur, na de injectie afleest. De Dick-reactie werd steeds 24 uur na de inspuiting afgelezen, daar dit later niet goed mogelijk is, wegens het spoedig verdwijnen der verschijnselen.

Het geheel verschillend verloop der beide reacties deed vele onderzoekers naar een verklaring van de werking der toxines in de huid zoeken.

Zinger verklaart de Dick-reactie d.w.z. de roodvonk-toxinewerking aldus: hij ziet in het snel verschijnen met zijn spoedige maximumsterkte, alsook in het spoedig verdwijnen der symptomen slechts een inwerking van het toxine op de bloedcapillairen der huid en ook werkelijk ziet men meestal na eenige dagen geen spoor meer van de eens zoo krachtig te voorschijn getreden reactie.

Het plaatselijk effect van het diphtherietoxine echter bij de positieve Schick verklaart hij door een inwerking op de epidermiscellen zelf en minder op de capillairen, vandaar het langer blijven bestaan der verschijnselen en het optreden

van een duidelijke pigmentatie, die gedurende langeren tijd zichtbaar kan blijven; ook treedt hierbij niet zelden een duidelijke afschilfering van de opperhuid op, een soort vervelling dus, die wij ook in vele gevallen zien optreden na de Dick-reactie, doch pas 6—7 dagen later, nadat wij reeds lang den uitslag dezer proef bepaald hebben en dan meestal slechts bij de sterk positieve gevallen.

Voor de waardeering der reacties lieten wij niet geheel dezelfde regels gelden, als door de Amerikaansche onderzoekers wordt aangegeven. Een roode hof, kleiner dan 1 c.M. in diameter werd door hen als negatief beschouwd, doch een grootere uitgebreidheid dan 1 c.M. werd als positief genoteerd, terwijl slechts naar de uitgestrektheid der verkleuring geoordeeld werd, of men met een sterk, minder sterk of zwak positieve reactie te doen had.

Wij echter beschouwden slechts als negatief degenen, die totaal geen reactie vertoonden, terwijl zij, die slechts eenige roodheid gaven bij de positieve klasse werden ingedeeld, terwijl wij deze voorzagen van een vraagteken. De meer duidelijk positieven deelden wij ook in naar de grootte der kleuruitbreidheid.

In vele plaatsen in ons land is reeds een actieve onvatbaarmaking voor diphtherie en roodvonk afzonderlijk beproefd. Voor diphtherie strekt zich de ervaring reeds over eenige jaren uit, terwijl voor roodvonk pas in het laatste jaar pogingen zijn aangewend.

Voor wetenschappelijk onderzoek is het wenschelijk vooraf met de Schick- en de Dick-reactie de al of niet vatbaarheid van het individu te bepalen, waarna bij de vatbaren slechts wordt overgegaan tot immunisatie; wanneer echter later een algemeene onvatbaarmaking voor het geheele land zal wor-

den ingevoerd, lijkt het practisch wenschelijk om de vraag van al of niet vatbaarheid buiten geding te laten en liever ieder individu te enten, want ten eerste wordt de ingreep met alle onaangenaamheden hieraan verbonden aanmerkelijk bekort en ten tweede wordt dan ook niet al te groote waarde gehecht aan den negatieven uitslag der Dick- of Schicktest, omdat deze eenvoudig niet zijn uitgevoerd. Het is immers reeds eenige malen voorgekomen — zij het ook bij uitzondering — dat personen met een negatieve Schick- of Dicktest toch later nog diphtherie of roodvonk kregen. Ook dit kleine percentage wordt bij het nalaten der vóórreactie geëlimineerd.

Daar wij echter hier op het oog hadden de vraag te beantwoorden, of werkelijk een actieve immunisatie onvatbaarheid zou brengen, was de vóórreactie evenals de contrôle-reactie na de behandeling strikt noodzakelijk, te meer, daar wij een tweeledig doel in één bewerking wenschten te verkrijgen; een behandeling, welke tot nu toe in ons land nog niet werd beproefd en waaromtrent dus hier nog geen ervaringen konden worden meegedeeld. In het buitenland evenwel is reeds een poging in deze richting gedaan, zooals wij pas, nadat wij onze immunisatie waren aangevangen, bemerkten.

J. Parlane Kinloch²⁾ te Aberdeen nam in 1925—1926 dergelijke proeven met een gecombineerd Diphtherie-toxoïde en streptococcentoxine. Ook hij was hiertoe gekomen door de overweging, dat eventueel een massa-immunisatie, zoowel tegen roodvonk als diphtherie, noodzakelijk zou blijken te zijn. Hij vreesde een mindere deelname bij achtereenvolgende immunisatiepogingen en trachtte dus tot een gelijktijdige ontvatbaarmaking te geraken.

Bij Guineesche biggetjes stelde hij vast, dat een gecombi-

neerd mengsel niet giftig was, ook niet, wanneer het eenige weken reeds was gemengd.

Verder zag O'Brien, dat het immuniseerend vermogen van diphtherietoxoïde door deze menging niet veel aan kracht had ingeboet. Na een bepaalde hoeveelheid van beide toxines te hebben genomen, nam Kinloch proeven op 6 vrijwilligers, die allen Dick- en Schick-positief waren en zag na 4 injecties allen voor beide reacties negatief worden. Ook de reacties bij de gecombineerde immunisatie waren niet sterker, wat betreft roodheid, infiltraat en algemeen onwel bevinden, dan bij enkelvoudige immunisatie.

Daarna ging hij kinderen onder de 6 jaar op deze wijze immuniseeren, en liet hierbij de Dick- en de Schicktest na, daar kinderen onder dezen leeftijd toch meestal positief reageeren.

Ook hij beveelt aan, daar jonge kinderen het minst gevoelig zijn voor de vreemde proteïnen, reeds op éénjarigen leeftijd tot immunisatie over te gaan.

In 1925—1926 heeft hij aldus 524 kinderen behandeld, maar is niet overgegaan tot de contrôle-reactie, vanwege den onwil van vele moeders. Hij hoopt deze reactie echter te doen, zoodra deze kinderen naar school gaan op 5-jarigen leeftijd.

Daarna ging hij over tot gecombineerde immunisatie bij schoolkinderen; deze zijn gevoeliger voor deze combinatie dan éénjarigen en ook werd hierbij een vóórreactie gedaan volgens Schick en Dick. Bij 1305 kinderen, die voor beide reacties positief waren, werd gecombineerde immunisatie verricht, 151 kinderen werden na 3 maanden weder onderzocht met het volgende resultaat:

121 of 80 % Dick negatief;

16 of 11 % zwak Dick positief en

14 of 9 % Dick positief;

- 82 of 54 % Schick negatief;
 38 of 25 % zwak Schick positief; en
 31 of 21 % Schick positief.

Statistische gegevens kunnen natuurlijk pas over eenige jaren verzameld worden, om te zien, of deze wijze van immunisatie de morbiditeit dezer ziekten heeft verminderd. Voorloopig kan hij slechts het volgende melden:

6 van de 1305 kinderen kregen roodvonk binnen één jaar en wel 1 kind 2 maanden, 2 kinderen 6 maanden en 1 kind elf maanden na de enting.

2 van de 1305 kinderen kregen diphtherie en wel één kind 3 maanden en 1 kind elf maanden na de enting.

Onze wijze van handelen was aldus: Eerst werden bij een aantal schoolkinderen van 4—10 jaar, beide huidreacties uitgevoerd en naargelang van den uitslag de kinderen onderverdeeld in verschillende groepen, te weten:

- 1^o. zij, die negatief waren voor beide reacties;
- 2^o. zij, die een positieve Dick en een negatieve Schick hadden;
- 3^o. zij, die een negatieve Dick en een positieve Schick hadden;
- 4^o. zij, die beide reacties positief hadden.

Natuurlijk waren de uitslagen voor die groepen niet alle gelijk. Men kreeg, zooals begrijpelijk, kinderen met sterke en met zwakke reacties, in verschillende combinaties. Voor ons echter waren hier vooral van belang de kinderen uit de 4^o groep, te weten zij, die beide reacties positief hadden, terwijl hieronder werden gebracht allen, die zoowel sterk als middelmatig als zwak positief reageerden voor één of beide reacties in verschillende schakeering, doch steeds voor

beide nog positief. De kinderen, die slechts voor één van beide ziekten vatbaar waren, werden echter ook met dezelfde vloeistoffen behandeld, zoodat hierbij ook kon worden nagegaan de immuniseerende werking van de dubbele entstof ten opzichte van één ziekte.

Voor onvatbaarmaking werd bij deze kinderen een mengsel bestaande uit T. A. U. (toxine-antitoxine Utrecht) en roodvonktoxine in de gewenschte hoeveelheden in 3 verschillende entingen, telkens met één week tusschenruimte subcutaan ingespoten in den bovenarm, ongeveer ter plaatse van de aanhechting van den musculus deltoïdeus; dit mengsel werd door Prof. Aldershoff met den naam van „Diro" (diphtherie-roodvonk) begiftigd en werd mij verstrekt in drie verschillende soorten, te weten Diro I, Diro II en Diro III, naargelang van den leeftijd der kinderen: beneden de 6 jaar Diro I; 6—12 jaar Diro II en boven de 12 jaar Diro III. Van al deze mengsels werd bij eerste injectie $\frac{1}{2}$ cc. gegeven en zoo vervolgens $\frac{3}{4}$ cc. en $1\frac{1}{2}$ cc.

De samenstelling van het mengsel was als volgt:

Diro I bevat per cc. $\frac{3}{4}$ cc. T. A. U. + 400 *geiten* skintest-doses roodvonktoxine.

Diro II bevat per cc. $\frac{3}{4}$ cc. T. A. U. + 600 *geiten* skintest-doses roodvonktoxine.

Diro III bevat per cc. $\frac{2}{3}$ cc. T. A. U. + 1200 *geiten* skintest-doses roodvonktoxine.

Door ons werd, aangezien wij slechts te maken hadden met kinderen van beneden 12 jaar slechts gebruik gemaakt van Diro I en Diro II.

Dat men bij iedere enting gebruik moet maken van 3 verschillende fleschjes naar den leeftijd der kinderen, vormt een bezwaar in de praktijk.

Het zou de voorkeur verdienen dergelijke mengsels samen te stellen dat voor iedere enting eenzelfde fleschje kan worden gebruikt en kinderen van verschillende leeftijd daarvan verschillende hoeveelheden krijgen.

Naar wij vernemen is tegenwoordig een dergelijke wijziging aangebracht dat nu Diro I is bestemd voor de eerste enting, Diro II voor de tweede en Diro III voor de derde.

Hierbij nu moest nauwkeurig worden nagegaan, hoe de personen op deze inspuitingen reageerden. De tot dusver door anderen verkregen evaring bij de immunisatie met T. A. U. was zeer bevredigend. De personen, hiermede behandeld ondervonden weinig of geen bezwaren, soms werd een lichte temperatuursverhoging waargenomen met wat lusteloosheid of moeheid, welke bezwaren toch steeds binnen de 24 uren verdwenen waren. Bij de roodvonk-immunisatie zag men echter reeds iets of wat ernstiger verschijnselen optreden, ja bij zeer gevoelige personen trad zelfs misselijkheid en braken op en nam men de doseering iets grooter, dan traden zelfs verschijnselen van een licht roodvonk op. Toch werden bij voorzichtige toepassing van de toxinehoeveelheden meestal slechts bij de eerste inspuitingen eenige bezwaren ondervonden, terwijl de volgende inspuitingen zonder eenige reactie goed werden verdragen.

Hoe nu de kinderen zouden reageeren op dit mengsel, hoe zij het inbrengen van twee verschillende toxines tegelijkertijd zouden verdragen, was een eerste vraag, waarop wij het antwoord moesten afwachten en hoe verder de immunisatie zou verlopen, hoevele bij deze enkelvoudige dubbelingreep onvatbaar waren geworden, was de tweede vraag, die wij slechts konden beantwoorden door een herhaling van de Schick- en Dicktest, nu als contrôlereactie.

Betreffende de eerste vraag, zou men toch kunnen verwachten, dat de reactie bij eerste inspuiting met dit mengsel grooter zou zijn, dan bij een afzonderlijke immunisatie voor roodvonk en diphtherie; immers twee vergiften van twee verschillende infectieziekten worden het individu tegelijkertijd ingebracht. Wij weten immers bij ervaring, hoezeer een menginfectie van diphtherie met roodvonk wordt gevreesd en hoe dikwijls de ernst van het ziekteverloop hierdoor wordt vermeerderd en de letaliteit dezer combinatie aanmerkelijk grooter is; uit de door Prof. Aldershoff genomen proeven op dieren, was reeds gebleken, dat de werking van de gemengde entstof ook in groote doses niet sterker was dan die van elke entstof afzonderlijk, zoodat mocht worden verwacht dat dit ook bij den mensch, het geval zou zijn. Maar ook betreffende de tweede vraag, of de menging der entstoffen eenigen invloed zou hebben op het al of niet gunstig verloop der immunisatie, of de toxines op elkander zouden inwerken, hetzij ter versterking, hetzij ter verzwakking van hun immuniseerend karakter, waren wij vol spanning omtrent het antwoord, dat de uitslag der contrôlereacties hierop zou geven.

HOOFDSTUK II.

Loeffler publiceerde in 1884 zijne ontdekking van den diphtheriebacil waarop in 1889 de ontdekking van het diphtherietoxine door Roux en Yersin volgde. Sindsdien hebben talrijke onderzoekers dit kunnen bevestigen, waarop voortbouwend men later tot de antitoxische serumtoedieningen (Behring) kwam, terwijl men nu met de actieve immunisatie reeds de beste resultaten bereikt.

Wij zullen daarom noch de aetiologie der diphtherie, noch hare behandeling met serum, noch de actieve onvatbaar-making met T. A. U. hier verder ter sprake brengen, daar hieromtrent reeds gedurende langeren tijd ervaringen bekend zijn, maar zullen slechts de nieuwe onderzoekingen betreffende roodvonk nagaan.

Wanneer men de literatuur hieromtrent van de laatste jaren bestudeert, treft voaal het werk der Amerikanen, die op dit punt geen moeite gespaard hebben om de aetiologie van roodvonk tot klaarheid te brengen. Ook de scherpe kritiek van R. Pollitzer 3) kan ons niet aan het wankelen brengen, hoewel hij de bevindingen van de Italianen als de

eenige juiste aanneemt en de onderzoeking der Dicks als niets bewijzend verwerpt. Wij komen later hierop terug.

De specifieke angina wel is waar voor beide ziekten zeer verschillend, maar vrijwel steeds aanwezig, zoowel bij roodvonk als diphtherie, treft ons in de eerste plaats. Het ligt dus voor de hand om aan te nemen, dat hier de oorsprong der beide ziekten is te zoeken, dat van hieruit zich de ziekten uitbreiden, hetgeen wij bij diphtherie dan ook dikwijls waarnemen door een voortzetting der membraanvorming, zoowel naar het weeke verhemelte, als naar het neusslijmvlies en naar beneden in den larynx.

Bij roodvonk valt ons die plaatselijke uitbreiding minder op, al zien wij toch ook bij zwaardere gevallen een sterke roodheid met enanthem zich voortzetten tot in den mond en in de nasopharynx.

Het is echter niet deze grove duidelijk zichtbare analogie, die ons het meest opvalt, maar veeleer het ziektebeeld, wat zich in aansluiting aan beide angina's ontwikkelt.

De getroffen en worden bij beide ziekten ernstig ziek, naast de plaatselijke ontstaan bij beide ziekten algemeene verschijnselen. In de keel heeft zich dus een agens gevormd, dat in het lichaam wordt opgenomen; een vergif, dat den patient heftig ziek maakt. Voor diphtherie nu werd dit gif zeer spoedig als specifiek gekenmerkt, terwijl voor roodvonk dit nu pas sedert eenige jaren door de Dicks is vastgesteld.

A. De specifieke verwekker van roodvonk.

Het echtpaar Gladys en George Dick ⁴⁾ hebben getracht de verwekkers van roodvonk te identificeeren. Zij waren in staat bij 100 roodvonklijders de *Streptococcus haemolyticus*

scarlatinus in het keelslijm aan te toonen. Echter waren deze streptococcen onderling verschillend ten opzichte van hunne fermentatieve werking. 16 hiervan konden manniet vergisten en 84 niet. Reeds in 1923 was het hun gelukt met een stam, die manniet vergistte, in rein cultuur roodvonk te verwekken en in 1924 gelukte hun dit ook met een stam, die manniet niet vergistte. Hierna meenden zij aan de eischen van Koch voldaan te hebben en namen den streptococcus haemolyticus scarlatinus als de eigenlijke verwekker van roodvonk aan, nadat zij echter eerst nog deze beperking er aan toevoegden, dat de streptococcus misschien wel met een niet herkend organisme gepaard ging.

Door andere onderzoekers was ook reeds gewezen op de specifieke eigenschappen van den streptococcus haem. scarlat. o.a. door het agglutinatievermogen van een sera verkregen door dieren met roodvonkstreptococcen in te spuiten. Wel is waar werden niet altijd even duidelijke uitkomsten verkregen. De Dicks⁵⁾ echter trachten ook deze weinige niet positieve uitkomsten te verklaren door agglutinatieprouven, die zij zelf deden. Zij immuniseerden schapen met de twee, wat de manniet-vergisting betreft, verschillende stammen. Het serum van het schaap, dat ingespoten was met den streptococcenstam die manniet vergistte, agglutineerde zijn betreffenden streptococ, maar had geen resultaat bij het ander organisme, dat manniet niet vergistte en omgekeerd. Maar behalve door agglutinatie werd de specificiteit van de strept. haem. scarlat. op andere wijzen bevestigd.

Reeds in 1905 bereidde Gabritschewsky een vaccin van bouilloncultuur van een strept. haem. geïsoleerd van roodvonklijders. Deze culturen waren verwarmd op 60° en geconserveerd met 0.5 % carbol. Drie subcutane injecties van

dit vaccin werden gegeven, waarbij hij lichte gevallen van roodvonk zag ontstaan en een actieve immunisatie werd bewerkstelligd.

Terwijl G a b r i t s c h e w s k y zijne uitkomsten toeschreef aan een bacterieele werking, verklaarde G l. D i c k in 1924, dat deze uitkomsten waarschijnlijk toch wel niet op bacteriewerking hebben berust, doch dat zij het gevolg waren van het toxine, dat in het vaccin van G a b r i t s c h e w s k y aanwezig was. Immers had hij de cultuur slechts tot 60° verwarmd, terwijl wij toch tegenwoordig weten, dat het roodvonktoxine zeer thermoresistent is en pas na eenige uren aan een temp. van 100° blootgesteld te zijn geweest, onwerkzaam wordt.

Ook D o c h e z en S h e r m a n ⁶⁾ hebben omstreeks 1923—1924 proeven genomen om de specificiteit van de strept. haem. aan te toonen. In hunne „Studies concerning the significance of strept. haem. in scarlet Fever" verhalen zij, dat J o c h m a n n de strept. h. niet in staat verklaarde roodvonk op te wekken, daar deze streptococci zich zoo verscheiden manifesteerden bij allerlei ziekten en bovendien de strept. haem. in eenige zwaar verlopende gevallen van roodvonk niet was aangetoond.

Maar in 1919 werd door B l i s s, T u n n i c l i f f, G o r d o n, S t e v e n s en D o c h e z gevonden, dat de strept. haem. uit de keel van roodvonklijders een speciaal type vormde, dat gemakkelijk was te onderscheiden van de strept. haem. bij andere soorten van angina etc. Bovendien werd hetzelfde type gevonden bij wondroodvonk, brandwondroodvonk en kraambedroodvonk, alsook in de melk bij een melkroodvonk-epidemie. Bovendien werd deze strept. haem. in 100 % der roodvonkgevallen aangetoond, waarmede de waarde der be-

weringen van Jochmann toch wel zeer twijfelachtig wordt.

Het gelukte hun verder, na vele mislukkingen bij Guineesche biggen een soort roodvonk te verwekken. Zij zagen na subcutane inspuiting van de strept. haem. bij deze diertjes koorts, leucocytose, gewichtsverlies, op den 2^{en} en 3^{en} dag een voorbijgaand erytheem en op den 8^{en} tot 12^{en} dag huidschilfering, vooral onder de pootjes, optreden. Daarna halen zij de resultaten der Dicks aan, wie het gelukte experimenteel roodvonk op te wekken.

Ook andere onderzoekers kwamen tot dezelfde resultaten betreffende de specificiteit van den strept. haem. scarlat., hetzij door agglutinatieproeven, hetzij door immunisatie.

Het meest bewijzend echter blijven de proeven der Dicks. In 1923 wisten zij een reincultuur te verkrijgen van een strept. haem., die zij gekweekt hadden uit den etter van een zwerenden vinger van een verpleegster, die roodvonk had gekregen, nadat zij roodvonk had verpleegd. Met deze cultuur werden 5 proefpersonen besmet door hunne tencsillen hiermede te besmeren. 3 werden niet ziek, de 4^e kreeg koorts en keelpijn en de 5^e kreeg niet alleen koorts en een angina, maar vertoonde een typisch roodvonkexantheem met een enantheem op het palatum molle en 10 dagen later een echte desquamatie.

Nu gingen zij na, of het virus filtreerbaar was, de streptococcenculturen werden door een Berkefeldkaars gefiltreerd en met dit filtraat werden wederom 5 personen geënt. Alle 5 personen bleven gezond. Eenige weken later werden deze laatste 5 personen met een ongefiltreerde cultuur besmet en nu zagen zij drie personen hiervan ziek worden, waarvan 2 slechts licht ziek werden, doch één na 3 dagen een licht

exantheem vertoonde met aansluitende vervelling. Deze resultaten werden verkregen met een streptococcus haem. die zuurvorming gaf uit manniet.

Zij waren nu ook in staat in 1924 experimenteel roodvonk op te wekken met een stam van de strept. haem., die manniet niet vergistte, waarbij zij op dezelfde wijze te werk gingen, als hierboven beschreven.

De Dicks namen nu de strept. haem. scarlat. als de specifieke verwekker van roodvonk aan, doch moesten hun meening, dat het vermogen om manniet te vergisten, aan den verwekker eigen is, laten vallen.

In de richting van specificiteit van den strept. haem. scar. wijst ook het feit, dat de aanwezigheid van den strept. haem. scar. bij roodvonk steeds door vele onderzoekers, ook die van den laatsten tijd wordt bevestigd.

Birkhaug ⁷⁾ vond hem in 97 % zijner onderzochte gevallen (500), Friedemann en Deicher ⁸⁾ in 100 %; terwijl de eerste onderzoeker meende, dat na den 10^{en} dag de streptococci van de tonsillen waren verdwenen, konden de laatste onderzoekers nog in de 6^e week uit de keel van 50 roodvonklijders de streptococci kweken en meenden zij, dat dit het gevolg was van het verblijf in de besmette omgeving. Zij staafden hunne meening door deze bacterien aan te toonen in de lucht der ziekenzalen en op de daar aanwezige voorwerpen.

Vass ⁹⁾ bewees door middel van open Petrischalen, gevuld met bloedagar, dat de schalen op roodvonkzalen overwegend de strept. haem. scar. vertoonden en de schalen op andere ziekenzalen niet.

Johan ¹⁰⁾, Reich en Teichmann ¹¹⁾ lieten patienten tegen bloedagarplaten hoesten en konden daarna in de

meeste gevallen karakteristieke haem. strept. culturen kweeken. Lijders, die reeds eenige weken ziek waren, vertoonden minder besmettelijkheid, doch ook bij hen kon de strept. nog worden aangetoond door afstrijking der tonsillen, ook wanneer zij door hoesten tegen de agar niet positief bleken te zijn.

Wij hebben reeds vermeld, dat de Dicks hun streptococcenculturen door een Berkefeldkaars filtreerden en hiermede trachtten experimenteel roodvonk op te wekken, hetgeen hun echter niet gelukte. Toch hebben zij met dit filtraat gewichtige uitkomsten verkregen en wisten hierin een toxine aan te toonen, dat zij specifiek noemden voor den strept. haem. scarl. Ditzelfde filtraat werd in geschikte verdunning door hen gebruikt bij de huidreacties, de zoogenaamde Dicktest en bovendien werd het aangewend voor de actieve onvatbaar-making.

B. Het specifieke toxine bij roodvonk.

Daar de streptococcus haemolyticus bij roodvonkpatienten meestal niet in het bloed wordt aangetroffen, maar steeds in de keel, meenden de Dicks hierin een bewijs te zien, dat het voornamelijk toxine is, dat in het bloed voorkomt bij de roodvonklijders en dus het exantheem, alsook alle andere symptomen der eerste ziekte-dagen niet ontstaan door directe werking van de streptococcen, maar veeleer door een oplosbaar toxine, dat door die streptococcen reeds in de keel wordt afgescheiden. Ook bij hunne immuniseeringsproeven was gebleken, dat de reacties na de inspuitingen van bovengenoemd filtraat spoedig na de injectie optraden en de klachten en verschijnselen daaraan verbonden snel verdwenen, hetgeen ook wijst in de richting van een oplosbaar toxine en

minder in die van een filtrabel virus. Ook blijft hun filtraat langer werkzaam bij verhitting dan gewoonlijk met bacteriën het geval is. Pas bij verhitting gedurende eenige uren op 100° wordt het onwerkzaam, zooals reeds bij de proeven van Gabritschewsky 12) werd opgemerkt. De volgende proef bracht hen ook tot deze conclusie.

Een toxinefiltraat van roodvonkstreptococcen werd verdund 1 : 500 met steriele physiologische keukenzoutoplossing. 1 cc. hiervan werd vermengd met 1 cc. zoutoplossing en een ander 1 cc. met 1 cc. roodvonkreconvalescentenserum; dit laatste mengsel werd gedurende één uur bebroed; daarna werden met beide mengsels huidreacties gedaan bij personen, die op de Dicktest positief reageerden. Hiervoor werd een hoeveelheid van 0,1 cc. van ieder mengsel gebruikt. Het mengsel van filtraat met zoutoplossing reageerde dan positief, doch het mengsel van filtraat met reconvalescentenserum viel negatief uit.

Uit deze proeven trokken zij het besluit, dat het betreffende organisme in staat was een toxine te produceeren, dat geneutraliseerd wordt door roodvonkreconvalescentenserum, hetgeen dus antitoxine moet bevatten en dat dit organisme dus een roodvonkstreptococ moet zijn.

Bij deze proeven bleek verder, dat serum, dat betrekkelijk weinig antitoxine bevatte, het toxine, dat het tijdelijk neutraliseerde soms na 24 uur weer losliet, zoodat de reactie met het filtraatserummengsel, die gedurende 24 uur negatief was, b.v. 48 uur later toch nog positief werd.

Niet alleen verkregen zij deze uitkomsten met reconvalescentenserum, maar bovendien met serum van personen, die eerst met het filtraat waren ingespoten, dus actief waren geïmmuniseerd.

Trask and Blake¹³⁾ namen zeer interessante proeven om aan te toonen, dat in het bloed van roodvonklijders een toxische substantie aanwezig was en konden ook in de urine van sommige roodvonklijders een dergelijke toxische stof aantoonen. Zij gingen hierbij als volgt te werk:

Hoeveelheden veneus bloed werden verzameld van patienten, die acuut roodvonk hadden. Het serum hiervan werd verkregen na stolling door centrifugeeren en afzuiging en daarna bewaard in de ijskast zonder conserveermiddelen. Hoeveelheden urine werden gefiltreerd door Berkefeld-filters en op dezelfde wijze bewaard. Alles werd deugdelijk onderzocht op steriliteit.

Nu werden huidreacties verricht bij 2 groepen vrijwilligers om de aanwezigheid van toxine in het serum en de urine aan te toonen. De eerste groep werd verondersteld gevoelig te zijn voor roodvonk, daar bij deze personen was vastgesteld, dat hun bloedserum niet in staat was de verbleekingsreactie van Schultz en Charlton (waarover later) in een roodvonkexantheem te voorschijn te roepen. De tweede groep bestond uit personen, wier serum dit wel vermocht.

Wanneer een bepaald monster urine of serum bij inspuiting in de huid een positieve reactie gaf, werd de specificiteit der reactie gecontrôleerd door een neutralisatieproef met een serum, dat de eigenschap had verbleeking op te wekken. Men spoot dan bij een bekend gevoelig persoon intracutaan twee gelijke hoeveelheden van het te onderzoeken monster — een vermengd met menscheijk serum, dat geen verbleeking gaf en het andere vermengd met menscheijke serum, dat wel het verbleekingsverschijnsel gaf —, in. De mengsels waren verwarmd in een waterbad op 37° C. gedurende 30 minuten. In enkele gevallen deden zij deze zelfde

contrôleproeven ook met normaal paardenserum en met D o c h e z's roodvonkantistreptococcenserum (inplaats van met menscheijk verbleekingsserum).

De proefpersonen, die getest waren, werden dagelijks nagekeken en de reacties werden beoordeeld naar hun vorm, duur, intensiteit van roodheid, infiltratie, pigmentatie en desquamatie.

Reeds de voorloopige proeven, die men nu nam, waren bewijzend, dat in het bloed van roodvonklijders toxine aanwezig is. Zij namen serum A van een zwaar geval van roodvonk op den 3^{en} dag der ziekte en serum B van denzelfden lijder op den 21^{en} dag der reconvalescentie. Men kon nu met serum A sterke huidreacties verkrijgen bij 2 personen op den rechterarm ingespoten, doch niet bij één persoon, die ongevoelig was voor roodvonk (zooals met het blanching phenomenon van zijn serum was vastgesteld). Serum B gaf bij geen van de 2 personen, eenige reactie te zien op den linkerarm.

Bij een 2^e proef echter was men niet zoo gelukkig. Nu nam men serum A van een roodvonklijder op den 5^{en} dag van de ziekte en serum B op den 2^{en} dag der reconvalescentie. Het resultaat was negatief bij alle 5 proefpersonen, waarvan 2 gevoeligen en 3 ongevoeligen. Deze 2^e proef is echter niets bewijzend, daar het bloedserum A te laat is genomen van den roodvonklijder, op den 5^{en} dag der ziekte immers kunnen reeds voldoende antitoxinehoeveelheden aanwezig zijn, zooals trouwens reeds nu algemeen wordt aangenomen en zooals ook blijkt uit de Dicktest gedaan bij roodvonklijders op den 5^{en} dag van ziekzijn, waarbij reeds meer dan 50 % een negatieve Dickreactie geven.

Bij verdere proeven waren zij in staat van 17 meer en min-

der ernstige roodvonkgevallen, in 11 gevallen een toxische stof in het bloedserum aan te toonen op dezelfde wijze als boven omschreven, doch in de 6 overige gevallen niet. De sera van de 11 positieve gevallen, d.w.z. de sera, waarin een toxine was aangetoond, konden zij neutraliseeren door na menging te verwarmen met sera van personen, die de eigenschap hadden roodvonkexantheen te verbleeken. Zij zagen, aldus te werk gaande, dat de toxische substantie geheel of gedeeltelijk werd geneutraliseerd en dus geen of weinig reactie gaf bij intracutane injectie. In 3 van de 11 gevallen zag men geen complete neutralisatie, doch zooals de schrijvers zelf opmerken, behoeft dit geen verwondering te wekken, daar het mengsel twee onbekende wisselende grootheden bevatte, te weten: de toxinehoeveelheid van het serum van den roodvonklijder en de antitoxinehoeveelheid van het neutraliseerende serum.

Daarna namen ze dezelfde proeven met het paarden-roodvonkserum van D o c h e z; intusschen moest nu gezocht worden naar personen, die ongevoelig waren voor paarden-serum om de huidreacties te kunnen doen. Men incubeerde nu roodvonkserum met normaal paardenserum en met roodvonkantistreptococcenserum van D o c h e z en men zag, dat dit laatste totaal neutraliseerde en dit mengsel geen reactie gaf bij intracutane injectie op den arm van een proefpersoon, terwijl het mengsel met normaal paardenserum dit wel deed. Bovendien werd hierbij opgemerkt, dat het serum van D o c h e z een specifiek roodvonkantitoxine bevatte van hooge waarde.

Nog werd door hen in urine van eenige roodvonklijders een toxische stof aangetoond op dezelfde wijze als boven reeds herhaaldelijk is beschreven met in acht nemen van de moge-

lijke pseudoreacties, die bij deze injecties zich kunnen voordoen.

Deze toxische stof was gelijk aan die, welke in het bloed van roodvonkpatienten werd aangetroffen.

Zij wisten verder aan te toonen bij een kind van 6 jaar, dat roodvonktoxine in het bloed aanwezig was van den 2^{en} tot den 5^{en} dag en in de urine van den 3^{en} tot den 6^{en} dag.

Williams, Hussey en Banzhaf¹⁴⁾ bevestigden de resultaten der Dicks betreffende de toxinevorming van de strept. haem. scar. Zij zeggen verder, dat hun filtraat het sterkst is na 2 dagen kweek, waarna het toxine in giftigheid aanmerkelijk afneemt. Zij konden met reconvalescentensersum wel het filtraat van de s. haem. scarl. neutraliseeren, maar niet een toxinefiltraat op dezelfde wijze verkregen van de Staph. pyogenes of B. coli, noch een toxinefiltraat van een strept. haem van endocarditis afkomstig, wel echter een toxinefiltraat van een strept, die bij een wondinfectie werd geïsoleerd; doch deze streptococ bleek door agglutinatiëproeven van roodvonk afkomstig te zijn.

Terwijl oorspronkelijk geen dierproeven konden worden genomen met toxine, daar de gebruikelijke laboratoriumdieren hierop niet reageerden, hebben Kirkbride and Wheeler¹⁵⁾ in 1926 geschikte proefobjecten gevonden in jonge geitjes. Voor dien immers was men steeds aangewezen op het doen van huidreacties bij menschen. De reacties waren het best waar te nemen bij flinke jonge geitjes van 75 tot 100 pond met zachte witte huid. De reacties werden verricht op de flanken en den buik. Deze werden onthaard met een bariumsulfiet-zetmeel praeparaat, hetgeen betere resultaten gaf dan scheren doordat het minder irritatie gaf van de huid. De toxineinjecties werden verricht met 0.2 cc. op-

lossing en evenals bij den mensch intracutaan. Zij werden afgelezen 18—24 uur later, wanneer de reactie zijn maximum had bereikt. De resultaten waren gelijk aan die, bij menschen waargenomen. Zij varieerden in sterkte naar gelang der sterkte van de oplossing en de individueele gevoeligheid van de geit; van lichtroode areas van 1.5—2 c.M. in diameter met weinig of geen zwelling, tot breede roode areas van 4—5 c.M. in diameter met aanmerkelijke zwelling. Zij verdwenen binnen 48—72 uur en zelden zag men eenige pigmentatie daarna.

Op deze wijze konden zij de sterkte van de toxines in verschillende oplossingen nagaan en verkregen aldus een vrij nauwkeurige sterktebepaling der toxines. Bovendien werd door hen de toxinevorming van verschillende stammen van haemolytische Streptococcen van roodvonk onderzocht, doch ook werd door hen vastgesteld, hetgeen destijds door de Dicks niet was erkend, dat ook streptococcen van andere ziekten toxines produceerden, die een werkelijke huidreactie gaven.

Bij hunne verdere onderzoekingen namen zij 16) wederom proeven met verschillende stammen van de strept. haem. van verschillenden oorsprong (roodvonk e.a. ziekten), wederom door middel van huidreacties om aldus te trachten te komen tot één specifieke groep van de strept. haem. scarlat. Bij geiten werden geen groote verschillen, noch kwalitatief, noch quantitatief waargenomen bij de intracutane toxineinspuiting van roodvonk- en niet-roodvonkstreptococcen.

Ook Anna Williams, Rosenow en anderen vonden, dat de strept. van andere infecties dan roodvonk, dikwijls toxinen produceerden, gelijk aan die van den strept. haem. scarl. en zagen verschillende reacties bij verschillende individuen. Van 109 roodvonkstammen produceerden 90.82 % een echt toxine en 9.18 % niet. Van 111 stammen, niet van

roodvonk afkomstig, produceerden 68.47 % een echt werkzaam toxine en 31.53 % niet.

Toch zien wij hieruit een aanmerkelijk grooter toxinevormend vermogen bij de roodvonkstammen dan bij de andere streptococcen.

Ook door ons werd op verzoek van Prof. Aldershoff bij een aantal kinderen de huidreactie nagegaan met strept. toxine, niet van roodvonk afkomstig.

Deze reactie is geheel anders en veel minder uitgesproken en vertoont in het geheel niet die typische, omschreven area, noch die diepe roodheid, die men bij de Dicktest waarneemt.

Eigen toxineproeven.

Om eenigszins een beeld te krijgen van de werking van streptococcentoxine na intracutane inspuiting, werd door ons de volgende proef verricht:

30 kinderen, die een sterk positieve Dickreactie hadden (area $\pm$ 5 c.M.) en 30 kinderen met een zuiver negatieve Dickreactie werden hiervoor uitgekozen.

Bij al deze kinderen werd nu 0.2 cc. van een verdunning 0.1 % van een filtraat van een niet van roodvonk afkomstige streptococcenkweek, in den rechter-onderarm ingespoten, terwijl wij in den linkerarm eenzelfde hoeveelheid van het verwarmde toxine inspoten.

Wij gingen nu na, of 1^e een huidreactie optrad; 2^e en zoo ja, of er verschil in reactie op het streptococcentoxine bestond tusschen de kinderen met een positieve en die met een negatieve Dickreactie.

Ten eerste bleek, dat bij geen van beide groepen van kinderen sprake was van een eigenlijke huidreactie, zooals wij die zien optreden bij een positieve Dickreactie. Geen enkele

maal was een area grooter dan $1\frac{1}{2}$ à 1 c.M. aanwezig, zelfs was van een eigenlijke area geen sprake; ook de huidverkleuring was geheel anders en geleek eerder op de roodheid van een licht ontstekingsproces (omgeving van een acnepuistje) dan van een scherpe scharlakenroode huidverkleuring.

Ten tweede was er weinig verschil in aantal positieve reacties tusschen de 2 verschillende groepen van kinderen te constateeren.

Bij 30 Dick-positieven noteerden wij 11 positieve toxine-reacties, bij de 30 Dick-negatieve kinderen merkten wij 9 positieve reacties op.

Het is begrijpelijk, dat bij een dergelijke, weinig uitgesproken huidreactie als die, welke ons streptococcentoxine gaf, subjectieve waardeering een buitengewone rol speelde. Ook het verwarmde toxine gaf soms een soort pseudoreactie te zien, die zelfs nu en dan de niet verwarmde toxinereactie in sterkte overtrof.

Wie eenmaal vele roodvonktoxinereacties heeft uitgevoerd, valt het sterk op, dat van eenige uitgesproken huidreactie met andere streptococcentoxines, tenminste met die, welke ons ten dienste stonden, geen sprake is, zoodat men daarna destemmer de werkelijk specifieke huidreactie, die in vele gevallen met het roodvonktoxine optreedt, leert waardeeren.

Ook is opmerkelijk, dat de 30 sterke Dick-positieve kinderen geen uitgesproken voorkeur vertoonden en niet veel gevoeliger waren voor het streptococcentoxine dan de 30 Dick-negatieve kinderen.

Alhoewel dan door de proeven der bovengenoemde onderzoekers is komen vast te staan, dat ook andere dan van

roodvonk afkomstige haem. strept. in staat zijn in vele gevallen een toxine te produceeren, werd toch tegelijkertijd hiermede bevestigd, dat de strept. haem. scarl. in de meeste gevallen, 90.82 %, een echt toxine vormt, en dus het meest geregeld het vermogen tot toxinevorming bezit.

Verschillende onderzoekers zijn dan ook geneigd de strept. haem. als zoodanig niet specifiek te noemen als roodvonk-verwekker, maar slechts deze bacterie als specifiek te beschouwen, wanneer hij een sterk toxinevormend vermogen heeft verkregen.

Iedere strept. haem. zou aldus tot een strept. haem. scarlat. kunnen worden, wanneer de omstandigheden hem slechts gunstig zijn en hij op een of andere, nog onbekende wijze een sterker toxinevormend vermogen verkrijgt, zoodat de strept. haem. scarlat. als de meest giftige van alle haem. strept. moet beschouwd worden.

C. Het specifieke antitoxine.

Een verder bewijs voor de toxinevorming is het vermogen, van het toxine om antitoxine in het lichaam van mensch en dier te produceeren.

Reeds Dochez en Sherman in 1924 trachtten een roodvonkantitoxine te verkrijgen door inspuiting van streptococcenculturen, doch, daar zij geen antibacterieel serum wenschten te bereiden, spoten zij deze streptoc. niet direct bij het paard in, doch in agar-agar, dat zij in kleine hoeveelheden vloeibaar in de halsspieren van het paard inspotten. In de gestolde agar entten zij de levende streptococci, in de hoop, dat deze streptoc. slechts ter plaatse in de agar zouden blijven groeien en alleen hun toxine in het bloed van het

paard zou diffundeeren; echter kregen de paarden abcessen en moeilijk te genezen zweren op de plaats van inspuiting. Toch gaf het serum van deze dieren goede therapeutische resultaten bij roodvonk.

Reeds in 1902 had Moser ¹⁷⁾ een antistreptococcenserum bereid door een paard met levende streptococci in te spuiten. Het therapeutisch succes, dat ook hiermede bereikt was, meenen de Dicks echter wederom op rekening van een antitoxinewerking te moeten schrijven. Immers, zoo zeggen zij, evenals bij de proeven van Gabritschewsky bevatten de bouillonculturen van Moser het specifiek toxine, waardoor dus vanzelf ook antitoxine in het bloedserum werd gevormd.

Dat het serum van Moser groote overeenkomst vertoont met het moderne roodvonkserum, blijkt uit de onderzoeken van R. Kraus ¹⁸⁾, nog met orgineel serum van Moser ingesteld.

De Dicks ¹⁹⁾ bereidden een zuiver antitoxisch serum door onderhuidse inspuiting bij paarden van twee cultuurfiltraten van roodvonk strept. en wel van die stammen, die experimenteel bij menschen roodvonk hadden verwekt; met dit serum werden eveneens goede therapeutische resultaten bereikt. Bovendien toonden zij de antitoxinen in dit serum aan, door de neutraliseerende werking, die het had op toxine, hetgeen zij dan door middel van huidreacties op menschen bewezen, nadat zij eerst hadden vastgesteld, dat normaal paardenserum deze neutraliseerende werking totaal miste. Zij kwamen hierbij tot de conclusie, evenals andere onderzoekers, o. a. H. Park, dat het gegeven moet worden in voldoende hoeveelheid en zoo spoedig mogelijk.

H. Park ²⁰⁾ beschrijft de toepassing van het antitoxisch serum, dat geijkt is volgens de Dick methode:

„De Dicks spreken van een therapeutische dosis, d. w. z. een hoeveelheid antitoxine, voldoende om $20 \times$ de hoeveelheid toxine te neutraliseeren, d. w. z. de hoeveelheid toxine, die noodig is om de karakteristieke symptomen van roodvonk bij volwassenen op te wekken. Dat is een hoeveelheid, gelijk aan 1000 huidtestdoses, dus 20×1000 huidtestdoses noemen zij een therapeutische dosis.”

Met deze therapeutische dosis bereikte Park in de meeste gevallen verrassende resultaten. Hij meende dat het waarschijnlijk meestal de complicaties voorkomt. Het is niet bruikbaar, als het exantheem reeds verdwenen is en heeft geen effect bij later opgetreden complicaties. In matige en lichte gevallen moet het intramusculair gegeven worden, bij zware en toxische gevallen zoo mogelijk intraveneus.

Meestal is één flinke(?) dosis voldoende, maar soms moet een 2^e of 3^e hoeveelheid worden gegeven binnen 12 of 24 uur. Gezuiverde sera zijn te prefereeren, daar zij veel minder frequent serumziekte geven en in die gevallen, dat toch serumreactie optreedt, zijn de bezwaren veel minder heftig. Aldershoff²¹⁾ heeft ernstige redenen om te vermoeden, dat de antitoxische werking van op de gebruikelijke wijze door uitzouten gezuiverd roodvonkserum bij die van niet-gezuiverd natuurlijk serum achterstaat.

Door een in 1925 terzake gehouden conferentie te Washington, werd als eenheid ingevoerd, die hoeveelheid antitoxine die 100 skintestdoses neutraliseert. Een hoeveelheid serum bevattend 1500—5000 eenheden is waarschijnlijk in de meeste gevallen voldoende; zware gevallen moeten echter 20.000 antitoxine eenheden hebben. De skintestdosis zelf wordt door de Dicks aldus geformuleerd: de kleinste hoeveelheid toxine, die bij een vatbaar persoon nog juist na 24 uur een positieve

reactie geeft, die niet binnen 24 uur verdwijnt en grooter is dan 1 cM. in doorsnee. Als vatbaar persoon werd aangenomen een roodvonklijder in de eerste dagen der ziekte, immers deze persoon kan toch zeker wel als vatbaar worden beschouwd, anders zou hij vermoedelijk niet zijn aangetast door scarlatina; echter hebben latere onderzoekers aangetoond, dat toch ook in de eerste dagen sommige roodvonklijders een negatieve Dick hebben. Ook wij hebben dit bij een absoluut zeker geval van roodvonk eenmaal kunnen vaststellen.

Het is duidelijk, dat een dergelijke eenheid, berustend op een niet constante reactie, zooals een skintest, waar verschillende bekende en onbekende factoren, individuele gevoelheden etc. van invloed zijn, zeer veranderlijk moet wezen, hetgeen dan ook blijkt uit de proeven van verschillende onderzoekers, welke niet geheel overeenstemmen.

Dat men dus steeds tracht een meer stabiele eenheidsmaat te verkrijgen, behoeft geen verwondering te wekken.

D. Andere opvattingen, betreffende de aetiologie van roodvonk.

Het spreekt van zelf, dat, terwijl hier slechts punten zijn aangegeven, die sterk pleiten voor de opvattingen der Dicks, voor een objectief bezien van het roodvonkvraagstuk eveneens moeten worden beschouwd de onderzoekingen van anderen, die lijnrecht in tegenspraak zijn met wat door de Dicks als zeker en vaststaand is aangenomen voor de specificiteit van de strept. haem. scarlat. en het specifieke toxine daarvan.

Italianen, zooals Di. Cristina en later Caronia en Sindoni hebben een micro-organisme gekweekt uit het bloed, het beenmerg en het cerebrospinaal vocht van rood-

vonklijders, en konden deze microbe steeds kweken bij alle roodvonklijders gedurende de eerste dagen, wanneer het exantheem nog aanwezig was. Het gelukte hun niet dit organisme te kweken in latere stadia der ziekte en evenmin konden zij deze kiem bij andere ziekten terugvinden. Gefiltreerd door een Berkefeldfilter kon uit het filtraat de kiem opnieuw worden gekweekt. Bij intraveneuse inspuiting van de culturen zagen zij bij konijnen dezelfde verschijnselen ontstaan als na injectie van bloed, afkomstig van beginnende roodvonkgevallen, bestaande uit gewichtsverlies, roodheid van huid en slijmvliezen, huidafschilfering en soms ook dood der proefdieren; uit de organen dezer dieren was hetzelfde micro-organisme wederom te kweken. Ook wisten zij experimenteel hiermede roodvonk te verwekken, wel is waar niet bij gezonde menschen, zooals de Dicks hebben vericht, maar bij zieke kinderen en wel mazelenreconvalescenten. Zij spoten dan 1, 2 of 3 $\times$ 2 cc. van verse culturen, die verschillende passages hadden ondergaan, subcutaan in. Men voelt hier duidelijk het kunstmatige van deze bewerking, geheel anders als bij het experimenteel roodvonk der Dicks, waar een reine cultuur van de strept. haem. scar. op de tonsillen werd uitgestreken.

Sindoni wist dit micro-organisme ook uit de huidschilfers van scarlatinapatienten te kweken en gaf aldus een wetenschappelijke verklaring van de besmettelijkheid der huidschilfers.

Wij hechten tegenwoordig geen groote waarde meer aan de mogelijkheid van besmetting door huidschilfers, al moet toch steeds in het oog worden gehouden, dat de huidschilfers op zich zelf primair niet besmettelijk, zeer gemakkelijk kunnen geïnfecteerd zijn door excretieproducten van den rood-

vonklijder en dat vooral de groote lappen van de vingers afkomstig, meestal bevuild zijn door neus- of mondslijm, vooral bij kinderen.

Ook H. Deicher²¹⁾ spreekt met klem van het onvermogen der huidschilfers om roodvonk over te brengen; ook niet uit de urine van roodvonklijders, zelfs niet van lijders aan roodvonknephritis kon hij ooit haemolytische streptococci kweeken.

Ook andere Italiaansche onderzoekers, zooals Nasso, Auricchio en Pratelli konden slechts de onderzoeken van hunne landgenooten bevestigen en R. Pollitzer³⁾ geeft in de Presse Médicale een scherpe kritiek op het werk der Amerikanen.

Hij neemt de specifiteit van de strept. haem. voor roodvonk niet aan, maar kent hem slechts een gewichtige rol toe naast het specifieke agens, hetzij door symbiose de ontwikkeling van het agens bevorderend of als oorzaak der complicaties.

Terwijl hij de specifiteit van de strept. haem. scarl. ontkent, kan het ons niet verwonderen, dat hij de biologische reactie tusschen de haem. strept. en het serum van roodvonk eveneens niet bewezen acht. Hij ontkent dat de proefondervindelijke infecties door middel van streptococcenculturen bewijzend gelukt zijn; ook de onderzoeken van de Amerikanen met betrekking tot de toxinevorming van de strept. haem. scarl. alsmede alle andere onderzoeken der Dicks worden als niets bewijzend afgewezen, terwijl hijzelf aanneemt, dat de microbe van Di. Cristina, Caronia en Sindoni de specifieke verwekker van roodvonk is, waarbij zich dikwijls de strept. haem. scarl. voegt, die deze ziekte verergert en de complicaties veroorzaakt.

De waarde van deze Italiaansche bevindingen wordt nog

verminderd door het feit dat later door Selma Meijer e. a. ook bij allerlei andere infectieziekten dan roodvonk eveneens dezelfde micro-organismen van *Di. Cristina* konden worden gekweekt.

Dat er afwijkingen in de specifieke reacties ook door andere onderzoekers zijn waargenomen, hebben wij reeds achtereenvolgens medegedeeld, zoodat een strikt bewijs voor de specificiteit van den streptococcus haem. scarlat. nog niet geleverd is. Maar zou dit bewijs ook wel te leveren zijn door serologische reacties?

Nieuwe mededeelingen van bacteriologen verhalen van overgangen van den eenen stam in een anderen.

Friedemann en Deicher ²²⁾ meenden de Streptococcus haem. in den strept. viridans bij roodvonklijders te zien overgaan en ook in vitro gelukte hen dit en omgekeerd.

Bacteriënculturen kunnen door aan verschillende invloeden te worden blootgesteld, niet alleen hunne biologische maar ook hun morphologische eigenschappen sterk wijzigen, waardoor uit filtreerbare-, blijkbaar niet filtreerbare vormen ontstaan. Men kan zich zelfs afvragen of zoowel Dick als de Italiaansche onderzoekers niet hebben gewerkt met dezelfde kiem in zeer verschillenden vorm.

Hierover echter meer te zeggen zou slechts leiden tot allerlei niet voldoende gefundeerde beschouwingen.

HOOFDSTUK III.

Reeds eenige malen hebben wij de woorden „verbleekingsverschijnsel” „blanching phenomenon” „Auslöschphänomen” etc. genoemd bij de beschrijving der proeven van verschillende onderzoekers, zonder nochtans hier nader op ingegaan te zijn. Wij willen nu trachten te beschrijven, wat hieronder wordt verstaan en hoe de beteekenis van dit verschijnsel wordt verklaard en uitgelegd.

Schultz en Charlton²³⁾ beschrijven het voor het eerst in 1918 aldus: „Indien men in de huid van een roodvonklijder met een flink exantheem 1 cc. serum van een normaal(?) persoon inspuit, of men neemt 1 cc. roodvonkreconvalescentenserum, dan ziet men na eenigen tijd, ter plaatse van injectie een karakteristieke verandering optreden. Dit begint ongeveer 6 uur later en bestaat uit een totale verbleeking van het exantheem over een uitgestrektheid van verschillende c.M. in diameter. De bleke area is gewoonlijk rond of ovaal van vorm, terwijl de rand als regel weinig onregelmatig is. Daar ter plaatse ook zijn de gezwollen follikels, die meestal bij een uitgesproken exantheem

aanwezig zijn, verdwenen. Op eenigen afstand bezien, is de rand van de bleeke schijf in het algemeen scherp aangegeven. In één geval zagen wij rondom de bleeke zone een vrij uitgesproken hyperaemische lijn. De kleur van de bleeke plek is die van de normale huid. De duur van het verschijnsel valt samen met den duur van het exantheem zelve, soms blijft het verschillende dagen zichtbaar."

Schultz en Charlton vonden, dat men deze reactie kon verkrijgen in de meeste gevallen van roodvonk bij een goed ontwikkeld exantheem. In een serie van 46 gevallen hadden zij 40 positieve uitslagen, 5 twijfelachtige en 1 negatieve, maar bij verdere proeven geven zij toe, meer negatieve reacties te hebben verkregen. Zij zeggen niet, welk serum zij gebruikten bij deze proeven, maar merken op, dat zij kwalitatief geen verschil konden ontdekken tusschen het verbleekingsvermogen van roodvonkreconvalescentenserum en dat van normale personen. Wel verkregen zij geen resultaten met serum van personen uit het acute stadium van ziek zijn. Nu namen zij proeven met verschillende sera, genomen van verschillende patienten op verschillende dagen van de ziekte en zagen nu, dat de sera op den 14^{en} en volgende dagen pas de eigenschap van verbleeking verkregen.

Zij kwamen tot de volgende slotsom. Het serum van den roodvonkreconvalescent herkrijgt zijn verloren eigenschap om een exantheem te verbleeken, tusschen den 14^{en} en den 19^{en} dag zijner ziekte; zoodat zij meenden, dat hun reactie een normale eigenschap was van het menschelijk serum, dat tijdelijk deze eigenschap verloor gedurende het acute stadium van roodvonk en wederom herkreeg bij reconvalescentie.

Dat deze meening onjuist is, werd o.a. door Mair²⁴⁾

aangetoond. Deze zegt, dat aan het verschijnsel, zooals boven beschreven, niet veel is toe te voegen, behalve het volgende: In die gevallen, wanneer spoedig een sterke vervelling optreedt, blijft de verbleekte area soms gedurende meer dan een week zichtbaar, doordat zij sterk van de omringende huid afsteekt door de totale afwezigheid van desquamatie. Ook S c h u l t z merkte dit later op en verklaarde dit feit aldus: de verbleekte plek is een normaal stuk huid geworden, immers ook de gezwollen papillen (zoo zij er te voren waren) zijn verdwenen, evenals het exantheem.

M a i r nu zegt verder, dat hij den indruk niet kan weerstaan, dat de seruminjectie het geheele ziekteverloop, wat betreft de huid, heeft onderdrukt en ziet hierin de werking van een toxine-antitoxineneutralisatie.

De verbleekingsreactie wordt dus beter verklaard door de opvatting, dat wij daarbij te maken hebben met de werking van een in het bloed van roodvonklijders na den 14^{en} dag der ziekte, van herstellende en van vele normale d.w.z. op natuurlijke wijze onvatbaar geworden personen, aanwezig antitoxine, dat het exantheem — een gevolg van de roodvonktoxinewerking — door neutraliseering van het toxine kan doen verdwijnen. Juist in het feit dat Schulz en Charlton niet hebben ingezien dat normale personen, meestal tegen roodvonk immuun geworden zijn, schuilt de bron van hun verkeerd inzicht.

Ook Mair nam nu proeven met serum van roodvonk-reconvalescenten en zag in de meeste gevallen het extinctiephenomeen optreden; in één geval zag hij echter geen verbleeking ontstaan; het betrof een zeer zwaar geval van roodvonk en hij verklaarde nu het negatieve resultaat aldus: dat in het gebruikte serum onvoldoende antitoxine aanwezig

was, om de groote hoeveelheid toxine, die vermoedelijk bij dit ernstig geval aanwezig was te neutraliseeren.

Ook Wolisch en Mickulicz Radecki zagen bij zware gevallen met doodelijken afloop geen verbleeking optreden.

Het was aan Mair opgevallen, dat hetzelfde serum bij verschillende roodvonklijders zeer verschillend werkte, wat betreft den graad en de uitbreiding der verbleeking, evenals verschillende sera bij denzelfden roodvonklijder. Dat kan ook geen verwondering wekken, daar alles afhankelijk is van de verhouding der hoeveelheden toxine en antitoxine. Hij zegt verder, dat in de 4e week der ziekte het serum de sterkste verbleeking geeft; alsdan heeft het dus waarschijnlijk zijn grootste antitoxinegehalte.

Meer bewijzend voor de opvatting van toxine-antitoxine-neutralisatie bij het verbleekingsverschijnsel is wel het feit, zooals Blake, Trask en Lynch²⁵⁾ waarnamen, dat het paardenserum van Dochez, evenals het antitoxische serum van de Dicks, het vermogen tot verbleeken heeft, terwijl normaal paardenserum, evenals van elk ander dier, dit verbleekend vermogen totaal mist. Bovendien het feit, dat verbleekende menschersera, evenals ook antitoxische paardensera, het verbleekend vermogen niet ontvouwen bij exanthemen, andere dan van roodvonk, b.v. erysipelas, wijzen in die richting.

Sindsdien is het verbleekingsverschijnsel een diagnosticum geworden bij roodvonk en wordt het in vele ziekenhuizen regelmatig gebruikt bij alle rondvonkexanthemen, ook de niet-twijfelachtige. Voor de praktijk is het voor den medicus onbruikbaar; deze heeft niet altijd geschikt reconvalescentenserum en evenmin goede exanthemen tot zijn beschikking.

Volgens v a n D a m 26) is de verbleekingsreactie gevoeliger dan die volgens D i c k. Volgens hem kan de verbleekingsreactie een geringere hoeveelheid anti-stoffen aantoonen dan een Dickreactie m.a.w. men kan in sommige gevallen reeds een extinctie verkrijgen met serum van een patient, die nog een positieven Dick heeft.

Wij deden uit den aard der zaak geen verbleekingsreacties bij roodvonkpatienten, daar wij — een immunisatie-methode op het oog hebbend — slechts proeven namen bij gezonde personen. Wij meenen dan ook voldoende hierover te hebben medegedeeld en gaan nu over tot de beschrijving van de Dickreactie, haar wezen en beteekenis.

HOOFDSTUK IV.

De huidreactie volgens Dick.

De huidreactie van Dick werd verscheidene jaren na de reactie van Schick ingevoerd en werd des te vlijtiger toegepast, naarmate de ervaringen met de Schick-reactie verkregen, bekend werden.

Bij de reactie van Schick weten wij, dat een negatieve reactie na intracutane inspuiting van $\frac{1}{50}$ d.l.m. dat is $\frac{1}{50}$ deel van de dodelijke dosis voor een cavia van 250 gr., ongeveer beantwoordt aan een antitoxinegehalte van tenminste $\frac{1}{30}$ A.E. per cc. bloed. Is wel antitoxine aanwezig, maar tot een gehalte lager dan $\frac{1}{30}$ A.E. per c.c. bloed, dan kan de reactie van Schick wel positief zijn, doch zwakker, zonder dat dit een volslagen gemis aan antitoxine beteekent. Wel is het waarschijnlijk, dat een dergelijk laag antitoxinegehalte tegen de ziekte onvoldoende beschermt en dus vrijwel gelijkstaat met vatbaarheid voor diphtherie 27).

In 1916 deden de Dicks voor het eerst een huidreactie; zij gebruikten toen nog niet het specifieke toxinefiltraat, maar

kweekten uit keelslijm van roodvonklijders bacteriën en spoten deze intracutaan in bij roodvonklijders in de eerste dagen van hun ziekte. Zij verkregen dan een roodheid op de plaats der enting; dit was dus hun eerste poging om tot een specifieke huidreactie voor roodvonk te komen.

In 1924 verhalen zij 28), hoe slechts 2 van de 10 proefpersonen, die geënt waren met ongefiltreerde culturen van den strept. haem. scarlat. roodvonk hadden gekregen en schrijven dit toe aan onvatbaarheid van de overige 8 voor roodvonk. Het baart dus geen verwondering, dat zij teneinde goede gevolgtrekkingen te kunnen maken een middel noodig hadden om vatbare personen van onvatbare te onderscheiden. Dit bereikten zij met hunne huidreactie.

Voor de huidreactie werd nu een filtraat gebruikt, het Berkefeldfiltraat van dezelfde cultuur, waarmede roodvonk was opgewekt. Dit filtraat, zooals boven beschreven, had geen proefondervindelijk roodvonk kunnen geven. Zij kregen nu na intracutane inspuiting van dit filtraat sterkere ontstekingsreacties bij personen, die nooit roodvonk hadden gehad dan bij die, welke wel roodvonk hadden gehad. Zij spoten in een 0.1 c.M³ eener duizendvoudige verdunning en zagen dan een scherp omschreven roodheid ontstaan. Deze positieve reactie begint, ongeveer 4—6 uur na de enting, als een klein rood erytheem en is 18—36 uur na de enting het grootst, na 48 uur is het enteffect steeds verdwenen, terwijl na 7—10 dagen soms een lichte huidschilfering optreedt. De uitgebreidheid van de roodheid is, zooals reeds boven beschreven, zeer wisselend, van 1—7 c.M. en het is naar de uitgebreidheid, dat men den meerderen of minderen graad van positiviteit beoordeelt. De reactie dient niet later te worden afgelezen dan 24 uur na injectie.

De Dicks geven dan verder bewijzen voor de specifiteit

hunner reactie. Zij brachten n.l. een positieve reactie van Dick tot verdwijnen door inspuiting van reconvalescentenserum. De plaatselijke toxinehoeveelheid werd dan totaal geneutraliseerd door het antitoxine van het serum, een plaatselijke verbleekingsreactie dus, wanneer men de roodheid van de positieve reactie gelijk stelt aan het exantheem van den roodvonklijder. Een verder bewijs voor de specificiteit hunner reactie leverden zij door verpleegsters, die een positieve Dickreactie hadden, te behandelen met een gift van 10 cc. reconvalescentenserum. Zij vertoonden dan daarna, opnieuw getest, een negatieve Dickreactie. Een andere verpleegster, die een zeer sterke Dickreactie vertoonde, werd na 3 herhaalde giften reconvalescentenserum, steeds minder sterk positief en eindelijk negatief. Dergelijke waarnemingen heeft men ook destijds gezien met de reactie van Schick: het ingespoten antitoxine-(serum) neutraliseert het ingespoten, of nog in te spuiten toxine.

Ook mengden zij het filtraat, voordat het werd ingespoten, met roodvonkreconvalescentenserum en zagen dan bij personen, met dit mengsel ingespoten, een positieve Dick in een negatieve veranderen.

Dat de huidreactie van Dick dus wel degelijk een specifieke reactie is, wordt hierdoor voldoende aangetoond. Bij hunne proefnemingen op personen geven zij aan, dat 41.6 %, zonder roodvonkanamnese, een positieve of sterk positieve huidreactie vertoonen, dat echter menschen met roodvonkanamnese een negatieve of slechts een zwak positieve reactie hebben en dat bij roodvonkconvallescenten die reactie zonder uitzondering(?) negatief uitvalt.

Dat zij deze fraaie resultaten zonder uitzondering verkregen in tegenstelling met andere onderzoekers, die hunne mede-

deelingen proefondervindelijk controleerden, is hierdoor te verklaren, dat de Dicks bij de bereiding van hun toxine-filtraat gezocht hebben naar een speciale verdunning, die juist deze resultaten gaf. Afwijkende resultaten kunnen dan ook verklaard worden uit quantitatieve en kwalitatieve verschillen van het toxine. Wij weten immers ook, dat personen met een zoogenaamde negatieve Dick, toch ook positief kunnen reageeren op een toxine-injectie, wanneer wij slechts een grootere hoeveelheid toxine inspuiten, terwijl omgekeerd op voldoende toxine positief reagerende personen de reactie niet vertoonen, indien wij slechts de hoeveelheid ingespoten toxine verminderen.

Ch. Branch en F. Gill. Edwards, 29) beschrijven 301 gevallen van verrichte Dickreacties met 40 % positieve uitkomst en houden de Dicktest voor een streng specifieke reactie.

Zingher 30) komt bij zijne proefnemingen met de Dicktest ongeveer tot dezelfde uitkomsten als de Dicks.

Okell en Parish 31) gebruikten voor hunne Dicktestproeven een toxine van de Dochezstam, ook met de toxinen der stammen van Dick, van Park alsook van stammen, die zijzelf in Londen hadden gekweekt, verkregen zij vrijwel dezelfde uitkomsten. Zij merkten op, dat het roodvonktoxine veel sterker thermoresistent is dan diphtherietoxine. Roodvonktoxine scheen hun toe geen weefselnecrose te geven, hetgeen bij diphtherietoxine wel voorkomt. Ook zij zagen de vasodilatatorische werking op de capillairen, zooals ook Zingher, als boven vermeld, beschreef.

Bij hunne proeven op normale mensen (95 medische studenten) kregen zij een abnormaal hoge positieve uitkomst, 74 %.

Bij een groep van 120 reconvalescenten hebben zij nog 18 % positieve Dickreacties, dus wel in tegenstelling met de oorspronkelijke mededeeling van de Dicks, die bij reconvalescenten steeds een negatieve reactie zagen.

Hunne conclusies zijn dan ook niet geheel in overeenstemming met die der Dicks. Zij geven echter toe, dat hunne getallen zeer klein zijn, in vergelijking tot de breede groepen van mensen, die in Amerika zijn getest en zeggen, dat over het geheel genomen, hunne ervaring met de test toch overeenkomt met die van de Dicks, Zingher e. a.

In 1925 brengen de Dicks ³²⁾ nieuwe bewijzen voor de specificiteit hunner reactie. 388 verpleegsters en andere personen, die een negatieve reactie hadden en die gedurende minstens 6 weken aan roodvonkbesmetting hadden blootgestaan, kregen geen van allen roodvonk. Doch 9 personen met een positieve Dick eveneens aan roodvonkbesmetting blootgesteld, kregen allen roodvonk.

Zingher ³³⁾, die uitgebreide onderzoeken deed met de reactie van Schick ging op dezelfde manier te werk bij het nagaan van de Dicktest en vergeleek deze beide reacties onderling, waarbij hij analoge uitkomsten verkreeg. Ook de percentsgewijze gevoeligheid was ongeveer gelijk; ook met betrekking tot den leeftijd zag hij, dat oudere meer negatieve reacties vertoonden dan jongere personen.

Zuigelingen vertoonden tot aan de 6^e levensmaand dezelfde reactie als hunne moeders. De antilichamen der moeders met negatieve Dick zijn dus blijkbaar door de placenta op het kind overgegaan en bij de zuigelingen tot ongeveer de 6^e tot 9^e maand aanwezig gebleven. Daarna verliezen zij deze stoffen en krijgen dan een positieve skintest.

Zingher vond verder, dat het bloedserum van een individu

met positieve Dick, geen extinctiephenomeen kon opwekken in een roodvonkexantheem. Bij roodvonklijders, de Dickreactie nagaande, vond hij, dat deze reactie gewoonlijk positief is gedurende de eerste twee dagen van roodvonk, minder positief wordt tegen het einde der eerste 7 dagen en negatief tegen het einde van 10—15 dagen, wanneer de antitoxische eigenschappen beginnen te verschijnen in het serum van den patient; dit alles kon worden aangetoond door het extinctiephenomeen en door de eigenschap van de patientensera om het toxine te neutraliseeren. Deze laatste methode vindt hij een fijnere bepaling dan door middel van de verbleekingsreactie, welke hij een ruwe methode noemt. Deze hangt van te veel factoren af, zooals het karakter van het exantheem en zijn bestaansduur vóór de seruminjectie, de accurateitheid van de intradermale injectie enz. 1). Hij vindt de verbleekingsreactie slechts waardevol om aan te toonen, of een verdacht exantheem roodvonk is of niet, vooral wanneer de reactie gedaan wordt in de eerste dagen der ziekte. Ook Schultz immers had aangetoond, dat een verbleekingsreactie niet meer is op te wekken in een exantheem, dat reeds 4 dagen bestaat.

Heller³⁴⁾ stelde vast bij 20 pasgeboren kinderen, dat deze steeds een negatieve Dick vertoonden onafhankelijk van de resultaten van het onderzoek der moeders, bij wie overigens de reactie slechts in 2 gevallen positief was. Ook Hainiss vond dezelfde resultaten bij 42 pasgeborenen. Zij zeggen, dat pasgeborenen immuun zijn tegen roodvonk en stelden dit vast met het extinctiephenomeen, hetgeen zij voor een streng specifieke reactie houden; verder vond

1) O. i. is dit laatste argument weinig steekhoudend, immers eenzelfde accuratesse dient in acht genomen te worden bij de Dicktest.

Heller evenals andere Hongaarsche onderzoekers B o k a y, V a s s e n H a i n i s s, dat de grootste kans voor roodvonkinfectie ligt tusschen het 2^e en het 5^e jaar.

Terwijl dus op den regel, door de Dicks betreffende hunne reactie aangegeven, reeds menige uitzondering bleek te bestaan, kwamen latere onderzoekers o. a. eenige Nederlanders deze uitzonderingen nog vermeerderen.

Bij roodvonklijders in de eerste dagen van exantheem (1—4 dagen) vond R a d e m a k e r ³⁵⁾ over 194 gevallen, 43 met een negatieve Dicktest en v a n D a m ²⁶⁾, het materiaal van H e r d e r s c h e e n a g a a n d e, vond op 1125 gevallen 155 negatief, d. i. 14 %.

Ook reconvalescenten bleken niet altijd negatief te zijn geworden, evenmin zij, die vroeger roodvonk hadden door-gemaakt. V a n D a m noemt 10.5 % uitzonderingen (van 1125 gevallen 124), die in den aanvang der ziekte positief, later zoo bleven. Eigenaardig ook, dat bij 10 van deze 124 later nog voor de tweede maal roodvonk optrad, geheel overeenkomend met onze tegenwoordige opvattingen: dat deze recidivisten onvoldoende antitoxine in het bloed zouden verkregen hebben.

Evenals bij de reactie van Schick werd ook bij de reactie van Dick tegelijkertijd een contrôleinspuiting met een verhit toxine verricht; immers wenscht men alleen de werking van het toxine op de huid na te gaan en niet den invloed van andere stoffen, die met het toxine tegelijkertijd worden ingespoten en de zoogenaamde pseudoreacties verwekken.

Het roodvonktoxine is, zooals wij reeds gezien hebben, goed tegen hitte bestand; de D i c k s meenden, dat koken van de toxine-oplossing gedurende 1 uur voldoende zou zijn het vergift te vernietigen. Nu echter weten wij, dat pas na 2 uur koken het zijn toxische eigenschappen verliest. Men kan een nog

zekerder toxine-vrije substantie verkrijgen door aan dit gekookte toxine-filtraat nog wat reconvalescentenserum toe te voegen. Het antitoxine, hierin aanwezig, bindt dan de mogelijk overgebleven toxineresten en daar wij menschen serum hiervoor gebruiken, behoeven wij geen plaatselijke serumreactie te vreezen. Bij kinderen onder de 6 jaar behoeft men geen controle-reactie te doen, daar deze nog weinig of niet gevoelig zijn voor vreemde proteïnen.

Wanneer spreekt men nu van een positieve reactie van Dick, wanneer men beide reacties, te weten met onverwarmd en met verwarmd toxine tegelijkertijd uitvoert?

Wanneer op de plaats, waar het onverwarmde toxine is ingespoten, een roode vlek verschijnt, terwijl de huid op de plaats, waar het verwarmde toxine is ingespoten, geen verandering optreedt, spreekt men van een *positieve* Dick.

Een *negatieve* reactie vertoont geen veranderingen op beide injectieplaatsen. Bovendien kunnen gecombineerde reacties optreden, d. w. z. dat op beide inspuitingsplaatsen roodheid ontstaat en wel *gecombineerd positief* indien de reactie op het onverhitte toxine sterker is dan op het verhitte, en *gecombineerd negatief* indien beide reacties even sterk zijn.

Hoe wijzelf de positieve reacties waardeerden, hebben wij reeds op een andere plaats aangegeven, evenals de beteekenis der reactie.

HOOFDSTUK V.

Actieve immuniseering.

De afwezigheid van immuniteit na verschillende streptococceninfecties, zelfs die met de strept. haem., is altijd een sterk argument geweest tegen het aannemen van dit organisme als de specifieke verwekker van roodvonk. Door het afscheiden en identificeeren van een toxine, dat door de roodvonkstreptoc. wordt geleverd, is ons begrip omtrent roodvonk en de immuniteit, die erop volgt, evenwel aanmerkelijk veranderd. Wij beschouwen nu de ziekte als een plaatselijke infectie van de slijmvliezen van den nasopharynx — zooals reeds vroeger hierboven is opgemerkt — in welke slijmvliezen door deze bacteriën een oplosbaar toxine wordt geproduceerd, dat, in het bloed opgenomen, den prikkel geeft tot antitoxinevorming. De overeenkomst met diphtherie is dus groot, maar verschilt er toch van; want alhoewel het toxine prikkelt tot vorming van een antitoxische immuniteit in bijna alle gevallen, heeft de strept. haem. veel meer neiging dan de diphtheriebacil om het lichaam binnen te dringen getuige de klier-, oor- en gewrichtsontstekingen waaruit de

streptococ is gekweekt. Dat immuniteit bij roodvonk meer antitoxisch dan anti-bacterieel is, blijkt ook uit het feit, dat patienten, die hersteld zijn van roodvonk, of direct of in volgende jaren toch besmet kunnen worden met de specifieke roodvonkverwekkers, maar dan niet meer de karakteristieke klinische symptomen van roodvonk vertoonen, namelijk: het exantheem en de huidschilfering maar slechts een angina. Dergelijke specifieke angina's zien wij ook wel optreden bij hen, die natuurlijk-immuun zijn tegen roodvonk, getuige een negatieve Dickreactie.

De eerste pogingen om met het toxinefiltraat van hunne streptococcenstammen een actieve onvatbaarheid te verkrijgen, werden wederom door de Dicks³⁶⁾ beproefd in 1924. Een 9-jarig meisje met een positieve Dicktest kreeg een intramusculaire injectie in den bovenarm van 1 cc.—1 % toxine-oplossing. Zij kreeg na eenige uren ter plaatse roodheid en zwelling zonder algemeene reactie. 4 dagen later gaven zij dit kind $10 \times$ zooveel en wel 0.1 cc. van een onverdund filtraat. Hierop volgde na eenige uren, braken, 4 uur later koorts en een licht roodvonkexantheem op romp en ledematen, dat bijna 2×24 uur bleef bestaan en in de 3e week na de enting ontstond een lichte huidschilfering aan de handen. Wanneer wij dus de reactie van Dick mede rekenen, werd aan dit kind toegediend $1 + 100 + 1000$ skintest-doses. Nu bleek 32 dagen later, dat de reactie van Dick negatief was geworden, bovendien bleek het bloedserum van dit meisje het vermogen te hebben verkregen van een exantheem bij een roodvonklijder plaatselijk te kunnen verbleeken.

Bij hun verdere proefnemingen vonden de Dicks³⁷⁾ dat na inspuiting met roodvonktoxine personen, die vooraf een

positieve reactie vertoonden, daarna negatief werden en wat nog meer zegt, aan besmettingsgevaar konden worden blootgesteld, zonder roodvonk te krijgen. Zij immuniseerden 52 personen met positieve Dickreactie, die daarna aan roodvonkbesmetting werden blootgesteld, evenals 63 negatief reagereende personen. Deze 115 personen werden geen van allen ziek.

Reeds vroeger hebben wij opgemerkt, bij de bespreking van de huidreactie, dat het roodvonktoxine geen necrose van de weefsels geeft, hetgeen bij diphtherietoxine wel optreedt. Bij diphtherie-immunisatie wordt dan ook niet het toxine als zoodanig gebruikt, doch neemt men, zooals bekend, het toxine-antitoxine mengsel of anatoxine ook wel toxoïde genoemd. Het roodvonktoxine echter kan onveranderd voor onvatbaarmaking worden gebruikt, maar bovendien staat het nog niet vast of roodvonktoxine wel in een atoxische doch wel immuniseerende vorm is om te zetten.

De Dicks toonden verder aan, dat hoe meer toxine werd toegediend, hoemeer entingen werden verricht, destemeer de betrokken personen onvatbaar werden en geven hiervoor den volgende staat:

Aantal ingespoten „skintest doses”	Reactie van Dick negatief in %	Reactie van Dick nog positief in %
van 100— 1000	0	100
1000— 2000	14,3	83,7
3000— 4000	41,9	58,1
5000— 6000	66,0	34,0
7000— 8000	59,6	40,4
9000—10000	72,7	27,3
10000—12500	21,8	8,2

Opmerkelijk is het verschijnsel, dat zij met 7000—8000 skintestdoses minder goede resultaten bereikten dan met 5000—6000 skintestdoses, doch de volgende betere resultaten in deze reeks bij stijgende toxinedoses doet aan dit verschijnsel niet veel waarde hechten. De Dicks zeggen, dat 3 opeenvolgende inspuitingen resp. van 500—1500 en een derde veel grootere gift de beste resultaten geven.

Andere onderzoekers, zooals Park, Schroder en Williams komen tot dezelfde uitkomsten, waarbij blijkt, dat men tot een zeer hoog percentage personen kan immuun maken, wanneer men slechts groote hoeveelheden toxine in stijgende doses blijft inspuiten.

Wat bij onze tegenwoordige inzichten geen verwondering meer kan wekken, blijkt, evenals voor diphtherie reeds bekend was, ook bij roodvonkimmunisatie te bestaan, n.l., dat zwak positief reageerende personen sneller werden geïmmuniseerd dan die met een sterke positieve reactie. Jongere kinderen zijn eveneens moeilijker onvatbaar te maken dan oudere. Deze laatsten hebben weer zooveel langer gelegenheid gehad het natuurlijk immunisatieproces door te maken.

Ook hier te lande zijn reeds immunisaties beproefd, evenals dat voor diphtherie al gedurende jaren wordt toegepast. Aldershoff, Munk, de Korte, Hulshoff Pol, Mevr. van Dorp, Doyer hebben op kleinere of grootere schaal toxineinjecties toegediend. Naarmate de standardisatie van het toxine meer nauwkeurig kan geschieden door de invoeringen van de geiten-test-dosis (Aldershoff) ziet men geen of weinig bezwaren ontstaan bij de inspuitingen.

Aldershoff geeft als geschikte hoeveelheden roodvonktoxine aan:

Voor kinderen beneden 6 jaar 200—300—600 geiteneenheden;

Voor kinderen van 6—12 jaar 300—450—900 geiteneenheden;

Voor oudere kinderen enz. 400—600—1200 geiteneenheden.

De inspuitingen worden wekelijks gegeven.

De geitendosis is ongeveer gelijk aan 5 menschen skintest-doses, zoodat om een vergelijking te kunnen maken met de Amerikaansche doseering, deze getallen met 5 moeten worden vermenigvuldigd. Hier ten lande ontvangen dus kinderen beneden de 6 jaar in het geheel $\pm$ 5500 menschen skintest-doses;

van 6—12 jaar in het geheel $\pm$ 8250 menschen skintest-doses;

boven 12 jaar in het geheel $\pm$ 11000 menschen skintest-doses.

Passieve immuniseering; roodvonkserum.

Wij zouden in onze verhandelingen over roodvonk niet geheel volledig zijn, wanneer wij niet een enkel woord wijdden aan het antitoxische serum, dat tegenwoordig met goede resultaten wordt toegepast, zoo zelfs, dat sommige onderzoekers de actieve immuniseering niet noodig achten, daar de passieve immuniseering — mits tijdig toegepast — zulke schoone resultaten geeft. Wij hebben op dit punt geen ervaring mede te deelen, daar wij ons met dezen tak van onderzoek niet hebben beziggehouden.

Zooals reeds in onze verhandeling, betreffende de specificiteit van het roodvonktoxine werd opgemerkt, bereidden Dochez en Sherman⁶⁾ een paardenserum, waarmede therapeutische successen werden bereikt. Ook de Dicks¹⁹⁾

verkregen een werkzaam serum van een paard, dat met toxinefiltraat was ingespoten. Reeds in 1924 werd in het Rijks-serologisch Instituut een dergelijke methode gevolgd om een antitoxisch paardenserum te verkrijgen, waarmede o.a. in de kliniek van Prof. Gorter te Leiden bij ernstig roodvonk, onderhuids ingespoten, een sterke daling der temperatuur bereikt werd; later zagen de Korte en Munk 38), mits vroegtijdig toegediend, eveneens goede resultaten met het serum van het R. S. I. Wat betreft de complicaties zagen zij evenals Park geen resultaten.

Ook Heller 34) bereikte met het serum van Dick, Dochez en Park en Davis verrassende successen.

Kraus 18) en Zikowsky 42) zagen zoowel bij voorbehoedende als therapeutische toepassing van het serum van Moser schitterende gevolgen.

Een bezwaar van seruminjectie is de groote kans op serumziekte en de sterke reactie, die op de plaats van injectie dikwijls optreedt.

Mc. Clean 39) gebruikt het antitoxisch roodvonkserum als prophylacticum bij kinderen, wanneer op een der zalen in het ziekenhuis zich een roodvonkgeval voordoet. Hij tracht daardoor de quarantaine van ± 12 dagen te kunnen ontgaan, waardoor minder stagnatie optreedt in het bedrijf en de gewone gang van opname en ontslag der patienten doorgaat. Hierbij gaat hij als volgt te werk: Wanneer zich een geval van roodvonk voordoet, een gebeurtenis, die ieder medicus aan een ziekenhuis verbonden, nu en dan meemaakt, wordt de lijder onmiddellijk naar de barakken gezonden, terwijl de overige zaal-patienten worden getest. Den Dick-positieven nu worden den volgenden dag intramusculair 5 cc. antitoxisch roodvonkserum toegediend en zij worden den volgenden dag op-

nieuw getest; wanneer nu nog eenigen een positieve of een twijfelachtig positieve reactie geven, worden zij wederom met een nieuwe dosis serum behandeld. 25 zalen, ieder van 20—30 patienten werden aldus door hem behandeld en slechts op één dezer zalen kwam een tweede geval van roodvonk voor bij die patienten, die aan roodvonkinfectie hadden blootgestaan. En ook dit ééne geval schrijft hij nog toe aan een onvoldoende serumtoediening in den tijd, dat de ijking van het serum nog zeer onvoldoende was. Later kregen nog 2 verpleegsters roodvonk, die echter geen seruminjecties hadden gehad. Daar verpleegsters steeds blootstaan aan roodvonkinfectie, lijkt het hem beter deze niet passief, tijdelijk immuun te maken, maar liever actief te immuniseeren. Geen der passief geïmmuniseerde kinderen kreeg echter roodvonk, ook al waren zij met deze 2 verpleegsters in contact geweest. Hij zag slechts weinig serumreacties en schrijft dit toe aan het feit, dat kinderen veel minder gevoelig zijn voor vreemde eiwitten dan volwassenen.

Wadsworth, Kirkbride en Wheeler⁴⁰⁾ geven een methode aan tot standaardiseering van het antitoxisch serum. Zij gebruiken ook hiervoor geiten, zooals reeds werd gezegd bij de toxineproeven. Zij ondervonden nu echter groote moeilijkheden, doordat ook bij deze dieren meerdere of mindere gevoeligheid bestond voor het paardenserum; toch bleken er steeds voldoende bruikbare proefgeiten verkrijgbaar te zijn. Zij namen nu echter, in tegenstelling met vroeger, oudere witte geiten van 2—4 jaar. Deze hebben het voordeel beter te reageeren en men kan meer reacties tegelijkertijd doen, wegens de meerdere beschikbare huidoppervlakte. Zij geven verder den raad deze proefdieren niet te houden in de buurt van de paardenstallen, daar het niet onmogelijk is, dat contact tus-

schen deze dieren een overgevoeligheid van paardenproteïnen bij de geiten geeft.

Men vergeleek dan de huidreacties, die ontstonden na injectie van de te ijken sera met die van een standaardserum, dat 200 eenheden per cc. bevatte, terwijl 1 antitoxineeenheid 100 skintestdoses voor den mensch neutraliseert. Bovendien werden tegelijkertijd contrôle-injecties gedaan met mengsels van het standaardserum en standaard-toxine en injecties met verwarmd en onverwarmd standaard-toxine en met niet-geënte bouillon en met gewoon paardenserum.

V a n D a m 26), die het gebruik van serum sterk aanbeveelt in ernstige gevallen van roodvonk, trachtte ook tot een doseering van het antitoxine in verschillende roodvonksera te geraken, doch stuitte daarbij op groote bezwaren. Hij nam zijn proeven bij kinderen. Gelijksortige proeven heeft hij ook uitgevoerd voor toxinebepalingen. Hierbij bevestigde hij de meening van Prof. Aldershoff, dat van een „skindosis" van een toxine eigenlijk geen sprake kan zijn en dat deze methode slechts grove vergelijkingen mogelijk maakt. Hij komt dan ook tot het besluit, dat de methode met geiten gemakkelijker is en zeker geen slechter uitkomsten geeft.

Zeer zeker is juist, wat hij hierbij opmerkt, dat door de inspuiting van kleine hoeveelheden toxine ook bij deze dieren een zekeren graad van immuniteit bereikt wordt.

HOOFDSTUK VI.

Eigen onderzoek.

Reactie van Dick en Schick en Immunisatie met Diro.

Door ons werden bij 568 personen van verschillende leeftijd en beider geslacht de reactie van Dick verricht. Hierbij verkregen wij een positieven uitslag van 41.49 %. Dit percentage, dat sterk overeenkomt met dat van Amerikaanse onderzoekers, werd op de volgende wijze verkregen.

Bij 119 personen in Bergen op Zoom kregen wij 59 met een positieven uitslag = 49.58 %; bij 449 schoolkinderen uit Oosterhout, voornamelijk uit de minder goed gesitueerde bevolking 175 = 38.97 % positieve Dickreacties. Wij zien dus hier een buitengewoon verschil in vatbaarheid tusschen een aantal personen uit twee verschillende gemeenten $\pm$ 46 K.M. van elkander gelegen. Toch behoorden ook velen der 119 personen uit Bergen op Zoom tot dezelfde bevolgingsklasse en leeftijd, als die in Oosterhout. Dit verschil kan zeker niet het gevolg zijn van de wijze van uitvoering der

reactie, immers te Bergen op Zoom verrichtten wij bij de meesten tegelijkertijd een contrôlereactie, in Oosterhout echter niet om redenen, boven omschreven. In Oosterhout zou dus nog de mogelijkheid hebben bestaan van een verhooging van de positieve uitkomst door eventueele bijtelling van eenige pseudo-reacties. Evenmin kan het verschil gelegen zijn in een eventueel ouder toxine, dat wij voor Oosterhout als teststof gebruikt hebben; integendeel, daar wij in Oosterhout steeds en masse entten, was de stof, daarbij gebruikt, steeds verscher dan in Bergen op Zoom, alwaar wij de reactie meer over verschillende dagen verspreid uitvoerden.

Deze percentages zijn zuiverder te beoordeelen, wanneer wij een leeftijdssplitsing maken en slechts van de geënte personen uit Bergen op Zoom die kinderen nemen, welke in ouderdom overeenkomen met die uit Oosterhout. Van de 119 Bergsche menschen waren er 28 ouder dan 13 jaar, de overigen waren van $\frac{1}{4}$ tot en met 12 jaar. Daar wij echter in Oosterhout slechts entingen verrichtten op kinderen ouder dan 4 jaar, moeten wij ook in Bergen op Zoom uitsluitend deze beschouwen en de kinderen jonger dan 4 jaar, uitschakelen. Dit waren er 18, zoodat voor vergelijking slechts in aanmerking komen 73 kinderen uit Bergen op Zoom, waarvan er 36 positief reageerden voor de reactie van Dick of 49.31 %. Zeer zeker leent zich het kleine getal Bergen op Zoomsche kinderen minder tot een vergelijking met het grootere getal uit Oosterhout, doch het verschil 38.97 % en 49.31 % is toch zeer sprekend, waarbij duidelijk een grootere vatbaarheid van de Bergenopzoomsche bevolking voor roodvonk aan den dag treedt. Epidemiologisch ware het dus belangwekkend na te gaan, of in de laatste

6 jaar ook ter plaatse een grootere morbiditeit dezer ziekte heeft bestaan, waarom wij het Staatstoezicht op de Volksgezondheid verzochten, ons te willen melden, of hare bevindingen in overeenstemming zijn te brengen met de door ons hierboven genoemde veronderstelling, afgeleid uit de positieve Dickreacties.

Voorgekomen roodvonkgevallen in de gemeenten Bergen op Zoom en Oosterhout gedurende de jaren 1921 t/m 1926.

BERGEN OP ZOOM,						OOSTERHOUT.				
	I	II	III	IV	Totaal	I	II	III	IV	Totaal
1921	—	—	4	—	4	—	—	—	—	0
1922	1	—	3	4	8	—	—	—	—	0
1923	—	1	1	1	3	—	—	—	—	0
1924	1	5	12	6	24	—	—	—	—	0
1925	2	2	3	3	10	—	—	7	42	49
1926	1	3	13	24	41	16	7	3	—	26
Totaal	5	11	36	38	90	16	7	10	42	75
1927	14	17	(over 9 weken)			5	2	(over 9 weken)		

Bevolking op 1 Januari 1925 20.180
44.6 ‰

14.512
51.7 ‰

Terwijl dus in Bergen op Zoom in 6 jaar tijds 90 gevallen werden aangegeven met een morbiditeit van 44.6 ‰ zien wij in Oosterhout 75 gevallen optreden = 51.7 ‰, uitsluitend in de jaren 1925—'26. Juist in die jaren dus heeft het volkje, dat door ons onderzocht werd, een groote kans geloopt langs

natuurlijken weg onvatbaar te worden, waardoor het verschil in den uitslag der Dick-reactie goed verklaarbaar is.

Dat de Bergenopzoomsche bevolking in de natuurlijke onvatbaarwording nog niet zoover is gevorderd, blijkt ook uit het feit, dat zich in 1927 daar nog ettelijke gevallen voordeden, terwijl Oosterhout met zijn weinige gevallen in 1927 zijn betrekkelijke immuniteit reeds aardig demonstreert.

Bij vergelijking der positieve Dicks tusschen Bergen op Zoom en Oosterhout moet hier nadrukkelijk worden opgemerkt, dat wij hierbij slechts de werkelijk uitgesproken positieve reacties hebben vergeleken, zooals die door de Amerikanen, als ook door Hollandsche onderzoekers als de Korte, Rademaker³⁵⁾ e.a. worden gewaardeerd. Twijfelachtige of zoogenaamde $\pm$ reacties werden bij deze vergelijking voor beide plaatsen buiten beschouwing gelaten.

TABEL I
RESULTAAT DICK-REACTIE BERGEN OP ZOOM

Leeftijd	Onderzocht	Positief	Negatief
13 jaar en ouder .	28	7	21
4 t/m 12 jaar . . .	73	36	37
0 t/m 3 jaar	18	15	3
Totaal	119	58	61

Hoe klein deze cijfers ook zijn, wat betreft het aantal onderzochte personen, men ziet toch weer duidelijk, hetgeen trouwens door andere onderzoekers reeds meermalen is opgemerkt, dat de vatbaarheid voor roodvonk afneemt met den

leeftijd, zoodat wij de grootste vatbaarheid vinden bij kinderen van 0—3 jaar. Onder de 3 negatieve reacties van de 18 onderzochte kinderen behoorden de beide kinderen, jonger dan 6 maanden; ook dit pleit wederom voor de onvatbaarheid van kinderen onder het half jaar, een feit, dat door vele onderzoekers, zooals reeds vermeld, is waargenomen.

Onder de 119 personen waren 8 personen, die roodvonk hadden gehad, hetzij voor langeren of korteren tijd. Deze reageerden allen negatief. Een roodvonkreconvalescent werd onderzocht op den 20^{en} dag der reconvalescentie en reageerde negatief en de Dicktest bij een jongeling van 17 jaar op den 1^{en} dag van een uitgesproken roodvonkexantheem viel ook negatief uit, hetgeen wij vroeger reeds mededeelden.

Bij onze immuniseering te Oosterhout echter leek het ons meer practisch de methode van D o y e r ⁴¹⁾ te volgen, zooals hij die beschrijft voor de Reactie van Schick, waarbij de negatieve reacties worden beschouwd als maatstaf gevend, terwijl dan als negatief werden geboekt die reacties, waarbij op de plek der inspuiting niets te zien was.

Een moeilijkheid bij de waardeering der reactie vormen nog die inspuitingen, waarbij een bloedvaatje wordt getroffen en dus een kleine hoeveelheid bloed in het huidweefsel wordt uitgestort. Door een kleine kunstgreep zijn deze verkleuringen later gemakkelijk te onderscheiden van twijfelachtig positieve reacties. Men behoeft dan slechts de betrokken plek een weinig te spannen; is de verkleuring het gevolg van capillaire verwijding dan verbleekt die plaats; is echter de verkleuring een gevolg van bloed-extravasaat dan blijft de roodheid bestaan, zoodat deze roodheid niet kan gelden voor de waardeering der huidreacties.

Hieronder volgt een staat, welke aangeeft het aantal voor roodvonk onderzochte kinderen te Oosterhout vóór de immunisatie, terwijl wij hierbij de reacties volgens Schick vermelden, die tegelijkertijd werden uitgevoerd.

TABEL II

Schoolkinderen Oosterhout 1^o Test.

DICK-REACTIE.

SCHICK-REACTIE.

Onderzocht	Negatief	Positief	Twijfel- achtig	Negatief	Positief	Twijfel- achtig
Jongens 221	95	97	29	117	92	12
Meisjes 228	114	78	36	141	75	12
Totaal 449	209	175	65	258	167	24

Buitengewoon in het oog springend is het groote aantal negatieve uitslagen, zoowel voor de Reactie volgens Schick als die volgens Dick. Wij kunnen hiervoor geen andere verklaring vinden, dan deze, — welke ook door Doyer voor Uitgeest wordt aangenomen — dat in Oosterhout de laatste jaren steeds veelvuldig roodvonk en diphtherie voorkwam, zoodat aldaar een natuurlijke immunisatie zich gaandeweg voltrekt.

Terwijl wij juist Oosterhout hebben uitgekozen om een begin te maken met een nieuwe wijze van immuniseering, daar juist dit plaatsje berucht is om zijn veelvuldige diphtherie-gevallen, hebben wij bovendien aldaar nog die scholen uitgekozen, die slechts bezocht werden door kinderen, welke voornamelijk woonachtig zijn in dat gedeelte van Oosterhout, waar tot nu toe steeds de meeste ziekte geval-

len van deze beide infecties voorkwamen. Het behoeft ons dus niet te verwonderen, dat juist deze kinderen de meeste kansen hebben gehad om op een of andere wijze steeds met roodvonk en vooral diphtherie in contact te zijn geweest. Bovendien werd de reactie slechts verricht bij oudere kinderen. Jongeren dan 4 jaar waren op die scholen niet aanwezig, een 2^{de} factor dus, waarom het negatieve cijfer een kans tot stijging had.

Opmerkelijk is ook het feit, dat zoowel voor de jongens als de meisjes het aantal negatieve Schick reacties aanmerkelijk grooter is dan het aantal negatieve Dick reacties.

TABEL III

Negatieve Dick- en Schick-reactie in % uitgedrukt.

1^o ONDERZOEK OOSTERHOUT.

Onderzocht	Dick negatief in %	Schick negatief in %
221 jongens	42.98 %	52.94 %
228 meisjes	50.— %	63.80 %

In tegenstelling met D o y e r vonden wij bij de meisjes meer negatieve reacties dan bij de jongens. De uitspraak: dat de immunisatie voor diphtherie langs natuurlijke weg bij jongens gemakkelijker tot stand komt dan bij meisjes, kunnen wij dus niet bevestigen; echter gaan zijn onderzoekingen over een veel grooter aantal kinderen.

Wij hebben geen verklaring voor deze tegengestelde uitkomst kunnen vinden, maar zooals later zal blijken, pleiten de met de onvatbaarmaking tegen diphtherie verkregen

resultaten evenzeer er voor, dat meisjes ook langs kunstmatigen weg gemakkelijker zijn te immuniseeren dan jongens.

Aantal voorgekomen gevallen van Diphtherie te Oosterhout,
gedurende de jaren 1921 t/m 1926.

	I	II	III	IV	Totaal
1921	1	—	2	1	4
1922	1	1	2	—	4
1923	1	1	1	4	7
1924	2	2	4	1	9
1925	5	7	2	3	17
1926	10	7	9	11	37
Totaal . . .	20	18	20	20	78
1927	23	17	(8 weken)		

Wij zien in Oosterhout de diphtherie het karakter aannemen van een epidemie; reeds in 1925 vermeerderden de aangiften, in 1926 bereikten zij reeds het getal 37 en in 21 weken van 1927 hebben wij reeds 40 diphtheriegevallen te boeken, terwijl ons door de plaatselijke collega's is medegedeeld, dat zich nog ook in deze uithoek der gemeente Oosterhout steeds nieuwe diphtheriegevallen voordoen. Hoe dit te rijmen met ons groot aantal negatieve Schicks, dat wij bereikten op de „Zandheuvelscholen"? Wanneer de kinderen dezer scholen een goed beeld gaven van de immuniteit tegen diphtherie van de Oosterhoutsche jeugd, zouden nu

toch minder diphtheriegevallen moeten optreden! Vermoedelijk moet worden aangenomen, dat onder de vele natuurlijk geïmmuniseerden een aantal bacillendragers aanwezig zijn, die van de nog niet natuurlijk immunen, de infectiekans aanmerkelijk verhoogen. Dat dit mogelijk is blijkt o. a. uit het feit: dat de Zandheuvelscholen in 1926 nog de meeste ziektegevallen leverden en dat deze buurt voor de gemeente reeds langen tijd als de haard der besmetting werd beschouwd.

Immunisatie.

Bij de reacties was verder komen vast te staan, dat 61 jongens en 47 meisjes een positieve of twijfelachtige reactie hadden, zoowel voor de Dick als voor de Schick test. De overige kinderen waren slechts voor een van beide reacties positief of twijfelachtig positief.

Nadat de eerste contrôleproeven waren verricht, werd direct tot immunisatie overgegaan. 169 jongens en 156 meisjes werden op 13 Mei voor het eerst ingespoten met $\frac{1}{2}$ cc. Diro I of II, naargelang den leeftijd. De insputingen werden verricht subcutaan in den bovenarm.

Eenigszins eigenaardig deed het aan te moeten vernemen, dat de allereerste jongen, die werd ingespoten, des namiddags 13 Mei ongesteld werd en denzelfden avond nog naar de diphtheriebarak werd verwezen. Deze jongen had een negatieve Dick en een positieve Schickreactie vertoond. Dergelijke waarnemingen zijn ook reeds in de literatuur vermeld.

Bovendien was één jongen reeds afwezig op 13 Mei, daar hij diphtherie had gekregen; ook deze vertoonde een positieve Schickreactie en verder zagen wij 2 meisjes na de eerste insputing niet meer terug, daar ook zij diphtherie hadden ge-

kregen. Ook deze twee waren Schick positief, waarvan een met een zeer sterke area van ± 5 c.M. *Wij leggen er den nadruk op, dat geen kind met een negatieve Schick diphtherie heeft gekregen.*

Bij 152 jongens en 129 meisjes waren wij in staat de geheele immunisatie te volvoeren, die achtereenvolgens plaats had op 13, 19 en 30 Mei. Bij 7 jongens en 7 meisjes konden wij slechts de eerste injectie geven en bij 10 jongens en 20 meisjes twee injecties. De reacties, die na deze inspuitingen optraden, verliepen zeer mild en werden o. a. na de eerste injectie door collega Hulshoff Pol mede gecontrôleerd; slechts weinig kinderen vertoonden een infiltraat of roodheid en bij één 12-jarig meisje, dat absent was en dat wij thuis bezochten, daar zij ziek te bed lag, was niet met zekerheid te zeggen, dat dit het gevolg was geweest van de eerste inenting. Wel had dit kind een min of meer gezwollen arm vertoont ± 24 uur na de injectie.

Ook wij kregen den indruk, dat de alleszins geringe bezwaren nog het minst voorkwamen bij jonge kinderen.

Nadat op 30 Mei de derde en laatste inspuiting met Diro was gegeven, werd juist 6 weken later de contrôle-reactie verricht, waarbij Prof. Aldershoff tegenwoordig was. Wederom werden geen huidreacties gedaan met verwarmd toxine, uit humanitaire overwegingen; dit achterwege laten geeft echter aanleiding tot moeilijkheden. Op het standpunt staande, den kinderen zooveel mogelijk noodeloos geprik te sparen, moet toch als gebiedende eisch een uitzondering gemaakt worden voor de contrôle-reactie van Dick. Bij het eerste onderzoek op vatbaarheid, dus vóór men tot actieve onvatbaarmaking voor roodvonk overgaat, kan de inspuiting met

verwarmd toxine worden nagelaten, want 1^o. jonge kinderen zijn weinig gevoelig voor vreemde proteïnen en 2^o. de weinige positieve pseudo-reacties die men, aldus te werk gaande, voor echte reacties houdt, hebben geen anderen invloed, dan dat men eenige kinderen ent, die niet meer voor de onvatbaarmaking in aanmerking komen, omdat zij reeds onvatbaar zijn. Maar door de eerste huidreactie en de opeenvolgende inspuitingen van het roodvonktoxine worden allen, ook de jongere kinderen eenigermate gesensibiliseerd voor vreemde proteïnen, zoodat bij de contrôle-reactie na roodvonk-immunisatie het absoluut noodzakelijk is, dat tevens de reactie wordt gedaan met verwarmd toxine. Immers deed zich bij ons het merkwaardige feit voor, dat 20 kinderen, die bij het vóór-onderzoek een negatieve Dick hadden, bij de contrôleproef, positief reageerden. *Twee dagen later hebben wij bij deze 20 kinderen een contrôle-reactie met verwarmd toxine verricht en nu zagen wij, dat al deze 20 kinderen een duidelijke pseudoreactie vertoonden.* Uit deze waarneming valt tevens duidelijk af te leiden, dat onze resultaten bij de contrôle-reactie verkregen, niet geheel juist zijn en dat voor een deel, positieve reacties zijn geboekt, die later negatief zouden zijn gebleken, zoo wij tevens met verwarmd toxine op vatbaarheid hadden onderzocht.

Voor een gedeelte mogen wij dus ook hieraan de minder bevredigende uitkomsten toeschrijven, die wij ten opzichte van de onvatbaarmaking voor roodvonk bereikten.

Maar bovendien moet worden opgemerkt, dat zoowel bij de beoordeeling der vatbaarheid als van de met de enting verkregen resultaten een bijzonder strengen maatstaf is aangelegd; als voorbeeld daarvan kunnen dienen de onderstaande gevallen.

		Vóór Reactie Dick Schick		Immu- ni- satie	Na reactie Dick Schick		Beoordeeling
R P.	160	—	?	I, II, III	—	—?	verminderd voor Schick
B. B.	197	+	?	I, II, III	+?	?	geen resultaat
J. v. d. H.	250	+	++	I, II, III	+	+?	verminderd voor Schick
M. V.	268	+++	+++	I, II, III	+?	+?	verminderd voor beiden
K. v. W.	299	—	?	I, II, III	—	—?	verminderd voor Schick
J. v. W.	357	—	++	I, II, III	—	—?	verminderd voor Schick

enz. Het spreekt van zelf: dat wij zonder aan de juistheid iets te kort te doen, wij de Nos. 160, 299 en 357 tot de geslaagden hadden kunnen rekenen. Wij noemen hier slechts eenige gevallen om een beeld te geven van de beoordeeling der resultaten.

Hieronder wordt in tabel IV aangegeven, de resultaten, die wij met *Diro* verkregen, betreffende de onvatbaarmaking voor

TABEL IV

Jongens met oorspronkelijk positieve
Dick-reactie.

Meisjes met oorspronkelijk positieve
Dick-reactie.

Leeftijd	Aan- tal	NA IMMUNISATIE			Leeftijd	Aan- tal	NA IMMUNISATIE		
		negat. gewor- den	vermind. in reac. sterkte	pos. geble- ven			negat. gewor- den	vermind. in reac. sterkte	pos. geble- ven
10—12 j.	22	7	7	8	10—12 j.	16	10	1	5
8—10 j.	24	7	10	7	8—10 j.	20	13	2	5
7— 8 j.	28	8	10	10	7— 8 j.	20	6	4	10
6— 7 j.	30	9	9	12	6— 7 j.	20	4	7	9
5— 6 j.	14	1	2	11	5— 6 j.	20	4	2	14
Totaal .	118	32	38	48	Totaal .	96	37	16	43

roodvonk, nagegaan met de controle-reactie van Dick. Hierbij hebben wij alleen die kinderen in de tabel opgenomen, welke allen, zoowel vóór als na onderzocht zijn met de huidreactie, terwijl wij hier niet in aanmerking namen, hoeveel Diro-injecties ieder kind had gekregen.

In percenten uitgedrukt bleken van de:

118 jongens	32 negatief geworden	= 27.11 %	} 59.31 %
	38 zwakker pos. geworden	= 32.20 %	
	48 positief gebleven	= 40.69 %	

Dus 59.31 % van het aantal geïmmuniseerde jongens onderging een meerderen of minderen gunstigen invloed van de gemengde entstof, wat betreft de onvatbaarheid voor roodvonk, nagegaan met de huidreactie van Dick.

Voor de meisjes was het eindresultaat in percenten uitgedrukt aldus:

96 meisjes	37 negatief geworden	= 38.54 %	} 55.20 %
	16 zwakker pos. geworden	= 16.66 %	
	43 positief gebleven	= 44.80 %	

zoodat slechts 55.20 % der meisjes een meerderen of minderen gunstigen invloed van Diro ondergingen.

Tabel IV hebben wij tevens ingedeeld naar den leeftijd der kinderen, waarbij duidelijk blijkt, dat de minst goede resultaten werden bereikt in de bewaarscholen bij de kinderen van ± 5 jaar.

Verder moet in het oog worden gehouden, dat van de 48 jongens, die eenzelfde huidreactie vertoonden na immunisatie als daarvóór, 4 slechts 2 injecties hebben gehad.

Van de 38 jongens, die in reactiesterkte verminderden, hadden ook 4 jongens slechts 2 injecties gehad. Het lijdt

geen twijfel, of deze laatste 4 jongens zouden bij een derde injectie tot de negatief reageerenden hebben behoord.

Van de 43 meisjes, die positief reageerend waren gebleven, hadden 5 slechts 2 injecties gehad. Een meisje was in reactie verminderd, welk kind ook slechts 2 inspuitingen had verkregen. Daarentegen waren ook 2 meisjes negatief geworden, die slechts 2 injecties hadden gehad.

Wanneer wij dit alles bij de berekening onzer eindresultaten in aanmerking hadden genomen dan zouden onze uitkomsten nog een aanmerkelijk beter percentage aanwijzen.

De resultaten bij de meisjes verkregen, 38.54 % negatief geworden, komen sterk overeen met de uitkomsten van G u g e l o t 43), die bij een vaccinatie met het tegenwoordig veel gebruikte roodvonktoxine, door het Rijksserologisch Instituut bereid, bij 18 personen 7 negatief wist te verkrijgen = 38.88 %.

De resultaten van Doyer en anderen verkregen bij een immunisatie alleen met roodvonktoxine te Velsen en Nieuwer-Amstel zijn iets gunstiger. De juiste getallen staan ons echter niet ten dienste.

Toch blijkt duidelijk uit deze proefnemingen, dat het immuniseerend vermogen van de gemengde entstof door de menging van de twee verschillende toxines (roodvonktoxine en T.A.U.) betreffende de onvatbaarmaking voor roodvonk niet veel mindere resultaten oplevert dan de immunisatie met roodvonktoxine alleen, al schijnt het, dat de gemengde entstof iets van zijn immuniseerend vermogen, wat betreft roodvonk, heeft ingeboet.

Wij willen nu onze resultaten mededeelen, die wij met de gemengde entstof verkregen, betreffende de onvatbaarmaking voor Diphtherie en daarna onze eindbeschouwingen houden.

Tabel V geeft in absolute cijfers weer, hetgeen bereikt werd met de immunisatiepoging met Diro, ten opzichte van de onvatbaarmaking tegen diphtherie en gecontroleerd door de reactie van Schick.

TABEL V

Jongens met oorspronkelijk positieve Schick-reactie.

Meisjes met oorspronkelijk positieve Schick-reactie.

Leeftijd	Aantal	NA IMMUNISATIE			Leeftijd	Aantal	NA IMMUNISATIE		
		negat. geworden	vermind. in reac. sterkte	pos. gebleven			negat. geworden	vermind. in reac. sterkte	pos. gebleven
10—12 j.	13	7	2	4	10—12 j.	4	2	1	1
8—10 j.	23	10	5	8	8—10 j.	9	6	0	3
7— 8 j.	23	4	13	6	7— 8 j.	13	7	5	1
6— 7 j.	29	11	3	15	6— 7 j.	28	19	8	1
5— 6 j.	12	6	3	3	5— 6 j.	22	13	5	4
Totaal .	100	38	26	36	Totaal .	76	47	19	10

In procenten uitgedrukt verkregen wij dus bij 100 jongens, die een positieve vóór-reactie hadden volgens Schick:

38 jongens, die negatief werden = 38 %
 26, die minder positief werden = 26 %
 36, die positief bleven = 36 %

De meisjes gaven echter veel meer bevredigende resultaten te zien. Van de 76 meisjes, die een positieve vóór-reactie hadden volgens Shick, werden:

47 meisjes negatief = 61.84 %
 19 minder positief = 25 %
 en 10 bleven positief reageeren = 13.16 %

Dat bij de meisjes in zooveel grooter aantal onvatbaarheid

optrad dan bij de jongens, is wel buitengewoon merkwaardig en geeft aanleiding tot een nadere beschouwing van dit eigenaardig verschijnsel.

Dezelfde gemengde entstof werd steeds op denzelfden dag ingespoten, zoowel bij de jongens als bij de meisjes, terwijl ook de controle-na-reactie evenals de aflezing hiervan op dezelfde tijdstippen geschiedde; alleen de vóór-reactie van Schick is niet op denzelfden dag verricht, doch deze reactie werd met een even versche teststof uitgevoerd. Het is niet aannemelijk, dat hierin een verschil in uitkomst is gelegen.

Wij wezen er reeds op bij de bespreking der resultaten van de vóór-reactie van Schick, dat de meisjes een veel grootere negatieve uitkomst vertoonden dan de jongens. 63.80 % Schick negatief tegenover 52.94 % en schreven deze resultaten toe aan een gemakkelijker immuun worden tegen diphtherie langs natuurlijke weg door de meisjes. Hier zien wij dus, dat ook langs kunstmatigen weg de onvatbaarheid voor meisjes eerder is bereikt dan voor jongens.

Reeds eerder hebben wij de veronderstelling geuit, dat onder de natuurlijk geïmmuniseerden nog bacillendragers zouden voorkomen, die de infectiekans voor de anderen aanmerkelijk verhoogden.

Bij een onderzoek, dat wij met de welwillende medewerking van het Staatstoezicht op de Volksgezondheid en de daadwerkelijke hulp van het Centraal Laboratorium op onze kinderen hebben kunnen instellen, bleken na de immunisatie nog 9 kinderen bacillendragers te zijn, van welke 8 de vóór-Schick-reactie hadden ondergaan. Van deze 8 kinderen waren 3 positief, waarvan één sterk, de andere 5 hadden een negatieve Schick reactie; d. i. 62.5 %, al zijn de getallen wat klein om in percenten uit te drukken.

Hieruit blijkt dus, dat bij de bacillendragende kinderen te Oosterhout geen verschil in de reactie van Schick met die bij de overige kinderen aldaar werd gevonden. Wel is waar is echter het percentage der negatief reageerende kinderen te Oosterhout, jongens 52.94 %, meisjes 63.80 % (zie tabel III) aanmerkelijk boven het gemiddelde der normale bevolking. Aldershoff 44) vond 36 %, Ten Bokkel Huinink 45) 27.9 % etc.

De resultaten echter, die wij met Diro verkregen ten opzichte van immunisatie tegen Diphtherie, zijn echter niet alleszins bevredigend, juist omdat tegenwoordig met de enkelvoudige entstof (T. A. U.) zulke goede uitkomsten worden verkregen.

Doyer 41) e.a. bereikten resultaten tot 85 % en hoger.

Terwijl dus ten opzichte van roodvonkimmunisatie de uitkomsten niet al te zeer verschillen in vergelijking tot de resultaten met de enkelvoudige roodvonktoxine verkregen, zien wij hier een opvallend minder succesvol eindresultaat tegenover de uitkomsten met T. A. U.

Het immuniseerend vermogen van de gemengde entstof heeft dus blijkbaar ingeboet met betrekking tot de onvatbaarmakende werking tegen diphtherie. De resultaten zijn echter niet zóó ontmoedigend, dat men hierom de proefnemingen met een gemengde entstof zou moeten ter zijde leggen; integendeel blijkt uit het hierboven vermelde, dat ook met een gemengde entstof resultaten zijn te bereiken. Er moet gezocht worden naar een middel om de onderlinge ongunstige beïnvloeding der beide entstoffen op te heffen of tot een minimum te beperken.

Of hierbij de waterstofionenconcentratie een belangrijke rol speelt, zal wel het eerst onder het oog moeten worden

gezien. Beide toxines immers hebben een zeer verschillend P_H . Het is bekend, dat de antigeeneigenschappen van T. A. aanmerkelijk verminderen, zoodra de waterstofionenconcentratie van het mengsel een te hooge of te lage waarde verkrijgt. Voor T. A. U. van het R. S. Instituut is de meest geschikte $P_H = 7.5$. Voor roodvonktoxine is de P_H aanmerkelijk lager: namelijk 6.5 dus zuur; hier is dus reeds misschien een aannemelijke verklaring te vinden voor onze minder goede uitkomsten ten opzichte van de onvatbaar makende werking tegen diphtherie met het mengsel Diro. Of deze bezwaren zijn op te heffen, is een vraag, die naar wij weten, reeds bij het Rijks Serologisch Instituut in studie is.

Bij de vóór-reactie van Dick en Schick bleken 61 jongens en 47 meisjes voor beide reacties meer of minder positief te zijn. Wij willen hier de resultaten vermelden, die wij ten opzichte van deze kinderen bereikten. 59 jongens kwamen ter controle, evenals 41 meisjes.

Tabel VI geeft het resultaat. Hierbij dient te worden opgemerkt, dat zij, die in de vorige tabellen als verminderd positief zijn aangemerkt, hier als positief gebleven staan geboekt, de beoordeeling was dus nog strenger.

TABEL VI

Kinderen vóór-reactie Dick en Schick pos.	Dick én Schick bij na-reactie pos. gebleven	Dick én Schick bij na-reactie neg. geworden	Dick pos. Schick neg.	Dick neg. Schick pos.
Jongens 59	27	6	17	9
Meisjes 41	10	5	22	4
Totaal 100	37	11	39	13

Juist voor die kinderen, voor wie deze gemengde entstof de meeste waarde had, bereikten wij dus slechts in 11 % een volkomen gunstig resultaat. Het spreekt van zelf, dat dit percentage nooit zal kunnen worden opgevoerd tot dezelfde hoogte als dat van de kinderen, die voor één van de beide ziekten afzonderlijk onvatbaar te maken zijn. De kansen om hetzij na roodvonk- hetzij na diphtherieënting nog vatbaar te blijven, hoopen zich in deze groep op. Toch zal zeer zeker bij een verbetering der entstof, waardoor de wederkeerig schadelijke invloed zal zijn opgeheven, ook dit percentage aanmerkelijk kunnen stijgen.

Wij dienen ook nog andere mogelijke factoren te overwegen, om een verklaring te vinden voor onze minder goede uitkomsten in vergelijking met die van enkelvoudige entstoffen.

De reactie, die na inspuiting met *Diro* optrad, was zeer gering. Reeds bij de opeenvolgende inspuitingen stelden wij ons de vraag, of bij dergelijke geringe reacties wel goede uitkomsten verkregen zouden worden. Wel is waar is niet altijd verband kunnen worden gelegd tusschen de sterkte der reactie en verkregen immuniteit, maar toch is men geneigd dit verband aan te nemen.

De geringe reactie die wij na inspuitingen met *Diro* hebben gekregen, geeft echter een tweede mogelijkheid om de gemengde entstof in zijn immuniseerend vermogen op te voeren. Waar de verzwakkende invloed, die beide vaccins blijkbaar ten opzichte van elkander ondergaan, zich ook uitsprekt in een geringere reactie, kunnen de hoeveelheden T. A. U., zoowel als van roodvonktoxine misschien zonder schade eenigermate worden opgevoerd. Zelfs bij de enkele kinderen, bij wie duidelijke roodheid op de plaats van inspui-

ting zichtbaar was, was deze locale reactie toch nog veel geringer dan die, welke na het gebruik van enkelvoudige entstoffen optreedt. Dat echter voorzichtigheid bij deze wijze van handelen geboden is, behoeft geen betoog.

Een andere verklaring voor onze minder gunstige uitkomsten kan misschien nog gezocht worden in het feit, dat onze kinderen in zeer bijzondere omstandigheden hebben verkeerd. Wij hebben reeds vermeld, dat een roodvonk epidemie in 1925 in Oosterhout heeft geheerscht en dat in 1926 en 1927 zeer veel diphtherie juist daar ter plaatse in de gemeente voorkwam, waar de Zandheuvelschool is gelegen.

Kunnen nu onder onze volgens Schick en Dick positief reagerende kinderen niet vele refractair zijn? Wij vermeldden immers reeds, dat er betrekkelijk weinig positief reagerende kinderen waren. Bestaat dus niet de mogelijkheid, dat vele dezer kinderen als verstokte zondaren moeten worden beschouwd, waarvoor een bekeering (in dit geval immunisatie) moeilijk wordt?

En ten laatste ontbrak ons de gelegenheid om na te gaan, of onder onze geïmmuniseerden positief blijvenden, niet velen cellulair of histogeen immuun waren geworden, zooals Aldershoff 44) dit beschrijft voor diphtherie.

Hoe het ook zij, onze proefnemingen met een gemengde entstof ter verkrijging van immuniteit tegen diphtherie en roodvonk zijn wel van dien aard, dat verdere pogingen in deze richting zeker moeten worden aangewend.

Het is onze vaste overtuiging, dat na deze eerste proeven spoedig met verbeterde entstof gunstiger resultaten zullen worden bereikt.

Hiertoe een weinig te hebben bijgedragen, zal voor ons een blijvende voldoening zijn.

CONCLUSIES.

1. De reactie van Dick, berustend op intracutane inspuiting van roodvonktoxine, is een specifieke reactie. Dit valt te meer op in vergelijking met inspuitingen van andere streptococcentoxines in dezelfde verdunning en in dezelfde hoeveelheid in de huid, waarbij niet of nauwelijks eenige reactie optreedt.
 2. Bij een wetenschappelijke immuniseeringspoging met roodvonktoxine kan bij de vóórreactie van Dick de inspuiting met verwarmd toxine worden nagelaten; bij de náreactie is echter een contrólereactie met verwarmd toxine dringend noodzakelijk.
 3. Uit onze proefnemingen met Diro blijkt, dat immuniteit zoowel tegen diphtherie als roodvonk tegelijkertijd is te verkrijgen door inspuitingen met een gemengde entstof. Het is hoogstwaarschijnlijk, dat na eenige nog aan te brengen verbeteringen in deze gemengde entstof hiermede goede resultaten zullen worden bereikt.
-

LITERATUUROPGAVE.

1. Zingher. Journ. of the Am. Med. Assoc. Vol. 83. 1924, blz. 452.
2. J. Parlane Kinloch. Report by the Med. off. of Health City of Aberdeen. 1925, blz. 26.
3. R. Pollitzer. Presse Medicale 1924, blz. 1035.
4. Gl. and G. Dick. Journ. of the Am. Med. Assoc. 1924. Vol. 82, No. 4, blz. 301.
5. Dick. Am. Journ. of Public Health 1924, blz. 1022.
6. Dochez and Sherman. Proceedings of the Soc. for Exp. Biol. and Medic. 1923—24. Vol. XXI, blz. 184.
7. Birkhaug. The Lancet. 1926. II, blz. 333.
8. Friedemann en Deicher. D. med. Woch. 1926 — 51.
9. Vass. Centr. für Bakt. Par. Inf. Krh. 1926 — 98, blz. 159.
10. Johan. Klinische Wochenschrift. 1926. No. 47.
11. Reich und Teichmann. Wien. klin. Woch. 1927. No. 16, blz. 521.
12. Gabritschewsky. Berl. Klin. Woch. 1907. No. 44, blz. 556.
13. Trask and Blake. The Journal of Exp. med. 1924. Vol. 40, blz. 381.
14. Williams, Hussey and Banzhaf. Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med. 1923—24. Vol. XXI, blz. 291.
15. Kirkbride and Wheeler. The Journal of Immunolog. 1926. Vol. XI. No. 6, blz. 477.
16. Kirkbride and Wheeler. Journ. of Imm. 1927. No. 1, blz. 21.
17. Moser en v. Pirquet. W. Klin. W.schr. 1902. No. 15, blz. 1086.
18. R. Kraus. W. Klin. W.schrift. 1926. No. 51.

19. Cl en G. Dick. Journ. of the Am. Med. Ass. 1924. Vol. 82. No. 11, blz. 1246.
20. H. Park. City of New York. Depart of Health. Montl. Bull. Aug. 1925. Vol. XVI. No. 6, blz. 82.
21. Aldershoff. Tijdschrift v. Geneesk. 1927. I, blz. 138.
22. H. Deicher. Deutsche Med. Wochenschrift. 1926. No. 51.
23. Schultz und Charlton. Zeitschrift für Kinderheilk. 1918. No. 17, blz. 318.
24. Mair. The Lancet. 1923, blz. 1391.
25. Blake, Trask and Lynch. The Journ. of the Am. Med. Ass. 1924. Vol. 82. No. 9, blz. 712.
26. Van Dam. Dissertatie. Utrecht 1927.
27. Aldershoff. Ned. Tijdschrift v. Geneesk. 1925. II, blz. 2694.
28. Gladys en G. Dick. The Journ. of the Am. Med. Ass. 1924. Vol. 82. No. 4, blz. 265.
29. Ch. Branch en F. Gill Edwards. The Journ. of the Am. Med. Ass. 1924. Vol. 82. No. 16, blz. 1260.
30. Zingher. The Journ. of the Am. Med. Ass. 1924. Vol. 83. No. 6, blz. 432.
31. Okell en Parish. The Lancet. 1925. 4 April, blz. 712.
32. Glad. en G. Dick. The Journ. of the Am. Med. Ass. 1925. Vol. 84.
33. Zingher. Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med. 1923—24. Vol. XXI, blz. 293.
34. Heller. Med. Kliniek. 1927. No. 9, blz. 321.
35. Rademaker. Ned. Tijdschrift v. Geneesk. 1926. II, blz. 1290.
36. Gl en G. Dick. The Journ. of Am. Med. Ass. 1924. Vol. 82. No. 7.
37. Gl en G. Dick. The Journ. of Am. Med. Ass. 1924. Vol. 84. 12 July.
38. De Korte en Munk. Ned. Tijdschrift v. Geneesk. 1927. I, blz. 132.
39. Mc Clean. The Lancet. 1927. 5 Maart, blz. 483.
40. Wadsworth, Kirkbride and Wheeler. Journ. of the A. M. A. 1926. Vol. 87. No. 9, blz. 623.
41. Doyer. Geneeskundige Gids. 1927, blz. 300.
42. Zikowsky. Wiener Klinische Wochenschrift. 1926. No. 51.
43. Gugelot. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1927. II. No. 1, blz. 9.
44. Aldershoff. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1924. II, blz. 1694.
45. Ten Bokkel Huinink. Proefschrift. Leiden 1919.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I

Immunisatie, zoowel tegen roodvonk als diphtherie, dient door de Overheid te worden bevorderd.

II

Magnesiumsulfaatbehandeling bij tetanus is slechts symptomatisch en niet ongevaarlijk.

III

Kunstmatig vroegbreken der vliezen, is bij vele barenden zeer aanbevelenswaardig.

IV

Bij stuitligging, zal in de laatste maand van zwangerschap een ernstige poging worden beproefd tot verkrijging van een hoofdligging.

V

In weerwil, dat psychische en fysieke vermoeidheid elkaar wederkeerig ongunstig beïnvloeden, geeft een ernstige schaakpartij, ook den geestelijk en lichamelijk vermoeiden schaakliefhebber, waar genot en ontspanning.

VI

Ten onrechte schrijft C l o e t t a het gewennen aan $\text{As}_2 \text{O}_3$ toe, aan een toenemende vermindering van doorlaatbaarheid van het darmstelsel voor dit vergif.

VII

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

(Ph. Hadley, The Journal of Infections Diseases 1927 Vol 40 No. 1)

VIII

Het is niet juist „hypertensie“ bij iemand vast te stellen, alvorens eenige malen en wel op verschillende dagen de bloedsdruk bepaald te hebben.

IX

Het instituut „Fabrieksarts“ is een weldaad voor getroffene en gemeenschap.

X

Niet alleen in kleinere plaatsen, maar vooral ook op het platteland is de aanstelling van een schoolarts dringend noodzakelijk.

XI

Hoe schoon het streven ook moge zijn van onze Vereenigingen voor kinderuitzending; de vacantiëkolonies bereiken niet die blijvende resultaten, welke men voor de kinderen hiervan zou verwachten.

