



Over de complementbindingsreactie bij gonococcen-infecties

<https://hdl.handle.net/1874/292357>

et. ge. 1928

**OVER DE COMPLEMENTBINDINGSREACTIE
BIJ GONOCOCCEN-INFECTIES**

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

J. J. ZOON

OVER DE COMPLEMENTBINDINGSREACTIE
BIJ GONOCOCCEN-INFECTIES

RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT



2375 438 9

Diss. Utrecht 1928

OVER DE COMPLEMENTBINDINGSREACTIE BIJ GONOCOCCEN-INFECTIES

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, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT
DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DINSDAG 24 APRIL 1928, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JOHANNES JACOBUS ZOON,
GEBOREN TE WIJK EN AALBURG

N.V. DEKKER & VAN DE VEGT EN J. W. VAN LEEUWEN
UTRECHT 1928 NIJMEGEN



de vaderen en de zonen, en de zonen
der vaderen, en de zonen der zonen, en
de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,

en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,

en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,

en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,

en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,

en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,
en de zonen der vaderen, en de zonen der zonen,

AAN MIJNE OUDERS.

Het voltooien van dit proefschrift is mij een welkome gelegenheid U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten der Medische en Philosophische Faculteiten der Utrechtsche Universiteit, te danken voor de van U genoten lessen.

Voor al U, Hooggeleerde VAN LEEUWEN, Hooggeachte Promotor, ben ik grooten dank verschuldigd, niet alleen voor Uw initiatief het in dit proefschrift bewerkte onderwerp ter hand te nemen, maar bovenal voor alles, wat ik tijdens mijn assistentsschap reeds van U mocht leeren. Uw toewijding voor Uwe patiënten, Uw voortreffelijke menschenkennis en Uw liefde voor Uw vak brengen mij dagelijks in bewondering.

Ik stel het ten zeerste op prijs, Hooggeleerde HIJMAN VAN DEN BERGH en Hooggeleerde DE SNOO, dat Uwe zalen steeds gastvrij voor mij openstonden.

Niet minder dank ik U, Hooggeleerde VAN ROOY, Zeergeleerde HEYERMANS en JENS, dat ook gij mij in de gelegenheid gesteld hebt door het verstrekken van bloed van Uwe patiënten, aan mijn onderzoek de noodige uitbreiding te geven.

U, Zeergeleerde MEERBURG, ben ik zeer erkentelijk, dat gij mij toegestaan hebt in het Centraal Laboratorium voor de Volksgezondheid het serologisch onderzoek te verrichten.

Ik ben U, Zeergeleerde BIJL en VAN DER HOEDEN, zeker grooten dank verschuldigd voor de hulp, die ik bij mijn onderzoek van U mocht ontvangen. Zonder Uw daadwerkelijken steun zou het bewerken van dit proefschrift mij veel moeilijker gevallen zijn.

Niet gaarne zou ik nalaten U, beste DE JONGE, te danken voor Uw uitstekende hulp bij het uitvoeren der reacties. De herinnering aan den tijd, dat ik in het Centraal Laboratorium gewerkt heb, zal voor mij steeds een prettige gedachte zijn.

Ten slotte mijn hartelijken dank aan allen, die op eenige wijze medegewerkt hebben aan het tot stand komen van dit proefschrift.

INLEIDING.

Het is sedert eenige jaren in de Kliniek voor Huid- en Geslachtsziekten te Utrecht de gewoonte, om de voorkomende gevallen van gonorrhoe, die na ± 2 maanden niet genezen zijn met de gebruikelijke antigonorrhoeische geneesmiddelen en methoden, te behandelen met diathermie.

VAN PUTTE zegt in de eindbeschouwingen van zijn onderzoek hierover (1924), dat de diathermie bij de chronische gonorrhoe zeker verreweg de beste en vaak de eenige doeltreffende therapie is.

Het is ook mijn eigen ervaring, dat het gelukt in vele gevallen van chronische gecompliceerde gonorrhoe, die weken en maanden op verschillende manieren behandeld zijn zonder succes, door de diathermiebehandeling in enkele dagen de zoo gewenschte genezing tot stand te brengen. Hiertegenover staat, dat in sommige gevallen zelfs door herhaalde diathermiebehandeling de gonococcen niet tot verdwijnen gebracht konden worden.

Ik ging in de ziektegeschiedenissen der kliniek na, hoe het succes der diathermiebehandeling geweest was na het onderzoek van VAN PUTTE, toen de diathermie volgens zijn indicaties toegepast werd. Het is hierbij gebleken, dat in de jaren 1925 en 1926 slechts 17 patiënten met chronische meest gecompliceerde gonorrhoe gediathermeerd waren en dat na deze behandeling in 8 gevallen genezing te boeken geweest was na één kuur, in 3 gevallen genezing na een tweede kuur en dat in 6 gevallen de

behandeling zonder succes was toegepast. Van deze laatste patiënten werd er één 2 maal gediathermeerd. Deze slechte resultaten zouden misschien te voorkomen zijn, als we scherp omlijnd konden aangeven, welke gevallen wèl, en welke niet voor de diathermiebehandeling in aanmerking komen, of hoe de methode te wijzigen is.

Nu is over het wezen van de werking van den diathermiestroom niets met zekerheid bekend. VAN PUTTE schrijft: „Ik verklaar mij dit alles (n.l. het succes) door aan te nemen, dat bij een chronische gonorrhoe, door de fiksche doorwarming der betrokken lichaamsdeelen, de productie der afweerstoffen dusdanig aangezet wordt, dat de gonococcen spoedig tot afsterven gebracht worden. Bij een acute gonorrhoe echter heeft diezelfde doorwarming der ontstoken lichaamsdeelen geen effect, omdat dan de betreffende cellen van het organisme bij de productie van afweerstoffen nog niet aan een dergelijke phase toe zijn, dat de diathermieprikkel een doorslaanden gunstigen invloed heeft, om de gonococcen in korten tijd tot afsterving te brengen.”

Ook MARTIN schrijft aan den stimuleerenden invloed van den diathermiestroom de genezende werking toe. Hij zegt (1921): „The curative effect is due to the fact, that the tissues are stimulated to active defence by the heat.”

Beide schrijvers denken dus aan de vorming van immuunstoffen.

Wat betreft de immuniteit tegen gonorrhoe, vele experimenten op menschen, waarbij enting van gonococcen op de urethra plaats vond, met de klinische ervaring, dat bij een zekere kans op infectie deze ook steeds volgt, hebben bewezen, dat er geen natuurlijke immuniteit tegen deze ziekte bestaat. Ook het feit, dat vele slijmvliesen niet gevoelig zijn voor de gonococcen, wordt niet

beschouwd als het gevolg van een natuurlijke orgaan-immuniteit, maar van den verschillenden bouw van het epitheel. Het is verder bekend, dat personen, die een gonorrhoeische infectie hebben doorgemaakt, ook gemakkelijk opnieuw met gonococcen geïnfecteerd kunnen worden. Zelfs kan bij chronische gonorrhoe superinfectie plaats hebben.

Toch kan men in het verloop van een gonorrhoeische infectie soms klinische waarnemingen doen, die moeielijk anders dan met het ontstaan van een zekere verworven immuniteit verklaard kunnen worden, b.v. het soms verbeteren of verdwijnen der symptomen van urethritis bij het optreden van acute epididymitis of andere diepe afwijkingen. Ook het spontaan verminderen of zelfs ophouden van exsudatie bij chronische gonorrhoe, waarbij toch gonococcen aanwezig zijn, die op een gezonde gevoelige mucosa direct een acute ontsteking teweegbrengen (en die daarna den eersten patiënt weer een acute urethritis kunnen bezorgen b.v. bij echtpaar), doet in de richting van een zekere verworven immuniteit denken. JADASSOHN verklaart de nu en dan beschreven spontaangenezing ook als het gevolg van een verworven immuniteit tegen den eigen stam.

Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek is om na te gaan, of met een serumreactie in het bloed van met diathermie behandelde patiënten veranderingen zijn aan te toonen en of hierdoor misschien het al of niet slagen der therapie verklaard kan worden; tevens of misschien in een serumreactie een hulpmiddel te vinden is om de toepassing der diathermiemethode beter te regelen en daardoor het percentage genezingen te doen stijgen. Er zou b.v. in een serologische reactie een indicator te vinden kunnen zijn voor de mate van invloed van de diathermie.

Door onderzoek van het serum heeft men nu getracht immuunlichamen aan te toonen.

Over agglutinenen zijn door vele onderzoekers proeven verricht met geimmuniseerde dieren. De resultaten waren matig en wisselend. Bij aan gonorrhoe lijdende patiënten werden weinig-bemoedigende uitkomsten verkregen. BRUCK (1906) vond de agglutinatieproef niet van waarde voor de diagnostiek, FINKELSTEIN en GERSCHUN zagen bij 60 gevallen van acute en chronische gonorrhoe nooit agglutinatie, terwijl ook COHN zijn agglutinatieproeven niet met succes bekroond zag.

Over praecipitinen vermeldt de literatuur veel minder; in geen enkel leerboek vond ik deze methode als een bruikbare genoemd. WATABIKI (1918) kon bij patiënten alleen praecipitinen in het serum aantoonen, indien er zeer diepe afwijkingen bestonden. THOMSON zag praecipitinen bij patiënten, wie hij een groote dosis vaccin toegediend had.

De cutane reactie wordt praktisch als waardeloos beschouwd. (LEDERER, CHERRY en DI PALMA.)

Meer aandacht vond ik in de literatuur besteed aan de complementbindingsreactie. Aan deze moet zeer zeker waarde worden toegekend en vele der onderzoekers zijn zeer geestdriftig over de door hen verkregen uitkomsten. Zoo beschouwen WILSON e. a. de complementbindingsreactie als het fijnste diagnosticum voor de gonorrhoe en als van de grootste beteekenis voor het vaststellen der genezing en het opsporen van gonococcendragers. COHN en GRÄFENBERG zeggen van de Bordet'sche reactie: „Sie sollte immer als Schlussstein der modernen Gonorrhoe-diagnose dienen". Toch is de methode nog lang niet ingeburgerd. MENDES DA COSTA schrijft in den laatsten druk van zijn „*Leerboek der Geslachtsziekten*" (1919), dat serologisch onderzoek slechts bij uitzondering te hulp komt voor de diagnosestelling. De verschillende onder-

zoekers zijn het ook lang niet allen eens en de door hen beschreven resultaten zijn vaak zeer verschillend.

Deze wisselende uitkomsten en waardeering van de reactie zijn zeker o. m. het gevolg van het gebruiken van verschillende methoden. Men krijgt uit de literatuur den indruk, dat de methodiek niet gemakkelijk is. Het schijnt dat de grootste moeilijkheid gelegen is in het bereiden van een geschikt antigeen.

Het feit, dat met de complementbindingsreactie betere uitkomsten verkregen waren dan met de andere serologische reacties, was voor mij een reden, ook van deze reactie gebruik te maken. Ik kon aanknoopen bij een onderzoek, verricht in het Centraal Laboratorium voor de Volksgezondheid door VAN DER HOEDEN, die een antigeen bereidde en een methode aangaf, waarmede hij een remming der haemolysis verkreeg met sera van patiënten, die leden aan gecompliceerde gonorrhoe.

Om een oordeel te krijgen over den mogelijken invloed van diathermie op de complementbindingsreactie, moest zeker eerst de waarde der door mij gevolgde methodiek bepaald worden. Daar hiervoor een groot aantal patiënten gedurende langen tijd waargenomen moest worden, werd dit onderzoek hoofdzaak en hoewel het gebleken is, dat de complementbindingsreactie nog niet tot een indicator voor duur en intensiteit der diathermiemethode is te maken, leverde dit onderzoek op zichzelf toch gegevens, belangrijk genoeg om mede te deelen. Ook de betrouwbaarheid der methode moest uit het onderzoek blijken.

De sera, die ik voor het onderzoek nodig had, waren afkomstig van de patiënten der Universiteitskliniek en -polikliniek voor Huid- en Geslachtsziekten, terwijl ik tevens in de gelegenheid was de sera van een aantal met gonococcen geïnfecteerde vrouwen en kinderen te onderzoeken (uit de klinieken van Prof. DE SNOO (Utrecht),

Prof. VAN ROOY (Amsterdam) en uit de Quarantaine-Inrichting „Zeeburg” (Amsterdam). Daar het bij de chronische gonorrhoe van de vrouw en vooral bij de adnexafwijkingen, waarbij een gonorrhoeische aetiologie niet is uitgesloten, vaak moeilijk en soms onmogelijk is, mikroskopisch of bacteriologisch den ziekteverwekker aan te toonen, zal een serodiagnostisch hulpmiddel van groot nut kunnen blijken te zijn. Ook de internist en chirurg zou aan de reactie een belangrijk hulpmiddel kunnen hebben als differentieel-diagnosticum bij gonorrhoeische en klinisch moeilijk of niet te onderscheiden aandoeningen met een andere aetiologie. Ik denk hierbij in de eerste plaats aan de arthritiden.

LITERATUUR-OVERZICHT.

In 1906 leidde de groote vooruitgang voor de diagnose en therapie van de syphilis, door het in gebruik komen van de reactie van WASSERMANN, er al spoedig toe om te onderzoeken of de complementbindingsreactie van BORDET-GENGOU ook voor gonorrhoe van beteekenis was.

Het gelukte in hetzelfde jaar reeds aan MÜLLER en OPPENHEIM, en ongeveer tegelijkertijd aan BRUCK om met de techniek der reactie van WASSERMANN positieve resultaten te verkrijgen met het bloed van aan gonorrhoe lijdende patiënten.

De eerste onderzoekers zagen een positieve reactie bij een patiënt, die leed aan arthritis gonorrhoeica, terwijl gevallen van arthritis met niet-gonorrhoeische aetiologie negatief reageerden. Als antigeen werd een extract van gonococcen gebruikt. Dit deed ook BRUCK, die bij gonorrhoeische salpingitis in $\frac{1}{3}$ der gevallen complementbindende stoffen aantoonen kon. Van een aantal patiënten met epididymitis gonorrhoeica reageerde slechts één positief. De conclusie was toen, dat de „immunlichamen” pas zouden ontstaan bij een algemeene infectie met gonococcen en niet bij de gewone locale afwijkingen.

Deze meening werd al spoedig tegengesproken, want TEAGUE en TORREY verkregen reeds in 1907 in de meerderheid der gevallen van chronische gonorrhoe positieve uitkomsten. Op grond van dierproeven, waarbij zij met complementbindingsproeven verschillende gonococcengroepen aantoonde, kwamen zij tot de overtuiging, dat het noodzakelijk was, om in het antigeen verschillende

stammen te verwerken. Dit zou de meeste kans geven de stamspecifieke amboceptor te binden. Van de gonococcencultuur (24 à 48 uur oud) maakten zij een emulsie in gedestilleerd water, verhitten deze gedurende een $\frac{1}{2}$ uur op 60° C. Daarna werd de emulsie 2 dagen in een schudmachine geplaatst. Na centrifugeeren werd dan de bovenstaande vloeistof als antigeen gebruikt. Dit gonococcen extract mocht nooit meer dan 3 dagen oud zijn. In de proef werd de hoeveelheid antigeen en complement constant gehouden; een verdunning van het serum werd gebruikt om de sterkte der reactie te bepalen. Positieve uitkomsten bij personen, die niet aan gonorrhoe leden, werden niet verkregen. Schrijvers vermelden niet, of het complement uitgetitreerd werd tegenover het antigeen.

In dezelfde periode hebben verschillende onderzoeken plaats gehad (WOLLSTEIN, MEAKINS, VANNOD, KRUMBEIN en SCHLATILOFF e. a.) waarin getracht werd in de complementbindingsreactie een differentieel-diagnosticum te vinden tusschen gonococcen en meningococcen. Tot een overeenstemmend resultaat zijn deze auteurs hieromtrent niet gekomen. Ik zal hierop niet verder ingaan, daar ik in mijn onderzoek deze kwestie ook niet nader beschouwd heb.

Met het antigeen en de methode van TEAGUE en TORREY verrichtte ook WATABIKI zijn proeven in 1910. Hij vond de reactie specifiek voor gonorrhoe en kon niet geheel de meening van TEAGUE en TORREY bevestigen, n.l. dat bij geïmmuniseerde dieren alleen positieve reacties verkregen werden als de homologe gonococcenstam in het antigeen verwerkt was. Wel werd sterkere remming met een dergelijk antigeen waargenomen. Van de onderzochte patiëntensera waren de positief reageerende meestal van chronische, de negatief reageerende meestal van acute gevallen afkomstig. Hij zag soms een positieve reactie met

normaal serum, indien hij hiervan een groote hoeveelheid nam; dit kon steeds worden voorkomen door de hoeveelheid te verminderen en deed dus geen afbreuk aan de specificiteit der reactie. Bij de gonorrhoe van de vrouw, waarvan DEMBSKA (1911) 100 gevallen onderzocht, kwam deze onderzoekster tot een grooter aantal positieve uitkomsten. Zij vond de urethritis, vaginitis en bartholinitis zwak positief, de peritonitis en adnexaandoening sterker positief, vooral bij langer bestaan. Als antigeen diende een suspensie van levende gonococcen in physiologische NaCl-oplossing. Bij de controleproeven bleek soms een lichte remming der haemolysis te bestaan bij sera van patiënten, lijdende aan scarlatina en streptococcen-puerperaalinfecties, echter niet in die serumverduunningen, (1 : 90 tot 1 : 140) waarbij gonococcensera nog duidelijk positief reageerden. Streptococcen-antigeen met gonococcensera gaf steeds negatieve uitkomsten. De schrijfster komt dan ook tot de volgende conclusie: „Man kann also dieser Reaktion eine gewisse Spezifizität nicht ableugnen und sie verdient durchaus als eine Hilfsmethode bei der Diagnosestellung betrachtet zu werden”. Negatieve resultaten bij vrouwelijke patiënten met gonorrhoe worden niet medegedeeld. Van het antigeen vermeldt schrijfster niet of het polyvalent of monovalent was, evenmin hoeveel tijd na de bereiding der suspensie zij deze gebruikte. Door langer staan kan immers autolysis optreden.

Waardevolle bijdragen werden geleverd door SCHWARTZ en MC. NEIL. (1911 en 1912.) In de kwestie der multipliciteit der gonococcenstammen waren zij het eens met TEAGUE en TORREY, wier antigeen zij dan ook in de proef gebruikten. De hoeveelheid gebruikt antigeen was die, welke volkomen remming gaf van de gegeven suspensie van roode bloedlichaampjes in tegenwoordigheid van een bepaalde hoeveelheid positief serum en complement,

vooropgesteld, dat de dubbele dosis geen positieve reactie gaf met normaal serum en complement. Zij gingen hierbij blijkbaar van de onjuiste veronderstelling uit, dat het caviaserum steeds voldoende complement bevatte, althans zij vermelden niets van een voorproef om het caviaserum uit te titreeren. In hun conclusies schrijven zij: „The technique of a complement fixation test is simpler than that of isolation of the gonococcus in culture and the possibilities of error are less”.

Vergeleken bij oudere onderzoeken waren hun resultaten ook beter, b.v. zagen zij positieve reacties in 27 van 36 gevallen van urethritis gonorrhoeica chronica, in 17 van 25 gevallen van prostatitis gonorrhoeica. Bij de acute gonorrhoe konden zij slechts zelden complement-bindende stoffen aantoonen, wat zij verklaren als een gevolg van onvoldoende resorptie van toxinen. In het algemeen werd ongeveer 4 weken na het begin der ziekte bij complicaties (prostatitis, epididymitis) de reactie positief, bij metastatische gonorrhoeische aandoeningen (arthritis) soms na 2 weken, om in verreweg de meeste gevallen ongeveer 7 à 8 weken na de genezing negatief te worden. Blijft dan de reactie positief, dan zou dit er sterk vóór pleiten, dat bij den patiënt, hoewel klinisch genezen, toch nog gonococcen aanwezig zijn.

Bij vrouwelijke patiënten werd, in tegenstelling met wat DEMBSKA vond, de reactie alleen positief, indien er cervix — of nog diepere afwijkingen bestonden.

SCHWARTZ was de eerste, die bloed van een groote reeks patiënten met arthritis met verschillende aetiologie onderzocht. Het is voldoende bekend, dat het uitsluiten van gonorrhoe soms zeer moeilijk is, indien van den primair gonococcehaard niets meer te vinden is. Al moet SCHWARTZ ook constateeren, dat de negatieve reactie de gonorrhoeische aetiologie niet met zekerheid uitsluit, aan de hand van

113 goed onderzochte gevallen, is de conclusie: „Interpreted however, in the light of the clinical history and clinical findings, it seems to us that the C. F. T. should prove an addition to our means of diagnosis between gonococcal arthritis and other forms of arthritis of obscure etiology”.

In hoofdzaak overeenkomende uitkomsten verkregen in 1911 SCHMIDT, FOIX en SALIN, MERKURIEW, O'NEIL. Negatieve reacties bij lijders aan gonorrhoe, zelfs met complicaties, worden door allen genoemd.

O'NEIL (1912) gebruikt een polyvalent antigeen, bereid door een suspensie van 24 uur oude cultures van gonococceen in physiologische zoutoplossing eenigen tijd (dagen tot weken) in de ijskast te zetten. Hij geeft niet precies aan, hoe de reactie uitgevoerd is.

LEDERER (1912) was tevreden over de resultaten door arthrigen als antigeen te gebruiken (arthrigen, een handelsvaccin (BRUCK), is een suspensie van gonococceen in 40 % urotropine oplossing). Hij nam hiervan wisselende hoeveelheden naast constante hoeveelheden complement en serum (onverdund, geïnactiveerd). Vergelijkingsproeven met zelf bereid antigeen deed hij niet, evenmin als BRAHNS die, hetzelfde antigeen gebruikte, echter uit zijn resultaten, vergeleken met die van anderen, moest concludeeren dat arthrigen veel minder waard was dan de zelfbereide antigenen van TEAGUE en TORREY, O'NEIL, SCHWARTZ en Mc. NEIL. LEDERER zag na arthrigen injecties bij gezonde personen eerst zwakke remming na 3 injecties van 2 c.c.

ARKWRIGHT (1912) liet een emulsie van gonococceen cultures in zoutsolutie eenige dagen staan, centrifugeerde dan en gebruikte de bovenstaande vloeistof als antigeen. Werd bij het sediment weer dezelfde hoeveelheid zoutoplossing gevoegd, en op dezelfde wijze een 2e antigeen gemaakt, dan scheen dit precies dezelfde werking te hebben

als het eerste. Dit proces werd zoo soms tien en meer keeren herhaald. Schrijver beperkte zijn proeven tot dieren en vond, dat gonococcenantigeen vaak positief reageerde met meningococcenserum. Hoe dit antigeen reageert met patiëntensera, is niet bekend, daar latere onderzoekers het niet gebruikt hebben. Hij vergeleek 2 methoden:

A. wisselende hoeveelheid antigeen met constante hoeveelheid serum en

B. constante hoeveelheid antigeen met wisselende hoeveelheid serum.

Hij zag van de 2 methoden ongeveer dezelfde uitkomsten.

IRONS (1913) zag van tijd tot tijd de sterkte der reactie bij eenzelfden patiënt nog al wisselen. Hij kon niet aantoonen dat dit verschijnsel parallel ging aan den ernst en uitbreiding der gonorrhoeische aandoening.

OWEN en SNURE (1913) durfden de meening uitspreken dat de complementbindingsreactie uitgevoerd moest worden voor het huwelijk, indien de candidaat ooit aan gonorrhoe geleden had. Een positieve reactie, later dan 8 weken na de genezing, zou bewijzen, dat nog levende gonococcen bij den patiënt aanwezig zijn.

HASTINGS wees in 1913 nog eens op de reactie als een belangrijk diagnostisch hulpmiddel, nadat hij in 3 gevallen van arthritis deformans infectiosa met positieve serumreactie uit het prostatasecreet gonococcen gekweekt had.

Mc. DONAGH en KLEIN (1912) zagen in de reactie een heel ander hulpmiddel, n.l. zochten zij er een indicator in voor het toedienen van vaccins. Positieve reacties bij metastatische aandoeningen zagen zij tijdelijk zwakker of zelfs negatief worden na vaccininjecties (negatieve phase) om bij genezing definitief negatief te blijven, zelfs na provocatorische vaccininjecties. Later deelt Mc. DONAGH in zijn „*Venereal Diseases*” mede, dat bij langere observatie

deze patiënten toch niet genezen geweest bleken te zijn en ook de serumreactie weer positief geworden was. Uit hetgeen hij schrijft: „I fear for the time, when the C. F. T. is to be advised as a test of cure,” blijkt wel dat het oordeel over zijn eigen werk niet gunstig is.

Hun antigeen was een emulsie van gonococcencultures (15 stammen, gegroeid op ascites-agar), met 300—500 millioen kiemen per c.M³. In minder sterke verdunning gebruikt, bleek het anticomplementaire eigenschappen aan den dag te leggen. Zij verdunden het serum 1 : 5 en namen hiervan een bepaalde hoeveelheid, voegden dezelfde kwantiteit complement toe, bevattende 3 M.H.D. en evenveel antigeen van de sterkste verdunning, welke nog volledige haemolysis gaf met normaal serum. Serumverdunningen, sterker dan 1 : 5, konden in het algemeen niet gebruikt worden. Het antigeen was reeds na 2 weken veel zwakker, en de noodzakelijkheid, steeds versch antigeen te gebruiken, dus vele gonococcenstammen rein in leven te moeten houden, beschouwden schrijvers als een groote praktische moeilijkheid.

Mc. NEIL (1913) publiceert o.a. zijn ervaringen over de serumreactie bij vulvovaginitis gonorrhoeica, bij welke aandoening hij praktisch altijd een negatieve uitkomst te boeken had. Toch maakt hij melding van 8 klinisch genezen, chronische gevallen (1 tot 3 jaar) met duidelijk positieve serumreactie, waaruit hij besluit, dat bij de infantiele vulvovaginitis na het verdwijnen der symptomen toch nog actieve gonococcen aanwezig kunnen zijn en dat de aandoening soms meer is dan een oppervlakkige infectie. Hij toont echter noch door mikroskopisch, noch door cultureel onderzoek de gonococcen aan. In deze publicatie vermeldt schrijver nog een methode om na te gaan of bij gevallen van acute vaginitis, waarbij men van de identiteit

der bacteriën niet zeker is, de gonococcen de schuld dragen. Met bekend complementbindend serum voor gonococcen-antigeen onderzocht hij of een suspensie van bacteriën, gekweekt van de patiënt, als antigeen fungeerde. Zoo ja, dan concludeerde hij, dat de gekweekte bacteriën gonococcen waren. Deze reactie beschouwde hij als zeer specifiek.

FINKELSTEIN en GERSCHUN (1913) vergeleken anti-formine-gonococcen-antigeen met waterige extracten van gonococcen, waarbij het eerste veel en veel beter bleek te zijn. Bij gevallen van chronische gonorrhoe zagen zij zelfs 100 % positief reageeren (hiervan 27,5 % zwak). Zij meenen de waarde der reactie nog niet scherp omlijnd te kunnen aangeven en zeggen dit als volgt: „Diese Reaktion würde eine bestimmte klinische Bedeutung erlangen, wenn sie an einem groszen klinischen Material bei gleichmässiger Methodik nachgeprüft würde.”

HARRISON (1914) trachtte door verandering der techniek een grooter aantal positieve uitkomsten te verkrijgen. Zijn antigeen was een met glasparsels geschudde, niet gecentrifugeerde suspensie van gonococcen. Hij titreerde het antigeen in varieerende verdunningen uit tegenover 1,3 M.H.D. complement, met keukenzout inplaats van serum. In de eigenlijke proef nam hij:

1 volume antigeen (in een verdunning, 2 maal die, welke de haemolysis licht remde),

1 volume complement (1,3 M.H.D.) en

1 volume patiëntenserum (verdunning 1 : 10).

Hij kreeg inderdaad een grooter percentage positieve reacties (65 %) bij kort bestaande urethritis dan vroegere onderzoekers, die bijna altijd negatieve uitkomsten hadden te boeken. Echter zag hij toch ook een niet groot aantal negatieve reacties onder gevallen van arthritis en epididymitis. Van zijn 25 contrôlesera reageerde één positief.

SHARP (1914) toonde in 9 van 27 gevallen van vulvovaginitis gonorrhoeica complementbindende stoffen aan, indien hij een antigeen maakte van de gonococcen van de patiënt zelf. Een negatieve reactie zou heelemaal niet bewijzen, dat geen gonococcen meer aanwezig zijn; dit bleek uit culturen van gonococcen, die hij verkreeg van patiënten met een negatieve reactie.

Deze uitkomst is minder mooi dan die van SMITH (1914) die schrijft, dat een negatieve reactie een bewijs van afwezigheid van de gonorrhoeische infectie schijnt te zijn. De laatste zag de reactie positief bij 11 van 12 patiëntjes, een resultaat, zooals tevoren nog niet medegedeeld was.

Dat men echter in het algemeen niet tevreden was over de resultaten van de bestaande methoden, blijkt wel uit het feit, dat steeds getracht werd, door gewijzigde bereiding van antigenen, gebruik van grootere en kleinere hoeveelheden der verschillende reagentia bij de proef, deze scherper in te stellen. Ondanks al deze proefnemingen zien wij de resultaten toch niet zoo heel veel beter worden.

Bijvoorbeeld krijgen THOMAS en IVY (1914) met betrekkelijk groote hoeveelheden serum en complement en weinig antigeen, geen duidelijk betere uitkomsten dan anderen. In 100 % positieve reactie werd alleen verkregen bij gevallen van arthritis en oudere epididymitis, terwijl zij eerst na 6 weken in nauwelijks 10 % der gevallen complementbindende stoffen zagen optreden bij urethritis anterior et posterior zonder diepere complicaties.

WARDEN verdedigt in 1916 de meening, dat de alcoholische extracten van gonococcen veel meer waarde als antigeen zouden hebben dan de waterige; dit is in tegenstelling met wat KOLMER en BROWN (1914) vonden, n.l. dat de alcoholische extracten niet veel waarde als antigeen hadden. De laatste onderzoekers gaven verre de

voorkeur aan een eenvoudige suspensie der kiemen in physiologische zoutoplossing.

THOMAS, IVY en BIRDSALL (1914 en 1915) verkregen positieve uitkomsten in sommige gevallen van chronische gonorrhoe, wanneer een antigeen van verschillende andere mikroorganismen gebruikt werd, b.v. van streptococcus, micrococcus catarrhalis. Zij verklaarden dit door aan te nemen, dat bij deze patiënten een menginfectie van gonococci met streptococci enz. bestond.

OWER (1915) vergeleek de sterkte der reactie met zijn klinische bevindingen en meent te mogen concludeeren, dat de sterkste reacties voorkomen bij die patiënten, bij wie door een of andere oorzaak het exsudaat geen voldoende uitweg heeft, dus bij onvoldoende drainage.

IRONS en NICOLL (1915) zagen tijdens de infectie de reactie bij eenzelfde patiënt wisselen van sterk positief tot negatief en waarschuwen er dan ook voor om aan een slechts één keer verkregen negatief resultaat te groote diagnostische beteekenis te hechten. Zij vonden trouwens de reactie soms definitief negatief worden bij nog voortbestaan der infectie. Zij vergeleken zelf-bereid antigeen met handelsvaccin en kregen met beide antigenen bevredigende resultaten. De hoeveelheid gebruikt antigeen was op zijn hoogst $\frac{1}{3}$ tot $\frac{1}{4}$ van de anticomplementaire dosis.

De onderzoekingen van SHUPE (1916) brachten al evenmin veel nieuws. Naar aanleiding van 1000 proeven concludeerde hij, dat 7 tot 8 weken na de genezing de reactie negatief behoort te zijn. Is dit niet het geval, dan is de kans zeer groot, dat nog gonococci aanwezig zijn. Gevallen van urethritis anterior reageerden praktisch altijd negatief, terwijl bij gevallen van prostatitis en vesiculitis in 80 % de reactie positief was. Alleen bij arthritis en lang bestaande epididymitis was de reactie steeds, dus in 100 %, positief, zoodat in deze gevallen met de serumreactie de oor-

zaak der aandoening steeds aangetoond kon worden.

PRIESTLEY bereidde in 1919 een nieuw antigeen als volgt: 24 à 48 uur oude gonococcencultures worden boven een waterbad gedroogd, fijngewreven, uitgetrokken met aether, weer gedroogd en bewaard in de ijskast. Voor het gebruik werd 100 m.gr. van dit poeder gesuspenderd in 10 c.M³. physiologische zoutoplossing. Met DIXON samen publiceerde deze onderzoeker in hetzelfde jaar de met zijn antigeen verkregen resultaten. Gevallen met langen tijd sterk positieve reactie zonder klinische verschijnselen van gonorrhoe zou de aanwezigheid van een gonococcenhaard bewijzen. Zij beschouwen de reactie waardevol voor het onderscheiden van gonorrhoeische en andere adnexafwijkingen bij de vrouw.

Overtuigd van de noodzakelijkheid van het bestaan van een deugdelijke standaardmethode, begon THOMSON in 1918 uitgebreide proefnemingen, over welker uitkomsten de schrijver zeer tevreden was. Deze onderzoekingen leidden er toe, dat de complementbindingsreactie zelfs als routinemethode gebruikt werd (St. Paul's Hospital, St. Thomas' Hospital te Londen) en nog heden zijn THOMSON en ook anderen (o.a. OSMOND) nog niet van zijn techniek afgeweken. Niet tevreden over een gewone emulsie van gonococcen in physiologische zoutoplossing als antigeen, maakte hij gebruik van zijn ontdekking, n.l. dat gonococcen gemakkelijk in $\frac{1}{10}$ normaal NaOH oplossen, om een nieuwe te bereiden. Daartoe voegt hij bij de alkalische oplossing der gonococcen zuur totdat de reactie neutraal of nog iets aan den alkalischen kant is. (Door toevoegen van meer zuur ontstaat een neerslag, wat niet geschikt is.) Het bleek nu, dat een dergelijk antigeen veel minder anticomplementaire eigenschappen had dan een gonococcenemulsie, welke evenveel kiemen per c.M³. bevatte. De concentratie van het nieuwe antigeen kon dus

sterker genomen worden, terwijl bij gebruik ervan bleek, dat een grooter aantal positieve uitkomsten verkregen werd. Hij maakte een geconcentreerd antigeen (2000 kiemen per c.M³.), dat voor de eigenlijke proef verdund moest worden. Hij kon aantoonen, dat het na 2 jaren bewaren nog goed te gebruiken was.

Tevens stelde hij zich de vraag of een polyvalent antigeen beter was dan een monovalent. Daartoe maakte hij van 15 stammen 15 verschillende (monovalente) antigenen, nam ook een mengsel hiervan en reageerde met dezelfde sera. Hij bevond met deze methode sommige monovalente antigenen veel minder waard dan andere en raadt op grond van zijn proeven ook aan, de zwak reagerende stammen niet in het antigeen te verwerken en hiervoor dus een mengsel van de sterkst reagerende monovalente antigenen te nemen. Het gelukte hem niet, door middel der complementbindingsreactie de gonococcen in verschillende typen in te delen, zooals dit vroeger gedaan was door TEAGUE en TORREY e. a. Hij bewees ook, dat de waarde van het monovalente antigeen niet alleen afhankelijk is van de eigenschappen van den gonococcenstam zelf, maar dat ook de wijze van kweken en verwerken der culturen soms van sterken invloed zijn. Vooral goede groei schijnt in gunstigen zin te werken (v. SAUN, 1912).

THOMSON gebruikte als voedingsbodem voor de gonococcen aanvankelijk zijn peptonagar-glucoseserumbouillon, later rundertestikelagar.

Bij de uitvoering der reactie houdt hij de hoeveelheden antigeen en serum constant, en neemt wisselende hoeveelheden complement, dat van te voren tegenover het antigeen uitgetitreerd wordt om de minimale haemolyseerende dosis (M.H.D.) te bepalen. Is de M.H.D. van het complement b.v. bij een verdunning 1 : 60, dan bleek het noodig om een iets minder sterke verdunning als zoodanig te

beschouwen, daar in de ijskast de waarde van het complement wat terugloopt en daardoor foutieve positieve reacties kunnen ontstaan, terwijl dan ook de antigeencontrôle soms geen haemolysis vertoont.

Het geïnactiveerde serum wordt 1 : 5 verdund met physiologische zoutoplossing, terwijl steeds een contrôle meeloopt met zoutoplossing inplaats van antigeen. Schematisch is de proef als volgt voor te stellen:

Buizen.	A	B	C	D
Serum 1 : 5	0,1	0,1	0,1	0,1
Complement	0,1 (3,5 M.H.D.)	0,1 (3 M.H.D.)	0,1 (2,5 M.H.D.)	0,1 (2,5 M.H.D.)
Antigeen	0,1	0,1	0,1	0,1 (zout- oplossing)
IJs-kast $\pm$ 18 uur				
Haemolytisch systeem (3 % schapen- erythrocyten)	0,1	0,1	0,1	0,1
$\pm$ 15 minuten op 37° in waterbad.				

Bij het aflezen beteekent remming der haemolysis in de buizen A, B en C: sterk positieve reactie, terwijl remming der haemolysis in buis C alleen wijst op een zwakke complementbinding.

Wanneer ik zijn resultaten vergelijk met die van vroegere onderzoekers, zijn zij ongetwijfeld beter te noemen. Zoo reageerden bij acute ongecompliceerde gonorrhoe reeds

1 week na het begin der ziekte 42 % positief, 2 weken later 88 % positief. De chronische en gecompliceerde gonorrhoe gaven in ongeveer 90 % positieve resultaten, bij de arthritis gonorrhoeica steeg dit percentage tot 100. Bij de vrouw reageerde bij urethritis, vaginitis en cervicitis na 2 weken reeds 46,5 % positief; bestonden dezelfde afwijkingen langer (6 maanden tot 1 jaar), dan zag hij bij alle deze gevallen een positieve complementbinding. De sera van patiënten, die blijkens de anamnese nooit aan een gonorrhoeische infectie hadden geleden, waren alle negatief, behalve bij 18,5 % van syphilispatiënten. Bij onderzoek bleken sommigen van hen toch gonococcen te herbergen, zoodat wel blijkt, dat men op de mededeeling van den patiënt alleen niet mag afgaan.

Uit het feit, dat bij arthritis, epididymitis en adnexaandoeningen steeds de sterkst positieve reacties voorkomen, trekt THOMSON de conclusie, dat blijkbaar de slijmvliezen minder het vermogen bezitten, antistoffen te produceeren dan sommige andere weefsels. De schrijver neemt aan — bewijst niet —, dat bij de gevallen van epididymitis met negatieve reactie andere mikroorganismen dan de gonococcen de ontsteking van den bijbal veroorzaken.

THOMSON wijst met nadruk op de waarde der reactie voor de diagnose „gonorrhoe” bij de vrouw. Bij een aantal suspecte gevallen vond hij met het mikroscoop in 10 % den coccus van NEISSER, terwijl met de complementbindingsreactie 90 % van hen aan gonorrhoe bleken te lijden. Hij stelt hierbij blijkbaar voorop, dat de reactie specifiek is.

Wat betreft de waarde voor het vaststellen der genezing zegt hij: „A fall in the amount of positiveness from month to month indicates that the patient is cured.” Na ongeveer 3 maanden waren $\pm$ 90 % negatief ge-

worden; na 1 jaar reageerden echter nog 5 % positief.

Met THOMSON'S antigeen en methode verkregen MAGNER (1920) en OSMOND (1922) overeenkomende resultaten. De laatste beschouwt de reactie als van evenveel waarde als de reactie van WASSERMANN voor de syphilisdiagnostiek. Foutief positief was de reactie in 3 uit 1000 gevallen. OSMOND zag enkele sera nog positief reageeren 12 maanden na de genezing van urethritis gonorrhoea complicata.

PRIESTLEY meent, dat een positieve reactie na schijnbare genezing in het algemeen sterk pleit vóór de aanwezigheid van een gonococcenhaard. Door vergelijking met klinische gegevens trekt hij het ook zeer in twijfel of de complementbindende antistof iets met de genezing van de ziekte te maken heeft. Hij zegt, dat voor het vaststellen der genezing de klinische waarneming den doorslag moet geven en dat een negatieve reactie nooit een bewijs voor de genezing is.

TULLOCH (1923) heeft op het antigeen van THOMSON tegen, dat er tijdens de bereiding te veel chemicaliën bijgevoegd worden, waardoor de antigeenwaarde zou lijden en tevens het complement vernietigd zou worden. Een studie over den invloed van chemicaliën op de reactie van WASSERMANN leidde tot bevestiging van de conclusie van BROWN en KOLMER (1919) die vonden, „that minute quantities of alkali or mineral acid are markedly antilytic, probably by means of a deleterious influence on complement, and if present in test tubes or other glassware may yield falsely positive reactions, conversely larger amounts may prove haemolytic and thereby yield non-specific negative reactions”. Met een antigeen, verkregen door extraheeren van gonococcen cultures met aceton en aether kreeg TULLOCH wel bevredigende uitkomsten; toch hadden deze antigenen nog te sterke anticomplementaire eigenschappen, zoodat hij zelf een polyvalent antigeen be-

reidde, dat volgens hem hiervan geheel vrij was. Hij bevroor suspensies van cultures met vloeibare lucht in Dewar flesschen, liet daarna weer ontdooien, bevroor weer, liet weer ontdooien en herhaalde dit proces wel 20 à 25 keer. Ten slotte werd na centrifugeeren de bovenstaande vloeistof als antigeen gebruikt.

Een jaar later (1924) komt TULLOCH terug van zijn „frozen-antigen”. Hij schrijft dan: „Antigens prepared by simply suspending very young cultures of the gonococcus in saline act as satisfactorily as do antigens prepared by alternate freezing and thawing with liquid air”. Hij vindt verder, dat een positieve reactie bij acute gonorrhoe een symptoom is van een ernstige locale uitbreiding van het proces. Bij diepere aandoeningen, epididymitis, gonococcensepsis enz. heeft hij slechts positieve uitkomsten te boeken. Bij patiënten, lijdende aan syphilis met een positieve reactie van WASSERMANN zag hij steeds een negatieve complementbindingsreactie met gonococcen-antigeen. Hij schijnt bij zijn eerste proefnemingen ook niet-specifieke remmingen gekregen te hebben, althans hij brengt de hoeveelheid complement van 1,5 M.H.D. op 2 M.H.D. en schrijft: „. . . . it does increase the margin of safety, so that false positive results are not liable to be given”.

In 1925 publiceerde TULLOCH nog een artikel, dat voornamelijk aan het antigeen gewijd is en waarin hij schrijft, dat het niet noodig is om polyvalente antigenen te gebruiken. Door een onderzoek met de agglutinatiemethode van 100 gonococcenstammen was hem gebleken dat ruim 70 % tot hetzelfde type behooren. Ook TORREY, die vroeger vastgehouden had aan de multipliciteit der gonococcenstammen, bevestigde dit. Voor het antigeen nu wenschte TULLOCH een tot deze groote groep behoorenden stam. De waarde dezer methode bleek niet minder dan

met zijn vroegere techniek; alleen vindt hij van syphilis-patiënten met een positieve reactie van WASSERMANN thans 2,6 % positief reageeren.

MARTLAND (1923) maakte een antigeen door een emulsie van gonococcencultures (8 stammen), waarin zich 3000 kiemen per c.M.³ bevonden, te verdunnen met een gelijke hoeveelheid antiformine 4 %. Dit mengsel werd 45 minuten verhit op 56° C., waarna de reactie met $\frac{1}{10}$ N.zuur neutraal gemaakt werd. Vergelijking van dit antigeen met dat van THOMSON besliste ten gunste van het eerste. De zwak positieve reacties, d. w. z. die waarbij minder dan 1 M.H.D. verbruikt werd, beschouwde hij als negatief.

GREEN (1924) deed de proef met bloedserum en met lumbaalvocht. In het algemeen stemden de uitkomsten overeen; soms echter reageerde het lumbaalvocht positief, terwijl het bloed negatief was. De schrijver neemt aan dat gonococcen soms in de liquor cerebro-spinalis voorkomen. Hij bewijst dit niet door culturen, maar onderzoekt het vocht alleen mikroskopisch. Volgens GREEN kunnen gonococcen tabesachtige afwijkingen veroorzaken: „spastic gait and marked mental disturbances, suggesting syphilitic infection; the Wa.R. for lues both on the serum and cerebrospinal fluid being negative. A history of chronic gonorrhoe was in each case elicited”. Hij vermeldt gevallen van facialisparalyse en myelitis transversa met een negatieve reactie van WASSERMANN en een positieve complementbinding op gonorrhoe in het lumbaalvocht. Hierin toont hij mikroskopisch ook gonococcen aan.

SAVNIK en PROCHAZKA (1923) wier uitkomsten weinig afwijken van die van vroegere onderzoekers (SCHWARTZ en Mc. NEIL e. a.) gebruikten verschillende vaccins als antigeen. Het bleek hun, dat een serum soms met antigeen A positief, met antigeen B negatief reageerde en andere sera weer omgekeerd. Voldoende resultaten werden ver-

kregen met „gonargin extra sterk”, betere wanneer verschillende polyvalente vaccins gebruikt werden. De schrijvers eischen snel aflezen der reactie, direct nadat de serumcontrôlebuizen zijn opgelost (na ± 15 minuten), omdat daarna ook al spoedig de positieve sera haemoysis gaan vertoonen. Hieruit blijkt dat de gebruikte hoeveelheid complement rijkelijk groot gekozen is, zoodat steeds een overmaat aanwezig was. Zij namen van het cavia-serum (onverdund) $\frac{1}{4}$ van de hoeveelheid patiëntens serum. Het antigeen werd van te voren uitgetitreerd tegenover vele bekende positieve en negatieve sera. De schrijvers deden de klinische waarneming, dat vaccinbehandeling der gonorrhoeische afwijkingen meer kans op succes heeft, indien dat vaccin gebruikt wordt, dat als antigeen bij de complementbindingsproef een positieve uitkomst geeft. Verbetering door vaccinbehandeling bij patiënten met een negatieve serumreactie schrijven zij toe aan de werking der niet-specifieke componenten van het vaccin en zij stellen deze behandeling op één lijn met de eiwitlichaamtherapie (WAGNER). Zoo beschouwen zij de serumreactie als van veel belang voor de therapie; zelfs kan men te weten komen, welk vaccin men gebruiken moet. Verder zagen deze onderzoekers, dat het positief worden der reactie bijna steeds met complicaties gepaard ging en dat meestal de reactie reeds positief werd, vóórdát de klinische symptomen der verwickelingen te vinden waren. In deze gevallen kon dus aan de complementbindingsreactie een prognostische waarde worden toegekend. Het feit, dat de reactie bij vrouwen langeren tijd na het begin der infectie positief werd dan bij mannen, verklaarden zij, evenals OSMOND, uit anatomische verhoudingen.

SAVNIK en PROCHAZKA deden ook proeven met niet geïnactiveerd serum. Zij voegden toch nog caviacomplement toe, hoewel minder (1 M.H.D. inplaats van 4 M.H.D.)

en gebruikten toch het gewone haemolytisch systeem. Hun methode bleek onbruikbaar, omdat de resultaten veel minder goed met de klinische bevindingen overeenstemden. Zij pasten ook niet het principe toe, zooals dit het eerst door HECHT voor de reactie op syphilis is aangegeven.

De bedoeling hiervan is, de eigenschap van menschen-serum om schapenbloedcellen op te lossen, te benutten, waardoor voor de proef geen konijnensерum meer noodig is. Door het patiëntensерum niet te verhitten en dus het complement niet te vernietigen, heeft men voor de reactie ook geen caviасerum meer noodig. Door HECHT e. a. wordt als voordeel dezer methode beschouwd, dat geen amboceptor door de verhitting vernietigd wordt. Daardoor wordt de reactie gevoeliger en is een grooter aantal positieve reacties te krijgen. Hij zag soms bij syphilis-patiënten een positieve reactie met actieve sera, waar de reactie van WASSERMANN negatief uitviel. Het aantal positieve reacties bij aortitis, tabes, paralyse en hersensyphilis zou met 15 % stijgen, terwijl ook vaker een positieve reactie verkregen werd bij primair-affecten. HECHT wijst ook op de eenvoudiger techniek der reactie. Indien er echter te weinig complement in het patiëntensерum aanwezig is, worden schijnbaar positieve reacties verkregen, terwijl bij te veel complement er een verzwakking of negatief worden der reactie optreedt. Om deze bezwaren te ondervangen moet voor elk serum afzonderlijk het complement- en haemolysinegehalte bepaald worden. Daarvoor zijn dus weer meer gecompliceerde voorproeven noodig. Bovendien is het bewezen, dat bij gebruik van 4 M.H.D. haemolysine van het konijn, het normaal haemolysine van het patiëntensерum weinig invloed op de reactie heeft (KAUP).

BRUCK, BEHRMANN en ROSENBERG slaagden er in 1926

in, bij gonorrhoe met actieve sera (in groote hoeveelheid) een serumreactie van voldoende specificiteit en scherpte te verkrijgen. Bij gonorrhoeepatiënten zagen zij in niet gecompliceerde gevallen 70 %, in gecompliceerde gevallen 80 % positief reageeren. Zij zagen 2 maal een positieve reactie bij syphilispatiënten met sterk positieve reactie van WASSERMANN, bij wie geen gonorrhoe bestond. Als regel waren deze gevallen bij hen negatief. RUBINSTEIN geeft aan, dat 30 % dezer laatste gevallen een positieve complementbinding met gonococcenantigeen vertoonen. Dit laatste zou afbreuk doen aan de diagnostische waarde der complementbindingsreactie. De schrijvers zijn tevreden over versche gonococcensuspensie als antigeen (geleverd door Chem. Fabrik Schering).

MONTPELLIER en LACROIX kregen in 1922 ook al bruikbare resultaten met actieve sera.

RUBINSTEIN (1925) prefereert het gebruik van geïnactiveerde sera. Hij schrijft: „Contrairement à la séro-réaction de la syphilis nous ne pouvons pas avoir ici recours aux sérums non chauffés, qui fournissent de résultats médiocres”. RUBINSTEIN gebruikt als antigeen een verhitte suspensie van gonococceen (6 tot 9 stammen), die in ampullen minstens 1 maand bewaard blijft. Hij wijst er met nadruk op, dat bij de antigeenbereiding geen voedingsbodembestanddeelen of condenswater in de gonococcensuspensie geraken mogen, daar deze sterk anti-complementaire eigenschappen aan den dag leggen. Complement wordt in wisselende hoeveelheden gebruikt. Hij vindt nooit in 100 % der gevallen een positieve reactie, b.v. bij arthritis gonorrhoeica in 15 van de 18 gevallen, bij salpingitis in 16 van de 18 gevallen. Bij bartholinitis zag hij zelden een positieve reactie. Zooals reeds vermeld, vonden zij positieve uitkomsten bij 30 % der syphilispatiënten met een positieve reactie van WASSERMANN.

Een dergelijk hoog percentage werd nog door geen enkelen onderzoeker vermeld. Toch hecht hij groote waarde aan de complementbindingsreactie, wat wel blijkt uit hetgeen hij erover schrijft: „L'intérêt de la gono-réaction est considérable chez la femme. Elle a permis maintes fois de découvrir la véritable cause de la maladie et de rectifier un diagnostic. Sa valeur n'est pas moindre chez l'homme où en l'absence de goutte, en l'absence d'un résultat positif fourni par l'examen et par la culture une gono-réaction précise l'étiologie de la maladie, que la clinique seule est parfois impuissante à affirmer”.

In 1926 geeft RUBINSTEIN een andere antigeen-bereiding aan, waarmee hij nog betere resultaten verkreeg. 24 uur oude cultures van gonococcen werden in physiologische zoutoplossing gesuspendeerd en in een kolf met glasparsels langdurig geschud, tot de suspensie helder geworden was. Dit zou een antigeen met meer antigeenwaarde en minder anticomplementaire eigenschappen geven, wat hij toeschreef aan den nadeeligen invloed van het verhitten, zooals hij vroeger deed.

HECHT (1927) gebruikt voor de gonococcenreactie dezelfde techniek als hij voor de reactie van WASSERMANN heeft aangegeven, behalve dat hij 2 maal zooveel serum gebruikt, omdat de hoeveelheid antistoffen erin bij gonorrhoe vaak zoo gering is. Een bezwaar van het gebruik van sterk geconcentreerde sera is, dat het eigen remmend vermogen daardoor onverzwakt aanwezig is. Met arthrigon „extra sterk” als antigeen krijgt hij een bruikbare methode. Hij waarschuwt, op grond van RUBINSTEIN's ervaringen (die hij echter niet bij een groot aantal patiënten kon bevestigen) voor de diagnose gonorrhoe bij syphilispatiënten met een positieve reactie van WASSERMANN.

JAUSION en DIOT (1926) behandelden hun patiënten met intraveneuze injecties van trypaflavine. Zij meenden

in de complementbindingsreactie een hulpmiddel te vinden om het effect van de therapie te controleeren. Van de 50 gevallen van chronische gonorrhoe met positieve serumreactie werden 30 negatief na gemiddeld 15 injecties; 20 bleven min of meer positief. Klinisch en bacteriologisch waren in geen der gevallen verschijnselen der ziekte meer aanwezig. Na 3 tot 4 injecties zagen schrijvers 3 gevallen van arthritis gonorrhoeica negatief worden; bij epididymitis zagen zij slechts zwak positieve uitkomsten. Zij vermelden ook een geval van chronische gonorrhoe met steeds negatieve reactie en een geval van erythema nodosum met sterk positieve reactie, zonder dat bij den laatsten patiënt eenig verschijnsel van recente of oude gonococceninfectie aan te toonen was. Bij gezonden zagen zij gedurende korten tijd een positieve reactie optreden na subcutane vaccin-injecties; na intraveneuze injectie was de reactie niet positief te krijgen. Dit laatste vooral komt niet overeen met wat anderen vonden.

VON HEINER (1926) zag door intramusculaire en intraveneuze injecties van gonococcenvaccin bij gezonden de reactie steeds positief worden. VON HEINER gebruikte „gonargin extra sterk” als antigeen en boekte een positieve uitkomst in 5 van de 6 gevallen van vulvovaginitis gonorrhoeica, waarbij door oudere onderzoekers in de groote meerderheid der gevallen geen complementbindende stoffen konden worden aangetoond. Hij verklaarde dit door de heftigheid en uitbreiding der ontsteking (endometritis, proctitis). VON HEINER gebruikte véél complement. Er is dan zeker geen gevaar voor niet-specifieke remmingen, echter zal men omgekeerd kans hebben op meer negatieve uitkomsten dan noodig is.

BONACORSI (1924) vond bij vulvovaginitis de reactie positief, als zij een antigeen gebruikte, waarin van kinderen gekweekte gonococcen verwerkt waren, in gevallen, waar

de reactie negatief was met een op dezelfde wijze bereid antigeen, waarbij echter de gonococcen van mannen afkomstig waren.

COHN en GRÄFENBERG (1925) kregen mooie uitkomsten. Zij toonden aan, dat zelfs bij urethritis anterior bij den man en bij urethritis zonder diepere aandoeningen bij de vrouw de reactie soms al in de 1ste week sterk positief kan zijn. De gevallen van gonorrhoe met negatieve reactie verliepen klinisch als zeer lichte, hoewel zij in het algemeen geen samenhang zagen tusschen den ernst der infectie en de sterkte der reactie. Zij beschouwen patiënten, bij wie geen gonococcen meer gevonden worden en die een positieve serumreactie hebben, als niet genezen. Terwijl de meeste schrijvers meenen dat de reactie 2 tot 3 maanden na de genezing negatief behoort te zijn, noemen COHN en GRÄFENBERG een tijd van ± 4 weken.

Deze conclusies verschillen wel veel van die van BAUMAN en HEIMANN (1923), die met geïnactiveerde sera in enkele gevallen de reactie na 2 jaar nog positief vonden en uit een positieve reactie tijdens de infectie een gunstig klinisch verloop durfden voorspellen.

COHN en GRÄFENBERG gebruikten als antigeen een suspensie van gonococcen (12 tot 14 stammen) en conserveerden die met 0,5% carbol. Vóór de eigenlijke proef titreerden zij het antigeen uit tegenover een bekend positief en negatief serum om de te gebruiken hoeveelheid te bepalen. Een voorproef, om de waarde van het complement te bepalen, wordt niet vermeld. In een paar gevallen zagen zij niet-specifieke positieve reacties, terwijl de schrijvers ook melding maken van een geval van oude gecompliceerde gonorrhoe met steeds negatieve reactie.

Later vermeldt COHN (1925), dat ook een monovalent antigeen zeer goed te gebruiken is.

De publicatie van BRÜNAUER, MÜLLER en OPPENHEIM in 1926 bracht weinig nieuws.

KADISCH werkte in 1927 nog eens met actieve sera (als BRUCK) en het fabrieksantigeen van SCHERING. Hij vond veel onspecifieke uitslagen en ook vaak een negatieve reactie bij patiënten, die zeker aan gonorrhoe leden, zoodat hij zijn methode onbruikbaar noemt.

Samenvattend zou ik willen zeggen, dat de eerste onderzoeken over de complementbindingsreactie in Duitsland niet tot gevolg gehad hebben, dat de reactie als een algemeen gebruikt hulpmiddel aangenomen werd. In latere jaren worden gunstiger resultaten vermeld van Engelsche en Amerikaansche zijde, waarbij zich Duitsche en Fransche onderzoekers weer aansluiten. Al is men het in het algemeen erover eens, dat de reactie een specifieke is en het mogelijk maakt in vele gevallen van complicaties van gonorrhoe deze te onderscheiden van dergelijke, differentieel-diagnostisch in aanmerking komende ziektebeelden (gynaecologische afwijkingen, arthritiden e. a.), tot overeenstemmende resultaten is men zeker niet gekomen en worden vele vraagstellingen zelfs tegenstrijdig beantwoord. Er zijn ook nog onderzoekers die de complementbindingsreactie als onbruikbaar beschouwen.

De varieerende uitkomsten hangen zeker wel ten nauwste samen met de toegepaste methode. Uit het literatuuroverzicht blijkt wel, dat bijna iedere onderzoeker er zijn eigen methode op na houdt en aan deze verschillende methodiek moeten de verwarring gevende uitkomsten zeker o. m. worden toegeschreven. Het moeielijkst schijnt het bereiden van een goed antigeen, hoewel ook de hoeveelheden en concentraties der gebruikte reagentia van grooten invloed zijn op den uitslag der reactie.

Het niet bestaan van een algemeen erkende goede methodiek motiveert mijns inziens het gebruiken van een nieuwe, nog niet voldoende beproefde techniek. Ik nam dus de methode zooals VAN DER HOEDEN die in het kort beschreven heeft in het Jaarverslag van het Centraal Laboratorium voor de Volksgezondheid. Hiervan was reeds gebleken, dat zij bruikbaar was en dat er voldoende reden bestond, aan een groote reeks patiënten en gedurende langen tijd na te gaan of de reactie en de ermee te verkrijgen uitkomsten constant zijn en welke waarde er aan toe te kennen is. Daarna kon ook de vraag omtrent mogelijk optredende veranderingen in het serum na diathermiebehandeling onder oogen gezien worden.

BESCHRIJVING EN MÔTIVEERING DER GEBRUIKTE METHODE.

Door een vergelijkend onderzoek omtrent de techniek der reactie toonde VAN DER HOEDEN aan, dat met een op de volgende wijze bereid antigeen betrouwbare uitkomsten werden verkregen: 48 uur oude cultures van op hun antigeenwaarde geselecteerde gonococcenstammen op ascites-agar in buizen van ± 18 c.M. lengte en 2,5 à 3 c.M. doorsnede, worden afgespoeld met 2 à 3 c.M.³ steriele physiologische zoutoplossing. Het is hierbij van belang, eerst het condenswater af te pipetteeren en zoo weinig mogelijk bestanddeelen van den voedingsbodem mee te nemen, omdat hierdoor het antigeen sterker anticomplementair wordt. Deze suspensie wordt steriel bewaard in de ijskast gedurende ± 18 uur. Daarna wordt de bovenstaande vloeistof afgepipetteerd en vooral het slijmige bezinksel niet meegenomen. Elke c.M.³ van deze bovenstaande zwak opalesceerende vloeistof wordt aangevuld tot 20 c.M.³ met sterile physiologische NaCl-oplossing en door papier gefiltreerd. Het filtraat wordt als antigeen gebruikt.

Als complement wordt steeds caviaserum gebruikt, dat in vergelijking met sera van andere dieren de voordeelen heeft van:

1. meestal groot complementgehalte,
2. geen of zeer weinig antischapenbloedamboceptoren,
3. geen anticomplementaire werking.

Het wordt verkregen door halssnede. Meest worden mengsera van 2 of 3 caviae gebruikt.

Als haemolytisch systeem dient een mengsel van ge-

lijke deelen van: 1. inactief serum van een konijn, dat herhaalde malen ingespoten is met gewasschen erythrocyten van een schaap. Het konijnenserum krijgt daardoor de eigenschap, deze erythrocyten in vitro op te lossen bij aanwezigheid van complement. Door lang bewaren of inactiveren verdwijnt het complement, de amboceptor niet;

2. schapenerythrocyten, die, om ze van serum te bevrijden, eenige malen met physiologische zoutoplossing gewasschen worden. Hiervan wordt een 5 % suspensie genomen. De verdunning van het konijnenserum komt overeen met 4 à 6 maal de minimale haemolyseerende dosis.

Het patiëntenserum wordt minstens 1 dag na de venae-punctie van den bloedkoek afgepipetteerd of gecentrifugeerd en $\frac{1}{2}$ uur verhit op 56° C. ter inactivering.

In de eigenlijke proef worden constante hoeveelheden antigeen en complement, naast wisselende hoeveelheden serum gebruikt om een indruk van de hoeveelheid der complementbindende stoffen te krijgen. Steeds wordt van te voren bepaald de minimale caviaserumconcentratie, die bij aanwezigheid van het antigeen de gesensibiliseerde bloeddeelen tot oplossing kan brengen.

Het volgende schema maakt deze voorproef duidelijk.

Buisje :	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	
Caviaserum :	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	ccm.
Verdunning :	1 : 5	1 : 10	1 : 15	1 : 20	1 : 25	1 : 30	1 : 40	1 : 50	
Antigeen :	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	„
0,85 % NaCl :	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	„
1 uur in de stoof bij 37° , tegelijk met een kolf, waarin gelijke deelen 5 % suspensie van gewasschen bloedcellen en verdund haemolytisch serum.									
Gesensibil. bloedcellen :	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	„
weer in de broedstoof bij 37° .									

Na $\frac{1}{2}$ uur wordt afgelezen in welk buisje nog volkomen haemolysis opgetreden is. Voor de eigenlijke proef wordt steeds wat overmaat complement genomen om het misschien aanwezige eigenremmende vermogen van het patiëntenserum te overwinnen. Dit ziet men niet in de serumcontrôlebuisjes (waarin geen antigeen), indien het antigeen sterkere anticomplementaire eigenschappen heeft. Men neemt dus de concentratie van het voorgaande buisje.

Tegelijk wordt een 2de voorproef ingesteld van met physiologische zoutoplossing verdund antigeen (1 : 1) en een 3de met physiologische zoutoplossing inplaats van antigeen. Het antigeen wordt alleen dan als bruikbaar beschouwd, indien in niet meer dan twee buisjes verschil in haemolysis bestaat tusschen de voorproef met en die zonder antigeen. Bij voorkeur wordt gebruikt het onverdunde antigeen. Indien dit echter te veel complementbindend vermogen bezit en het verdunde antigeen wel bruikbaar is, wordt dit laatste voor de proef gebezigd.

Het complement werd nooit in sterker verdunning dan 1 : 30 gebruikt, omdat de praktijk geleerd heeft, dat boven deze verdunning met sommige menschersera meer kans is op eigen remming.

Het schema der eigenlijke proef is als volgt:

Buisje :	Serum- contrôle		I	II	III	IV	V	VI	Antigeen contrôle
	I	II							
Geïnactiveerd serum	0,3	0,2	0,3	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1	—
verdunding :	1 : 5	1 : 5	1 : 5	1 : 5	1 : 5	1 : 20	1 : 20	1 : 20	
Antigeen	—	—	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Caviaserum (verdunding vol- gens voorproef)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
0,85 % NaCl	0,3	0,4	—	0,1	0,2	—	0,1	0,2	0,3
2 uur in de broedstoof van 37° C.									
Gesensibiliseerde bloedlichaampjes	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Weer in de broedstoof bij 37° C.									

De reactie wordt afgelezen $\pm$ 15 minuten nadat de serum-contrôlebuisjes en de antigeencontrôle zijn opgelost. Steeds las ik den volgenden morgen na bewaren bij kamertemperatuur nog eens af. Ik zag hierbij geen noemenswaardige verschillen, hoogstens zijn de aanduidingen van remming, die toch al als negatief beschouwd worden, den volgenden ochtend totaal negatief geworden. Bij eigen remming door het serum werd aan de reactie geen waarde gehecht. Ik zag dit zeer zelden, slechts 3 maal bij ongeveer 2300 proeven.

Tusschen de uitersten: volkomen remming der haemolysis en volkomen haemolysis bestaan natuurlijk verschillende overgangen. De sterkte der remming wordt beoordeeld naar de kleur der vloeistof en de mate der helderheid in elk der buisjes en als volgt aangeduid:

- ++++: volkomen remming der haemolysis, bovenstaande vloeistof kleurloos,
 +++: sterke remming der haemolysis, bovenstaande vloeistof iets rood,
 ++: matige remming der haemolysis, bovenstaande vloeistof rood,
 +: zeer lichte remming der haemolysis, duidelijke troebeling,
 ±: aanduiding van remming, iets troebeling,
 —: volkomen haemolysis, geen troebeling, vloeistof gelijkmatig rood.

Daar in de verschillende buizen door de serumverduunning de sterkte der remming niet dezelfde is, en het noodig is aan het geheel één waarde toe te kennen, worden voor de einduitkomst de reacties als volgt samengevat:

++++	++++	++++	++++	++++	++++	}	++++
++++	++++	++++	++++	+++	++		
++++	++++	++++	++++	++	+		
++++	++++	++++	++++	++	—	}	+++
++++	++++	++++	++	+	—		
++++	++++	+++	++	—	—		
++++	++++	++	+	—	—	}	++
++++	++++	+	—	—	—		
++++	++++	+	—	—	—		
++++	+++	—	—	—	—	}	+
+++	++	+	—	—	—		
+++	+	—	—	—	—		
+++	+	—	—	—	—	}	±
++	—	—	—	—	—		
+	+	—	—	—	—		
+	—	—	—	—	—	}	—
—	—	—	—	—	—		
—	—	—	—	—	—		

Ik zag steeds parallel aan de sterkere serumverduunning de sterkte der remming afnemen, zoodat het nooit noodig bleek van voorgaand schema af te wijken.

Gedurende den tijd, dat ik het onderzoek verrichtte, bereidde ik iedere week een versch antigeen, dat aanvankelijk samengesteld was uit 6 gonococcenstammen. Van deze was eerst afzonderlijk een antigeen gemaakt en was gebleken, dat ze goede antigeeneigenschappen hadden. Na verloop van eenige maanden stierven drie stammen, die door andere vervangen werden. Het bleek dat met de antigenen van verschillende stammen met sera van bekende, wisselende sterkte, steeds dezelfde of slechts zeer weinig afwijkende uitkomsten werden verkregen, zoodat deze onderling vergeleken konden worden. Zelfs maakte ik eenige keeren een antigeen van slechts twee stammen, wat ook met de contrôlesera geen andere resultaten opleverde. Deze bevinding komt wel overeen met die van COHN, TULLOCH e. a., n.l. dat het er weinig toe doet hoeveel stammen men gebruikt, mits de stammen voldoende antigeenwaarde bezitten.

Een voordeel van het gebruikte antigeen is zeker wel dat het zoo eenvoudig te bereiden is. Herhaaldelijk bewaarde ik de onverdunde suspensie ook in de ijskast, tot 3 weken, na welken tijd de uitkomsten met bekende sera onveranderd bleken te zijn. Het is niet noodig gebleken steeds de hoeveelheid kiemen per c.M³. te tellen.

De vraag of het wenschelijk is, auto-antigeen te gebruiken, heb ik niet aan uitgebreid materiaal nagegaan. Eénmaal maakte ik een antigeen van twee stammen. De sera van de patiënten, van wie deze cultures afkomstig waren, gaven zelfs iets zwakkere remming dan met een antigeen, waarin hun gonococcen niet verwerkt waren.

Ik gebruikte ter vergelijking ook door THOMSON bereid

antigeen, dat 2 jaren oud was. De uitkomsten waren minder gunstig; vooral was het laatste antigeen meer anticomplementair.

De sera welke ik wenschte te bewaren, werden in geïnactiveerden toestand geconserveerd met 1‰ chinosol, waardoor het complementbindende vermogen constant bleef.

Samenvattend zijn als voordeelen van het antigeen te beschouwen:

1. dat het gemakkelijk te bereiden is,
2. dat het constant in zijn waarde is,
3. dat het weinig of niet anticomplementair is.

Verdere voordeelen van de methode zijn:

1. het gebruiken van geïnactiveerde sera,
2. dat alle reagentia nauwkeurig ingesteld zijn, (antigeen, complement, haemolytisch systeem),
3. dat de methode kwantitatief is,
4. dat verdunningen van het patiëntensерum gebruikt worden.

Door het patiëntensерum kwantitatief te doen afnemen worden de daaraan verbonden ongunstige invloeden op de reactie (b.v. complementbinding door het serum zelf, haemolysis) relatief verminderd. Een vermindering van het eigenbindend vermogen van het antigeen door menschenсерum is niet gezien. Dit bleek bij een onderzoek met een kleine reeks sera van gezonde personen.

Voor routine-onderzoek kan de techniek der complementbindingsreactie zeker nog vereenvoudigd worden door een paar buisjes (b.v. het 2de en het 4de) weg te laten. De reactie blijft dan toch even goed kwantitatief afleesbaar.

UITKOMSTEN VAN HET BLOEDONDERZOEK, GETOETST AAN DE KLINISCHE WAARNEMINGEN.

Een indruk van het verloop der complementbindingsreactie bij patiënten, lijdende aan gonorrhoe, van het begin der infectie tot na de genezing, kon ik krijgen door van de mannelijke patiënten herhaaldelijk het bloed te onderzoeken. Tijdens de behandeling deed ik zoo mogelijk éénmaal per week venaepunctie en ik trachtte steeds de patiënten ook na de genezing op de polikliniek te laten terugkomen om hun bloed te kunnen onderzoeken. Indien ik in de gelegenheid was, controleerde ik de patiënten tot de complementbindingsreactie eenige malen negatief uitgevallen was.

Voor een goed overzicht meende ik de uitkomsten van het bloedonderzoek het best in curves te kunnen weergeven. Hieruit kan de lezer direct de sterkte der reactie op de verschillende tijdstippen aflezen, terwijl tevens met een enkele letter de belangrijkste feiten uit de ziektegeschiedenis aangegeven zijn. Een korte samenvatting van de ziektegeschiedenissen, in verband met het verloop der curves, staat op de bladzijde naast de curves vermeld.

Deze curves zijn zoo ingericht, dat op de ordinaat de sterkte der reactie is aangegeven als volgt:

- ±: 0,5 c.M.,
- +: 1 c.M.,
- ++: 2 c.M.,
- +++: 3 c.M.,
- ++++: 4 c.M.

Op de abscis is de tijd afgezet, zóó, dat 1 m.M. overeenkomt met 1 dag. Onder aan iedere bladzijde is een lijn geplaatst, waarop om de 7 m.M. een punt is aangegeven. Men kan daardoor gemakkelijk den duur van het geheele proces in weken omrekenen.

Uit het geheel is dus overzichtelijk te zien, met welke tusschenpoozen het bloedonderzoek geschiedde, verder, wanneer zich bijzonderheden in het verloop der infectie voordeden, hoe lang de infectie duurde, het tijdstip van genezing, enz. Waar de complementbindingsreactie maximaal sterk was, werd deze op het punt 4 afgezet. Indien ik nog meer verdunningen van het serum gebruikt had, zou zeker gebleken zijn, dat al deze — thans gelijke — maximale remmingen toch nog zeer verschillend zijn. Vele der curves zouden daardoor een geheel ander aspect krijgen. Het leek mij echter voldoende, de sterkte der reactie in 4 graden aan te geven.

De bij de curves vermelde letters hebben de volgende beteekenis:

- a. = urethritis gonorrhoeica anterior.
 - p. = urethritis gonorrhoeica posterior.
 - pr. = prostatitis gonorrhoeica.
 - e. = epididymitis gonorrhoeica.
 - m. = metastatische aandoening (arthrititis gonorrhoeica).
 - th. = thrombophlebitis.
 - i. = infiltraat.
 - d. = diathermie.
 - v. = vaccin (polyvalent, R.S.I.).
 - a.v. = autovaccin.
 - s. = genezing.
 - +
 -
- = gonococcen positief.
= gonococcen negatief.

Ik geef eerst een kort overzicht van de in de kliniek voor Huid- en Geslachtsziekten te Utrecht gebruikelijke be-

handeling van gonorrhoe. Hierdoor vervalt dan de noodzakelijkheid om in iedere korte ziektegeschiedenis afzonderlijk de bij den patiënt ingestelde therapie te vermelden. Werd bij een patiënt een bijzondere therapie toegepast (diathermie, vaccin), dan is dit steeds bij de curve en in de bijbehorende samenvatting vermeld.

Routinebehandeling.

Wanneer bij een patiënt door mikroskopisch onderzoek de diagnose is gesteld op urethritis gonorrhoeica acuta, wordt direct begonnen met dagelijksche spoelingen, bestaande uit irrigatie der urethra anterior, posterior en blaas. Als spoelvloeistof wordt sol. permang. kalie. gebruikt in een sterkte van $\frac{1}{3000}$. Nadat de patiënt geurineerd heeft en door anterieurspoeling de pus uit dit gedeelte der urethra verwijderd is, wordt volgens JANET de blaas eenige keeren gevuld met 150 tot 200 c.M³. vloeistof. Na eenige oogenblikken watert de patiënt deze antiseptische vloeistof weer uit, waardoor de urethra in zijn geheel gereinigd wordt. Deze „grootte” spoeling geschiedt éénmaal daags. Met een oplossing van permang. kalie. $\frac{1}{2000}$ moeten de patiënten zich vijf maal daags zelf behandelen, d. w. z. de urethra anterior spoelen. Hierbij komt dus alleen het voorste gedeelte der urethra met de spoelvloeistof in aanraking.

Deze wijze van behandeling wordt toegepast, zoowel bij de anterior-aandoening, als ook in die gevallen, waarbij posteriorklachten bestaan.

Zijn er diepere complicaties, zooals acute prostatitis of epididymitis, dan wordt meest van alle spoeltherapie afgezien en bestaat de behandeling in bedrust met PRIESNITZ' verband om het scrotum of op het perinaeum. Bij de acute complicaties hebben de patiënten meestal een flinke temperatuursverhooging; zij voelen zich ziek en hebben tegen de bedrust dan ook geen bezwaar. Zijn de acute verschijnselen voorbij en is de temperatuur normaal geworden, dan wordt de behandeling, zooals boven beschreven, begonnen of hervat.

Bij metastatische aandoeningen, b.v. arthritis, wordt ook zoo spoedig mogelijk met de behandeling der urethra begonnen, terwijl ook door BIER'sche stuwing, diathermie enz. getracht wordt den toestand van het zieke gewricht te verbeteren.

Indien er, ondanks de therapie, rijkelijk exsudaat blijft bestaan, wordt ol. santali of bals. copaivae gegeven om de etterafscheiding tegen te gaan. De behandeling van de urethra wordt in het algemeen voortgezet, totdat bij herhaald onderzoek (1 maal per week) geen gonococci meer worden gevonden in het urethraexsudaat (indien aanwezig) of prostatasecreet, terwijl volkomen helderheid der urine ook

een eisch is voor het staken der therapie. Treedt er een recidief op, dan wordt de behandeling weer direct hervat.

De behandeling van de chronische gonorrhoe wijkt in het algemeen weinig van de boven beschreven af. Is er prostatitis, dan wordt deze 2 maal per week gemasseerd. Worden er bij urethroskopie afwijkingen gevonden in de urethra anterior (urethritis granulosa, ontsteking van Littre'sche klieren of Morgagni'sche lacunen) of urethra posterior, dan worden soms sonden ingebracht en plaatselijke afwijkingen behandeld met massage (op de sonde) en instillaties met sol. sulfat. cuprici 3 tot 10 % of sol. nitrat. argent. 1 % (2 maal per week).

Vaccinbehandeling wordt slechts in enkele gevallen toegepast, terwijl ook diathermie slechts in aanmerking komt, als na $\pm$ 2 maanden de genezing met de gewone routinemethode niet bereikt is.

Naar den aard der bestaande afwijking deelde ik de waargenomen gevallen in 7 groepen:

- A. groep van 42 patiënten, allen lijdende aan een gonorrhoeische infectie, die tot de urethra anterior beperkt gebleven was;
- B. groep van 33 patiënten, die allen onder behandeling kwamen met de verschijnselen van een urethritis anterior (als groep A), bij wie echter vroeger of later een complicatie optrad;
- C. groep van 64 patiënten, die reeds bij het 1ste onderzoek aan urethritis gonorrhoeica met complicatie(s) bleken te lijden;
- D. groep van 95 patiëntjes met vulvovaginitis gonorrhoeica;
- E. groep van 93 vrouwen met gynaecologische afwijkingen, zoowel gevallen met als zonder gonorrhoeische aetiologie;
- F. groep van gevallen van arthritis gonorrhoeica;
- G. groep van 267 patiënten, niet lijdende aan een gonorrhoeische infectie (contrôlesera).

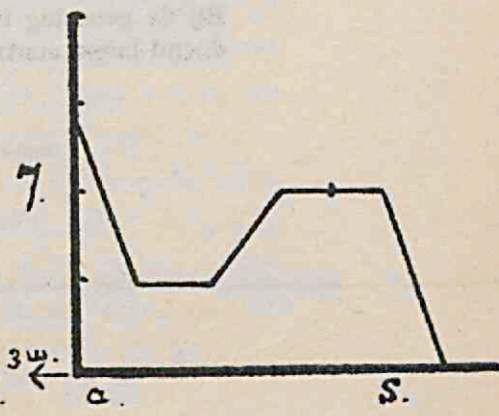
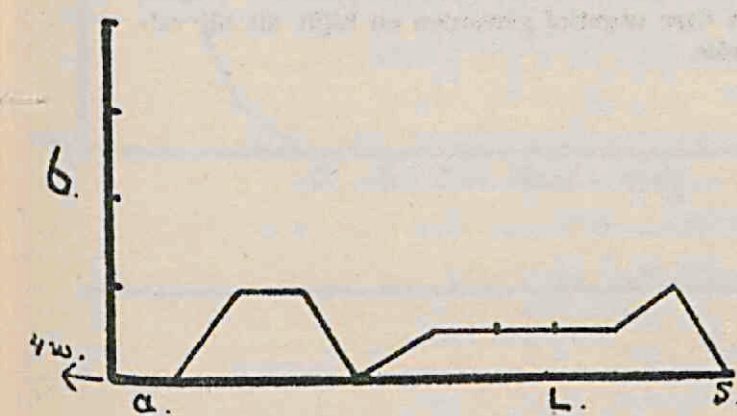
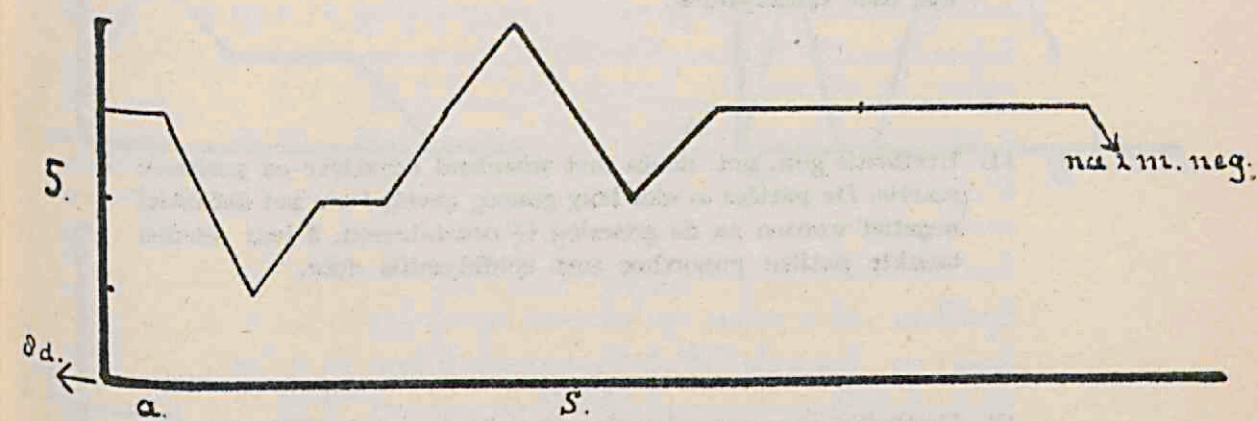
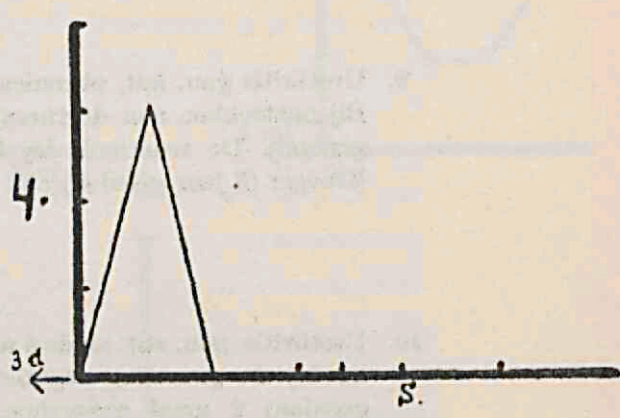
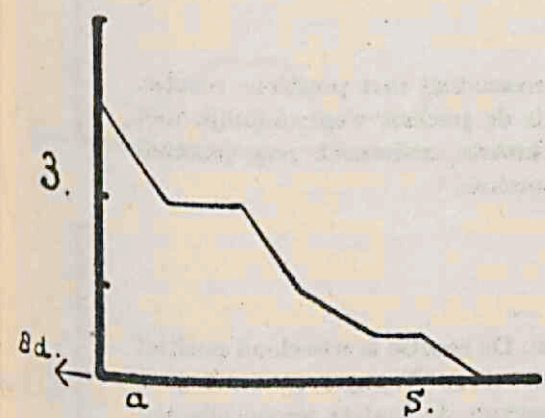
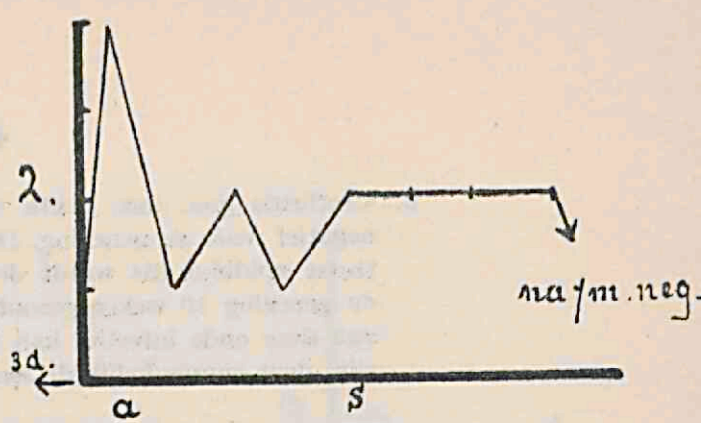
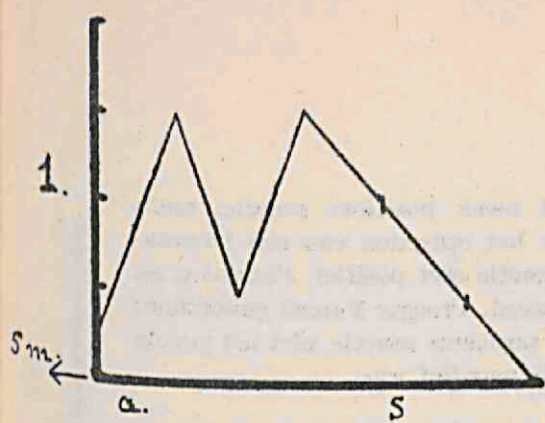
Van een aantal van deze patiënten zijn curves geplaatst, n.l. behorende

tot groep *A*: de curves 1 tot en met 12 en 73II,
 tot groep *B*: de curves 13 tot en met 37 en
 tot groep *C*: de curves 37 tot en met 79.

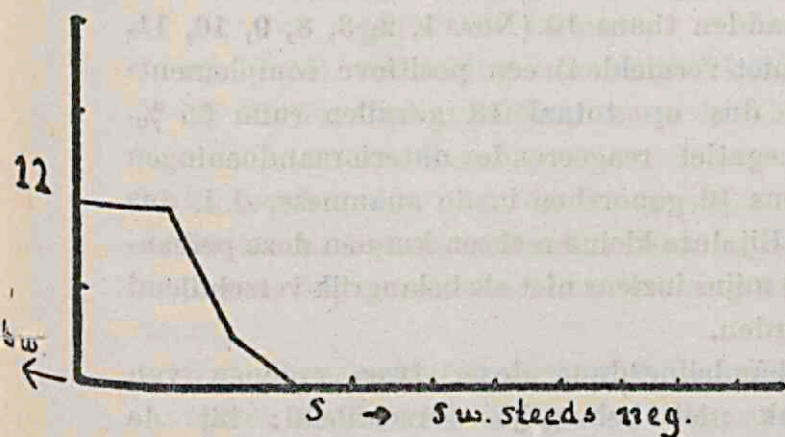
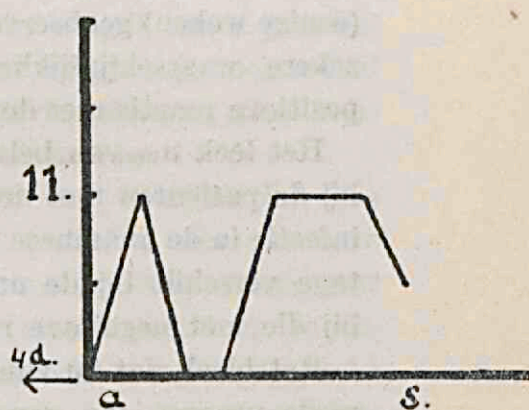
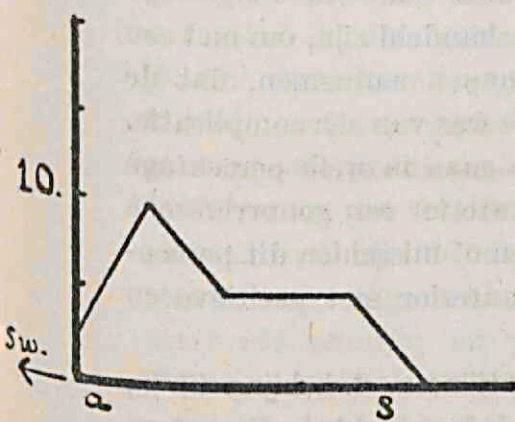
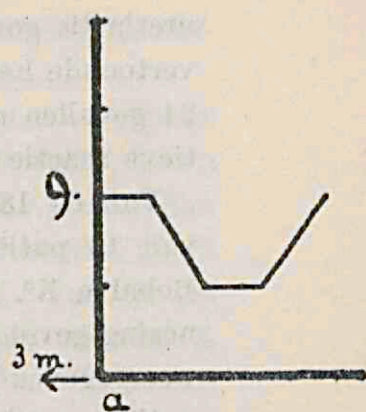
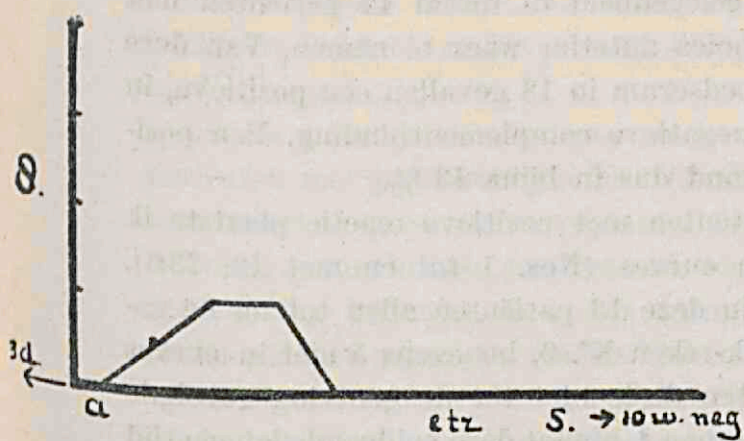
In de volgende bladzijden worden de verschillende groepen afzonderlijk besproken. Op iedere reeks curves volgt een korte beschouwing hierover, terwijl in een overzicht aan het slot de uitkomsten van het onderzoek samengevat zijn.

A. URETHRITIS ANTERIOR.

1. Urethritis gonorrhoeica anterior chronica (5 maanden) met wisselend, matig sterk positieve reactie. Bij genezing nog positief, $\pm$ 3 weken daarna negatief geworden. Patiënt maakte 6 jaar geleden ook gonorrhoe door.
2. Urethritis gon. ant. acuta met van begin af aan positieve reactie. Bij genezing is deze nog positief. Bij latere contrôle na 7 maanden is de reactie negatief geworden. Vroeger ook gonorrhoe.
3. Urethritis gon. ant. acuta met positieve reactie, langzamerhand zwakker wordend en $\pm$ 10 dagen na de genezing negatief. Patiënt maakte 1 jaar geleden ook gonorrhoe door.
4. Urethritis gon. ant. acuta met even positieve reactie, die reeds negatief is vóór de genezing. Bij en na de genezing steeds negatieve reactie.
5. Urethritis gon. ant. acuta met wisselend-sterke positieve reactie. 2 maanden na de genezing is de reactie nog positief; bij contrôle weer 2 maanden later blijkt zij negatief geworden te zijn. Patiënt is vroeger behandeld wegens syphilis, thans Wa. R. —, S.G. +.
6. Urethritis gon. ant. sinds 4 weken. Reactie wisselend negatief en zwak positief. 7 weken na het begin der behandeling blijken ontstoken Littré'sche klieren te bestaan (die misschien ook reeds eerder aanwezig waren). Na behandeling hiervan snelle genezing en negatief worden der reactie. Patiënt is niet lang genoeg gevolgd om definitief negatief-blijven te constateeren.
7. Urethritis gon. ant. acuta sinds 3 weken, met positieve reactie. Er bestaat meer dan gewone liesklierzwellings. Bij de genezing is de reactie nog positief, 9 dagen later reeds negatief.



8. Urethritis gon. ant. acuta met zwak positieve reactie, reeds negatief vóór de genezing. Door het optreden van een traumatische epididymitis wordt de reactie niet positief. Patiënt is na de genezing 10 weken gecontroleerd. Vroeger 2 maal gonorrhoe; van deze oude infecties kan de positieve reactie niet het gevolg zijn, daar aanvankelijk de reactie negatief was.
9. Urethritis gon. ant. chronica (3 maanden) met positieve reactie. Bij onttrekken aan de therapie is de patiënt waarschijnlijk niet genezen. De reactie is bij het laatste onderzoek nog positief. Vroeger (5 jaar geleden) ook gonorrhoe.
10. Urethritis gon. ant. sinds 5 weken. De reactie is wisselend positief en bij de genezing negatief geworden. Vroeger (4 en 7 jaar geleden) 2 maal gonorrhoe, waarvan de laatste gecompliceerd was door epididymitis.
11. Urethritis gon. ant. acuta met wisselend negatieve en positieve reactie. De patiënt is niet lang genoeg gevolgd om het definitief negatief worden na de genezing te constateeren. 2 jaar geleden maakte patiënt gonorrhoe met epididymitis door.
12. Urethritis gon. ant. chronica (6 weken) met positieve reactie. Bij de genezing is deze negatief geworden en blijft dit bij voldoend-lange contrôle.



Ik was in de gelegenheid in totaal 42 patiënten met urethritis gonorrhoeica anterior waar te nemen. Van deze vertoonde het bloedserum in 18 gevallen een positieve, in 24 gevallen een negatieve complementbinding. Een positieve reactie bestond dus in bijna 43 %.

Van de 18 patiënten met positieve reactie plaatste ik van 13 patiënten curves (Nos. 1 tot en met 12, 73II). Behalve N°. 9 zijn deze 13 patiënten allen tot na de genezing gevolgd. Ik reken N°. 9, benevens 5 niet in curves weergegeven en ten deele niet tot de genezing gevolgde patiënten ook tot groep A, omdat deze voldoende langen tijd (eenige weken) geobserveerd en behandeld zijn, om met een zekere waarschijnlijkheid te kunnen aannemen, dat de positieve reactie niet de voorbode was van een complicatie.

Het leek me van belang na te gaan in welk percentage bij de patiënten met urethritis anterior een gonorrhoeische infectie in de anamnese bestaat en of misschien dit percentage verschilt bij de urethritis anterior met positieve en bij die met negatieve reactie.

Het bleek dat 20 van de 42 patiënten, d. i. bijna 48 %, reeds vroeger aan gonorrhoe geleden hadden. Van deze 20 patiënten hadden thans 10 (Nos. 1, 2, 3, 8, 9, 10, 11, 73II, en twee niet-vermelden) een positieve complementbinding, d. i. dus op totaal 18 gevallen ruim 55 %. Van de 24 negatief reageerende anterioraandoeningen hadden eveneens 10 gonorrhoe in de anamnese, d. i. dus in bijna 42 %. Bij deze kleine reeksen kunnen deze percentages (55 en 42) mijns inziens niet als belangrijk verschillend beschouwd worden.

Ook de behandelingsduur dezer twee groepen van patiënten bleek niet belangrijk verschillend: bij de gevallen van urethritis anterior met positieve reactie bedroeg de langste behandelingsduur 10 weken (bij N°. 6), bij die met negatieve reactie 11 weken.

Een volgende vraag is of misschien langere duur der infectie oorzaak is van het positief worden der complement-bindingsreactie.

Uit de ziektegeschiedenissen bleek mij, dat van de 18 patiënten met positieve reactie 6 (Nos. 1, 6, 9, 10, 12 en één, waarvan geen curve geplaatst is) reeds langer dan 3 weken gonorrhoeisch geïnfecteerd waren, voordat ze in behandeling kwamen, d. i. dus ruim 33%. Van de 24 patiënten met negatieve reactie bleken 4, d. i. ruim 16 % langer dan 3 weken aan gonorrhoe te lijden. Voor een juiste beoordeeling der gestelde vraag zijn deze reeksen ook zeker te klein gebleven, echter krijg ik uit de getallen (33 en 16) toch wel den indruk, dat langdurig onbehandeld blijven van de gonorrhoeische urethritis anterior meer kans geeft op een positieve complementbinding.

Men zou ook kunnen denken, dat complicaties, die gelocaliseerd zijn in de urethra anterior, een positieve reactie tengevolge hebben. Bij 3 van de 18 patiënten met urethritis anterior en positieve reactie vond ik in de ziektegeschiedenis melding gemaakt van complicaties, n.l.:

bij N^o. 1: ontsteking van Littré'sche klieren en Morgagni'sche lacunen;

bij N^o. 6: ontsteking van eenige Littré'sche klieren;

bij N^o. 7: flink pijnlijke, meer dan gewone liesklier-zwelling.

Bij slechts één van de 24 patiënten met urethritis anterior en negatieve reactie vond ik melding gemaakt van een niet-veretterend erwtgroot periurethraal infiltraat.

Het is waarschijnlijk, dat in de gevallen van urethritis anterior, zoowel bij die met positieve als bij die met negatieve reactie, een grooter aantal complicaties als ontsteking der Littré'sche klieren of Morgagni'sche lacunen zijn voorgekomen. Deze werden echter niet ontdekt, omdat

het steeds zooveel mogelijk vermeden wordt, in de acut zieke urethra instrumenten in te brengen en dus urethroscopie vóór de genezing slechts op bijzondere indicatie verricht wordt.

Bij de beschouwing der curves valt het op, dat behoudens enkele toppen (Nos. 2, 5, 73II) de reacties steeds tot de matig-positieven behooren. Onder de patiënten, van wie ik geen curve plaatste was er één, bij wie gedurende 1 maand observatie en behandeling de reactie steeds maximaal positief was. Bij dezen patiënt bestond ondanks de ingestelde spoeltherapie steeds een rijkelijk exsudaat.

In 2 (Nos. 4 en 73II) van de tot na de genezing gevolgde gevallen was de reactie definitief negatief geworden vóórdat de patiënt genezen was, eveneens in 2 gevallen (Nos. 6 en 11) bestond in het verloop der ziekte gedurende korten tijd een negatieve reactie. Deze en de later te vermelden dergelijke gevallen bewijzen wel, dat het wenschelijk is, bij verdenking op gonorrhoe, waarbij een negatieve reactie bestaat, de bloedproef te herhalen.

In het algemeen blijkt ook al spoedig na de genezing de reactie negatief te worden. Van de tot na de genezing gevolgde gevallen van urethritis anterior zag ik alleen N°. 5 ruim 2 maanden na de genezing nog vrij sterk positief reageeren. Bij herhaald onderzoek konden bij dezen patiënt geen gonococcen aangetoond worden. 2 maanden later was de reactie ook negatief geworden, terwijl de patiënt steeds kerngezond was.

Bij N°. 2 was de reactie 3 weken na de genezing nog positief, 7 maanden later negatief.

N°. 11 werd na de genezing niet meer gecontroleerd. Bij dezen patiënte heb ik de reactie niet negatiefzien worden. In de overige gevallen bleek de reactie definitief negatief te worden uiterlijk 3 weken na de genezing (N°. 1).

Naar aanleiding van uiteenlopende opgaven in de literatuur ging ik ook na, hoeveel tijd na het optreden der symptomen de reactie positief kan zijn. Uit enkele curves blijkt, dat bij de ongecompliceerde gonorrhoe soms reeds enkele dagen na het begin der exsudatie complement-bindende stoffen in het serum aan te toonen zijn, b.v.:

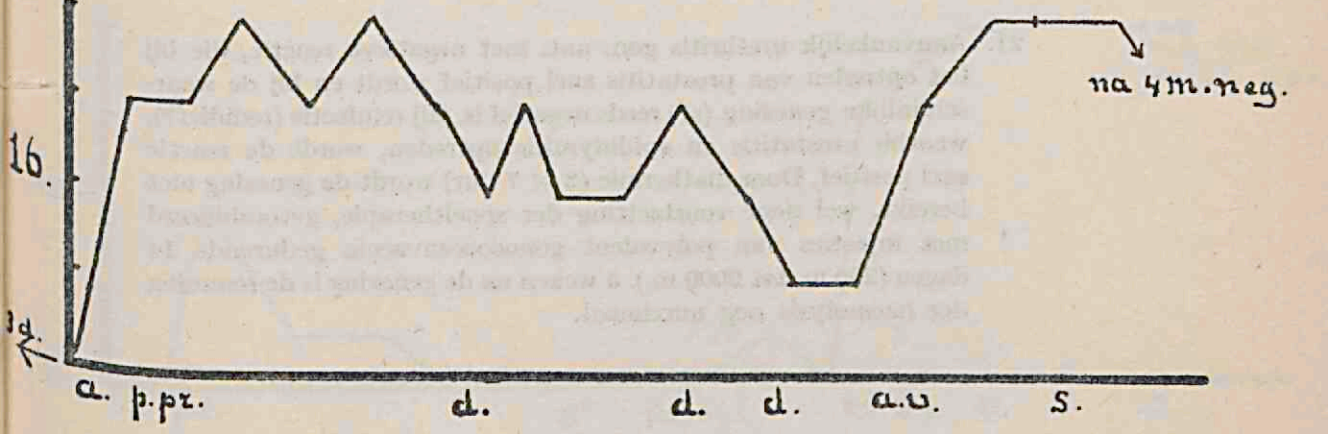
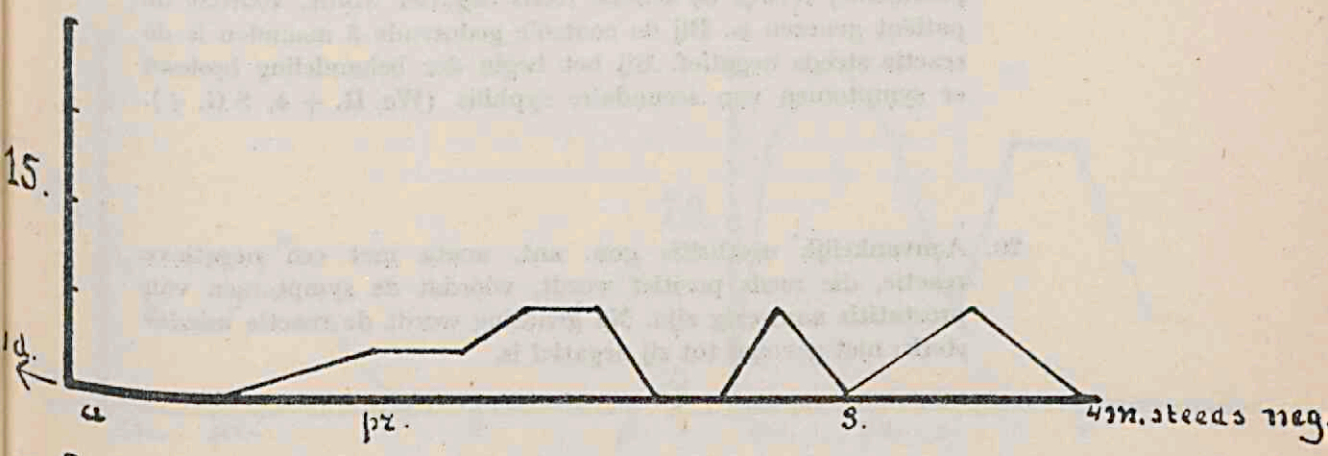
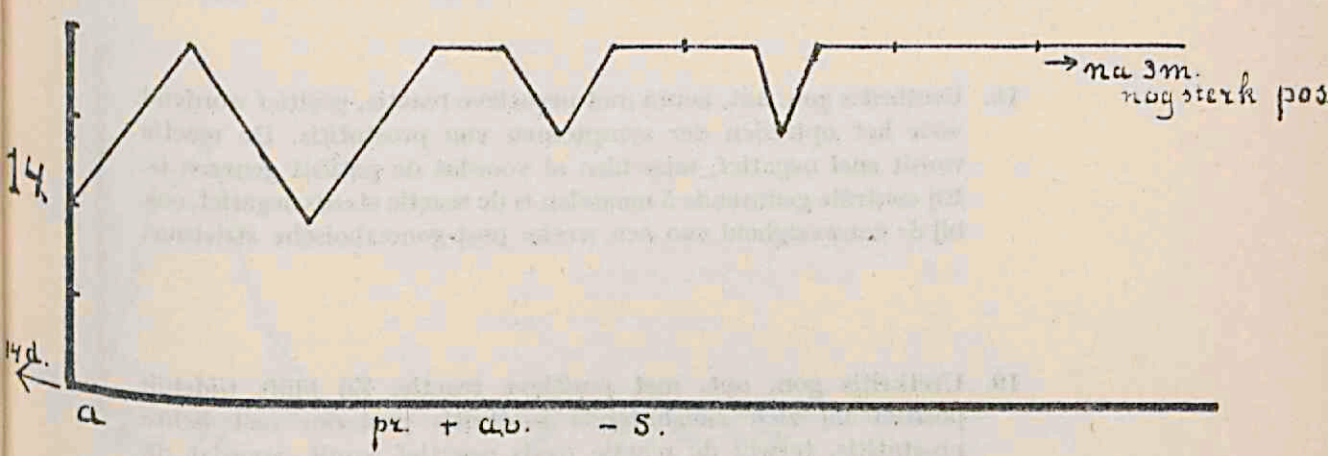
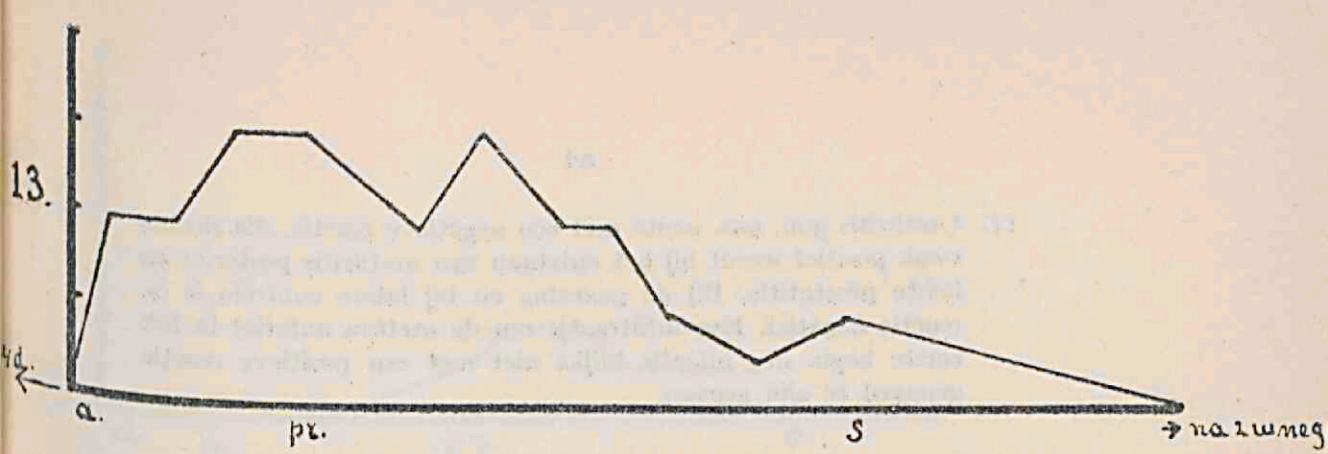
bij N^o. 2 na 3 dagen,

bij N^o. 3 na 8 dagen,

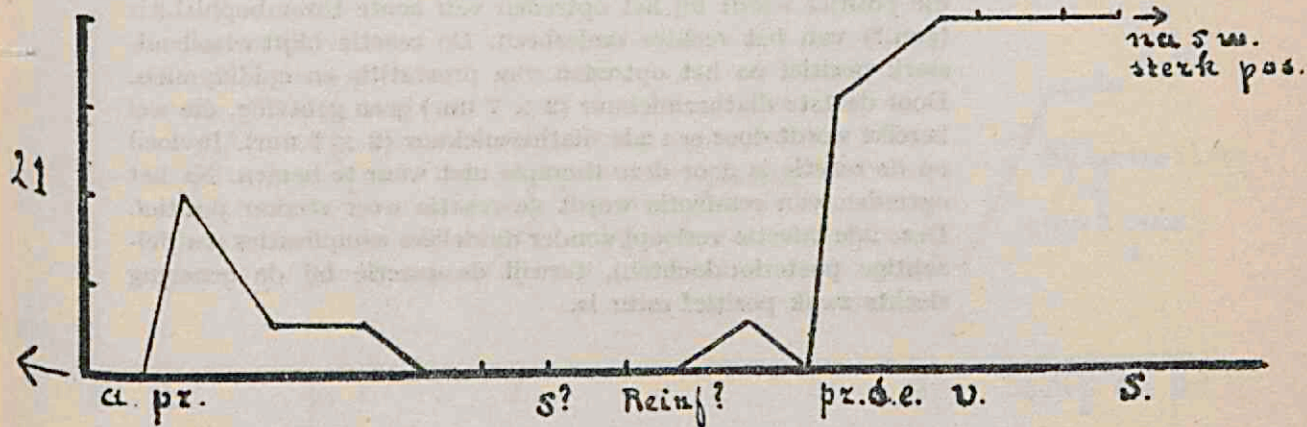
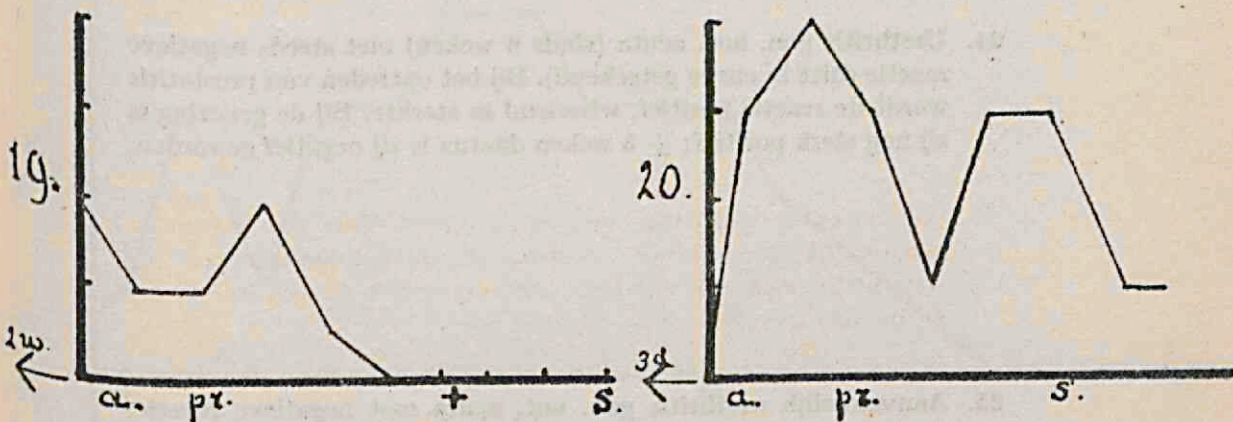
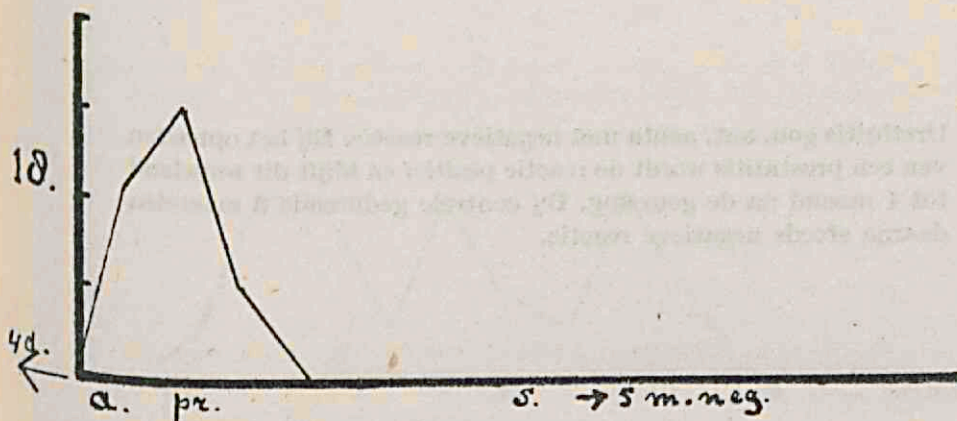
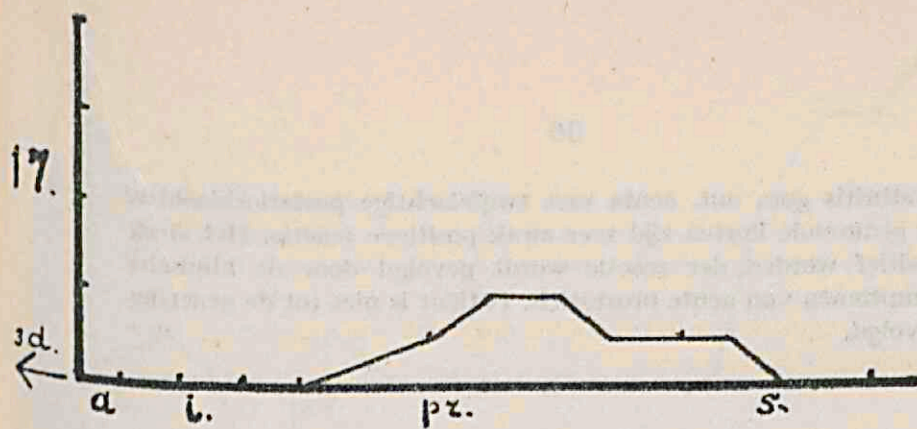
bij N^o. 5 na 3 dagen.

B. URETHRITIS ANTERIOR, WAARBIJ TIJDENS DE BEHANDELING COMPLICATIE(S) OPTRADEN.

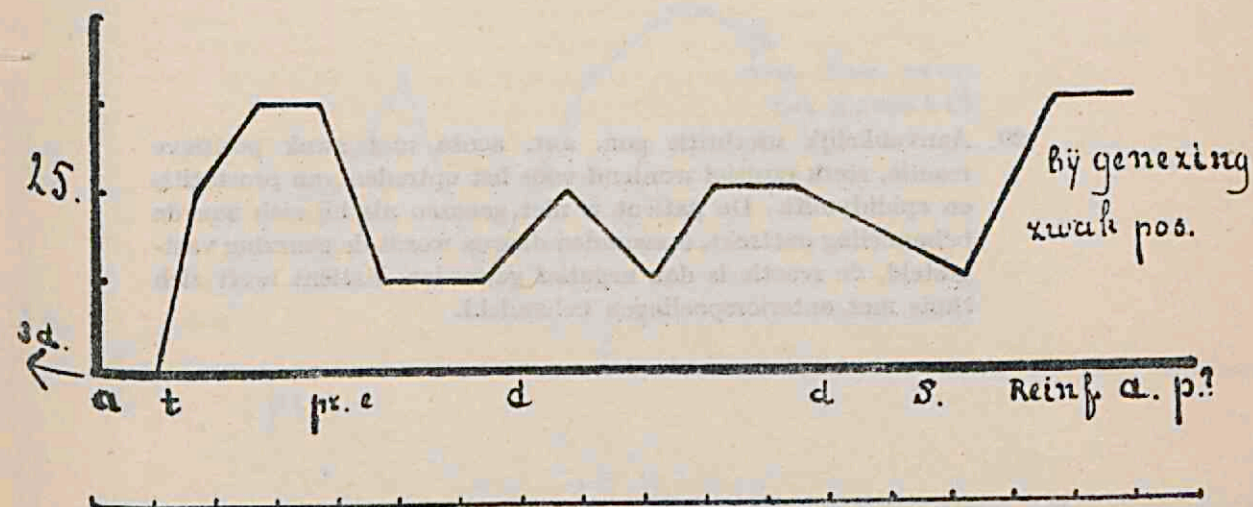
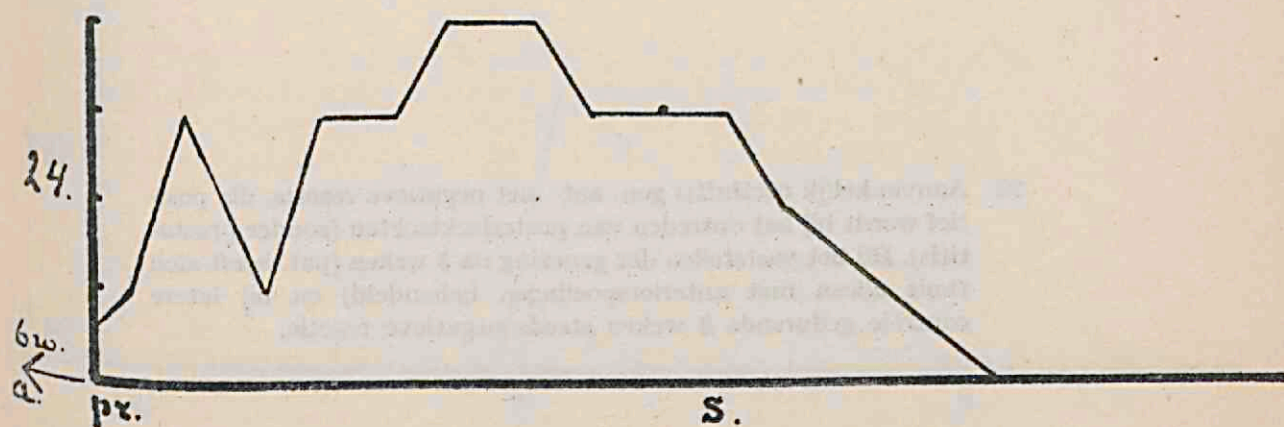
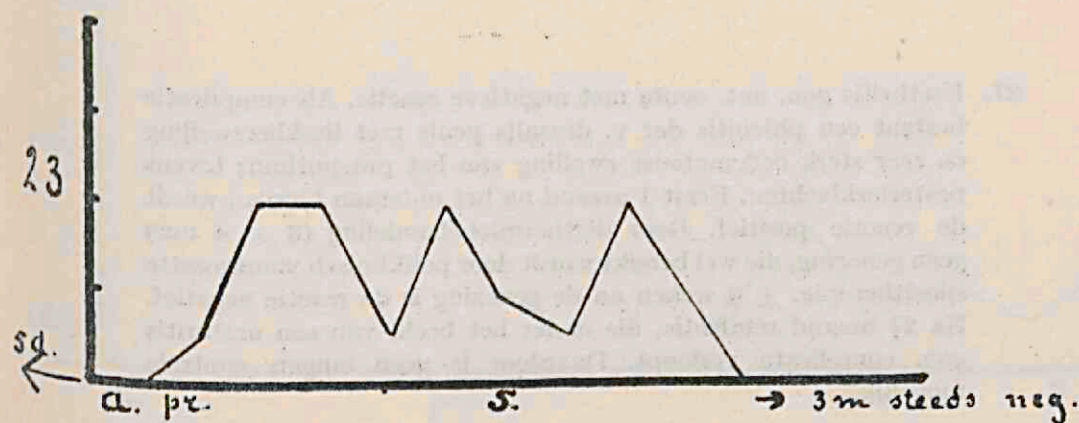
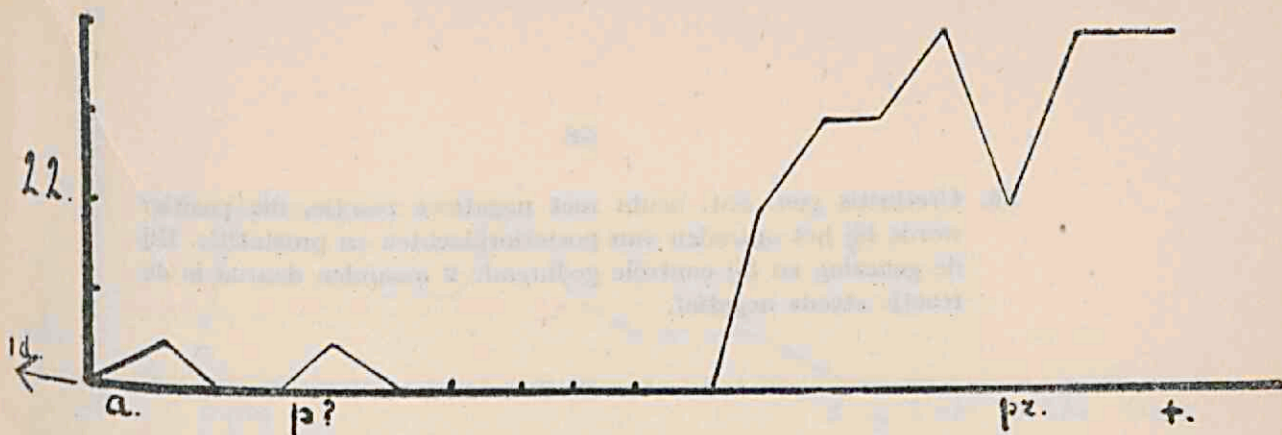
13. Urethritis gon. ant. acuta met aanvankelijk negatieve reactie, die echter spoedig positief wordt, reeds vóór het optreden van een prostatitis. Bij de genezing is de reactie nog niet negatief, wel 6 weken later. Bij contrôle na 2 weken eveneens negatieve reactie. Patiënt maakte 6 jaar geleden ook gonorrhoe door.
14. Aanvankelijk urethritis gon. ant. acuta met positieve reactie, sterker wordend na het optreden van prostatitis. Genezing na autovaccininjecties gedurende 14 dagen (100 miljoen tot 2000 m.). De reactie blijft sterk positief, zelfs 3 maanden na de genezing nog maximale remming. Niet tot negatief-zijn gecontroleerd.
15. Urethritis gon. ant. acuta met negatieve reactie, slechts zwak positief wordend bij het optreden van lichte prostatitis. Vóór de genezing bestaat reeds tijdelijk een negatieve reactie, die 3 weken na de genezing definitief blijkt te zijn (3½ maand gecontroleerd). 6 jaar geleden ook gonorrhoe, welke na 2 jaar behandelen pas genezen was.
16. Aanvankelijk urethritis gon. ant. acuta met negatieve reactie, die reeds positief wordt vóór het optreden der klinische symptomen van urethritis posterior en prostatitis. Door de 1ste diathermiekuur (poliklinisch, 6×2 uur) geen genezing, door de 2de diathermiekuur (klinisch, 2×6 uur) geen genezing, door de 3de diathermiekuur (klinisch, 2×6 uur) geen genezing. Door de diathermiebehandeling geen duidelijke omslag der reactie, in den zin van sterker positief of zwakker worden, waar te nemen. Tenslotte wordt de genezing bereikt door autovaccininjecties gedurende 16 dagen (100 m. tot 5000 m.), waarna maximale remming optreedt. ± 8 weken na de genezing heeft de reactie nog dezelfde sterkte; ± 4 maanden later is zij negatief geworden.



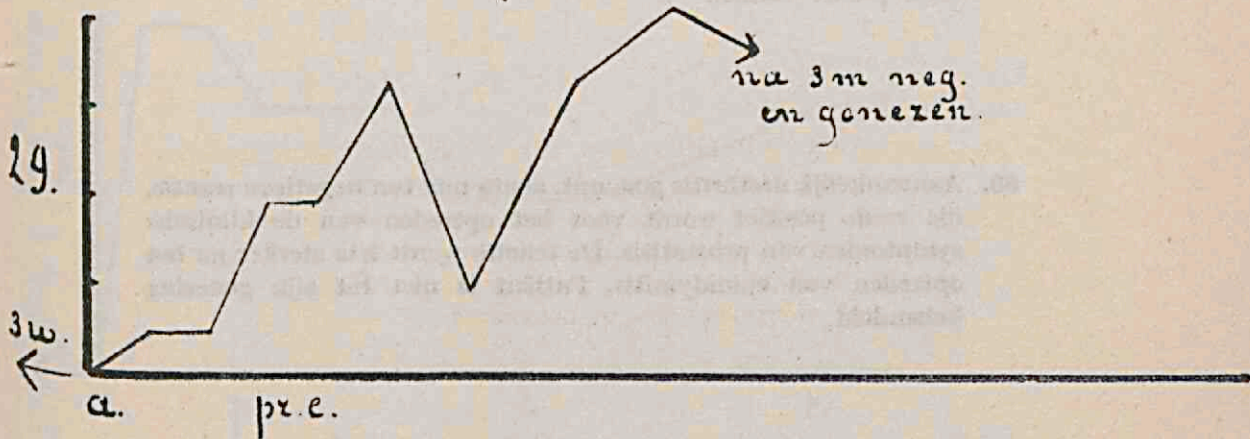
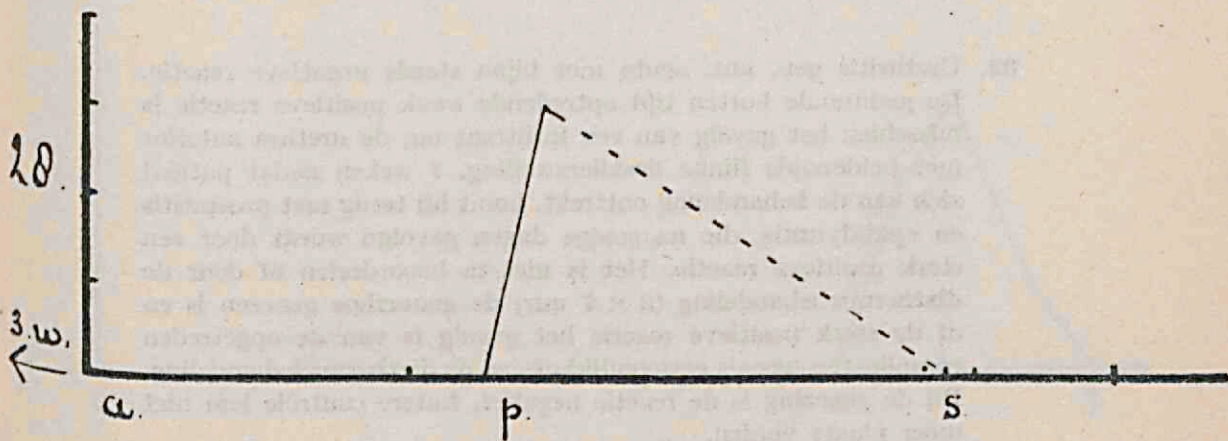
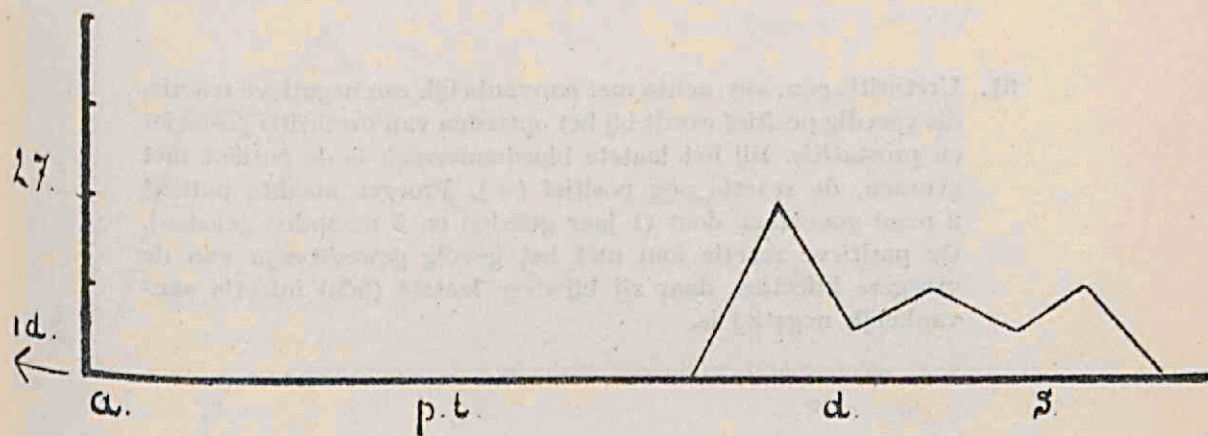
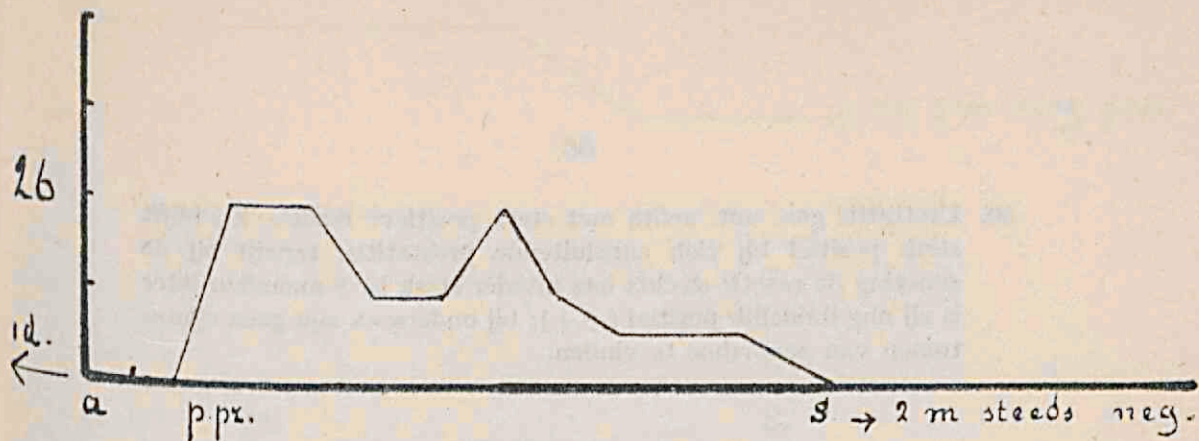
17. Urethritis gon. ant. acuta met een negatieve reactie, die slechts zwak positief wordt bij het ontstaan van urethritis posterior en lichte prostatitis. Bij de genezing en bij latere controle is de reactie negatief. Een infiltraatje om de urethra anterior in het eerste begin der infectie blijkt niet met een positieve reactie gepaard te zijn gegaan.
18. Urethritis gon. ant. acuta met negatieve reactie, positief wordend vóór het optreden der symptomen van prostatitis. De reactie wordt snel negatief, misschien al voordat de patiënt genezen is. Bij controle gedurende 5 maanden is de reactie steeds negatief, ook bij de aanwezigheid van een weeke post-gonorrhoeische strictuur.
19. Urethritis gon. ant. met positieve reactie. Zij blijft tijdelijk positief bij zich aansluitende urethritis posterior met lichte prostatitis, terwijl de reactie reeds negatief wordt, voordat de patiënt genezen is. Bij de controle gedurende 5 maanden is de reactie steeds negatief. Bij het begin der behandeling bestaan er symptomen van secundaire syphilis (Wa. R. + 4, S.G. +).
20. Aanvankelijk urethritis gon. ant. acuta met een negatieve reactie, die reeds positief wordt, vóórdat de symptomen van prostatitis aanwezig zijn. Na genezing wordt de reactie minder sterk; niet gevolgd tot zij negatief is.
21. Aanvankelijk urethritis gon. ant. met negatieve reactie, die bij het optreden van prostatitis snel positief wordt en bij de waarschijnlijke genezing (s?) reeds negatief is. Bij reïnfectie (redidief?), waarbij prostatitis en epididymitis optreden, wordt de reactie snel positief. Door diathermie (2×7 uur) wordt de genezing niet bereikt, wel door voortzetting der spoeltherapie, gecombineerd met injecties van polyvalent gonococcenvaccin gedurende 14 dagen (200 m. tot 2000 m.). 5 weken na de genezing is de remming der haemolysis nog maximaal.



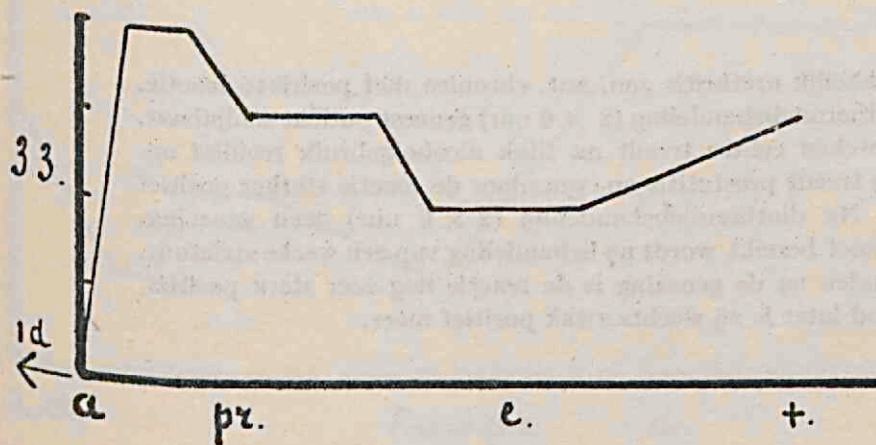
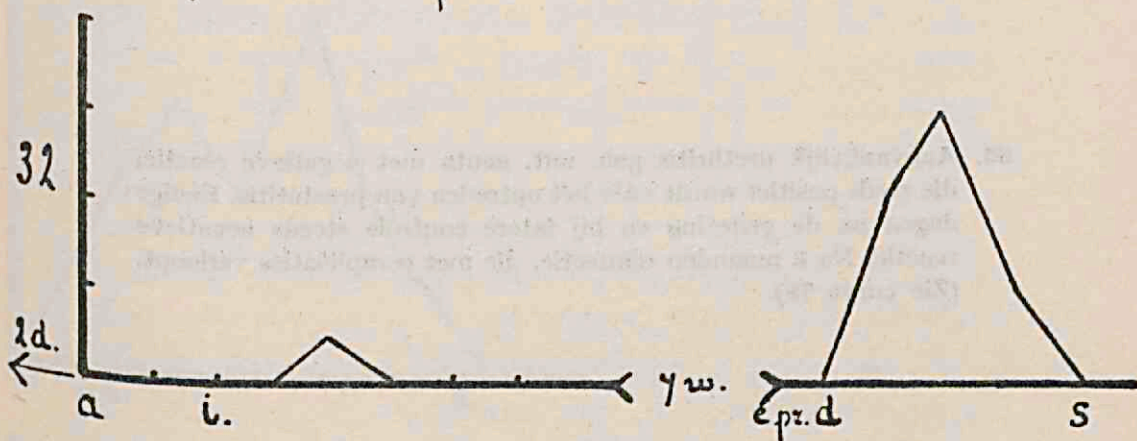
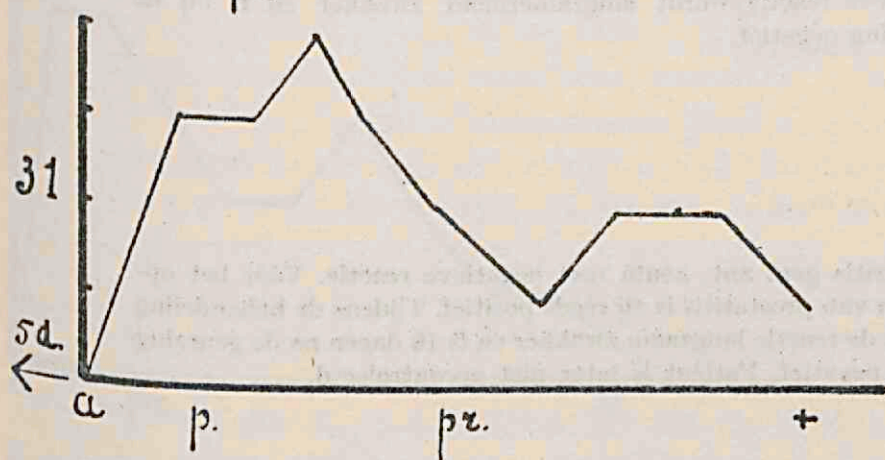
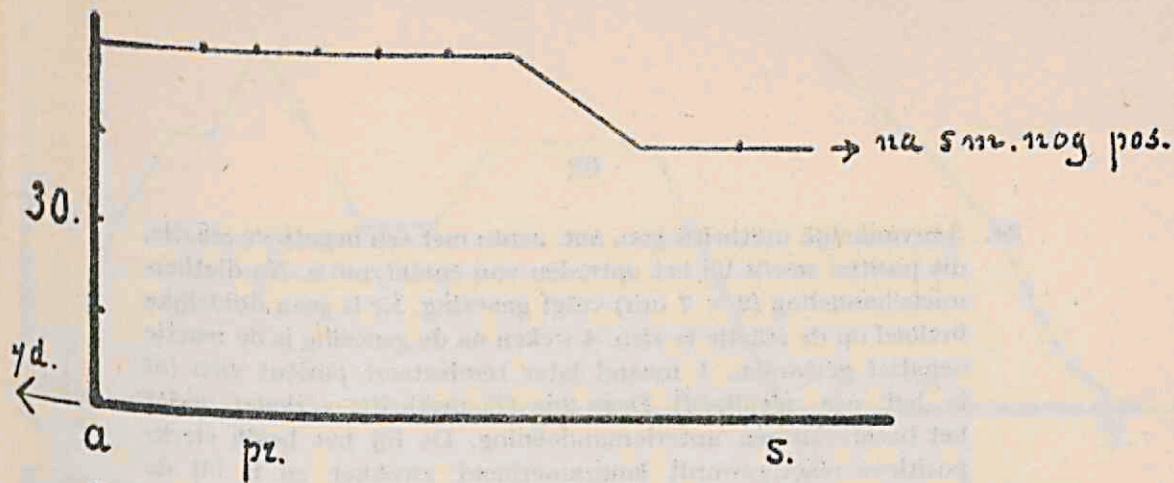
22. Urethritis gon. ant. acuta met twijfelachtige posteriorklachten en gedurende korten tijd zeer zwak positieve reactie. Het sterk positief worden der reactie wordt gevolgd door de klinische symptomen van acute prostatitis. Patiënt is niet tot de genezing gevolgd.
23. Urethritis gon. ant. acuta met negatieve reactie. Bij het optreden van een prostatitis wordt de reactie positief en blijft dit wisselend tot 1 maand na de genezing. Bij controle gedurende 3 maanden daarna steeds negatieve reactie.
24. Urethritis gon. ant. acuta (sinds 6 weken) met steeds negatieve reactie (niet in curve geteekend). Bij het optreden van prostatitis wordt de reactie positief, wisselend in sterkte. Bij de genezing is zij nog sterk positief; $\pm$ 5 weken daarna is zij negatief geworden.
25. Aanvankelijk urethritis gon. ant. acuta met negatieve reactie, die positief wordt bij het optreden van acute thrombophlebitis (gon.?) van het rechter onderbeen. De reactie blijft wisselend-sterk positief na het optreden van prostatitis en epididymitis. Door de 1ste diathermiekuur (2×7 uur) geen genezing, die wel bereikt wordt door een 2de diathermiekuur (2×7 uur). Invloed op de reactie is door deze therapie niet waar te nemen. Na het optreden van reïnfectie wordt de reactie weer sterker positief. Deze 2de infectie verloopt zonder duidelijke complicaties (twijfelachtige posteriorklachten), terwijl de reactie bij de genezing slechts zwak positief meer is.



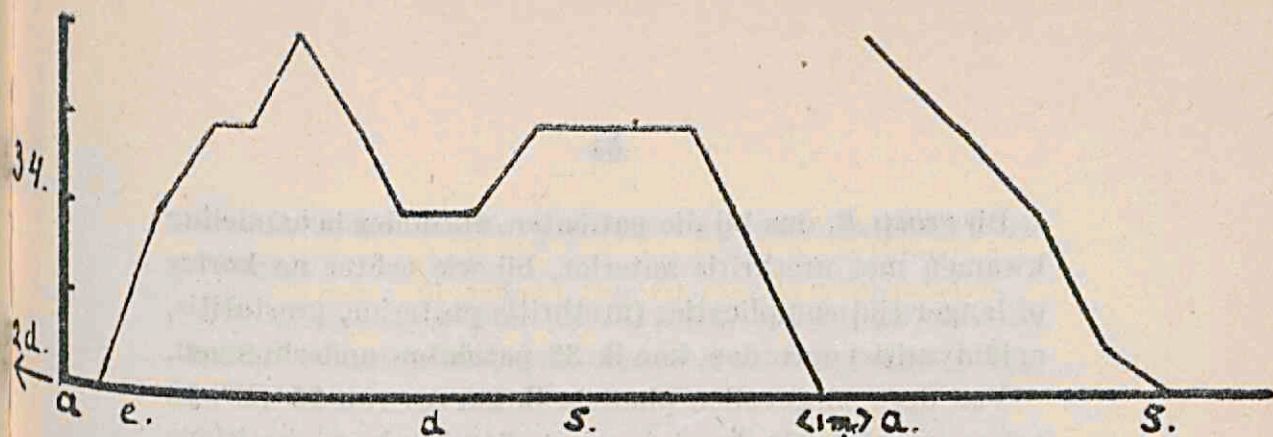
26. Urethritis gon. ant. acuta met negatieve reactie, die positief wordt bij het optreden van posteriorklachten en prostatitis. Bij de genezing en bij contrôle gedurende 2 maanden daarna is de reactie steeds negatief.
27. Urethritis gon. ant. acuta met negatieve reactie. Als complicatie bestaat een phlebitis der v. dorsalis penis met liesklierzwellen en zeer sterk oedemateuse zwelling van het praeputium; tevens posteriorklachten. Eerst 1 maand na het ontstaan hiervan wordt de reactie positief. Door diathermiebehandeling (3×4 uur) geen genezing, die wel bereikt wordt door poliklinisch voortgezette spoeltherapie. $\pm$ 2 weken na de genezing is de reactie negatief. Na $2\frac{1}{2}$ maand reïnfectie, die onder het beeld van een urethritis gon. complicata verloopt. Daardoor is geen langere contrôle mogelijk.
28. Aanvankelijk urethritis gon. ant. met negatieve reactie, die positief wordt bij het optreden van posteriorklachten (zonder prostatitis). Bij het vaststellen der genezing na 5 weken (pat. heeft zich thuis alleen met antérieurspoelingen behandeld) en bij latere contrôle gedurende 3 weken steeds negatieve reactie.
29. Aanvankelijk urethritis gon. ant. acuta met zwak positieve reactie, sterk positief wordend vóór het optreden van prostatitis en epididymitis. De patiënt is niet genezen als hij zich aan de behandeling onttrekt. 3 maanden daarna wordt de genezing vastgesteld, de reactie is dan negatief geworden. Patiënt heeft zich thuis met antérieurspoelingen behandeld.



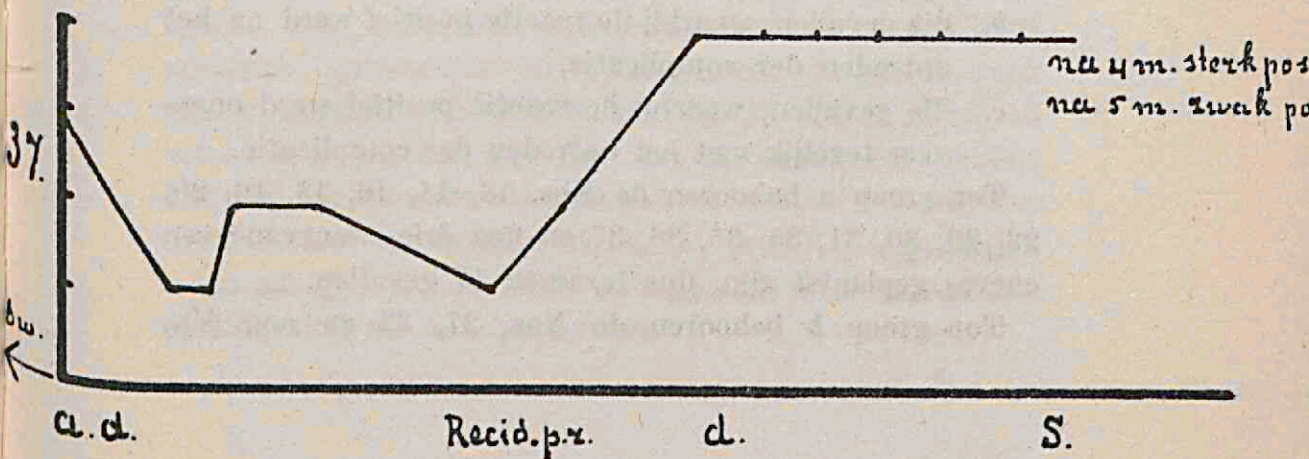
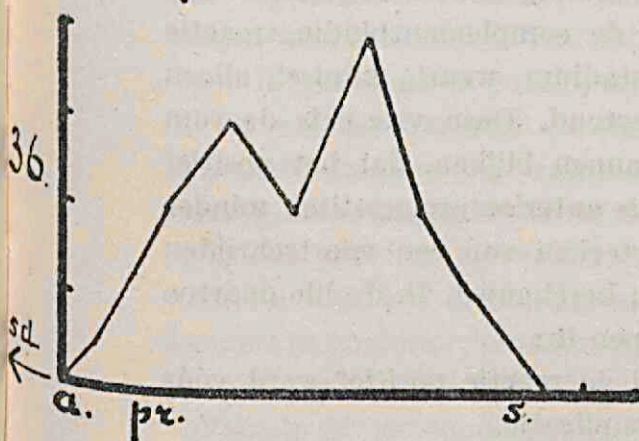
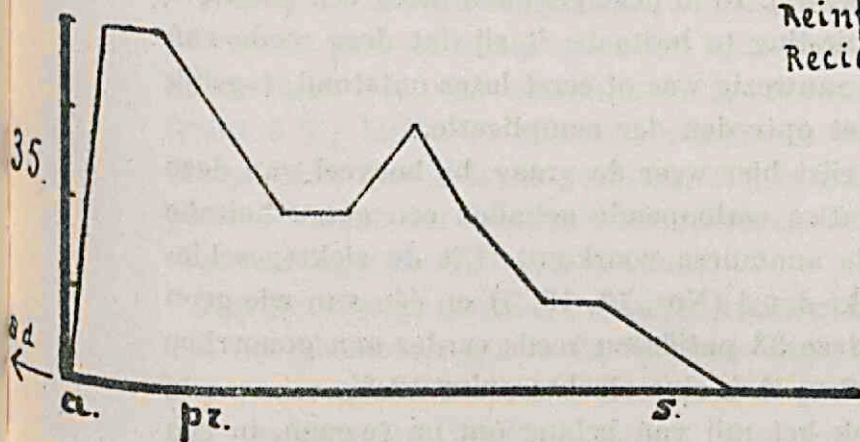
30. Urethritis gon. ant. acuta met sterk positieve reactie. Zij blijft sterk positief bij zich aansluitende prostatitis, terwijl bij de genezing de reactie slechts iets minder sterk is. 5 maanden later is zij nog duidelijk positief (+ +); bij onderzoek zijn geen symptomen van gonorrhoe te vinden.
31. Urethritis gon. ant. acuta met aanvankelijk een negatieve reactie, die spoedig positief wordt bij het optreden van urethritis posterior en prostatitis. Bij het laatste bloedonderzoek is de patiënt niet genezen, de reactie nog positief (+). Vroeger maakte patiënt 2 maal gonorrhoe door (1 jaar geleden en 5 maanden geleden). De positieve reactie kan niet het gevolg geweest zijn van de vroegere infecties, daar zij bij deze laatste (3de) infectie aanvankelijk negatief is.
32. Urethritis gon. ant. acuta met bijna steeds negatieve reactie. De gedurende korten tijd optredende zwak positieve reactie is misschien het gevolg van een infiltraat om de urethra anterior met beiderzijds flinke liesklierzwellings. 7 weken nadat patiënt zich aan de behandeling onttrekt, komt hij terug met prostatitis en epididymitis, die na eenige dagen gevolgd wordt door een sterk positieve reactie. Het is niet te beoordeelen of door de diathermiebehandeling (2×7 uur) de gonorrhoe genezen is en of de sterk positieve reactie het gevolg is van de opgetreden complicaties (zooals gewoonlijk) of van de diathermiebehandeling. Bij de genezing is de reactie negatief. Latere contrôle kon niet meer plaats vinden.
33. Aanvankelijk urethritis gon. ant. acuta met een negatieve reactie, die reeds positief wordt vóór het optreden van de klinische symptomen van prostatitis. De reactie wordt iets sterker na het optreden van epididymitis. Patiënt is niet tot zijn genezing behandeld.



34. Aanvankelijk urethritis gon. ant. acuta met een negatieve reactie, die positief wordt bij het optreden van epididymitis. Na diathermiebehandeling (2×7 uur) volgt genezing. Er is geen duidelijke invloed op de reactie te zien. 4 weken na de genezing is de reactie negatief geworden. 1 maand later reïfecteert patiënt zich (of is het een recidief?) Deze 2de (?) urethritis verloopt onder het beeld van een anterioraandoening. De bij het begin sterk-positieve reactie wordt langzamerhand zwakker en is bij de genezing negatief.
35. Urethritis gon. ant. acuta met negatieve reactie. Vóór het optreden van prostatitis is zij reeds positief. Tijdens de behandeling wordt de reactie langzaam zwakker en is 10 dagen na de genezing reeds negatief. Patiënt is later niet gecontroleerd.
36. Aanvankelijk urethritis gon. ant. acuta met negatieve reactie, die reeds positief wordt vóór het optreden van prostatitis. Eenige dagen na de genezing en bij latere controle steeds negatieve reactie. Na 3 maanden reïfectie, die met complicaties verloopt. (Zie curve 78).
37. Aanvankelijk urethritis gon. ant. chronica met positieve reactie. Na diathermiebehandeling (2×6 uur) geneest patiënt schijnbaar. Na 5 weken echter treedt na flink alcoholgebruik recidief op. Hierbij treedt prostatitis op, waardoor de reactie sterker positief wordt. Na diathermiebehandeling (2×6 uur) geen genezing, welke snel bereikt wordt na behandeling van een weeke strictuur. 4 maanden na de genezing is de reactie nog zeer sterk positief, 1 maand later is zij slechts zwak positief meer.



Reinf.
Recid. ?



Bij groep *B*, dus bij die patiënten, die onder behandeling kwamen met urethritis anterior, bij wie echter na korter of langer tijd complicaties (urethritis posterior, prostatitis, epididymitis) optraden, kon ik 33 patiënten onderbrengen.

Van deze 33 gevallen plaatste ik curves van 25 (N^o. 13 tot en met N^o. 37). In al deze gevallen bleek een positieve complementbinding te bestaan; 't zij dat deze reeds van het begin af aanwezig was of eerst later ontstond, tegelijk met of na het optreden der complicatie.

Allereerst rijst hier weer de vraag, bij hoeveel van deze met complicaties verlopende gevallen een gonorrhoeische infectie in de anamnese voorkomt. Uit de ziektegeschiedenissen blijkt dat 4 (Nos. 13, 15, 31 en één van wie geen curve) van deze 33 patiënten reeds eerder aan gonorrhoe hadden geleden, d. i. dus slechts ruim 12 %.

Verder leek het mij van belang om na te gaan, in een hoe groot aantal gevallen de complementbindingsreactie reeds positief was in het stadium, waarin klinisch alleen een anterioraandoening bestond. Deze vraag is daarom van belang, omdat zou kunnen blijken, dat het positief reageeren van een urethritis anterior prognostisch minder gunstig is en als een voorteeken van een voortschrijden van het proces kan worden beschouwd. Ik deelde daartoe deze 33 gevallen in 3 groepen in:

- a.* die gevallen, waarbij de reactie positief werd vóór het optreden der complicatie,
- b.* die gevallen, waarbij de reactie positief werd na het optreden der complicatie,
- c.* die gevallen, waarbij de reactie positief werd ongeveer tegelijk met het optreden der complicatie.

Tot groep *a* behooren de Nos. 13, 14, 16, 18, 19, 20, 22, 29, 30, 31, 33, 35, 36, 37 en nog drie, waarvan geen curves geplaatst zijn, dus tezamen 17 gevallen.

Tot groep *b* behooren de Nos. 27, 32 en nog één,

waarvan geen curve geplaatst is, dus tezamen drie gevallen.

Tot groep *c* behooren de Nos. 15, 17, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 34 en nog vier, waarvan geen curves geplaatst zijn, dus tezamen 13 gevallen.

Dus in 17 van de 33 gevallen, d. i. in ruim 51 % blijkt de reactie positief te zijn vóór het optreden der klinische symptomen van een complicatie. In slechts 3 gevallen (ruim 9 %) bleek de positieve reactie te volgen op de complicatie, terwijl in 13 gevallen, d. i. in ruim 39 % het positief worden der reactie en het optreden der complicatie ongeveer tegelijkertijd plaats vond.

Het percentage positieve anterior-aandoeningen waarbij een complicatie volgt, is dus grooter dan bij die, welke niet gecompliceerd worden. Dit verschil (51 % en 42 %) zou sprekender worden, indien die anterior-aandoeningen, welke onbehandeld langeren tijd bestaan hebben (b.v. langer dan 3 weken) of (en) waarbij complicaties in de urethra anterior bestaan, uitgeschakeld worden. Het bleek immers wel waarschijnlijk, dat door deze omstandigheden de positieve reactie bij de urethritis anterior in enkele gevallen te verklaren was. Dit was ook te verwachten toen het bleek, dat uitbreiding der infectie naar de urethra posterior, prostata en epididymis het percentage positieve gevallen enorm deed stijgen.

Van de 33 genoemde gevallen, waarbij de complicaties tijdens het onderzoek steeds bestonden in urethritis posterior, prostatitis en epididymitis, reageerde geen enkele negatief. Beschouwt men de 25 curves (Nos. 13 tot en met 37), dan ziet men dat bij slechts één patiënt (N^o. 28) de complicatie bestond in een uitbreiding der infectie naar de urethra posterior, terwijl 23 patiënten leden aan prostatitis, 1 aan epididymitis en 5 zoowel aan epididymitis als aan prostatitis.

Uit deze gegevens blijkt zeker wel de groote diagnostische waarde van het bloedonderzoek, hoewel ook in al deze gevallen de gonococcen betrekkelijk gemakkelijk konden worden aangetoond.

Toch verliest de complementbindingsreactie een klein deel van haar waarde, doordat zij in eenige gevallen tijdelijk, in enkele andere gevallen definitief negatief bleek te zijn vóór de genezing. De niet tot de genezing gevolgde gevallen (Nos. 22, 31 en 33) laat ik hierbij buiten beschouwing.

We zien dan de reactie tijdelijk negatief bij:

Nº. 15: bij prostatitis,

Nº. 27: bij thrombophlebitis (gon?), urethritis posterior,

Nº. 32: bij epididymitis en prostatitis.

Definitief negatieve reactie voor de genezing zien wij bij

Nº. 18: bij prostatitis,

Nº. 19: bij prostatitis,

Nº. 21: bij prostatitis.

Ook uit de curves der laatste reeks patiënten (groep B) blijkt dus, dat het soms noodig is, de reactie te herhalen bij patiënten, bij wie aan een gonorrhoeische infectie gedacht wordt en waar de serumreactie negatief uitgevallen is.

Hoeveel tijd na de genezing de reactie positief blijft, is niet in het algemeen aan te geven. De patiënten konden na de genezing helaas te ongeregeld gecontroleerd worden. In de meeste gevallen blijkt echter al spoedig na de genezing de positieve reactie in een negatieve te veranderen. (Nos. 15, 17, 26, 27, 32, 34, 35, 36) of na enkele (3 tot 4) weken (Nos. 13, 23).

Van de Nos. 22, 31, 33, die niet tot de genezing behandeld zijn, reageerde het bloed bij het laatste onderzoek nog positief.

In één geval (Nº. 37) vond ik 4 maanden na de genezing

nog een zeer sterk positieve reactie, welke echter 1 maand later slechts zeer zwak positief meer was. Bij N^o. 30 bestond 5 maanden na de genezing nog een matig-sterke positieve reactie. Bij deze laatste twee patiënten werd nauwkeurig, echter tevergeefs, naar gonococcen gezocht.

Bij het eerste onderzoek werd bij de urethritis anterior meestal een negatieve reactie gevonden, echter kan enkele dagen na het optreden van exsudatie al een sterke reactie bestaan, b.v. bij N^o. 30 reeds na 7 dagen (als bij groep A). De invloed van vaccintherapie en diathermiebehandeling wordt later besproken.

C. URETHRITIS GONORRHOICA COMPLICATA.

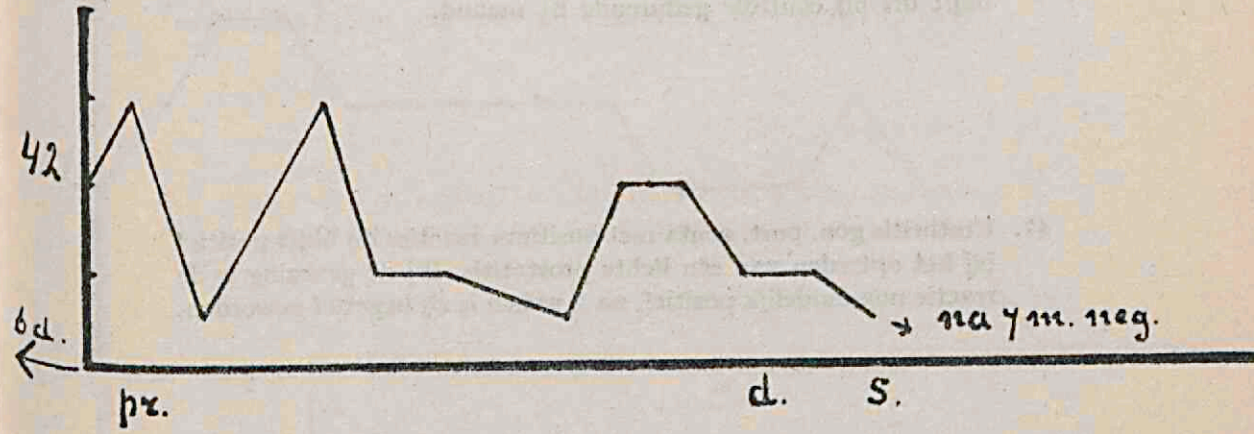
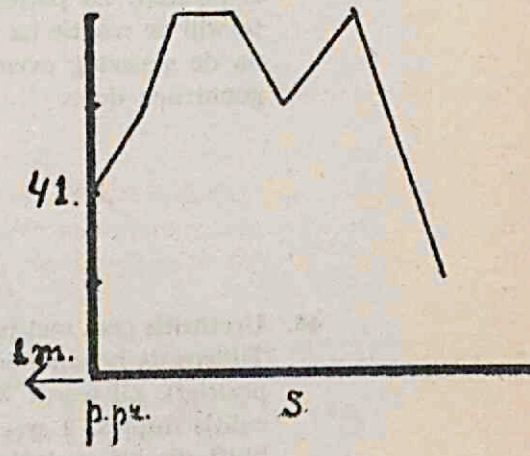
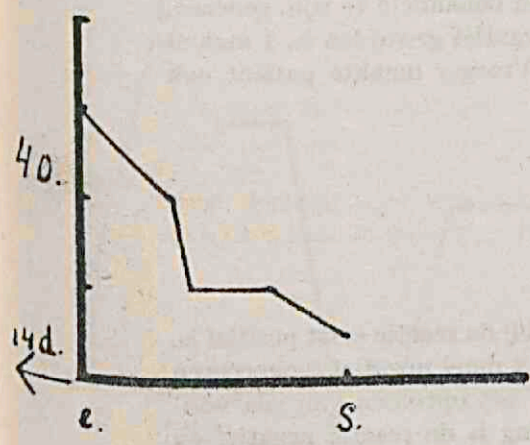
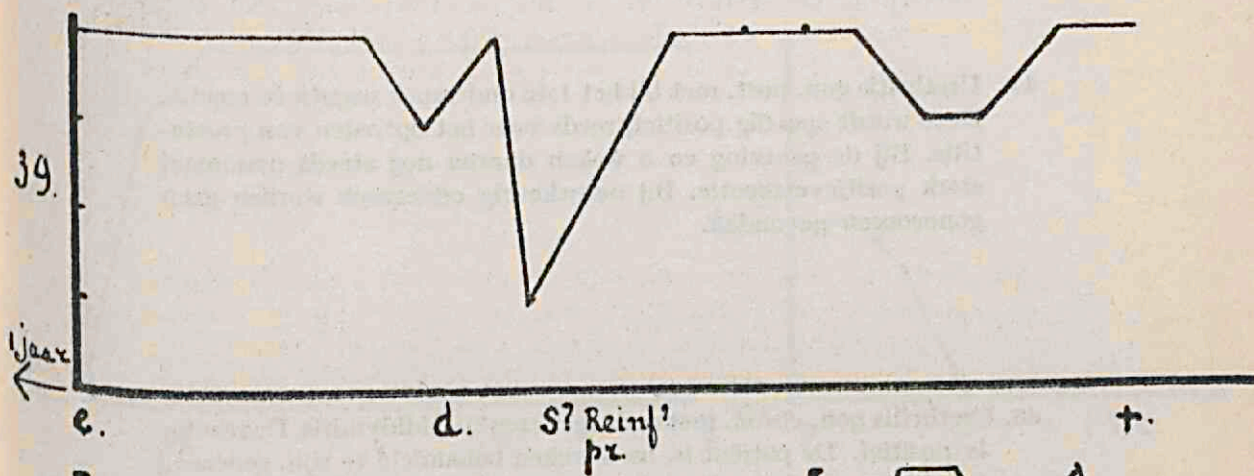
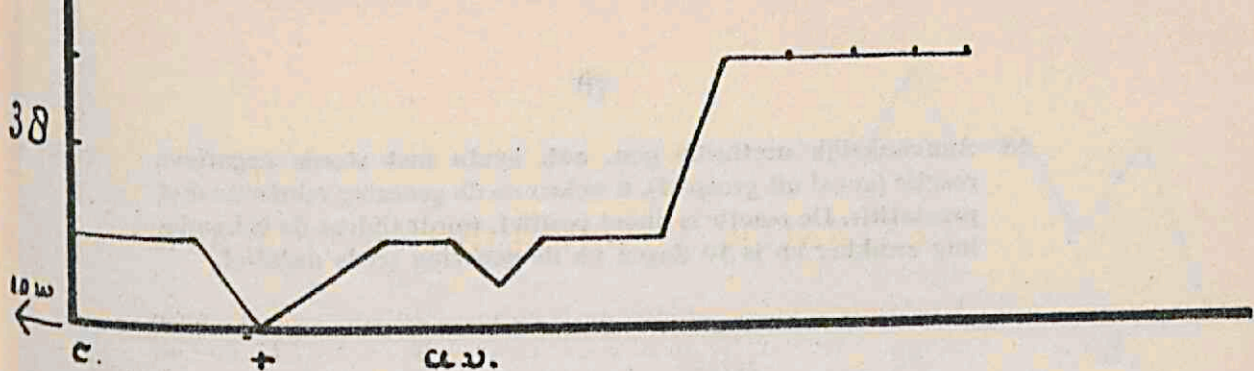
38. Urethritis gon. met epididymitis en prostatitis met slechts zwak positieve reactie. Eénmaal is de reactie zelfs negatief bij de aanwezigheid van gonococceen in het urethraexsudaat. Na auto-vaccininjecties gedurende 3 weken (100 m. tot 4000 m.) geen genezing. Wel optreden van sterkere, hoewel geen maximale remming.

39. Urethritis gon. chron. met epididymitis sinds 1 jaar met sterk positieve reactie. Na diathermie ($3 \times 2 + 2 \times 4$ uur) waarschijnlijk genezing (s?) en slechts zwak positieve reactie. Na eenige dagen waarschijnlijk reïnfectie (echtgenoot gonococceen positief). Hierna wordt de reactie weer spoedig sterk positief; er bestaat een lichte prostatitis. Pat. onttrekt zich aan de behandeling vóór zijn genezing. 8 jaar geleden ook gonorrhoe.

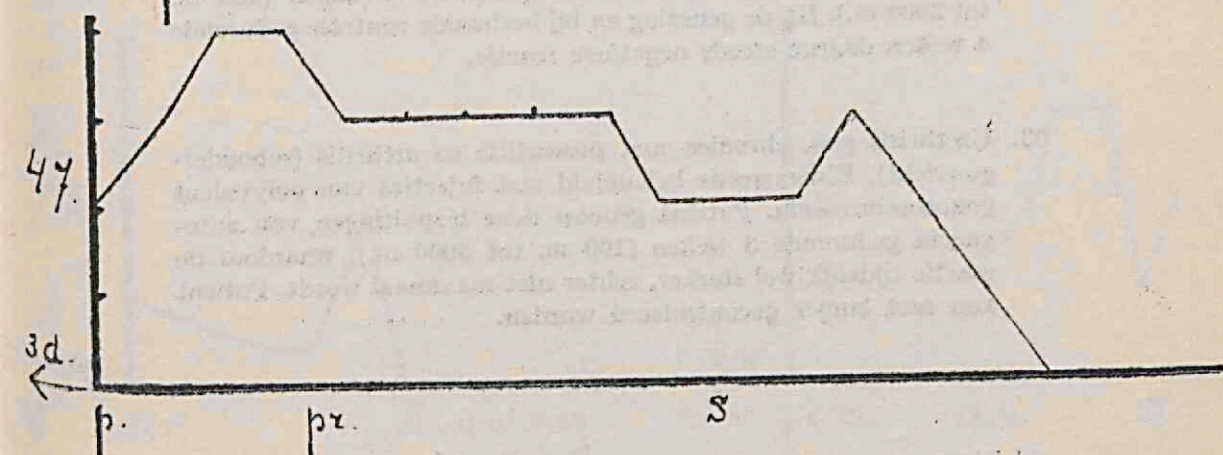
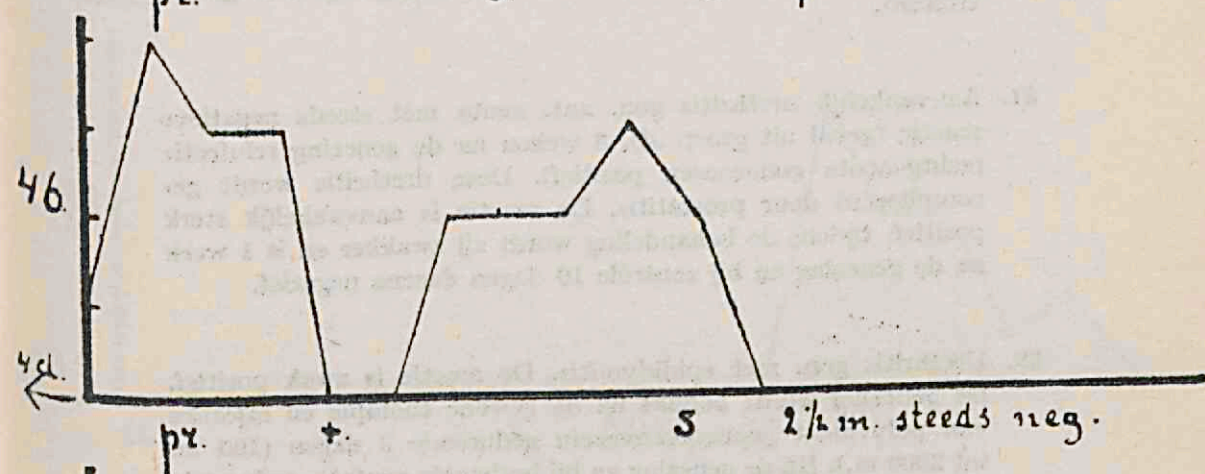
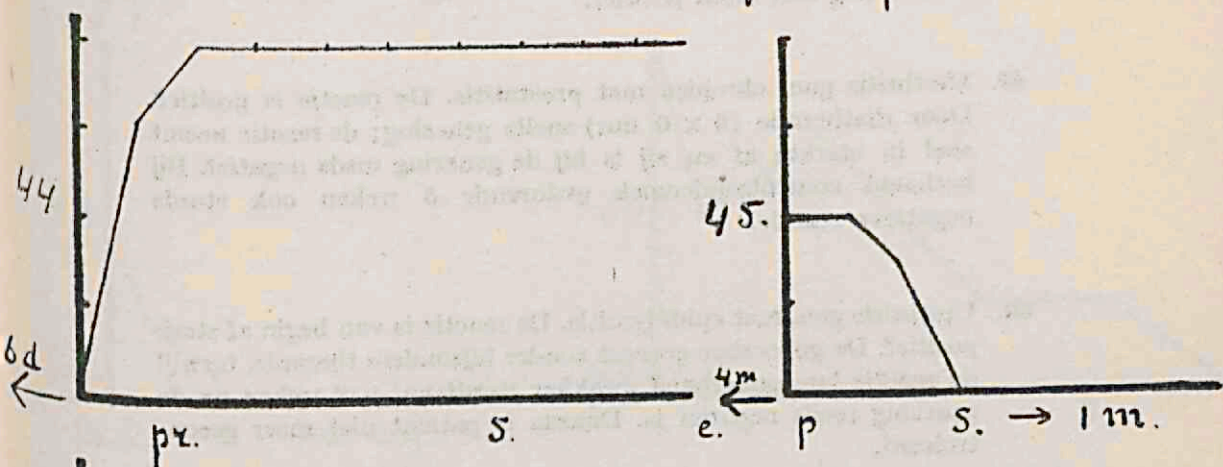
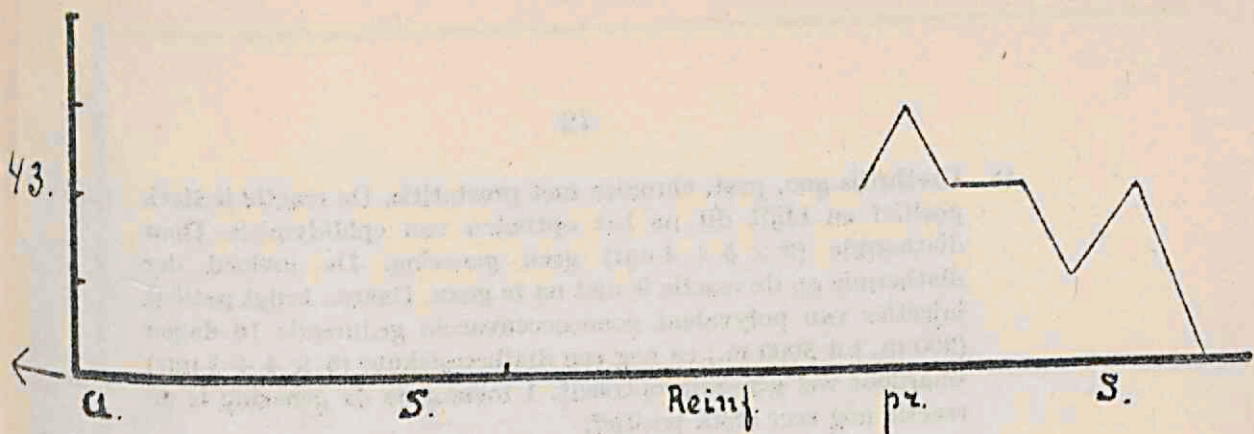
40. Urethritis gon. met epididymitis. De reactie is positief, wordt langzamerhand zwakker en is bij de genezing slechts zeer zwak positief ($\pm$) meer.

41. Urethritis gon. post. chronica met prostatitis. De reactie is sterk positief, ook nog bij de genezing. 2 weken later reeds veel zwakker.

42. Urethritis gon. post. met prostatitis. De reactie is wisselend-sterk positief. Door diathermie (2×7 uur) genezing; geen invloed op de reactie, die slechts zeer zwak positief meer is, waar te nemen. Bij contrôle na 7 maanden is de reactie negatief.



43. Aanvankelijk urethritis gon. ant. acuta met steeds negatieve reactie (geval uit groep 4). 6 weken na de genezing reinfectie met prostatitis. De reactie is direct positief, wordt tijdens de behandeling zwakker en is 10 dagen na de genezing reeds negatief.
44. Urethritis gon. post. met bij het 1ste onderzoek negatieve reactie. Deze wordt spoedig positief, reeds voor het optreden van prostatitis. Bij de genezing en 6 weken daarna nog steeds maximaal sterk positieve reactie. Bij nauwkeurig onderzoek worden geen gonococcen gevonden.
45. Urethritis gon. chron. met oude (genezen?) epididymitis. De reactie is positief. De patiënt is, na 3 weken behandeld te zijn, genezen, terwijl de reactie na dien tijd ook negatief geworden is. 1 maand na de genezing eveneens negatief. Vroeger maakte patiënt ook gonorrhoe door.
46. Urethritis gon. met prostatitis, waarbij de reactie eerst positief is. Tijdens de behandeling is de reactie 2 maal negatief (gonococcen positief). Zij wordt weer positief bij het optreden van een vesiculitis duplex. 1 week na de genezing is de reactie negatief en blijft dit bij controle gedurende 2½ maand.
47. Urethritis gon. post. acuta met positieve reactie. Zij blijft positief bij het optreden van een lichte prostatitis. Bij de genezing is de reactie nog duidelijk positief, na 5 weken is zij negatief geworden.



48. Urethritis gon. post. chronica met prostatitis. De reactie is sterk positief en blijft dit na het optreden van epididymitis. Door diathermie ($2 \times 5 + 4$ uur) geen genezing. De invloed der diathermie op de reactie is niet na te gaan. Daarna krijgt patiënt injecties van polyvalent gonococcenvaccin gedurende 16 dagen (200 m. tot 5000 m.) en nog een diathermiekuur ($3 \times 4 + 5$ uur) waardoor wel genezing optreedt. 1 maand na de genezing is de reactie nog zeer sterk positief.

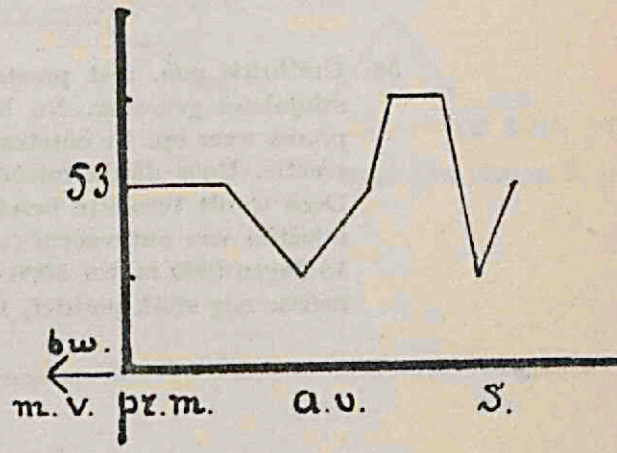
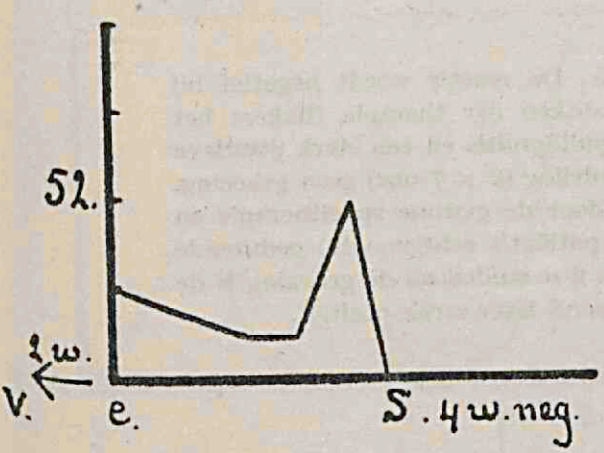
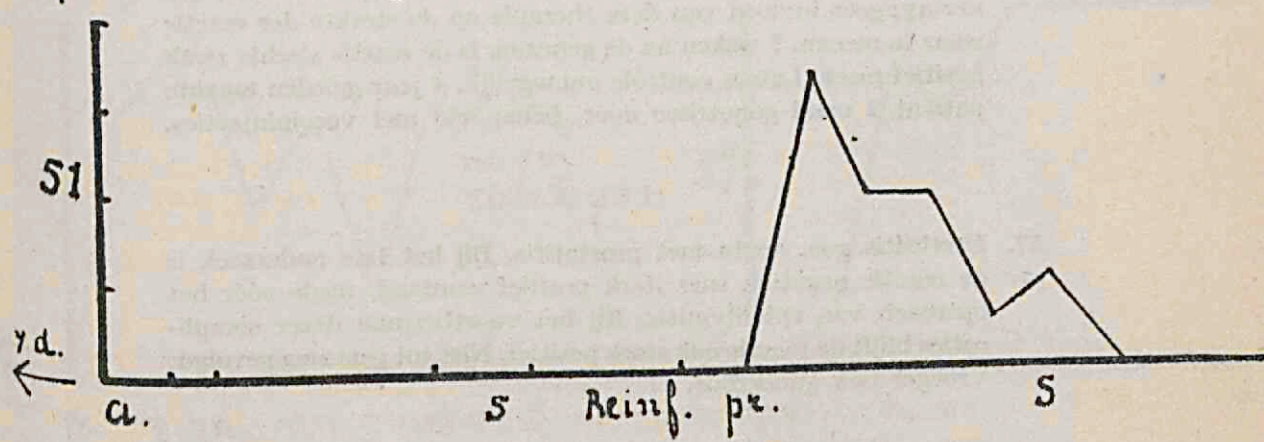
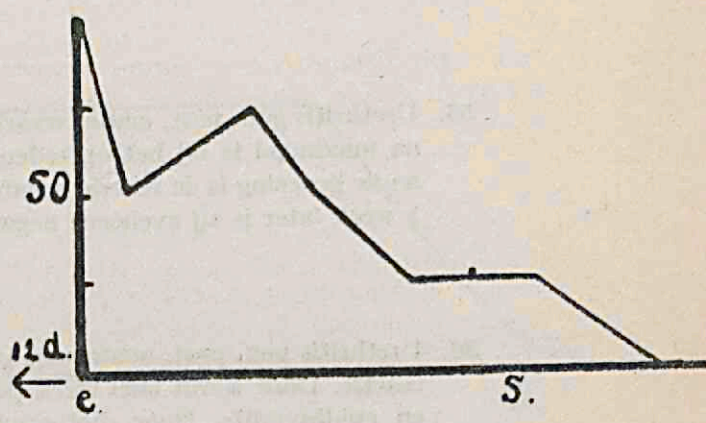
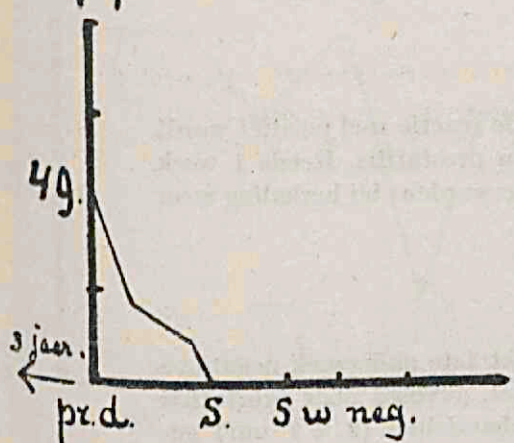
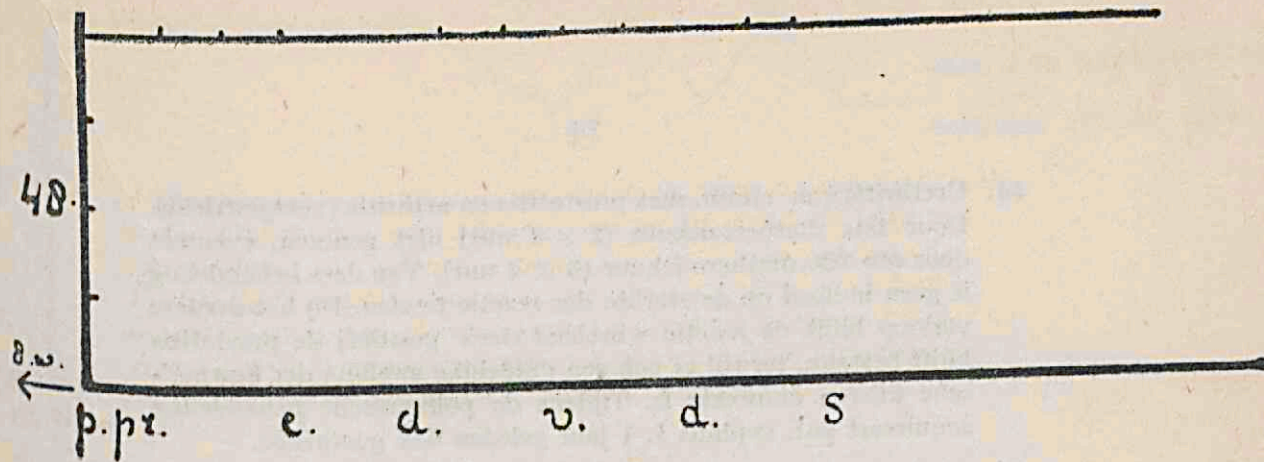
49. Urethritis gon. chronica met prostatitis. De reactie is positief. Door diathermie (2×6 uur) snelle genezing; de reactie neemt snel in sterkte af en zij is bij de genezing reeds negatief. Bij herhaald contrôleonderzoek gedurende 5 weken ook steeds negatieve reactie.

50. Urethritis gon. met epididymitis. De reactie is van begin af sterk positief. De gonorrhoe geneest zonder bijzondere therapie, terwijl de reactie langzamerhand zwakker wordt en ± 2 weken na de genezing reeds negatief is. Daarna is patiënt niet meer gecontroleerd.

51. Aanvankelijk urethritis gon. ant. acuta met steeds negatieve reactie (geval uit groep 4). 3 weken na de genezing reinfectie (echtgenoot gonococcen positief). Deze urethritis wordt gecompliceerd door prostatitis. De reactie is aanvankelijk sterk positief, tijdens de behandeling wordt zij zwakker en is 1 week na de genezing en bij contrôle 10 dagen daarna negatief.

52. Urethritis gon. met epididymitis. De reactie is zwak positief. De genezing wordt bereikt na de gewone therapie en injecties van polyvalent gonococcenvaccin gedurende 9 dagen (100 m. tot 2000 m.). Bij de genezing en bij herhaalde contrôle gedurende 4 weken daarna steeds negatieve reactie.

53. Urethritis gon. chronica met prostatitis en arthritis (schouder-gewricht). Elders reeds behandeld met injecties van polyvalent gonococcenvaccin. Patiënt geneest door inspuitingen van auto-vaccin gedurende 3 weken (100 m. tot 5000 m.), waardoor de reactie tijdelijk wel sterker, echter niet maximaal wordt. Patiënt kon niet langer gecontroleerd worden.



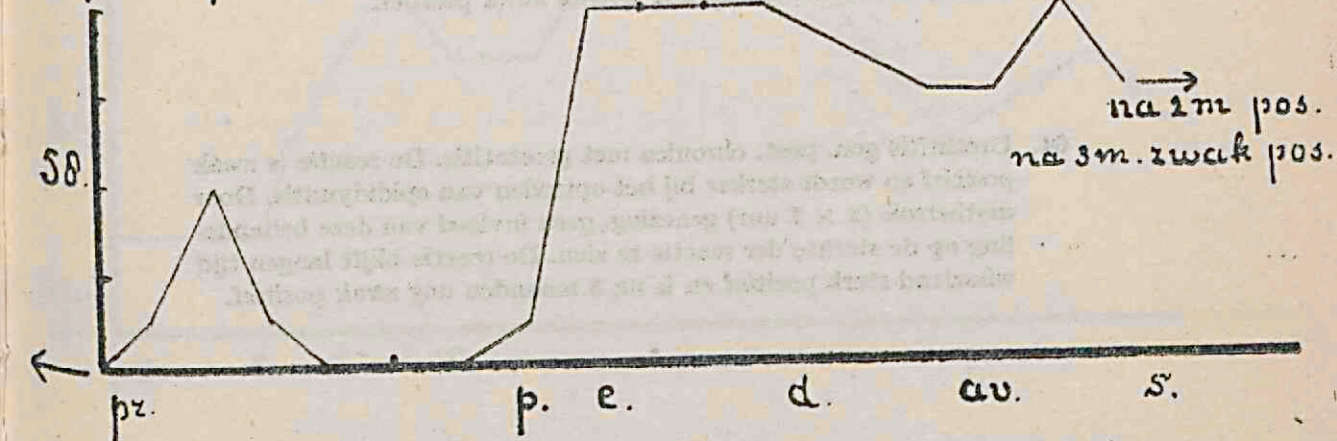
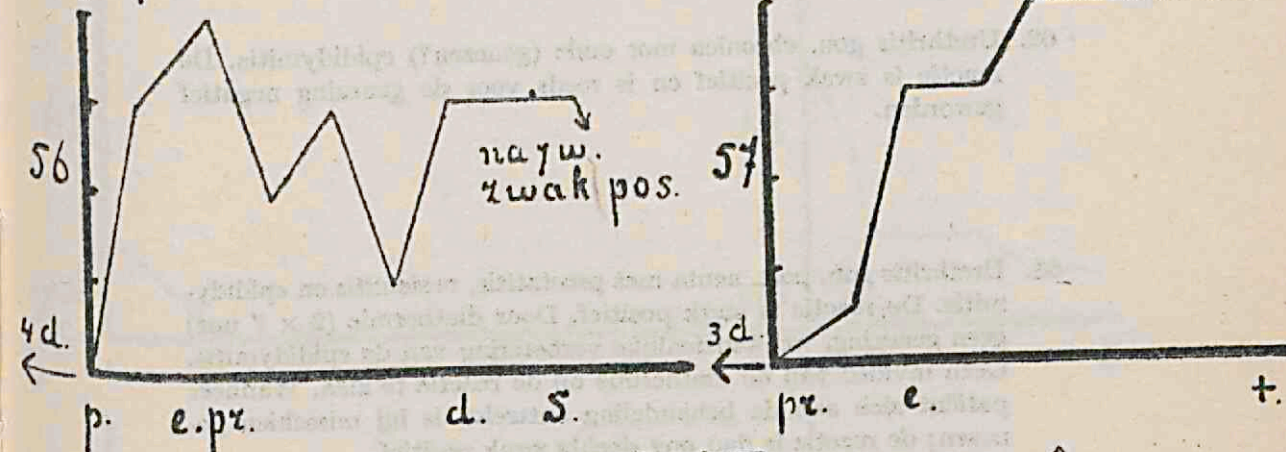
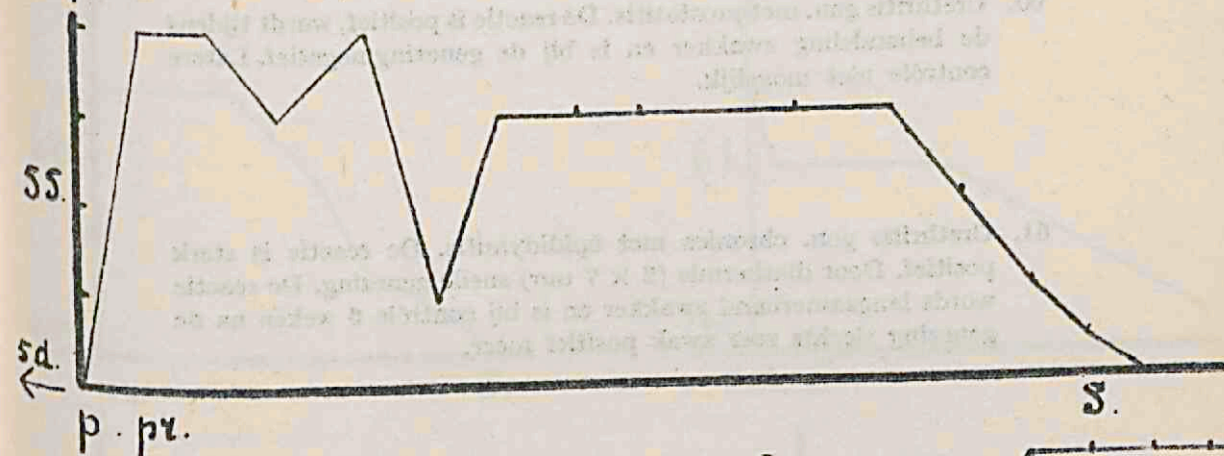
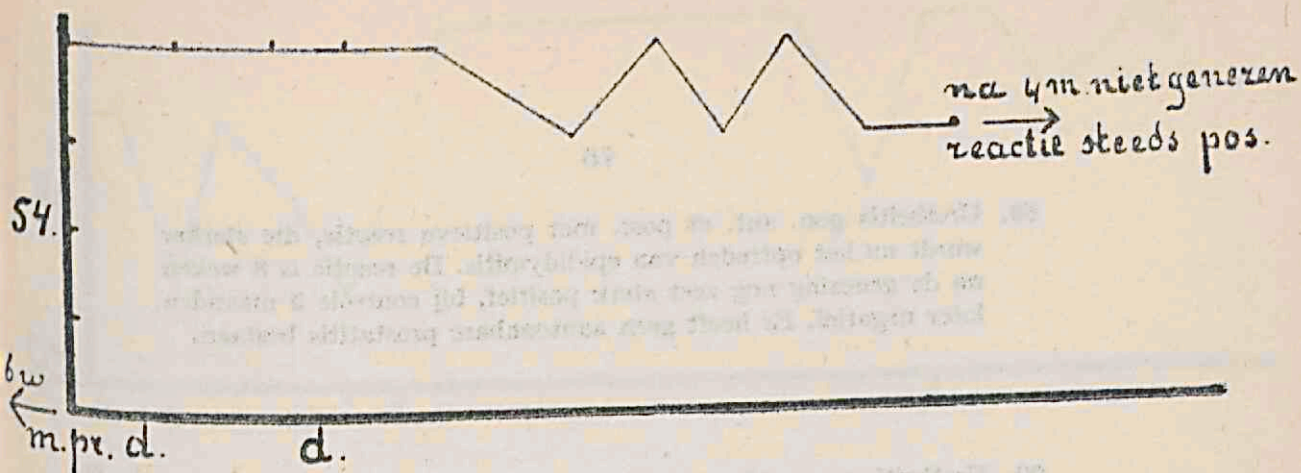
54. Urethritis gon. chron. met prostatitis en arthritis (voetgewricht). Door 1ste diathermiekuur (2×6 uur) niet genezen, evenmin door een 2de diathermiekuur (3×4 uur). Van deze behandeling is geen invloed op de sterkte der reactie te zien. Bij het verdere verloop blijft de reactie wisselend-sterk positief; de prostatitis blijft bestaan, terwijl er ook een duidelijke zwelling der Cowper'sche klieren aanwezig is. Tijdens de poliklinische behandeling acquireert pat. syphilis I. 1 jaar geleden ook gonorrhoe.

55. Urethritis gon. post. acuta, waarbij de reactie snel positief wordt en maximaal is bij het optreden van prostatitis. Reeds 1 week na de genezing is de reactie negatief geworden; bij herhaling weer 1 week later is zij eveneens negatief.

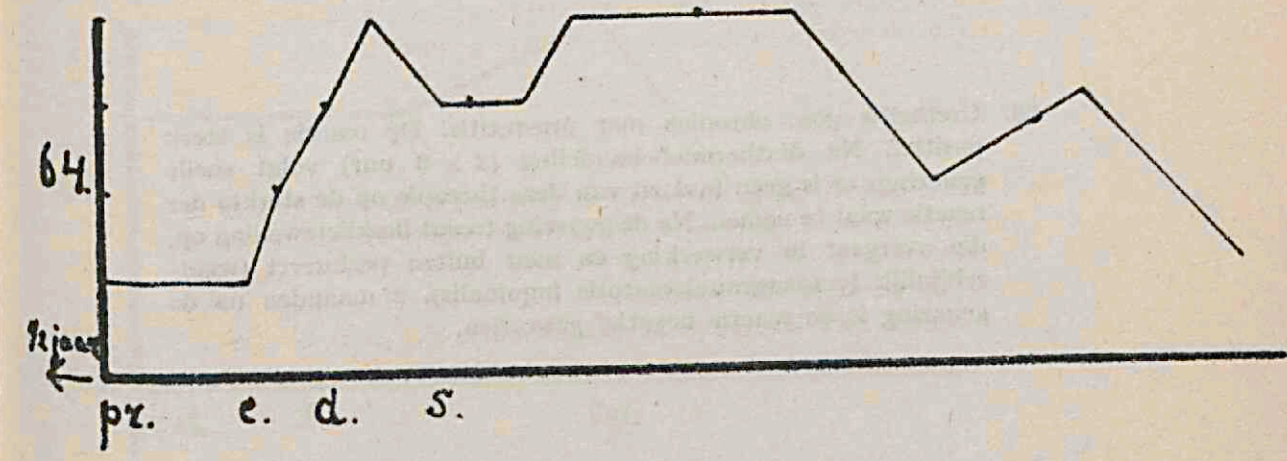
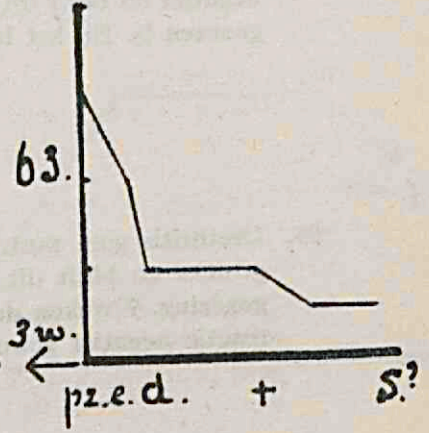
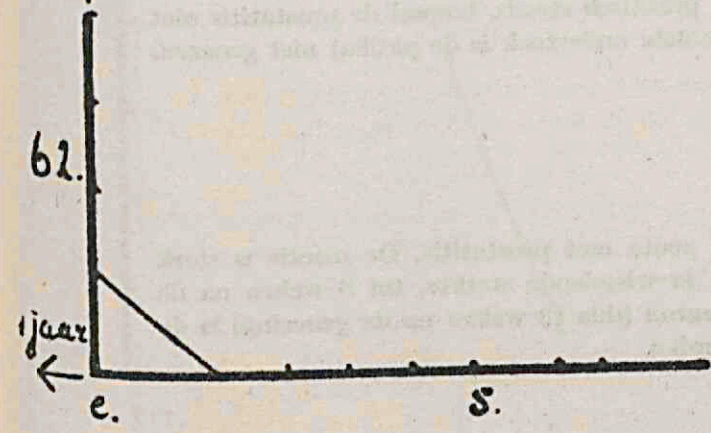
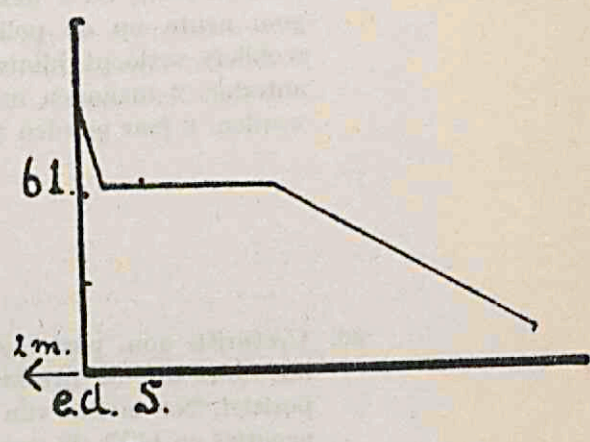
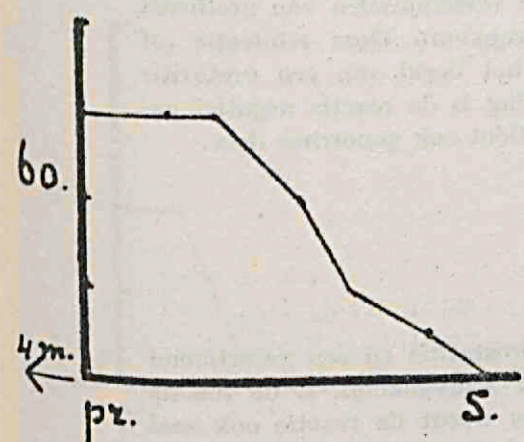
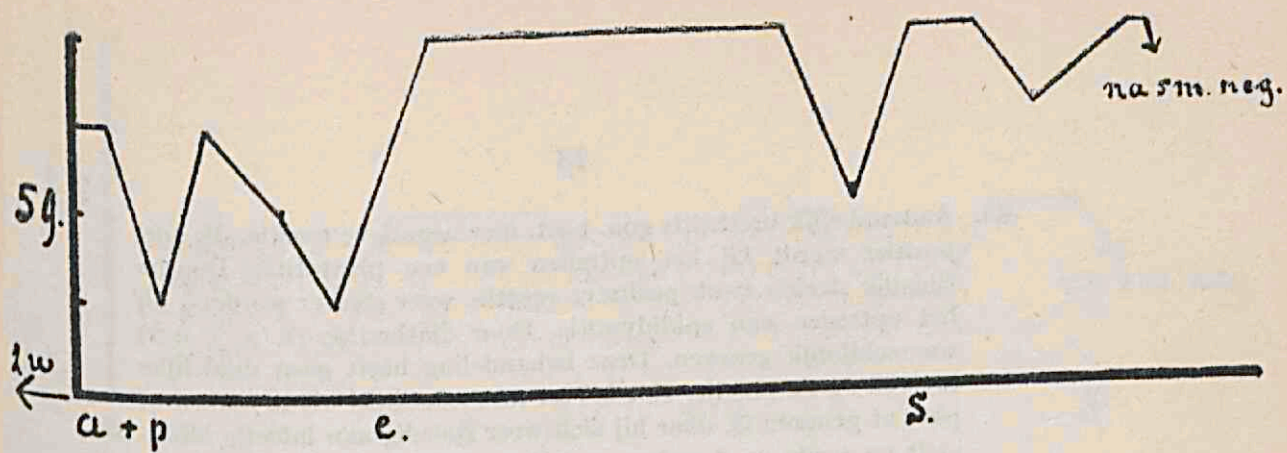
56. Urethritis gon. post. acuta met bij het 1ste onderzoek negatieve reactie. Deze wordt snel sterk positief, gevolgd door prostatitis en epididymitis. Door diathermiebehandeling (2×7 uur) genezing; geen invloed van deze therapie op de sterkte der reactie waar te nemen. 7 weken na de genezing is de reactie slechts zwak positief meer. Latere contrôle onmogelijk. 4 jaar geleden maakte patiënt 2 maal gonorrhoe door, behandeld met vaccininjecties.

57. Urethritis gon. acuta met prostatitis. Bij het 1ste onderzoek is de reactie negatief, snel sterk positief wordend, reeds vóór het optreden van epididymitis. Bij het voortbestaan dezer complicaties blijft de reactie ook sterk positief. Niet tot genezing gevolgd. Vroeger ook gonorrhoe.

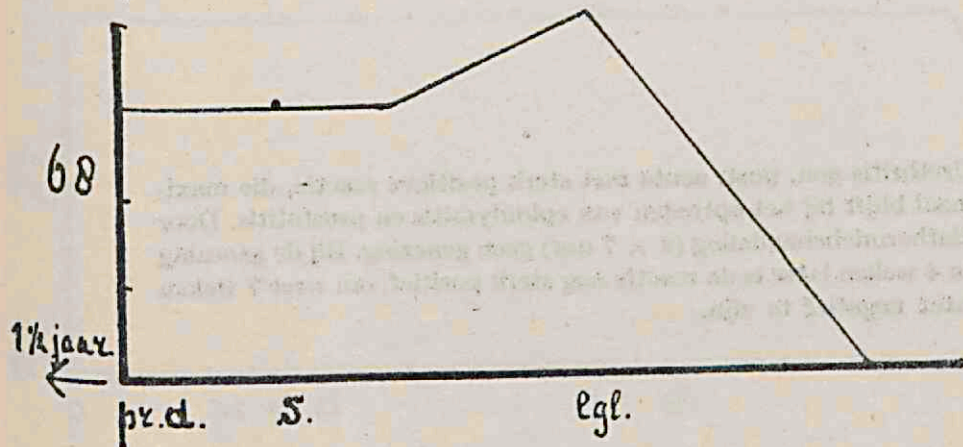
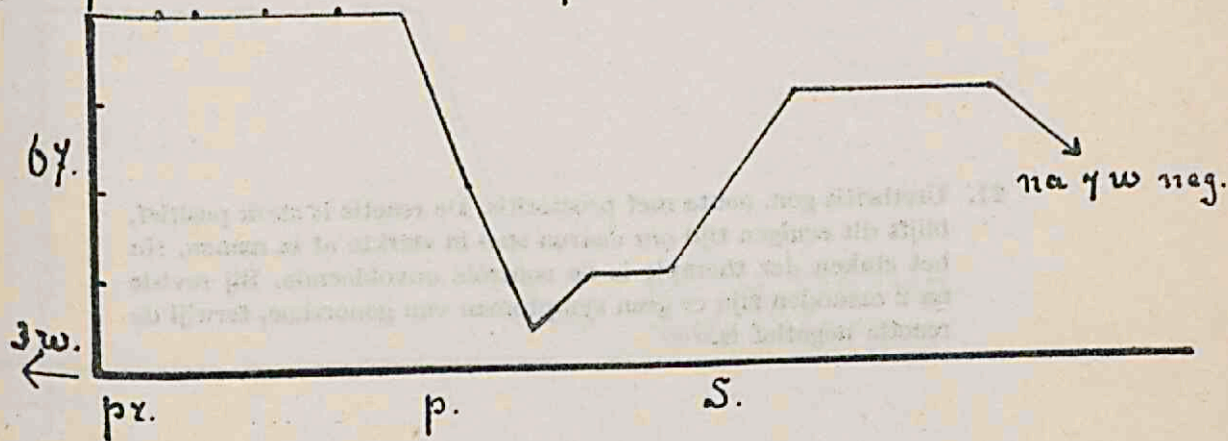
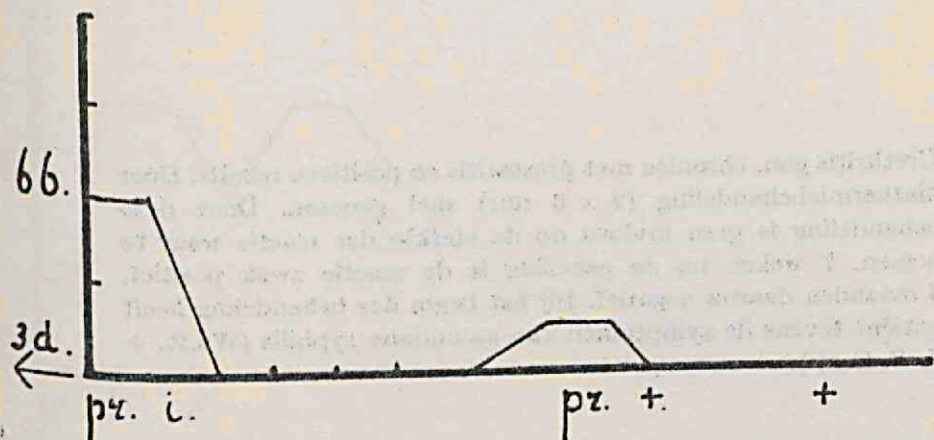
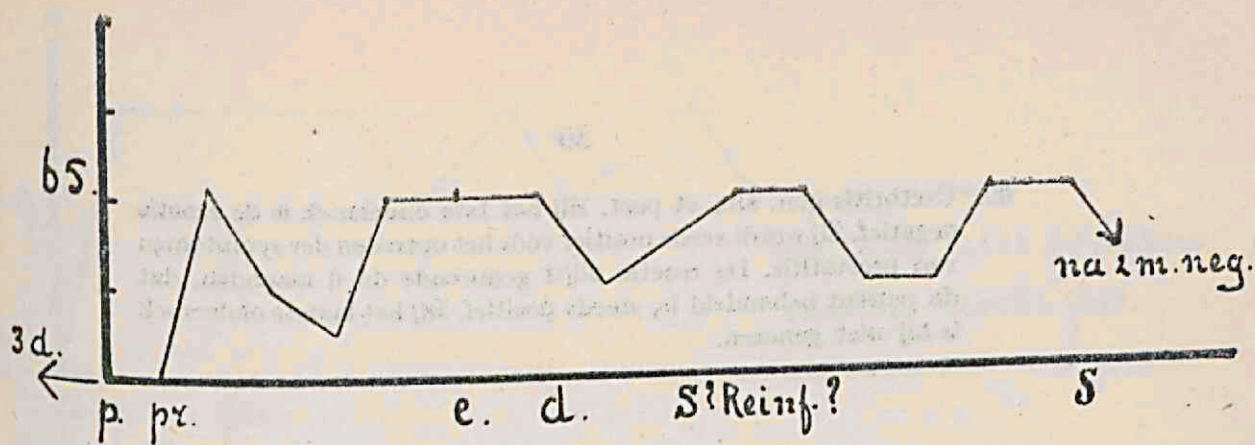
58. Urethritis gon. met prostatitis. De reactie wordt negatief bij schijnbare genezing. Na het staken der therapie flikkert het proces weer op. Er ontstaat epididymitis en een sterk positieve reactie. Door diathermiebehandeling (2×7 uur) geen genezing. Deze wordt tenslotte bereikt door de gewone spoeltherapie en injecties van autovaccin (van patiënt's echtgenoot) gedurende 18 dagen (200 m. tot 5000 m.). 2 maanden na de genezing is de reactie nog sterk positief, 1 maand later zwak positief.



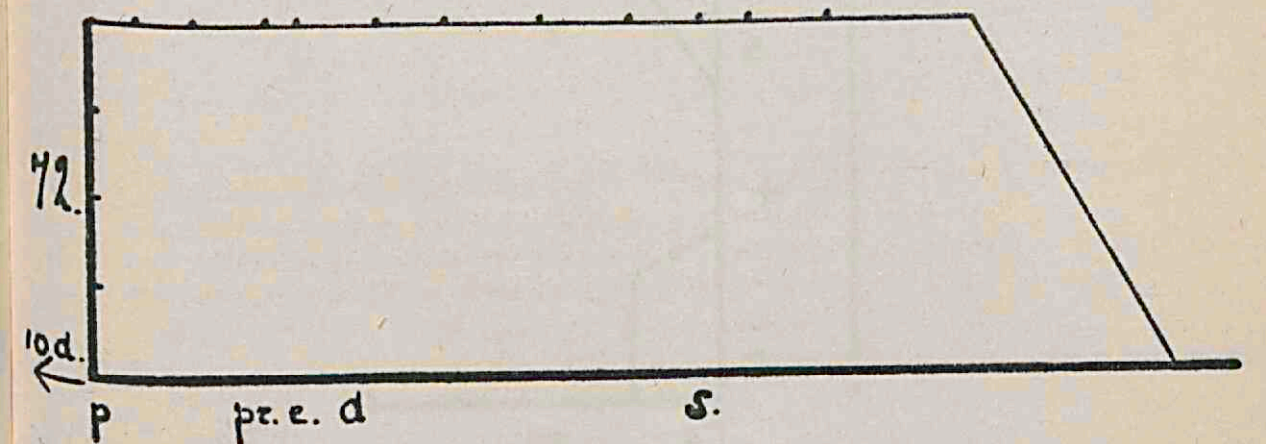
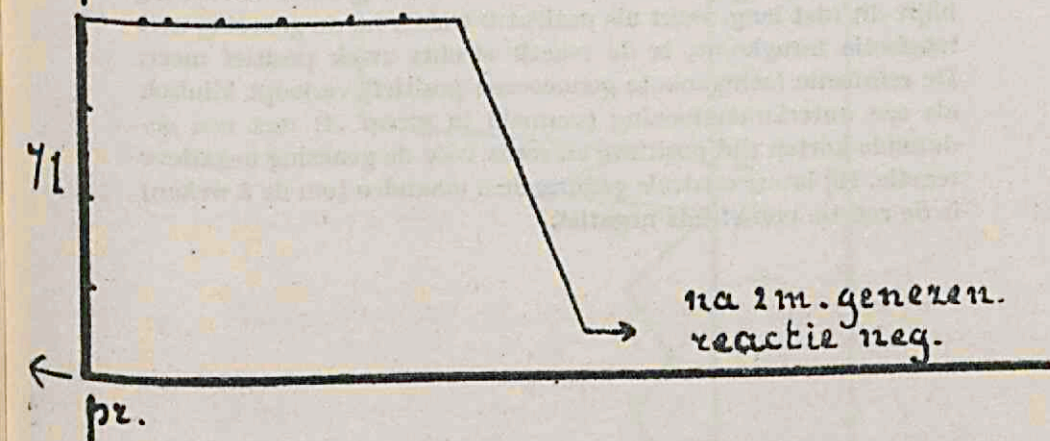
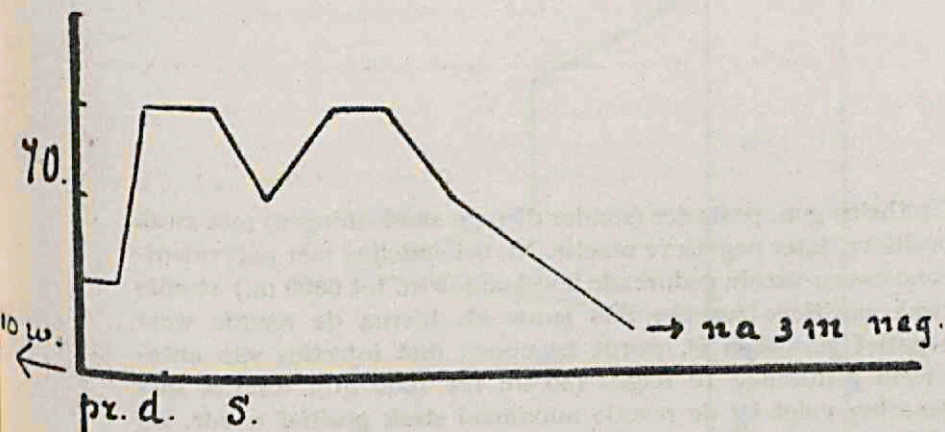
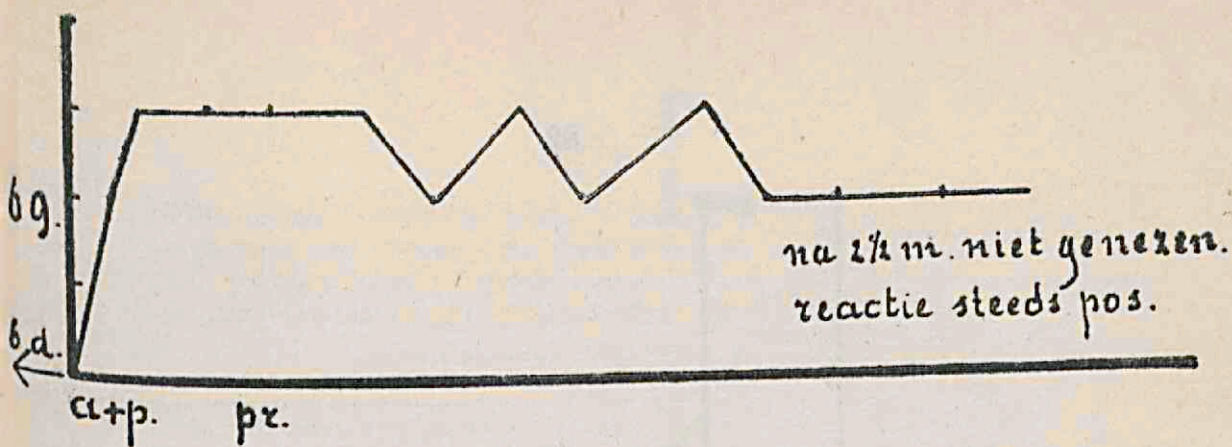
59. Urethritis gon. ant. et post. met positieve reactie, die sterker wordt na het optreden van epididymitis. De reactie is 8 weken na de genezing nog zeer sterk positief, bij contrôle 5 maanden later negatief. Er heeft geen aantoonbare prostatitis bestaan.
60. Urethritis gon. met prostatitis. De reactie is positief, wordt tijdens de behandeling zwakker en is bij de genezing negatief. Latere contrôle niet mogelijk.
61. Urethritis gon. chronica met epididymitis. De reactie is sterk positief. Door diathermie (2×7 uur) snelle genezing. De reactie wordt langzamerhand zwakker en is bij contrôle 6 weken na de genezing slechts zeer zwak positief meer.
62. Urethritis gon. chronica met oude (genezen?) epididymitis. De reactie is zwak positief en is reeds voor de genezing negatief geworden.
63. Urethritis gon. post. acuta met prostatitis, vesiculitis en epididymitis. De reactie is sterk positief. Door diathermie (2×7 uur) geen genezing, wel aanzienlijke verbetering van de epididymitis. Geen invloed van de diathermie op de reactie te zien. Wanneer patiënt zich aan de behandeling onttrekt, is hij misschien genezen; de reactie is dan nog slechts zwak positief.
64. Urethritis gon. post. chronica met prostatitis. De reactie is zwak positief en wordt sterker bij het optreden van epididymitis. Door diathermie (2×7 uur) genezing, geen invloed van deze behandeling op de sterkte der reactie te zien. De reactie blijft langen tijd wisselend-sterk positief en is na 3 maanden nog zwak positief.



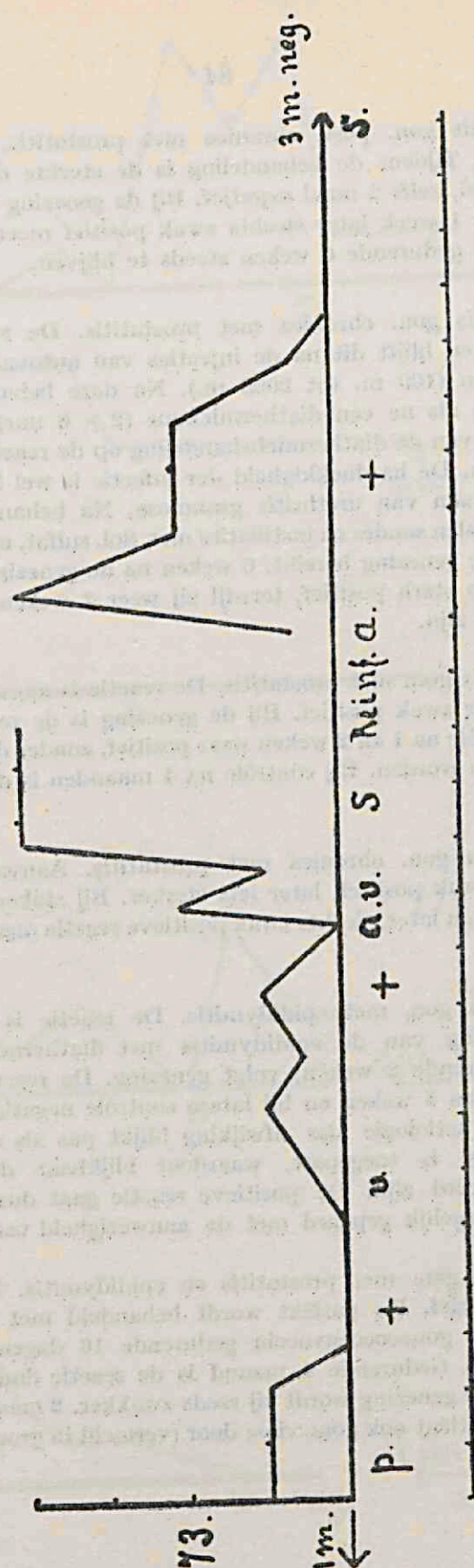
65. Aanvankelijk urethritis gon. post. met negatieve reactie, die snel positief wordt bij het optreden van een prostatitis. Daarna tijdelijk slechts zwak positieve reactie, weer sterker wordend bij het optreden van epididymitis. Door diathermie (2×7 uur) waarschijnlijk genezen. Deze behandeling heeft geen duidelijke invloed op de reactie. Het is niet met zekerheid uit te maken of patiënt genezen is, daar hij zich weer spoedig aan infectie blootstelt en reeds na 2 weken met de verschijnselen van urethritis gon. acuta op de polikliniek terugkomt. Deze reïnfectie (of recidief) verloopt klinisch onder het beeld van een urethritis anterior. 2 maanden na de genezing is de reactie negatief geworden. 8 jaar geleden maakte patiënt ook gonorrhoe door.
66. Urethritis gon. post. acuta met prostatitis en een veretterend infiltraat om de urethra anterior. Aanvankelijk is de reactie positief. Na incisie van het absces wordt de reactie ook snel negatief en blijft dit praktisch steeds, hoewel de prostatitis niet genezen is. Bij het laatste onderzoek is de patiënt niet genezen.
67. Urethritis gon. post. acuta met prostatitis. De reactie is sterk positief en blijft dit, in wisselende sterkte, tot 6 weken na de genezing. 7 weken daarna (dus 13 weken na de genezing) is de reactie negatief geworden.
68. Urethritis gon. chronica met prostatitis. De reactie is sterk positief. Na diathermiebehandeling (2×6 uur) volgt snelle genezing; er is geen invloed van deze therapie op de sterkte der reactie waar te nemen. Na de genezing treedt liesklierzwellings op, die overgaat in verweking en naar buiten perforceert (waarschijnlijk lymphogranulomatosis inguinalis). 2 maanden na de genezing is de reactie negatief geworden.



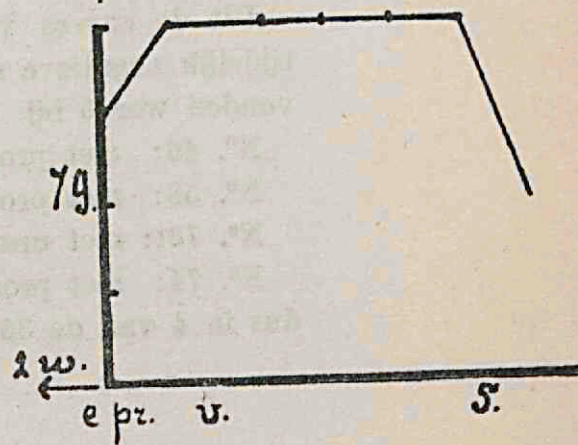
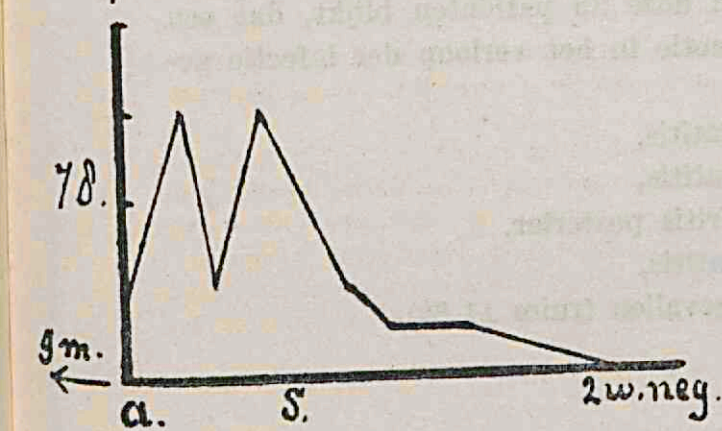
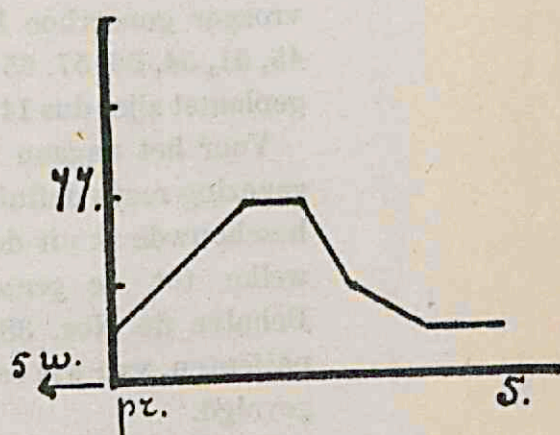
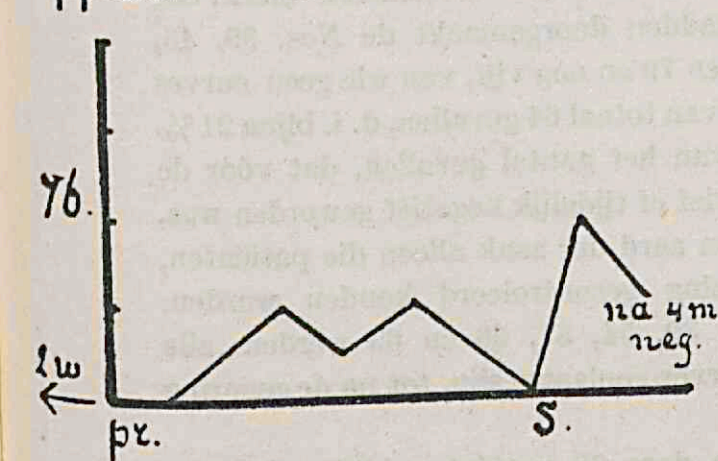
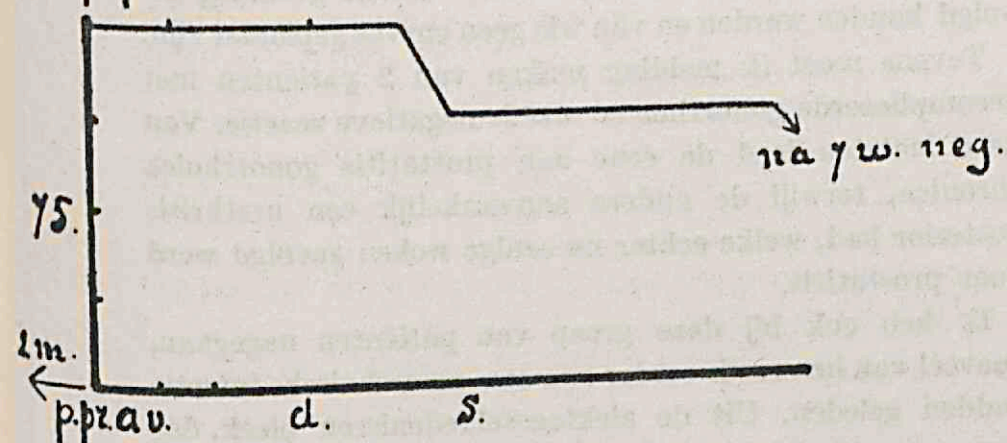
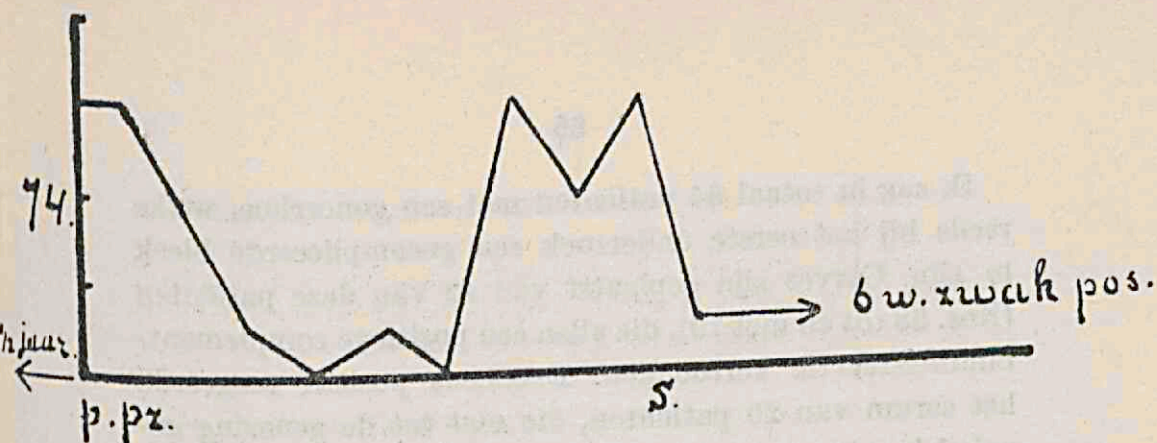
69. Urethritis gon. ant. et post. Bij het 1ste onderzoek is de reactie negatief. Zij wordt reeds positief vóór het optreden der symptomen van prostatitis. De reactie blijft gedurende de 6 maanden, dat de patiënt behandeld is, steeds positief. Bij het laatste onderzoek is hij niet genezen.
70. Urethritis gon. chronica met prostatitis en positieve reactie. Door diathermiebehandeling (2×6 uur) snel genezen. Door deze behandeling is geen invloed op de sterkte der reactie waar te nemen. 7 weken na de genezing is de reactie zwak positief, 3 maanden daarna negatief. Bij het begin der behandeling heeft patiënt tevens de symptomen van secundaire syphilis (Wa.R. + 6, S. G. +).
71. Urethritis gon. acuta met prostatitis. De reactie is sterk positief, blijft dit eenigen tijd om daarna snel in sterkte af te nemen. Na het staken der therapie is de contrôle onvoldoende. Bij revisie na 2 maanden zijn er geen symptomen van gonorrhoe, terwijl de reactie negatief is.
72. Urethritis gon. post. acuta met sterk positieve reactie, die maximaal blijft bij het optreden van epididymitis en prostatitis. Door diathermiebehandeling (2×7 uur) geen genezing. Bij de genezing en 4 weken later is de reactie nog sterk positief, om weer 7 weken later negatief te zijn.



73. Urethritis gon. posterior (zonder diepere aandoeningen) met zwak positieve, later negatieve reactie. Na behandeling met polyvalent-gonococcen-vaccin gedurende 2 weken (50 m. tot 5000 m.) slechts zwak positieve reactie. Zoo gauw als hierna de reactie weer negatief geworden is, wordt begonnen met injecties van auto-vaccin gedurende 10 dagen (50 m. tot 1000 m.), waarna snel genezing volgt en de reactie maximaal sterk positief wordt. Zij blijft dit niet lang, want als patiënt 3 weken na de genezing met reïnfectie terugkomt, is de reactie slechts zwak positief meer. De reïnfectie (echtgenoot gonococcen positief) verloopt klinisch als een anterioraandoening (vermeld in groep 4) met een gedurende korten tijd positieve en reeds vóór de genezing negatieve reactie. Bij latere contrôle gedurende 3 maanden (om de 3 weken) is de reactie ook steeds negatief.



74. Urethritis gon. post. chronica met prostatitis. De reactie is positief. Tijdens de behandeling is de sterkte der reactie zeer wisselend, zelfs 2 maal negatief. Bij de genezing is zij nog sterk positief, 1 week later slechts zwak positief meer om dit bij de contrôle gedurende 6 weken steeds te blijven.
75. Urethritis gon. chronica met prostatitis. De reactie is sterk positief en blijft dit na de injecties van autovaccin gedurende 10 dagen (100 m. tot 3000 m.). Na deze behandeling treedt, evenmin als na een diathermiekuur (2×6 uur), genezing op. Invloed van de diathermiebehandeling op de reactie is niet waar te nemen. De hardnekkigheid der infectie is wel het gevolg van het bestaan van urethritis granulosa. Na behandeling hiervan met metalen sondes en instillaties met Sol. sulfat. cuprici 3—10%, wordt de genezing bereikt. 6 weken na de genezing is de reactie nog even sterk positief, terwijl zij weer 7 weken later negatief blijkt te zijn.
76. Urethritis gon. met prostatitis. De reactie is aanvankelijk negatief, later zwak positief. Bij de genezing is de reactie negatief, bij contrôle na 1 en 2 weken weer positief, zonder dat gonococcen gevonden worden. Bij contrôle na 4 maanden is de reactie weer negatief.
77. Urethritis gon. chronica met prostatitis. Aanvankelijk is de reactie zwak positief, later iets sterker. Bij staken der therapie en 11 dagen later, slechts zwak positieve reactie meer (gonococcen negatief).
78. Urethritis gon. met epididymitis. De reactie is positief. Na behandeling van de epididymitis met diathermie (1 uur per dag gedurende 2 weken) volgt genezing. De reactie is dan nog positief, na 5 weken en bij latere contrôle negatief. De gonorrhoeische aetiologie der afwijking blijkt pas als eenige keeren diathermie is toegepast, waardoor blijkbaar de gonococcen gemobiliseerd zijn. De positieve reactie gaat dus in dit geval ookwel degelijk gepaard met de aanwezigheid van gonococcen.
79. Urethritis gon. met prostatitis en epididymitis. De reactie is sterk positief. De patiënt wordt behandeld met injecties van polyvalent gonococcenvaccin gedurende 16 dagen (100 m. tot 10000 m.). Gedurende 1 maand is de reactie dan maximaal; 1 week na de genezing wordt zij reeds zwakker. 3 maanden geleden maakte patiënt ook gonorrhoe door (vermeld in groep B, N^o. 36).



Ik zag in totaal 64 patiënten met een gonorrhoe, welke reeds bij het eerste onderzoek een gecompliceerde bleek te zijn. Curves zijn geplaatst van 42 van deze patiënten (Nos. 38 tot en met 79), die allen een positieve complement-bindingsreactie vertoonden. Eveneens positief reageerde het serum van 20 patiënten, die niet tot de genezing gevolgd konden worden en van wie geen curves geplaatst zijn.

Tevens moet ik melding maken van 2 patiënten met gecompliceerde gonorrhoe en steeds negatieve reactie. Van deze laatsten leed de eene aan prostatitis gonorrhoeica chronica, terwijl de andere aanvankelijk een urethritis posterior had, welke echter na eenige weken gevolgd werd door prostatitis.

Ik heb ook bij deze groep van patiënten nagegaan, hoeveel van hen reeds eerder aan een gonorrhoeische infectie hadden geleden. Uit de ziektegeschiedenissen bleek, dat vroeger gonorrhoe hadden doorgemaakt de Nos. 39, 43, 45, 51, 54, 56, 57, 65 en 79 en nog vijf, van wie geen curves geplaatst zijn, dus 14 van totaal 64 gevallen, d. i. bijna 21%.

Voor het nagaan van het aantal gevallen, dat vóór de genezing reeds definitief of tijdelijk negatief geworden was, beschouwde ik uit den aard der zaak alleen die patiënten, welke tot de genezing gecontroleerd konden worden. Behalve de Nos. 38, 39, 54, 57, 66 en 69 werden alle patiënten, van wie curves geplaatst zijn, tot na de genezing gevolgd.

Uit de curves van deze 36 patiënten blijkt, dat een tijdelijk negatieve reactie in het verloop der infectie gevonden wordt bij

Nº. 46: met prostatitis,

Nº. 58: met prostatitis,

Nº. 73r: met urethritis posterior,

Nº. 74: met prostatitis,

dus in 4 van de 36 gevallen (ruim 11 %).

Definitief negatief vóór de genezing is alleen N^o. 62 met epididymitis, dus 1 van de 36 gevallen. Zooals reeds vermeld is, bleven 2 gevallen met complicaties steeds negatief, d. i. dus op een totaal aantal van $64 + 33 = 97$ gecompliceerde gonorrhoeën. Voor deze laatste gegevens omtrent het negatief zijn der reactie geldt weer hetzelfde als voor dezelfde gevallen uit groep B, n.l. dat de diagnostische waarde der reactie erdoor verminderd wordt en dat herhaling der reactie in sommige gevallen noodig kan zijn.

Van de patiënten uit groep C, van wie curves geplaatst zijn, leden

25 aan prostatitis (zonder epididymitis),

5 aan epididymitis (zonder prostatitis),

12 aan prostatitis en epididymitis.

Bij 2 patiënten (Nos. 53 en 54) bestond een arthritis gonorrhoeica.

Wat betreft het negatief worden der reactie: wij zien meestal reeds bij of spoedig (eenige dagen tot weken) na de genezing de positieve reactie in een negatieve veranderd. In het algemeen blijken bij de gecompliceerde gevallen meer complementbindende stoffen aanwezig (sterkere reactie) en in vele gevallen blijft de reactie ook langen tijd positief, b.v.

bij N^o. 44: 6 weken na de genezing maximale remming, later niet gecontroleerd,

bij N^o. 59: 8 weken na de genezing nog maximale remming, 5 weken later negatief,

bij N^o. 64: 2 maanden na de genezing vrij sterk positieve reactie, 1 maand later zeer zwak positief,

bij N^o. 68: 5 weken na de genezing sterk positief, 1 maand later negatief,

bij N^o. 72: 1 maand na de genezing sterk positief, 1 maand later negatief.

De bij de curves vermelde letters hebben de volgende beteekenis:

- a. = urethritis gonorrhoeica anterior.
 - p. = urethritis gonorrhoeica posterior.
 - pr. = prostatitis gonorrhoeica.
 - e. = epididymitis gonorrhoeica.
 - m. = metastatische aandoening (arthritis gonorrhoeica).
 - th. = thrombophlebitis.
 - i. = infiltraat.
 - d. = diathermie.
 - v. = vaccin (polyvalent, R.S.I.).
 - a.v. = autovaccin.
 - s. = genezing.
 - +
 -
- + = gonococcen positief.
— = gonococcen negatief.

Uit deze voorbeelden blijkt wel, dat een sterk positieve reactie, ± 2 maanden na de genezing, niet bewijst, dat bij den patiënt nog gonococcen aanwezig zijn. Toch is de complementbindingsreactie in al deze gevallen na ruim 3 maanden slechts zeer zwak positief meer of geheel negatief geworden.

Tenslotte wil ik afzonderlijk in het kort bespreken die gevallen, waarbij vaccintherapie is toegepast, om na te gaan of door deze injecties de intensiteit en duur der reactie beïnvloed wordt. Van deze patiënten, die met vaccin-injecties behandeld zijn, moest een aantal curves onder groep *B*, en de overige onder groep *C* geplaatst worden. Ik zal ze hier echter tezamen beschouwen en eerst die gevallen bespreken, waar autovaccintherapie toegepast werd (Nos. 14, 16, 38, 53, 58, 73, 75).

Nº. 14: Na injecties van autovaccin treedt genezing op. De reactie was reeds sterk positief, en blijkt dit 3 maanden na de genezing nog te zijn.

Nº. 16: Na injecties van autovaccin genezing en sterker worden der reactie tot maximaal. 8 weken na de genezing nog zeer sterke remming, 4 maanden later is de reactie negatief geworden.

Nº. 38: Na injecties van autovaccin geen genezing. Wel sterkere, echter geen maximale remming. Na enkele weken slechts zwak positieve reactie.

Nº. 53: Na injecties van autovaccin genezing. De reactie blijft wisselend-sterk positief. Niet lang genoeg gecontroleerd.

Nº. 58: Na injecties van autovaccin genezing. 2 maanden daarna nog sterk positieve reactie, die 1 maand later negatief geworden is.

Nº. 73: Na injecties van autovaccin genezing. De reactie wordt maximaal sterk positief en is

10 dagen na de genezing reeds in een zwak positieve veranderd.

Nº. 75: Na injecties van autovaccin geen genezing. De reactie wordt niet maximaal sterk. 6 weken na de genezing is zij nog sterk positief, 7 weken later negatief geworden.

Uit deze 7 voorbeelden blijkt dus, dat door het inspuiten van gonococcen-autovaccin een duidelijke invloed merkbaar is op de complementbindingsreactie, in den zin van sterker worden. De reactie blijft niet duidelijk langeren tijd positief dan bij niet met autovaccin behandelde patiënten. Bij deze laatste gevallen bleek immers een paar maal de reactie ook langen tijd na de genezing positief te blijven (Nos. 5, 30, 37).

Uit de ziektegeschiedenissen der patiënten, die met polyvalent gonococcenvaccin (R. S. I.) behandeld zijn, (Nos. 21, 48, 52, 53, 73, 79) kan ik de volgende gegevens vermelden:

Nº. 21: Geen invloed van de injecties op de reactie waar te nemen, wegens de reeds aanwezige maximale remming. 5 weken na de genezing is de reactie nog van dezelfde sterkte.

Nº. 48: In dit geval kan eveneens geen invloed van de therapie op de reactie blijken, daar zij reeds zeer sterk positief is. 1 maand na de genezing had de reactie nog dezelfde sterkte.

Nº. 52: Geen invloed waar te nemen.

Nº. 53: De reactie is na injecties van polyvalent vaccin matig sterk positief. Het bestaan van een arthritis gonorrhoeica is een voldoende verklaring voor het positief zijn der reactie.

Nº. 73: Door injecties van vaccin wordt de reactie gedurende korten tijd van negatief zwak-positief.

Nº. 79: In dit geval kan geen invloed der therapie op de reactie worden waargenomen, daar zij reeds zeer sterk positief is. 2 weken na de genezing wordt de reactie reeds zwakker.

Ik zou uit deze 6 gevallen niet durven opmaken, dat het injiceeren van polyvalent gonococcenvaccin eenigen belangrijken invloed heeft op intensiteit en duur der complementbindingsreactie. Ook VAN DER HOEDEN vond bij met polyvalent gonococcenvaccin geïnjecteerde syphilispatiënten slechts in weinige gevallen (9 van de 37) de reactie (meest zwak) positief worden.

Thans moeten alleen nog besproken worden die patiënten, bij wie diathermiebehandeling werd toegepast, (22 gevallen, 28 kuren) om na te gaan of het succes dezer therapie misschien het gevolg is van de productie van complementbindende stoffen. (VAN PUTTE: afweerstoffen?). Voor deze behandeling zijn uitgekozen die patiënten, welke na $\pm$ 2 maanden (of langer) met de gebruikelijke antigonorrhoeische geneesmiddelen en methoden niet genezen waren. De gediathermeerde patiënten leden allen aan gecompliceerde gonorrhoe.

Bij urethritis met prostatitis bestond de behandeling in:

1ste dag: $\left\{ \begin{array}{l} \text{prostata: 3 uur diathermie,} \\ \text{urethra: 3 uur diathermie.} \end{array} \right.$

2de dag: als 1ste dag.

Indien epididymitis bestond, werd(en) deze iederen dag tevens 1 uur gediathermeerd. De elektroden werden steeds aangelegd, zooals door VAN PUTTE in zijn dissertatie beschreven is.

In de volgende tabel geef ik zoowel het resultaat der behandeling als de waargenomen invloed op de sterkte der complementbindingsreactie.

Geval.	Resultaat.	Invloed op de sterkte der complementbindings-reactie.
Nº. 16: 1ste kuur	geen genezing	geen
2de kuur	geen genezing	geen
3de kuur	geen genezing	geen
21:	geen genezing	? maximale sterkte
25: 1ste kuur	geen genezing	geen
2de kuur	wel genezing	geen
27:	geen genezing	geen
32:	waarschijnlijk genezing	iets sterker pos. reactie
34:	wel genezing	geen
37: 1ste kuur	geen genezing	geen
2de kuur	geen genezing	? maximale sterkte
39:	waarschijnlijk genezing	geen
42:	wel genezing	geen
48: 1ste kuur	geen genezing	? maximale sterkte
2de kuur	wel genezing	? maximale sterkte
49:	wel genezing	geen
54: 1ste kuur	geen genezing	? maximale sterkte
2de kuur	geen genezing	? maximale sterkte
56:	wel genezing	geen
61:	wel genezing	geen
63:	geen genezing	geen
64:	wel genezing	geen
65:	waarschijnlijk genezing	geen
68:	wel genezing	geen
70:	wel genezing	geen
72:	geen genezing	? maximale sterkte
75:	geen genezing	? maximale sterkte
X:	wel genezing	geen

(Pat. X: geen curve, reactie steeds negatief, zoowel vóór als na de diathermie, die genezing van de urethritis tengevolge had.)

Uit deze tabel blijkt, dat bij 9 van de 22 patiënten genezing opgetreden is na 1 diathermiekuur, bij 2 patiënten genezing na een 2de kuur, terwijl bij 8 patiënten de diathermiebehandeling (zelfs 2 of 3 kuren) geen succes had.

3 patiënten zijn door de diathermie waarschijnlijk genezen; deze konden niet lang genoeg geobserveerd worden, omdat zij of wegbleven (Nº. 32) of zich opnieuw aan infectiekans blootstelden en met een acute urethritis terugkwamen (Nos. 39, 65).

In geen enkel geval toont het verloop der curve bijzonderheden, die door den invloed der diathermie verklaard zouden moeten worden.

In 8 gevallen is de reactie reeds vóór de diathermie-behandeling maximaal sterk positief, zoodat in deze gevallen een mogelijke invloed der therapie (in den zin van sterker worden) der reactie niet is na te gaan. Hiervoor zou ik de serumverduunningen nog sterker hebben moeten nemen. Bij Nº. 32 is het sterker worden zeker te verklaren uit het gelijktijdig optreden van prostatitis en epididymitis.

Al bewijzen deze uitkomsten niet, dat het succes der diathermiebehandeling *niet* van de productie van afweerstoffen afhangt, in ieder geval is eruit te concluderen, dat extra-productie van complementbindende stoffen niet plaats vindt.

D. VULVOVAGINITIS GONORRHOICA INFANTUM.

Ik onderzocht verder het serum van 95 patiëntjes met vulvovaginitis gonorrhoeica uit de *Quarantaine-Inrichting „Zeeburg”* te *Amsterdam*. Bij al deze patiënten was de gonorrhoeische aetiologie der aandoening vastgesteld door mikroskopisch onderzoek. Bij geen van allen bestonden klachten, die wezen op een meer dan oppervlakkige infectie. Bij 3 van de 95 patiëntjes was de reactie zeer zwak positief, bij 14 bestond eenige aanduiding van remming der haemolysis in de laagste verdunningen van het serum, die ik (evenals bij de contrôlepatiënten) als negatief beschouwd heb. Het serum van de overige 75 reageerde absoluut negatief.

Uit deze gegevens blijkt dus, dat de complement-bindingsreactie geen waarde heeft voor de diagnose van de vulvovaginitis gonorrhoeica infantum.

E. VROUWEN.

Door de hulp van Prof. DE SNOO (*Utrecht*) en Prof. VAN ROOY (*Amsterdam*) was ik in de gelegenheid de sera van 93 vrouwen met gynaecologische afwijkingen, meest gonorrhoeische, te onderzoeken.

De uitkomsten van dit onderzoek heb ik in de volgende tabel samengevat:

Diagnose.	Aantal.	Reactie positief.	Reactie zwak positief.	Reactie negatief.
Cervicitis gonorrhoeica, gonococcen positief. }	27	19	5	3
Gonorrhoe? gonococcen negatief, echtgenoot gonococcen positief. }	5	5	0	0
Abortus, gonococcen niet gezocht, echtgenoot gonococcen positief. }	1	1	0	0
Adnexafwijking (waaronder 6 met tevens arthritis gonorrhoeica, gonococcen positief. }	24	22	2	0
Adnexafwijking, gonococcen twijfelachtig. }	2	2	0	0
Gynaecol. afwijking, niet naar gonococcen gezocht. }	2	2	0	0
Fluor albus, gonococcen negatief. }	19	1	0	18
Adnexafwijking, gonococcen negatief. }	13	0	0	13

Uit de tabel blijkt, dat in het algemeen ook bij vrouwen, die lijden aan een gonorrhoeische infectie, complement-bindende stoffen zijn aan te toonen.

Bij de cervicitis gonorrhoeica zien we zelfs in 24 van de 32 gevallen een duidelijk positieve reactie ($++$, $+++$ en $++++$), terwijl in 5 de reactie zwak positief ($\pm$ en $+$) en in 3 gevallen negatief is. Van deze 3 patiënten waren 2 eerst kort te voren door hun echtgenoot geïnfecteerd; bij de derde patiënt met negatieve serumreactie konden de gonococcen, die vroeger in het cervixpraeparaat gevonden waren, alleen in de urethra worden aangetoond. Met uitzondering van de twee vermelde patiënten, leden allen reeds langeren tijd, minstens eenige weken, aan de infectie.

De sera van de 5 patiënten, bij wie geen gonococcen werden gevonden, wier echtgenooten echter voor gonorrhoe onder behandeling waren, reageerden ook zonder uitzondering positief. Ik meen hier het bestaan van een gonorrhoeische infectie wel te mogen aannemen.

De patiënt, die voor abortus in de kliniek werd opgenomen en wier serum een positieve reactie vertoonde, moet wel reeds langen tijd aan gonorrhoe geleden hebben, daar ook haar echtgenoot aan een chronische gonorrhoe leed.

Tevens zijn 19 gevallen vermeld van fluor albus, waarbij mikroskopisch geen gonococcen te vinden waren. In 1 geval bleek de reactie positief, in 18 gevallen negatief. De eene patiënt met positieve reactie kon ik later niet meer onderzoeken; echter is er veel kans, dat zij aan een gonorrhoeische infectie leed. (Zij was een prostitué.)

De gonorrhoeische adnexafwijkingen geven al een zeer groot aantal positieve reacties, n.l. 22 van de 24 gevallen reageerden sterk, de andere 2 zwak positief, d. i. dus in 100 % een positieve uitkomst. Bij twee patiënten bij wie het onderzoek op gonococcen twijfelachtig uitviel, werd

ook een positieve complementbinding gevonden. Ook in deze gevallen zijn gonococcen waarschijnlijk wel de oorzaak der adnexafwijking geweest. Bij 2 patiënten (peritonitis tuberculosa, en metrorrhagie met hypertrophia mucosae uteri) bleek de reactie positief. Door vertrek der patiënten kon later niet worden uitgemaakt of er bij hen misschien toch ook gonococcen aanwezig waren. In de 13 gevallen van adnexafwijking, die zeker geen gonorrhoeische aetiologie hadden (t.b.c., bloedingen enz.) was de reactie steeds negatief.

Uit deze uitkomsten blijkt, dat in de groote meerderheid der gevallen van gonorrhoeische infectie bij de vrouw de complementbindingsreactie positief wordt, vooral als de aandoening langeren tijd bestaat. De vermelde gevallen waren alle aandoeningen van den cervix of van de adnexa. De diagnostische waarde van de reactie lijkt mij door de uitkomsten aangetoond. In bijna alle gevallen is de positieve reactie te verklaren uit de aanwezigheid van (met het mikroskoop gevonden) gonococcen. Dit mag voor den lezer geen reden zijn aan te nemen, dat de reactie voor de diagnosestelling niet noodig is. In vele gevallen werden de gonococcen pas gevonden na eenige keeren herhaald onderzoek, als de positieve reactie ons op het spoor van mogelijk aanwezige gonococcen gebracht had.

F. ARTHRITIS GONORRHOICA.

Ik was in de gelegenheid in totaal 9 patiënten met arthritis gonorrhoeica waar te nemen (Nº. 53, 54, 1 recent geval en 6 vrouwen). In al deze gevallen, dus in 100 %, was de serumreactie positief, in 8 der 9 gevallen zelfs maximaal sterk. Alleen Nº. 53 vertoonde slechts een matig sterk positieve reactie. Deze patiënt was elders reeds met zeer kleine doses polyvalent gonococcenvaccin behandeld. Onder de contrôlepatiënten (groep G) bevinden er zich 19 met niet-gonorrhoeische arthritis (arthr. tuberculosa, arthr. rheumatica, arthr. luetica, arthr. deformans), welke alle een negatieve serumreactie hebben. Bij een paar van de patiënten met arthritis gonorrhoeica was de klinische diagnose niet met zekerheid gesteld en het mikroskopisch onderzoek van een cervixpreparaat negatief uitgevallen. Toen het bleek dat de complementbindingsreactie positief was en daarom bij herhaling naar gonococcen gezocht werd, konden deze ook steeds aangetoond worden.

Uit deze kleine reeks gevallen blijkt m. i. toch voldoende, dat de reactie o. m. een krachtig hulpmiddel is om de gonorrhoeische aetiologie van gevallen van arthritis, waarvan de oorzaak duister is, op te sporen of uit te sluiten.

G. CONTRÔLEPATIENTEN.

a. Patiënten met syphilis.

Voor de toelichting zijn de resultaten van dit onderzoek als volgt in een tabel weer te geven:

	Wa.R.: pos.	Wa.R.: neg.	Wa.R.: E.R.
Aantal patiënten.....	59	55	2
Compl.bind.reactie pos..	6	4	0
Compl.bind.reactie neg...	53	51	1
Compl.bind.reactie E. R.	0	0	1

Van de syphilispatiënten (116), bij wie de complement-bindingsreactie tegelijk met de reactie van WASSERMANN werd uitgevoerd, bleken 59 een meer of minder sterk positieve reactie van WASSERMANN te hebben.

Van deze 59 vertoonden 6 patiënten een positieve complementbindingsreactie op gonorrhoe. Bij onderzoek van deze patiënten bleek, dat zij allen aan een gonorrhoeische infectie leden, en wel:

- Nº. 1 aan urethritis et cervicitis gonorrhoeica,
- Nº. 2 aan urethritis et cervicitis gonorrhoeica,
- Nº. 3 aan urethritis et prostatitis gonorrhoeica,
- Nº. 4 aan urethritis et epididymitis gonorrhoeica,
- Nº. 5 aan cervicitis gonorrhoeica,
- Nº. 6 aan urethritis gonorrhoeica ant. et post.

De oorzaak van het positief uitvallen der reactie lag dus voor de hand en van de 53 overige syphilispatiënten met een positieve reactie van WASSERMANN vertoonde geen enkele een positieve complementbindingsreactie op gonorrhoe. Er bestond geen reden, al deze patiënten op een gonorrhoeische infectie te onderzoeken.

Uit deze uitkomst is de conclusie te trekken, dat er geen relatie bestaat tusschen het positief uitvallen der reactie

van WASSERMANN en de complementbindingsreactie op gonorrhoe.

Van de syphilispatiënten met een negatieve reactie van WASSERMANN (55) was de reactie op gonorrhoe in 4 gevallen positief. Bij een nader ingesteld onderzoek bleek nu, dat

Nº. 1 lijdende was aan urethritis et prostatitis gonorrhoeica,

Nº. 2 (zeer zwak positieve reactie) had 1 jaar geleden injecties van polyvalent gonococcenvaccin gekregen,

Nº. 3 was een vrouwelijke patiënt met zwak positieve reactie. Ik was later niet in de gelegenheid te onderzoeken of bij haar al dan niet een gonorrhoeische infectie bestond.

Bij Nº. 4 (man met tabes dorsalis) bestonden bij nauwkeurig en herhaald onderzoek geen symptomen van gonorrhoe, terwijl de anamnese in dit opzicht ook negatief was.

Ik zou dus alleen dezen laatsten patiënt willen beschouwen als een geval van syphilis, waarbij de positieve reactie op gonorrhoe zeker niet het gevolg is van een bestaande gonorrhoeische infectie.

Bij 2 syphilispatiënten vertoonde het serum bij de reactie van WASSERMANN eigen remming, bij een van deze was er ook eigen remming bij de reactie op gonorrhoe, terwijl de andere negatief reageerde.

Samenvattend blijkt dus dat van 107 patiënten met syphilis er slechts één een positieve complementbindingsreactie op gonorrhoe heeft, die niet te verklaren is uit de aanwezigheid van een gonorrhoeische aandoening.

RUBINSTEIN (1926) vond bij 30 % der syphilispatiënten met positieve reactie van WASSERMANN een positieve reactie op gonorrhoe.

Ook BRUCK vermeldt een paar dergelijke gevallen. THOMSON vond bij 18.5 % zijner syphilispatiënten een

positieve reactie. Gonorrhoe was alleen door de mededeeling van den patiënt uitgesloten. Bij nader onderzoek kon hij bij enkele van hen gonococcen aantoonen.

Naast deze onderzoekers zijn er vele andere (b.v. TULLOCH) die, evenals ik, geen belangrijk aantal positieve reacties bij syphilispatiënten vinden.

Mijns inziens heeft syphilitische infectie, zoowel met positieve als met negatieve reactie van WASSERMANN, geen invloed op den uitslag der complementbindingsreactie bij gonorrhoe.

b. Patiënten met andere ziekten dan syphilis.

Ik onderzocht verder de sera van 271 patiënten, lijdende aan de meest verschillende huidziekten en ziekten der geslachtsorganen (gonococcen negatief).

Van deze bleken 5 een positieve reactie te vertoonen. Uit de ziektegeschiedenissen en uit het nader ingesteld onderzoek kan ik het volgende omtrent deze patiënten mededeelen:

Nº. 1. Vrouw, lijdende aan eczema tyloticum pedis. Vòòr eenige jaren last van sterken fluor albus, thans in mindere mate. De gemaakte cervixpraeparaten zijn verloren gegaan, voordat ze onderzocht waren. Het is niet uitgesloten, dat bij deze patiënte gonococcen aanwezig waren.

Nº. 2. Patiënt (meisje van 6 jaar) met impetigo faciei. Ik was na het serumonderzoek niet meer in de gelegenheid deze patiënt nader op gonorrhoe te onderzoeken, zoodat ook in dit geval een gonorrhoeische infectie niet uitgesloten was.

Nº. 3. Patiënt met balanitis erosiva. Er bestaan geen symptomen van gonorrhoe, de anamnese is in dit opzicht eveneens negatief.

Nº. 4. Patiënt met urethritis non(?)-gonorrhoeica. Hij maakte in 1923 en 1926 gecompliceerde gonorrhoe door.

Nº. 5. Patiënt met cystitis en epididymitis. Daar deze man wegens een prostata-afwijking chirurgisch behandeld was, kon ik geen prostatasecreet onderzoeken om mogelijk aanwezige gonococcen aan te toonen. Vroeger had deze patiënt gonorrhoe doorgemaakt.

De Nos. 1, 2 en 5 kunnen m. i. als contrôlesera afvallen, omdat de patiënten niet voldoende onderzocht konden worden.

Nº. 4 kan afvallen omdat de positieve reactie verklaard kan worden uit de vroeger doorgemaakte gecompliceerde gonorrhoe (thans waarschijnlijk genezen).

Er blijft dus alleen Nº. 3 over, die beschouwd moet worden als een geval van positieve complementbindings-reactie op gonorrhoe, waarbij bij mikroskopisch onderzoek geen gonococcen konden worden aangetoond. Dit is dus in 1 van de 267 gevallen. Voegen wij deze uitkomst bij die van de contrôles van syphilispatiënten, dan hebben dus slechts 2 van totaal 374 contrôlepatiënten een positieve complementbindingsreactie op gonorrhoe.

Onder de contrôlepatiënten waren 57 gevallen van balanitis, condylomata acuminata, ulcus molle, urethritis non-gonorrhoeica, strictura urethrae, fluor albus. Deze vermeld ik even afzonderlijk omdat het alle ziekten zijn, die vaak gepaard gaan met of het gevolg zijn van een gonorrhoeïsche infectie.

Het negatief-zijn der reactie steunde in vele dezer gevallen het negatief uitvallende mikroskopisch onderzoek op gonococcen.

Verder waren 4 der contrôlesera afkomstig van meningococcendragers en 1 serum van een patiënt met erythema nodosum. RUBINSTEIN vond bij erythema nodosum éénmaal een sterk positieve reactie.

OVERZICHT.

Uit de uitkomsten van het onderzoek van sera van patiënten, die aan een gonorrhoeische infectie leden, bleek dat in een groot percentage de complementbindingsreactie op gonorrhoe positief was. Bij de patiënten, die niet aan een gonorrhoeische infectie leden, was deze reactie in bijna alle gevallen negatief.

Slechts 1 keer onder 267 contrôlesera (van patiënten die geen symptomen van gonorrhoe of syphilis hadden) moest een positief resultaat worden geboekt, d. i. in ruim 0,4 %. Deze bevinding stemt overeen met hetgeen de meeste onderzoekers in de literatuur omtrent de specificiteit der reactie mededeelen. (OSMOND 0,3 %, HARRISON bijna 3 %). Door slechts weinigen (o.a. KADISCH) worden een groot aantal positieve uitslagen vermeld bij patiënten, die niet aan gonorrhoe lijden. Waarschijnlijk is dit het gevolg van de gebruikte techniek.

Hieruit volgt, dat de complementbindingsreactie, volgens de methode, door mij toegepast, een specifieke reactie is.

Bij een apart onderzoek over de complementbindingsreactie op gonorrhoe bij aan syphilis lijdende patiënten, bleek de infectie met de spirochaeta pallida, (zoowel met positieve reactie van WASSERMANN als met een negatieve serumreactie) slechts in één geval uit 107, d. i. in ruim 0,9 %, met een positieve reactie op gonorrhoe gepaard te gaan.

Dit percentage is klein genoeg, om eenig verband tussehen de complementbindingsreactie op gonorrhoe en de luetische infectie uit te sluiten.

Uit de bevredigende uitkomsten, verkregen bij het onderzoek van het bloed van aan gonorrhoe lijdende patiënten, naast het geringe aantal niet-specifieke reacties bij de contrôlesera, blijkt voldoende, dat de toegepaste methode een zeer bruikbare is. Dit is zeker wel o. m. het gevolg van het steeds nauwkeurig instellen van alle reagentia en van het gebruik van een antigeen, dat geen of slechts zeer weinig anticomplementaire eigenschappen aan den dag legt.

Het steeds versch bereide antigeen bleek gedurende den tijd, dat ik de proeven verrichtte, een constante waarde te hebben en beter bruikbaar te zijn dan het door THOMSON bereide en 2 jaar bewaarde antigeen. De eenvoudige en weinig tijd nemende bereiding van het antigeen is tevens als een voordeel der methode te beschouwen.

Het is gebleken, dat het niet noodig is een zeer groot aantal stammen in het antigeen te verwerken. De door mij gebruikte gonococcenstammen werden eerst op hun antigeenwaarde onderzocht, terwijl steeds 2 tot 6 stammen in het antigeen verwerkt werden.

Ik onderzocht de sera van in totaal 139 mannelijke patiënten, die lijdende waren aan gonorrhoe (groepen A, B en C). Van deze 139 gevallen reageerden 26 negatief (d. i. bijna 19 %) en 113 positief. 24 van de 26 gevallen met negatieve reactie verliepen klinisch als een urethritis anterior (groep A), terwijl slechts 2 gevallen met negatieve reactie met complicaties gepaard gingen (groep C).

Bij de urethritis anterior (groep A) blijken dus in veel mindere mate dan bij de gonorrhoe met verdere uitbreiding, complementbindende stoffen aanwezig. Dit is misschien een gevolg daarvan, dat bij de gecompliceerde gonorrhoe een sterkere resorptie van toxische stoffen plaats vindt,

- 1e. over een grooter oppervlakte,
- 2e. vanuit plaatsen, waar de toxische stoffen met het exsudaat niet door de irrigatietherapie te verwijderen zijn.

Hiermede in overeenstemming is de bevinding, dat bij urethritis anterior met positieve reactie in een grooter percentage dan bij de urethritis anterior met negatieve reactie, complicaties in de urethra anterior zijn waargenomen.

Ook langdurig onbehandeld blijven der ziekte, dus bij niet kunstmatig afvoeren van het exsudaat, blijkt soms een positieve reactie te ontstaan. Ook in dit geval kan men zich een sterkere resorptie van toxische stoffen voorstellen.

Door vergelijking van de reactie bij urethritis anterior die niet — (groep A), met die, welke wel door een complicatie gevolgd wordt (groep B), blijkt bij de laatste groep het percentage positief-reageerende grooter te zijn.

Dit is, mede in verband met de positieve reactie bij patiënten met complicaties in de urethra anterior, als een reden te beschouwen om bij de positief reageerende urethritis anterior bedacht te zijn op een uitbreiding der infectie, 't zij naar achteren (urethra posterior, prostata, epididymis) of naar de klieren van het slijmvlies der urethra anterior zelf.

Het positief worden der reactie blijkt in meer dan de helft der gevallen vooraf te gaan aan het optreden der symptomen van de complicatie.

In totaal werden 97 mannelijke patiënten met gecompliceerde gonorrhoe waargenomen (groepen B en C). Bij slechts 2 van hen bleek de reactie negatief. Hier bestond als complicatie prostatitis; geen enkele patiënt met epididymitis had een negatieve reactie.

Hieruit volgt, dat aan de complementbindingsreactie op gonorrhoe een belangrijke diagnostische waarde mag worden toegekend.

Uit de bespreking der curves is gebleken, dat in sommige

gevallen de reactie vòòr de genezing tijdelijk of zelfs definitief negatief kan zijn.

Hierdoor verliest de reactie een deel van haar diagnostische waarde en zal soms herhaald moeten worden.

In het algemeen zag ik de reactie ongeveer tegelijk met of al spoedig (3 tot 5 weken) na de genezing negatief worden, hoewel in enkele gevallen, (waar van een verborgen haard niets gevonden werd) eerst na 3 tot 4 maanden geen complementbindende stoffen meer aan te toonen waren.

Indien na dezen termijn de reactie duidelijk positief gevonden wordt, moet dit als een reden beschouwd worden om zeer nauwkeurig en zoo noodig herhaaldelijk naar gonococcen te zoeken. Dit geldt ook voor die gevallen, waar een voorafgaande gonorrhoeïsche infectie niet bekend is en de serumreactie positief is.

In enkele gevallen zag ik reeds na eenige dagen, zelfs bij ongecompliceerde gonorrhoe, de reactie positief uitvallen. SCHWARTZ en MC. NEIL geven voor dezen tijd 3 à 4 weken op (bij complicaties). Mijn bevindingen stemmen meer overeen met die van THOMSON, welke reeds na 1 week ruim 40 % der patiënten met acute urethritis een positieve reactie zag hebben.

Dus reeds enkele dagen na het optreden van exsudatie kunnen complementbindende stoffen in het serum aanwezig zijn.

Na behandeling met autovaccin zag ik de reactie tijdelijk sterker worden, echter niet duidelijk langer positief blijven, terwijl na injecties met polyvalent gonococcenvaccin geen noemenswaarde invloed op de reactie is waargenomen.

Het wisselen in sterkte der reactie, zooals dit in vele curves is te zien, kan niet door bijzonderheden in het klinische verloop verklaard worden.

Uit de bespreking der gevallen van vulvovaginitis is

gebleken, dat een duidelijk positieve uitkomst in geen der 95 gevallen voorgekomen is.

Dit wettigt de conclusie, dat de complementbindings-reactie niet van waarde is voor de diagnostiek van de vulvovaginitis gonorrhoeica infantum.

Bij de vrouw bleek de reactie positief te zijn bij alle patiënten met adnexafwijkingen met gonorrhoeische aetiologie, slechts in 3 van 32 gevallen, waar hoogstens een cervicitis bestond, viel de reactie negatief uit.

De reactie is dus een belangrijk hulpmiddel voor het vaststellen der aetiologie van gynaecologische afwijkingen.

De 9 gevallen van arthritis gonorrhoeica hadden ook alle een positieve complementbinding, terwijl alle patiënten (16) met arthritis, waarvan gonococcen zeker niet de oorzaak waren, negatief reageerden.

Ook voor de differentieel-diagnostiek der arthritides is de reactie dus van groote waarde.

Bij het bestudeeren der ziektegeschiedenissen bleek uit de anamneses, dat van 42 patiënten met urethritis anterior vroeger 20 aan gonorrhoe geleden hadden, d. i. dus bijna 48 %.

Van de patiënten met gecompliceerde gonorrhoe (97) hadden slechts 18 eerder een gonorrhoeische infectie doorgemaakt, d. i. dus $\pm 18,5$ %.

Dit verschil lijkt mij te groot om op een toevalligheid te berusten en ik meen dan ook de conclusie te kunnen trekken, dat een reïnfectie met gonococcen in het algemeen meer kans heeft mild (als anterioraandoening) te verlopen dan de 1ste infectie.

Deze bevinding vond ik in de nieuwste handboeken niet vermeld. JADASSOHN, BUSCHKE en LANGER schrijven er niets over, LESSER zegt, dat de reïnfectie soms van het begin af een meer torpide verloop heeft, terwijl MILLS

(in THOMSON's „*Gonorrhoea*”) schrijft, dat bij de reïfectie, zelfs na jaren, de incubatietijd korter is. Het ligt niet in de lijn van dit onderzoek na te gaan, waarop de bovenvermelde bevinding berust. Mogelijk is hier toch een zekere verworven algemeene of locale immuniteit in het spel; echter kan het evenzeer berusten op een anatomische verandering van de slijmvliesepithelien.

Tot slot moet ik vermelden, dat het niet gelukt is een duidelijken invloed van diathermie op de complementbindingsreactie aan te toonen. Dit beteekent natuurlijk niet, dat de diathermiestroom geen prikkel tot de productie van afweerstoffen is (VAN PUTTE); alleen heb ik waargenomen dat met de gebruikte reactie geen extra-productie van complementbindende stoffen aan te toonen is.

Het is natuurlijk mogelijk, dat andere seroreacties wel een oplossing in den zin van de theorie van VAN PUTTE en MARTIN zouden brengen.

Het is overigens niet waarschijnlijk, dat met de complementbindingsreactie immuunstoffen worden aangetoond (welke stoffen door VAN PUTTE bedoeld worden), daar toch het positief uitvallen der reactie als regel plaats vindt bij uitbreiding van het proces en de negatieve resultaten bijna uitsluitend bij de urethritis anterior, die klinisch toch altijd het gunstigst verloopt, voorkomen.

Het is ook niet gebleken, dat een sterk positieve reactie bij ongecompliceerde of gecompliceerde gonorrhoe gepaard gaat met een gunstig verloop der infectie, nòch wat betreft den ernst der symptomen, nòch wat betreft den behandelingsduur der ziekte.

LITERATUUR, IN DEN TEKST VERMELD.

- ARKWRIGHT. The serum reactions (complement fixation) of the meningococcus and the gonococcus.
Jour. of Hyg. 1912. Vol. 11 N^o. 4.
- BAUMAN en HEIMANN. Die natürlichen und künstlichen Immunisierungsvorgänge bei der Gonorrhoe.
Derm. Wochensch. 1923. N^o. 47/48.
- BONACORSI. Der Gonococcus der kindlichen Vulvovaginitis (refer.).
Zentralblatt f. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 16.
- BRUCK. Über spezifische Immunkörper gegen Gonococcen.
Deutsche Med. Wochensch. 1906. N^o. 4.
- Über die Vorteile der Aktivuntersuchung bei der Serodiagnostik der Lues und Gonorrhoe.
Klin. Wochensch. 1926. N^o. 44.
- , BEHRMANN en ROSENBERG. Die Serodiagnose der Syphilis und Gonorrhoe durch Komplementbindung mit aktiven Sera.
Klin. Wochensch. 1926. N^o. 26.
- BRÜNAUER, MÜLLER en OPPENHEIM. Zur Frage der Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhoe.
Archiv f. Derm. u. S. 1926.
- CHEVRY en DI PALMA. The diagnosis of chronic genital gonorrhoea in the female.
Jour. Amer. Med. Assoc. 1921. I².
- COHN. Moderne Gonorrhoeidiagnostik und Therapie.
Therapie der Gegenwart 1924. Jg. 65. N^o. 11.
- Weiterer Beitrag zur Serodiagnose der Gonorrhoe.
Med. Klinik 1925. N^o. 31.
- en GRÄFENBERG. Die Bedeutung der Complementfixationsmethode für die Diagnose der Gonorrhoe.
Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Krankh. 1925.
- DEMBSKA. Zur Frage der Serodiagnostik und Vaccinetherapie bei der gynaecologischen Gonorrhoe.
Monatsheft f. prakt. Dermat. 1910.
- DIXON en PRIESTLEY. Value of Complement Fixation Test in gonococcal Infections.
Lancet 1919. N^o. 29.

- FOIX en SALIN. Diagnose blennorrhöischer Erkrankungen durch Komplementfixation (refer.).
Monatsheft f. prakt. Dermat. 1911.
- FINKELSTEIN en GERSCHUN. Zur Serologie der gonorrhöischen Erkrankungen.
Berl. Klin. Wochensch. 1913. S. 1817.
- GRÄFENBERG. Die Methode der K. B. F. bei der weiblichen Gonorrhoe.
Archiv f. Gynaecol. 1925. S. 442.
- GREEN. Application to the cerebro spinal fluid of the C. F. T. for Gonorrhoea in obscure cases of nervous disease.
Jour. of Labor. and Clinic. Med. 1924. N^o. 11.
- HARRISON. Complement-Deviation in the Diagnosis of Gonococcal Infections.
Jour. Roy. Army Med. Corps 1914. Vol. 22. N^o. 2.
- HASTINGS. Complement-Fixation tests for Streptococcus, Gonococcus and other Bacteria in infective and deforming Arthritis and arthritis deformans.
Jour. Amer. Med. Assoc. 1913. Vol. 60. N^o. 16.
- HECHT. Serodiagnostik der Gonorrhoe und Tuberkulose mittels der Aktivmethode (H. R.).
Derm. Wochensch. 1927. N^o. 20.
- VON HEINER. Komplementbindungsreaktionen bei Gonorrhoe.
Derm. Wochensch. 1926. S. 1942.
- VAN DER HOEDEN. De complementbindingsreactie bij gonorrhoe.
Jaarverslag Centr. Lab. v. d. Volksgezondheid 1927.
- IRONS. Studies in gonococcal immunity with special reference to diagnosis and treatment.
Lancet 1913. Vol. 2.
- IRONS en NICOLL. Complement Fixation in the diagnosis of Gonococcal Infections.
Jour. of Inf. Dis. 1915. Vol. 16.
- JAUSION en DIOT. La gono-réaction de RUBINSTEIN et GAURAN. Contrôle de la thérapeutique antigonococcique et de la guérison des blennorrhagiens.
Bul. de la Soc. franç. Jg. 33. N^o. 7.
- KADISCH. Zur Kenntnis der Serologie der Gonorrhoe.
Derm. Wochensch. 1927. N^o. 29.
- KLOEPPPEL. Über serodiagnostische und therapeutische Versuche bei Gonorrhoe.
Archiv f. Derm. u. S. Bd. 147.
- KOLMER en BROWN. Complement Fixation in Gonococcus-Infections.
Jour. Inf. Dis. 1914. Juli.

- KRUMBEIN en SCHLATIOFF. Untersuchungen über das Meningococcenserum.
Deutsche med. Wochensch. 1908. S. 1002.
- LEDERER. Gonokokkenvakzine als diagnostisches Hilfsmittel.
Wiener Med. Wochensch. 1912.
- LEVEN. Gonorrhoeheilung und Seroreaktion.
Derm. Wochensch. 1926. N^o. 51.
- MAGNER. The Complement-fixation test in Gonorrhoea.
Lancet 1920. Vol. 2.
- MARTIN. Uit THOMSON. Gonorrhoea (1923).
- MARTLAND. The Complement fixation test in the diagnosis of gonococcal infections in women.
Brit. Jour. of exp. path. 1923. S. 235.
- Mc. DONAGH. Venereal Diseases.
— en KLEIN. Treatment of Gonorrhoeal Infections by Vaccines and Regulation thereof by the Complementfixation test.
Jour. of Bact. and Path. 1913. Vol. 17.
- Mc. NEIL. Complement Fixation test for Gonorrhoea.
Archives of Paed. 1913. Vol. 30. N^o. 9.
— Present status of complement fixation test in diagnosis of gonorrhoeal Infections.
New York State Jour. of Med. 1914. Vol. 100. N^o. 8.
- MONTPELLIER en LACROIX. La gonoréaction et sa valeur pratique.
Ann. des malad. Vénér. 1922. N^o. 12.
- MÜLLER en OPPENHEIM. Über den Nachweis von Antikörpern in Serum eines an Arthritis gonorrhoeica Erkrankten mittels Komple mentablentkung.
Wiener Klin. Wochensch. 1906. N^o. 29.
- O'NEIL. Results of Complement fixation test for Gonorrhoea at Massachusetts General Hospital.
Boston Med. and Surg. Jour. 1912. Vol. 167. N^o. 17.
- OSMOND. Complement fixation in Gonorrhoea; a series of 1000 tests.
Lancet 1922.
- OWEN en SNURE. Complement-fixation in Diagnosis of Gonorrhoea.
Michigan State Med. Soc. Jour. 1913. Vol. 12. N^o. 5.
- OWER. Complement-fixation test in Gonorrhoe.
Canad. Med. Assoc. Jour. 1915. Vol. 4. N^o. 12.
- PRIESTLEY. The Complement-fixation test in gonorrhoeal Infections and the Preparation of a Gonococcus Antigen.
Lancet 1919. Vol. 196.
— Complement fixation in Gonorrhoea.
Lancet 1922. Vol. 203.

- VAN PUTTE. Over het weerstandsvermogen van gonococcen tegen temperaturen boven 37° in verband met de diathermiebehandeling van gonorrhoe. Diss. Utrecht 1924.
- RUBINSTEIN. Sérodiagnostic des affections à gonocoques (Réaction de fixation).
Bull. de la Soc. franç. 1925. p. 407.
- SAVNIK en PROCHAZKA. Serumreaktion bei der Gonorrhoe.
Acta Derm-Ven. 1923. Vol. 4.
- SCHMIDT. The gonorrhoeal Complement Fixation Reaction.
Jour. Amer. Med. Assoc. 1912. Vol. 58. N°. 17.
- SCHWARTZ. Complement fixation test in Differential-Diagnosis of acute and chronic gonococcus arthritis.
Amer. Jour. of Med. Sciences 1912. Vol. 144.
- en MC. NEIL. Complement fixation in diagnosis of gonococcic infections.
Amer. Jour. of Med. Sciences 1911. Vol. 141.
- — Further experiences with Complement fixation in diagnosis of Gonococcus infections of Genito-Urinary Tract in Male and Female.
Amer. Jour. of Med. Sciences 1912. Vol. 144.
- SHARP. The Bacteriology of Vaginitis.
Jour. of Inf. Dis. 1914. Vol. 15.
- SHUPE. Report on Complement Fixation Test for Gonorrhoea.
Cleveland Med. Jour. 1916. Vol. 15. N°. 10.
- SMITH. The Complement Fixation test in the Management of gonococcus Vulvo-vaginitis in Children.
Amer. Jour. of Dis. of Children 1913. Vol. 5.
- The Value of the Complement Fixation test in the treatment of Gonococcus Vulvovaginitis.
Amer. Jour. of Dis. of Children.
- TEAGUE en TORREY. Study of the Gonococcus by fixation of the Complement.
Jour. Med. Research 1907.
- THOMAS en IVY. Gonococcus Complement-Fixation test and Analysis of results of its use.
Arch. of Int. Med. 1914. Vol. 13. N°. 1.
- — en BIRDSALL. Gonococcus Complement-Fixation test, employing specific and non-specific Antigen.
Surg. Gynecol. and Obstet. 1914. Vol. 19. N°. 3.
- — — Employment of specific and non-specific antigen in performance of Gonococcic Complement-Fixation test.
Arch. of Int. Med. 1915. Vol. 15. N°. 2.

THOMSON. Gonorrhoea. 1923.

TULLOCH. Serological examination of one hundred strains of the gonococcus, isolated from cases of acute and subacute urethritis in the male.

Jour. of Roy. Army. Med. corps. 1922. N^o. 1.

— Elaboration of a method, suitable for conducting C. F. T. in Gonorrhoea.

Jour. of Roy. Army Med. corps. 1923. N^o. 5.

— Further Observations.

Jour. of Roy. Army Med. corps 1924. N^o. 1.

— Notes on the C. F. Reaction in Gonorrhoea.

Brit. Jour. of Ven. Dis. 1925. N^o. 1.

VANNOD. Über Agglutinine und spezifische Immunkörper im Gonococcenserum.

Deutsche Med. Wochensch. 1906. S. 1984.

WAGNER. Über Autovakzinebehandlung der Gonorrhoe.

Derm. Wochensch. 1921. N^o. 45.

WARDEN. Gonococcus Complement Fixation. — New Lipoid Antigen.

Jour. of Labor. and Clin. Med. 1926. Vol. 1.

WATABIKI. A Study of Complementfixation in Gonorrhoea Infection.

Jour. of Inf. Dis. 1910. Vol. 7.

WILSON, FORBES en SCHWARTZ. Further studies upon the C. F. T. in chronic gonorrhoea in women.

Jour. of Immunol. 1923. N^o. 2.

INHOUDSOPGAVE.

	Blz.
Inleiding	1
Literatuuroverzicht	7
Beschrijving en motiveering der gebruikte methode	32
Uitkomsten van het bloedonderzoek, getoetst aan	
de klinische waarnemingen	39
<i>A.</i> Urethritis gon. anterior	44
<i>B.</i> Urethritis gon. anterior met later complicatie(s)	52
<i>C.</i> Urethritis gon. complicata	68
<i>D.</i> Vulvovaginitis gon. infantum	93
<i>E.</i> Vrouwen	94
<i>F.</i> Arthritis gonorrhoeica	97
<i>G.</i> Contrôlesera	98
Overzicht	102
Literatuurlijst	108

STELLINGEN.

I.

Voor den Nederlandschen arts behoort gelegenheid te bestaan, de complementbindingsreactie op gonorrhoe te laten uitvoeren.

II.

Bij de keuze van therapie bij conjunctivitis blennorrhoeica bij kinderen vermijde men sterke antiseptica en diathermie.

III.

De bij het histologisch onderzoek als formalinepigment bekende vormsels zijn reeds tijdens het leven ontstaan.

IV.

Bij patienten met hypertrophie van de voorstandersklier, bij wie operatieve verwijdering dezer klier is tegen-aangewezen, is coagulatie door middel van diathermie aan te bevelen.

V.

De als „keratodermia blennorrhagica” beschreven huid-afwijking wordt niet door gonococcen veroorzaakt.

VI.

Verplicht geneeskundig onderzoek vóór het huwelijk heeft geen waarde als maatregel ter bestrijding van de geslachtsziekten.

VII.

De acetonurie bij het periodieke braken van kinderen ontstaat niet als het gevolg van dit braken.

VIII.

Klachten, afhankelijk van abnormale fixatie van den uterus door ontstekingsprocessen, trachte men allereerst op te heffen door middel van doorwarming met den diathermischen stroom.

IX.

Vroeg-operatie bij mastoiditis is te verwerpen.
