



Bijdrage tot de kennis van het encephalitis-vraagstuk : een experimenteele studie

<https://hdl.handle.net/1874/300278>

r. g. m. 1902, 1901.

BIJDRAGE
TOT DE KENNIS VAN HET
ENCEPHALITIS VRAAGSTUK

EEN EXPERIMENTEELE STUDIE

ED. HOELEN

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

BIJDRAGE TOT DE KENNIS VAN HET ENCEPHALITIS VRAAGSTUK EEN EXPERIMENTEELE STUDIE

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,
OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS
Jhr. Dr. B. C. DE SAVORNIN LOHMAN HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGE-
LEERDHEID VOLGENS BESLUIT VAN DEN SE-
NAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDEN-
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 19 MEI
1931 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

EDUARDUS QUIRINUS HUBERTUS MARIA HOELEN

GEBOREN TE AMSTERDAM



's-GRAVENHAGE — G. NAEFF — 1931

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJNE OUDERS
EN
AAN MIJNE VROUW

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid U, Hoogleeraren en Docenten der medische en Natuurphilosophische faculteiten der Stedelijke Universiteit te Amsterdam mijn dank te betuigen voor het onderwijs dat ik van U mocht ontvangen.

Hooggeleerde BOUMAN, ik dank U voor de groote welwillendheid, waarmede gij U bereid verklaarde als mijn promotor op te treden, ofschoon dit proefschrift niet in Uw eigen kliniek en laboratorium werd uitgewerkt. Een dankbare herinnering bewaar ik aan de jaren, dat ik als Uw assistent werkzaam mocht zijn. Voor het vele, dat ik toen van U heb geleerd en voor de hartelijke belangstelling in mijn persoonlijke aangelegenheden, die ik ook daarna steeds van U bleef ondervinden, ben ik U in de hoogste mate erkentelijk. Nog geregeld ben ik mij bewust van de weldadige invloed, die Uwe persoonlijkheid, zoowel in wetenschappelijk als in vele andere opzichten, op Uw leerlingen uitoefent. Dankbaar ben ik ook voor het feit, dat gij door middel van de zoo uitnemend door U geleide assistentenbijeenkomsten, Uw leerlingen de gelegenheid blijft geven tot een regelmatig contact met U en Uw kliniek.

Hooggeleerde VAN CALCAR, de wijze waarop gij Uw ambt van Hoogleeraar opvat, vervult mij met groote bewondering. Zonder Uw medewerking had ik dit onderzoek niet kunnen doen. De wijze, waarop gij mij, voor U een vreemde, tegemoet zijt gekomen, alle hulpmiddelen van Uw laboratorium en de diensten van Uw uitstekend geschoold personeel ter beschikking hebt gesteld, kan ik niet genoeg waardeeren. Het meest dankbaar ben ik U voor Uwe persoonlijke belangstelling en hulp en de manier, waarop gij mij van Uw groote kennis en ervaring deed profiteeren.

Hooggeleerde BOK, ik dank U hartelijk voor de belangstelling, die gij in mijn werk getoond hebt. Uw opbouwende kritiek is mij tot groote steun geweest. Uw groote kennis van de histopathologie van het zenuwstelsel maakt U tot een vraagbaak

voor vele onderzoekers. De vriendschappelijke manier, waarop gij, ondanks Uw drukke werkzaamheden altijd weer bereid waart, mij met raad en daad bij te staan en hieraan veel van Uw tijd en werkkraft te geven, vervult mij met groote dankbaarheid.

Hooggeleerde RUITINGA. Met groote dankbaarheid denk ik terug aan Uwe voortreffelijke lessen in de interne geneeskunde. Nog dagelijks ondervind ik, ook in de neurologische praktijk, dat ze voor een belangrijk deel de basis zijn van geheel mijn medische kennis.

Mijne Heeren REGENTEN der St. Jacobusstichting, ik dank U voor het vertrouwen, dat gij in mij stelt. Ook ben ik U zeer dankbaar, dat gij door aanschaf van een kostbaar instrumentarium en door het beschikbaar stellen van voldoende assistentie dit onderzoek mogelijk hebt gemaakt. Gij gaapt hierdoor blijk te beseffen, dat ook voor particuliere inrichtingen het verrichten van wetenschappelijken arbeid, van groot belang is.

Waarde TUCKER. Mijn hartelijken dank voor Uw bereidwillige hulp bij het vervaardigen der vele praeparaten. Ik stel het op hoogen prijs, dat gij ook buiten de officieele uren, dat gij als amanuensis werkzaam zijt, zoo enorm veel tijd en werk aan dit onderzoek hebt besteed.

INHOUD:

	Blz.
Hoofdstuk I. Inleiding en vraagstelling	I
„ II. Beschrijving van de methode van onderzoek en overzicht der resultaten.	15
„ III. Beschrijving van het klinisch materiaal. . .	26
„ IV. De klinische symptomen en de histopatholo- gische afwijkingen der proefdieren. . . .	51
„ V. Samenvatting, perspectieven, conclusie's .	69

HOOFDSTUK I

INLEIDING EN VRAAGSTELLING.

Het encephalitis-vraagstuk vormt het laatste decennium een centraal probleem voor de wetenschappelijke en praktische neurologie. Deze centrale plaats wordt verklaard door het sinds 1917 epidemisch optreden van de encephalitis lethargica en door de groote moeilijkheden, waarvoor klinici, hygienisten, bacteriologen en patholoog-anatomen zich sinds enkele jaren geplaatst zien ten opzichte van de encephalitis post-vaccinationem.

Op 17 April 1917 gaf VON ECONOMO in zijn voordracht: „Die Encephalitis lethargica” een duidelijke klinische beschrijving van een aantal in zijn kliniek waargenomen ziektegevallen, die allen een eigenaardigen vorm van lethargie als symptoom vertoonden. De eerste obducties dezer gevallen brachten een haardvormige ontsteking van het centraal zenuwstelsel aan het licht, die een zekere voorkeur toonde voor de grijze stof der middenhersenen. Zoowel de kliniek als het histopathologisch substraat dezer nieuwe ziekte wezen in de richting eener infectieuze oorzaak, terwijl VON ECONOMO reeds in zijn eerste voordracht er op wees, dat de verschillen in het klinisch beeld waarschijnlijk op verschillende localisatie van een zelfde hypothetisch infectieus agens zouden berusten. Sinds de eerste publicatie van VON ECONOMO is een uitgebreide litteratuur over de encephalitis lethargica ontstaan. Door gemeenschappelijke arbeid hebben klinici, bacteriologen en histopathologen ijverig getracht de ziekte van VON ECONOMO te isoleeren als een nosologische eenheid, zoowel wat betreft zijn klinische verschijnselen als wat betreft zijn aetiologie en pathogenese. De resultaten dezer onderzoekingen zijn door STERN en VON ECONOMO in twee monographieën samengevat.

Wanneer men zich nu een beeld tracht te vormen van den

tegenwoordigen stand van het encephalitis-vraagstuk, dan treft ons onmiddellijk de groote discongruentie tusschen hetgeen momenteel bekend is, eenerzijds van de kliniek en de histopathologie dezer aandoening en anderzijds van haar aetiologie en pathogenese. Door bestudeering van een enorme casuïstiek en een even groot anatomisch materiaal is men er in geslaagd van de encephalitis lethargica een nosologisch goed omschreven ziektebeeld te ontwerpen. Hierdoor is het op het oogenblik mogelijk deze ziekte in vele gevallen van andere vormen van encephalitis te onderscheiden binnen de grenzen, die aan iedere zuiver klinische en histo-pathologische beschouwing eo ipso gesteld moeten worden. Om tot een zuivere nosologische entiteit te komen, moeten de klinische en histo-pathologische feiten echter aangevuld worden met betrouwbare gegevens betreffende de aetiologie en de pathogenese der ziekte. Ondanks vele en uitgebreide onderzoekingen is men er nog niet in geslaagd deze met voldoende zekerheid vast te stellen.

Vóór 1917 vormde de encephalitis een eenigszins duister hoofdstuk der neurologie. Vooreerst blijkt in de oudere literatuur het encephalitisbegrip niet zuiver gedefinieerd, zoodat histopathologisch geheel uiteenlopende processen hieronder werden samengevat. M. i. heeft het hierdoor lang geduurd, voordat onder de klinici eenstemmigheid heerschte over de vraag, of de encephalitis lethargica een ziekte sui generis was, of dat — zooals Cassirer nog meende in 1920 — de geheele moderne encephalitis-leer is opgebouwd op de ervaringen tijdens de influenza-epidemie van 1890 verkregen. Gaat men uit van een histopathologisch goed omschreven encephalitisbegrip, dan wordt ons de verhouding tusschen den lethargischen vorm en de ziektebeelden der literatuur voor 1917 duidelijker. Aangezien een goed begrip van deze verhoudingen in verband met het onderwerp dezer studie van belang is, wil ik hier in het kort op ingaan. Het eerste voor vergelijking met moderne inzichten goed bruikbare overzicht van het encephalitis-vraagstuk vinden wij in NOTHNAGELS *Specielle Pathologie und Therapie* van 1897 van OPPENHEIMS hand. Deze clinicus gaat uit van het door WERNICKE bij potatoren beschreven ziektebeeld, genaamd polioencephalitis superior haemorrhagica. OPPENHEIM is van meening dat dit ziektebeeld niet steeds ontstaat op den bodem van alcohol-intoxicatie, maar dat andere toxische en infectieuze

momenten aetiologische beteekenis hebben. Deze infectieuze genese zou nog meer op den voorgrond staan bij de polioencephalitis inferior, een aandoening, die verwant is aan de gevallen van WERNICKE, maar waarbij het proces lager in het C. Z. S. is gelocaliseerd. OPPENHEIM beschouwt deze laatste gevallen als overgang tot de encephalitis haemorrhagica van STRÜMPELL-LEICHTENSTERN, die voornamelijk in de groothersenen-halfzenuwen gelocaliseerd is en waarbij de toxische en infectieuze aetiologie als zeker mag gelden. Wanneer men in OPPENHEIM's artikel de klinische beschrijving van deze verschillende aandoeningen bestudeert, wordt men inderdaad getroffen door de groote overeenkomst, die althans een deel der gevallen symptomatologisch vertoont, met de ziekte van VON ECONOMO. Hierbij moet men vooreerst rekening houden met de mogelijkheid, dat gevallen, die men tegenwoordig tot de z.g. sporadische gevallen van encephalitis lethargica zou rekenen, in de oude literatuur bij de groepen van WERNICKE en STRÜMPELL-LEICHTENSTERN zijn ondergebracht. Vervolgens mag men op grond van de localisatie van de gevallen van WERNICKE in de middenhersenen een overeenkomst in de symptomatologie met de lethargica verwachten. Van een zuiver klinisch standpunt is het dan ook moeilijk tot heldere differentiatie te komen. Het is een groote verdienste van SPATZ door een scherpe histopathologische definitie van het encephalitisbegrip een juist inzicht in deze moeilijke verhoudingen mogelijk te hebben gemaakt. SPATZ maakt vooreerst een principieel onderscheid tusschen het encephalitisch symptomencomplex en de echte encephalitis. Hij beschouwt als kenmerken van het encephalitisch symptomencomplex de cellige infiltratie en de actieve veranderingen van de neuroglia. Infiltraatcellen zijn cellen van mesodermale herkomst, die uit het weefselverband zijn getreden, nl. plasmacellen en macrophagen. De korreltjescellen vallen hierbuiten; dit zijn producten van het cerebrale steunweefsel, die regelmatig optreden bij allerlei niet ontstekingsachtige ziekten, die met vervalprocessen gepaard gaan. Of de infiltraatcellen uit het bloed emigreeren of ter plaatse ontstaan, heeft voor het encephalitis-probleem geen beteekenis. Als actieve veranderingen van de neuroglia komen voor: veranderingen van de protoplasmatische astrocyten, van de Hortegacellen, en „bijzondere gliöse reacties” van SPIELMEYER, speciaal de vorming van de z.g. Gliaknötchen of glia-

haardjes. SPIELMEYER is van meening dat bij een en hetzelfde proces Gliaknötchen nu eens met, dan weer zonder infiltratie kunnen voorkomen. SPATZ neemt slechts aarzelend echte encephalitis aan bij afwezigheid van eenige infiltratieve verschijnselen van het mesodermale steunapparaat. Volgens SPATZ mogen wij nu slechts van een echte encephalitis spreken, wanneer wij een ziekteproces voor ons hebben, waarbij het encephalitisch symptomcomplex zelfstandig optreedt. Deze definitie vat het encephalitisbegrip binnen nauwe grenzen; zij is echter doelmatig en practisch bruikbaar, vooral omdat aan dit begrip een zekere aetiologische beteekenis toekomt. Wanneer men het histopathologisch beeld eener echte encephalitis in den zin van SPATZ' definitie voor zich heeft, mag men in het algemeen aannemen, tenzij andere corpora aliena in aanmerking komen, dat men met een plaatselijke inwerking van een infectieus agens te doen heeft. SPATZ is van meening, dat de ontwikkelingsgang der histopathologie voldoende argumenten voor deze stelling oplevert. Hij wijst o.a. op de geschiedenis der paralyse-studie, waar leidende onderzoekers op grond van het histopathologisch beeld der chronische encephalitis reeds lang voor de ontdekking der spirochaeta pallida in het paralytische cerebrum een locale inwerking van een infectieus agens aannamen. Wanneer wij nu, uitgaande van SPATZ' opvatting, de verhouding beziën tusschen de ziekte van VON ECONOMO en hetgeen voor diens ontdekking door de klinische neurologen onder de diagnose encephalitis werd samengevat, dan springt onmiddellijk in het oog, dat de encephalitis lethargica ongetwijfeld een ziekte is, waarbij het encephalitisch symptomcomplex zelfstandig optreedt, dus een echte encephalitis. Het is dan ook voornamelijk op grond van het histopathologisch beeld dat VON ECONOMO en VON WIESNER onmiddellijk na de eerste obducties een bacteriologisch onderzoek naar het infectieuze agens begonnen. Hiertegenover staat, dat de twee ziektebeelden uit de oude literatuur, wier afgrenzing van de lethargica klinische moeilijkheden en daardoor aanleiding tot veel discussie hebben gegeven, de encephalitis haemorrhagica superior (WERNICKE) en de encephalitis haemorrhagica of griepencephalitis (STRÜMPELL-LEICHTENSTERN) histopathologisch niet aan de door SPATZ' definitie gestelde eischen voldoen. SPATZ is van meening — men zie zijn uitvoerige uit-

eenzetting in het handboek van Bumke — dat beide ziektebeelden alleen nog maar op historische gronden onder het hoofdstuk encephalitis mogen besproken worden, en hij stelt voor, ze met eenige andere ziekteprocessen onder het verzamelbegrip pseudo-encephalitiden te rangschikken. Wat betreft het ziektebeeld van WERNICKE, de polio-encephalitis haemorrhagica superior en die gevallen, waarbij hetzelfde anatomische proces elders gelocaliseerd is, de z.g. polio-encephalitis inferior, bestaat hier tegen zeker geen bezwaar. Volgens SPATZ en SPIELMEYER is het wezenlijk anatomisch substraat dezer ziektebeelden een endarteriitis, een woekering dus van fixe vaatwandcellen. De bloedingen en vooral de exsudatieve verschijnselen zijn secundair hieraan en kunnen zelfs volkomen ontbreken. Terwijl dus in vele gevallen zelfs de elementen van het encephalitis-symptomencomplex ontbreken, kan van een zelfstandig optreden hiervan volstrekt niet worden gesproken. Het ziektebeeld van STRÜMPPELL-LEICHTENSTERN, de z.g. griep-encephalitis, dat na de influenza-epidemie van 1890 groote beteekenis heeft gekregen, maar ook optreedt na allerlei andere infectieziekten en intoxicatie's, biedt bij de beoordeeling van het histopathologisch beeld meer moeilijkheden. In het meerendeel der gevallen is deze aandoening histopathologisch uitsluitend gekenmerkt door het optreden van ringbloedingen. Deze gevallen kunnen zonder meer bij de pseudo-encephalitiden in den zin van SPATZ worden ondergebracht. De actieve gliaveranderingen, die somtijds in de buurt der bloedingen optreden, hebben slechts de symptomatische beteekenis eener secundaire locale ontstekingsachtige reactie. Het staat echter vast, dat de bloedingen in bepaalde gevallen berusten op een locale inwerking van een infectieus agens op den vaatwand, terwijl somtijds de bloedingen aan het infectieus agens toegang verschaffen tot het nerveuze parenchym. Vooral in het laatste geval ontstaat een ziektebeeld, dat ook volgens SPATZ' histopathologische definitie als een echte encephalitis moet worden beschouwd. Voor de gevallen, waarbij de afwijkingen zich tot ringbloedingen bepalen, en dit zou volgens dezen onderzoeker het groote meerendeel zijn, stelt hij in navolging van M. B. SCHMIDT den naam hersenpurpura voor. Hoewel men op deze wijze histopathologisch een bevredigend inzicht krijgt in de verhoudingen tusschen de lethargica-groep en hetgeen vóór 1917 als encephalitis werd

opgevat, blijven de klinische moeilijkheden bestaan. De klinische diagnose is niet bijzonder moeilijk wanneer de encephalitis lethargica epidemisch optreedt, of wanneer een sporadisch geval dezer ziekte zich presenteert onder het typisch klinisch beeld van een der drie hoofdvormen, nl. het somnolent ophthalmoplegische, het hyperkynetische of het amyostatisch-akinetisch syndroom. Doch vaak treden juist de sporadische gevallen onder een atypisch beeld op en staat de klinicus in zijn differentiaal diagnostiek, eenerzijds tegenover andere encephalitisvormen, anderzijds tegenover acuut cerebrale beelden bij bloedingen, tumoren etc. voor practisch onoverwinbare moeilijkheden. ECKSTEIN kan dan ook in negen van de vijftien sporadische encephalitis-gevallen, die hij in zijn monographie „Encephalitis im Kindesalter” beschrijft, de vraag of zij tot de lethargica-groep behooren niet met voldoende zekerheid beantwoorden.

Twee groepen van klinische en histopathologische waarnemingen maakten de laatste jaren het encephalitis-probleem nog gecompliceerder. Vooreerst het in groote frequentie optreden der zg. para-infectieuze encephalitiden. Na verschillende infectie-ziekten, o.a. na mazelen, werd de laatste jaren een encephalitis waargenomen, die niet identiek schijnt te zijn met de zooeven vermelde purpura cerebri (encephalitis haemorrhagica), maar histopathologisch een echte encephalitis in den zin van SPATZ vertegenwoordigt. In verschillende landen van Europa trad vervolgens epidemisch een nerveuze complicatie na vaccinatie op, de zg. encephalitis post vaccinationem. Afgezien van het groote belang voor het wetenschappelijk encephalitis-onderzoek vormt deze ziekte een netelig probleem uit sociaal hygiënisch oogpunt, omdat zij een van de grootste overwinningen van de medische wetenschap, de vaccinatie tegen pokken, naar wij hopen tijdelijk, in discrediet brengt bij de bevolking. De encephalitis post vaccinationem wordt door vele onderzoekers, m.i. niet geheel terecht als een klinisch en vooral anatomisch goed omschreven ziektebeeld beschouwd, dat zoowel epidemiologisch als klinisch-histopathologisch scherp van de lethargica-groep moet worden afgescheiden. Men mag veilig aannemen, dat de nerveuze complicatie's van koepokinenting voor 1922 niet epidemisch voorkwamen. Er zijn enkele gevallen in de literatuur neergelegd, waarvan men, na de opgedane ervaring bij de epidemieën der laatste jaren, à posteriori aan verband tusschen enting

en zenuwstoornis mag denken. De preparaten, die TURNBULL bezat van een geval uit 1912, kwamen overeen met het histopathologisch beeld van de vier eerste gevallen, die in 1922 in London werden waargenomen. De nosologische samenhang van sporadische gevallen, die vroeger voorkwamen, met de latere epidemieën, is hiermede bewezen. In ons land werd het eerste geval, dat in Juli 1923 was waargenomen, door van BOUWDIJK BASTIAANSE gepubliceerd. Deze stelde, ook op grond van latere gevallen een voorloopig klinisch beeld samen. De patiënten worden ongeveer 10 dagen na de inenting acuut ziek met koorts, braken en hoofdpijn. Spoedig manifesteert zich een progressieve slaperigheid, die tot een diepe sommolentie leidt. Het symptoom van BABINSKI is regelmatig en meestal dubbelzijdig positief. Eenzijdige en dubbelzijdige krampaanvallen en verlammingen komen voor. Het liquor vertoonde in enkele gevallen een pleocytose, maar bleek bacteriologisch steriel. Er bestond geen relatie tusschen de intensiteit van de pokreactie en het optreden der nerveuze verschijnselen. Van BOUWDIJK BASTIAANSE zag in het regelmatig optreden van de BABINSKI-reflex en in het ontbreken van oogspierverlammingen een klinisch verschil met de encephalitis lethargica. Het optreden van pathologische pyramidenbaan-reflexen, afhankelijk van de overwegende localisatie van het ontstekingsproces in de witte stof, is ongetwijfeld een symptoom, dat bij de encephalitis post vaccinationem vaker voorkomt dan bij de lethargica. Hier is het echter, naar mijn eigen ervaring, geen absolute zeldzaamheid. Het staat verder vast, dat ook bij de encephalitis post vaccinationem verlamming der oogspieren herhaaldelijk voorkomt. L. BOUMAN en S. T. BOK deelden een geval mede bij een kind van 5 jaar, waar een abducens-parese en een ptosis aan het rechter oog werd waargenomen. C. T. VAN VALKENBURG deelde in de zitting der Amsterdamsche Neurologen Vereeniging van 7 November 1929 een klinisch nauwkeurig geobserveerd geval mede met duidelijke oogspierverlammingen bij een kind van 3 jaar. In dit geval werden nog andere symptomen waargenomen, die aan het klinisch beeld der lethargische encephalitis deden denken. VAN VALKENBURG besloot dan ook tot een pathologischen toestand der grijze stof (middenhersenen, stamgang-
ieën) als oorzaak der verschijnselen en tot het ontbreken van
leen scherp klinisch onderscheid met den lethargischen vorm

der encephalitis. S. P. BAKKER deelde in dezelfde bijeenkomst een geval mede met blikparesen naar links en rechts. De in Duitschland waargenomen gevallen zijn door ECKSTEIN in zijn reeds genoemde monografie verzameld. Terwijl in het algemeen de kliniek dezer gevallen met de Hollandsche observatie's overeenkomt, werden in 7 gevallen, (nos. 25, 28, 36, 42, 47, 91 en 92 van ECKSTEIN's lijst) oogspiersymptomen, in 2 gevallen een maskergelaat en in 1 geval sterke salivatie geconstateerd. Samenvattend kan men m.i. vaststellen, dat de encephalitis post vaccinationem in het algemeen het klinisch beeld vertoont eener in de groote hersenen gelocaliseerde encephalitis (z.g. leuk-encephalitis) maar dat er ongetwijfeld meerdere gevallen voorkomen, die klinisch als overgangsvormen naar, en soms als uitgesproken gevallen van polio-encephalitis van het lethargica-type moeten worden beschouwd. Een zuiver klinische bestudeering der encephalitis post vaccinationem geeft dus geen overtuigende argumenten voor de opvatting dat wij hier met een ziekte sui generis te maken hebben en laat ruimte voor de veronderstelling, dat het virus der lethargica door het proces der vaccinatie zou kunnen worden geactiveerd, en dat de overwegende localisatie in de witte stof van andere tot nu toe onbekende factoren afhankelijk zou kunnen zijn. De klemmendste argumentatie voor de dualistische theorie levert de histopathologie. In een goed gedocumenteerd artikel hebben L. BOUMAN en S.T. BOK al hetgeen de histopathologie der post-vaccinale encephalitis ons ten deze leert uiteengezet. In zijn voordracht voor de Amsterdamsche Neurologen Vereeniging van 6 Februari 1930, waarin hij het ontstekingsprobleem in het centraal zenuwstelsel behandelde, constateerde L. BOUMAN, dat in een tweede groep onderzochte gevallen het histopathologisch beeld der encephalitis post vaccinationem zich eenigszins gewijzigd had en dat een toenadering tot het beeld der lethargica niet was te miskennen. In het vierde hoofdstuk dezer studie zal ik hier nog nader op ingaan.

Een tweede groep klinische waarnemingen, die het encephalitis-vraagstuk tegenwoordig compliceert, is neergelegd in de publicatie's van PETTE, ALBRECHTS en REDLICH. Deze auteurs beschreven als encephalitis dissiminata en encephalitis migrans een aantal gevallen, die den laatsten tijd frequent zouden zijn opgetreden en die zich symptomatologisch en door hun verloop eveneens van de ziekte van VON ECONOMO zouden onderscheiden.

PETTE ziet eenerzijds relatie met de multiple sclerose en zoekt anderzijds histopathologisch verband met de para-infectieuze encephalitiden. REDLICH ventileert de mogelijkheid, dat de encephalitis lethargica de laatste jaren van karakter zou zijn veranderd (virulentie-wijziging van het virus?) en dat dus toch aetiologisch verband met de encephalitis lethargica zou bestaan.

Uit het bovenstaande is m.i. duidelijk dat bij den tegenwoordigen stand onzer kennis de onderlinge afgrenzing van de verschillende vormen van encephalitis nog veel te wenschen overlaat. Wanneer wij ons thans afvragen waarvan de onzekerheid in de klinische groepeerings der encephalitiden afhankelijk is, dan moet m.i. het antwoord luiden: van ons gebrekkig inzicht in de pathogenese en de aetiologie dezer aandoeningen. Wanneer wij thans de ziekte van WERNICKE en de gevallen van purpura cerebri volgens SPATZ' zooeven uiteengezette opvattingen als pseudo-encephalitiden buiten beschouwing laten, blijft van de oude encephalitis haemorrhagica nog een kleine groep echte encephalitis-gevallen over, waarvan sinds OPPENHEIMS overzicht uit 1897 wordt aangenomen, dat ze ontstaan door directe inwerking van de voorafgegangene infectie (influenza, mazelen, roodvonk, ect.) op de hersenen, hetzij direct door het infectieus agens zelf, hetzij door de geproduceerde toxinen. Een deel der gevallen van encephalitis haemorrhagica (al of niet voldoende aan het begrip „echte encephalitis") wordt beschouwd als een zelfstandige primaire infectie-ziekte met onbekende oorzaak. Hierbij behoort waarschijnlijk ook een deel der gevallen van cerebrale kinderverlamming, die volgens STRÜMPFEL zouden berusten op een encephalitis proces in de motorische zone. Het is in enkele gevallen gelukt den ontstekingsverwekker in het centraal-zenuwstelsel aan te toonen. PFUHL vond den influenza-bacil bij bacteriologisch onderzoek van een cerebrum, NAUWERK kon dezelfde bacterie in cerebrale ontstekingshaarden aantoonen. FRENKEL vond in de perivasculaire ruimten den diploccoccus lanceolatus.

De aetiologie der encephalitis lethargica vormt momenteel het centrale punt van het geheele encephalitis-vraagstuk. De oorzaak dezer ziekte is echter nog steeds niet met absolute zekerheid vastgesteld. VON ECONOMO heeft onmiddellijk na bestudeering van zijn eerste praeparaten met VON WIESNER onderzoekingen ingesteld ter opsporing van de ziekteoorzaak. Het gelukte hem door subdurale enting van infectieus hersenmateriaal

van een patient bij een aap cerebrale verschijnselen op te wekken. Uit de hersenen van dit proefdier kon de *diplostreptococcus pleomorphus* in reïncultuur worden gekweekt. Na passage van de infecteerende hersenemulsie door een Berkefield-filter konden geen proefdieren meer worden besmet. De beteekenis dezer diplococcus werd door latere onderzoekers ontkend op grond van het negatieve resultaat hunner kweekproeven. Merkwaardig is, dat bij de epidemie van 1922 hetzelfde micro-organisme weer werd gevonden. „So kam man zu der Ansicht dass der *Diplostreptococcus* bloss während den ersten Jahre der Epidemie ein häufiger symbiotischen Begleiter des noch unbekannten Erregers der Encephalitis gewesen sein müsse”. (VON ECONOMO). Nog verschillende andere bacterieën, o. a. de influenza-bacil en de pneumococcus, zijn door andere onderzoekers beschuldigd zonder dat hun resultaten bevestiging verwierven. De streptococcen-theorie staat in het middelpunt der belangstelling, doch ROSENOW, de ontdekker dezer neurotope bacterieën, heeft tot nu toe nog niet door overtuigende experimenten hun beteekenis voor de aetiologie der lethargica kunnen bewijzen. FLEXNER ontkent iedere beteekenis dezer streptococcen. Ten onzent wordt door ALDERSHOFF verband gezocht tusschen bepaalde schimmelsoorten en de oorzaak van encephalitis lethargica, encephalitis post vaccinationem en poliomyelitis. De grootste waarschijnlijkheid heeft de theorie, dat de oorzaak van de encephalitis lethargica tot de neurotrope, invisibele en filtreerbare virussoorten behoort. Deze theorie steunt voornamelijk op de onderzoekingen van Levaditi en zijn medewerkers. Deze bevestigden vooreerst de vondst van VON ECONOMO, dat door besmettelijk hersenmateriaal van patienten proefdieren konden worden geïnfecteerd. Vervolgens bleek een Chamberland-filtraat van kaars no. 3 eveneens virulent, hoewel het experiment in zijn resultaten minder constant bleek en de incubatie bij de konijnen langer. Het gelukte tenslotte door dier-passage een virus fixe te bereiden, dat constant bij een reeks van proefdieren encephalitis verwekte. Dit virus van LEVADITI wordt vrij algemeen als de waarschijnlijke oorzaak van de encephalitis lethargica beschouwd. Door DOERR en SCHNABEL werden onderzoekingen verricht over de verhouding tusschen dit virus van LEVADITI en het herpes-virus. Hierbij bleek, dat de door het herpes-virus na intra-corneale enting ver-

wekte encephalitis, anatomisch overeenkwam met de praeparaten van LEVADITI. Er bleek bovendien tusschen de beide virussoorten een gekruiste immuniteit te bestaan. Hieruit werd geconcludeerd tot de identiciteit der beide virussoorten, terwijl men meende dat het van de virulentie afhangt, of in een concreet geval het onschuldige herpes-virus de gevreesde herpenziekte zal veroorzaken. „Modification du terrain, augmentation de l'affinité, neurotropie du germe, se sont là les facteurs étiologiques de la maladie de VON ECONOMO” (LEVADITI). De identiciteit der beide virussoorten wordt geenszins algemeen aanvaard. Men is er zelfs toe overgegaan het herpesvirus bij gezonde menschen intralumbaal in te spuiten om het tegendeel aannemelijk te maken. Het aantoonen van het herpesvirus in het lumbaalvocht van in nerveus opzicht gezonde herpeslijders en het aantoonen van het herpesvirus bij volkomen gezonde individuen zijn de voornaamste tegenargumenten. Ook het groote verschil in besmettelijkheid tusschen herpespatienten en lethargica-gevallen zou tegen de identiciteit pleiten. Zelfs uit de school van DOERR, die de oorspronkelijke onderzoekingen over dit onderwerp verrichtte, gaan thans stemmen op, die de resultaten dezer experimenten aan toevallige symbiotische verhoudingen tusschen het herpesvirus en de oorzaak der encephalitis lethargica toeschrijven. Hoe onzeker men staat tegenover het aetiologisch probleem blijkt uit hetgeen VON ECONOMO na een heldere uiteenzetting van hetgeen tot nu toe bekend was als zijn slotconclusie poneert: „Dass wir sowohl bei dem Studium der Encephalitis lethargica als bei der Grippe an der Grenze unserer bacteriologischen und biologischen Kenntnisse von heute gelangt sind und dass es sich bei der Encephalitis lethargica nicht mehr um das einfache Verhältnis, hier spezifisches Virus und da Infection wie bisher handelt, sondern dass vielleicht tatsächlich hier noch ein ganz unbekanntes Moment im Spiel sein konnte, über das uns nur eine principiell neue Entdeckung wird Aufschluss geben können, die entweder in den d' Herellsche Forschungsrichtung der Bacteriophagen oder in einer anderen ähnlichen Richtung liegen dürfte”. Den laatsten tijd wil men zelfs het infectie-principe prijsgeven en het ziektebeeld door intoxicatie trachten te verklaren. De ontdekking van de zoogenaamde guanidin-encephalitis door POLAK en FUCHS heeft hier het hare toe bijgedragen. Deze vonden bij

honden na aanleggen van een Ecksche fistel anatomisch het beeld eener encephalitis. KIRCHBAUM herhaalde de experimenten, maar vond zooals vroeger ROSENTHAL een niet ontstekingsachtig cerebraal beeld, dat niet aan SPATZ' histopathologische definitie voldeed. SPATZ is met KIRCHBAUM van meening dat POLAK en FUCHS door de spontaan-encephalitis der honden, de zoogenaamde Staupe, op een dwaalspoor zijn geleid.

Het spreekt vanzelf dat in dit stadium van het onderzoek naar de aetiologische en pathogenetische verhoudingen bij de voornaamste encephalitisgroep, de lethargica, een afgrenzing hiervan ten opzichte van andere encephalitiden met bacteriologische hulpmiddelen niet mogelijk is gebleken, en hiermede kom ik tot het onderwerp van mijn eigen onderzoek. De grootste moeilijkheid bij het nagaan der aetiologische verhoudingen, die in de literatuur maar zelden wordt onderstreept, maar waar STERN in zijn overzicht over de aetiologie en de pathogenese der encephalitis lethargica sterk den nadruk op legt, is het feit, dat ondanks de talrijke onderzoeken het overbrengen van de encephalitis lethargica van een patient op een proefdier tot nu toe een experiment met zeer twijfelachtig resultaat is, waarvan het gelukken in verhouding tot de tallooze pogingen gerust een zeldzaamheid kan worden genoemd. STERN geeft een zeer volledig overzicht van alle onderzoeken op dit gebied en komt tot de conclusie, dat slechts zeer weinig gevallen tegen strenge kritiek bestand zijn. Volgens STERN konden DOERR en SCHNABEL in Basel slechts in drie gevallen en SCHNABEL in Berlijn slechts in een geval een positief resultaat bereiken. DOERR berichtte in 1925 over slechts zes onbetwistbare gevallen die uit een proefreeks van vele honderden entingen werden geïsoleerd. SCHNABEL entte met den positief gebleken liquor van een geval zes proefdieren corneaal en subduraal en kreeg slechts in één geval een positief resultaat. KLING en zijn medewerkers kregen een positief resultaat in 20% hunner gevallen; deze resultaten worden echter betwist op grond van de overeenkomst, die de hersenpraeparaten zijner proefdieren histopathologisch vertoonen met het anatomisch beeld van de spontaan-encephalitis der konijnen. J. P. BIJL onderzocht cerebrospinaalvocht en hersensubstantie van vijf gevallen van encephalitis post vaccinationem en kon geen virus aantoonen. STERN zegt: „Im Gegensatz zu der Auffassung von Mc. INTOSH, der

den Vorschlag machte, dass Tierexperiment zur diagnose-Entscheidung ob Encephalitis vorliegt heranzuziehen, muss betont werden, dass die meisten Autoren, wenn überhaupt, dann nur ausserordentlich schwierig und selten Encephalitis auf die gebräuchlichen Versuchtstieren übertragen konnten". Hierbij komt nog, dat bij vele onderzoekingen met positief resultaat door de technische inrichting der experimenten twijfel blijft bestaan ten opzichte van de specificiteit der bij de proefdieren verwekte encephalitis. SPATZ heeft in zijn reeds vermeld artikel duidelijk uiteengezet, dat de wijze waarop het proefdier geïnfecteerd werd voor de beoordeeling van het resultaat van groot belang is. Er zijn twee wegen waarlangs men bij een proefdier kan trachten het zenuwstelsel te infecteeren, namelijk de neurale en de paraneurale weg. In het eerste geval wordt het infectearend materiaal direct in het nerveuze parenchym gebracht, hetgeen men kan bereiken door subdurale, intracerebrale of endolumbale enting. In het tweede geval brengt men het materiaal in den bloedbaan, direct door intraveneuze of intracardiale, indirect door intraperitoneale of subcutane injectie. De resultaten dezer twee methoden zijn niet te vergelijken. Terwijl namelijk het zenuwstelsel op neuraal inbrengen zoowel van bacterieele als niet bacterieele toxinen van differente herkomst met ontstekingsverschijnselen reageert, is het tot nu toe nimmer gelukt langs paraneuralen weg met toxinen van infectieuze herkomst een encephalitis te verwekken, hetgeen SPATZ toeschrijft aan het feit dat de bloed-liquorbarrière door deze toxinen alleen niet wordt doorbroken. Langs paraneuralen weg is het alleen mogelijk encephalitis te verwekken met een levend neurotroop virus. Wanneer men dus speeksel, zooals bij de tot nu toe verrichte experimenten herhaaldelijk geschiedde, subduraal ent is de kans op het ontstaan van toxische niet specifieke encephalitiden bijzonder groot. Terecht heeft JAHNEL dan ook kritiek uitgeoefend op de resultaten die o. a. STRAUSS c.s. op deze wijze verwierven. Bij ieder experiment, waarbij de mogelijkheid bestaat, dat het infectearend materiaal behalve het veronderstelde virus niet specifieke toxinen bevat, is de paraneurale infectieweg de eenigst toelaatbare.

M.i. zou de oplossing van het aetiologisch probleem der lethargica en onze kennis omtrent de verhouding van het virus

dezer ziekte ten opzichte van de oorzaak van andere encephalitisvormen aanzienlijke vorderingen kunnen maken wanneer wij over een betrouwbare methode beschikten om, uitgaande van een patiënt, bij een proefdier encephalitis te verwekken. Een dergelijke methode zou zelfs — bij voldoende eenvoudige inrichting en voldoende betrouwbaarheid — een hulpmiddel voor de diagnostiek kunnen worden, waaraan ook klinisch bij den tegenwoordigen stand van het encephalitisvraagstuk behoefte bestaat. Het is het doel dezer studie de grondslagen voor een dergelijke methode uit te werken. Nadat ik in de afgelopen jaren bij vele gevallen van sporadische lethargica en andere vormen van encephalitis steeds negatieve resultaten met entproeven op konijnen en honden verwierf, ben ik sinds November 1929 erin geslaagd betrekkelijk constante resultaten te verkrijgen met besmettingsproeven die volgens een nieuwe methode zijn ingericht. Een dergelijke experiment moet, wil het voorloopig voor het wetenschappelijk encephalitisonderzoek, later misschien als diagnostiek-hulpmiddel waarde hebben, eenvoudig en betrouwbaar zijn. Aan de eerste eisch voldoet de in deze studie uitgewerkte methode zeker, voor zoover mijn beperkte proefreeks tot conclusie's mag leiden, is de betrouwbaarheid zoodanig, dat bij haar toepassing op een zeer groot percentage positieve resultaten kan worden gerekend. Terwijl dus eenerzijds mijn methode als tamelijk gevoelig mag worden beschouwd, bleek anderzijds uit de volkomen negatieve uitkomsten eener contrôle-serie dat haar zuiverheid eveneens tot practisch bruikbare resultaten leidt. Het hoofddoel dezer studie is de beschrijving der methode en van de daarmee voorloopig bereikte resultaten. Waar deze resultaten hier en daar aanwijzingen geven voor nog open vragen in het encephalitisprobleem zal ik hierop slechts terloops en in het kort ingaan.

HOOFDSTUK II

BESCHRIJVING DER METHODE VAN ONDERZOEK EN OVERZICHT DER RESULTATEN.

In het eerste hoofdstuk heb ik er op gewezen, dat men er tot nu toe slechts zelden in geslaagd is, met materiaal, afkomstig van lijders aan encephalitis, experimenteel deze ziekte bij proefdieren te veroorzaken. Gedurende de laatste vijf jaren heb ik herhaaldelijk getracht door corneale enting van konijnen met liquor of neuskeelslijm van encephalitis-patiënten een positief resultaat te bereiken, maar steeds tevergeefs. Toch mag men op grond van de door DOERR, LEVADITI, SCHNABEL e.a. gepubliceerde onderzoeken aannemen, dat zoowel in de nasopharynx als in het liquor dezer patiënten een schadelijkheid aanwezig is, die in staat is bij proefdieren het klinisch en anatomisch beeld eener hersenontsteking te verwekken. Deze schadelijkheid is eveneens aantoonbaar in bacterie-vrije ultrafiltraten van het infecteerend materiaal, terwijl de ontsteking van het zieke proefdier op volgende proefdieren is over te brengen door subdurale enting van hersensubstantie van het aangetaste proefdier. De door deze onderzoekers aangetoonde noxe is dus een kiem, een levend, filtreerbaar virus. Bij de opzet van de hierna te vermelden proeven ging ik nu uit van de veronderstelling, dat het groot aantal mislukkingen bij besmettingsexperimenten, waarschijnlijk wel niet daaraan te wijten zal zijn, dat het virus slechts bij heel enkele patiënten in het neuskeelslijm en in den liquor aanwezig zou zijn. In 't algemeen toch is bij een infectieziekte de localisatie van het agens tamelijk constant. Verder kon met hersenemulsie van acute gevallen even zeldzaam resultaat worden bereikt, terwijl men toch bij een infectieziekte mag verwachten, dat een orgaan, waarin anatomisch duidelijke ontsteking te vinden is, de schadelijkheid bevat, die deze ontsteking veroorzaakte. Het vermoeden ligt dan ook m.i. meer voor de hand, dat bij de tot nu toe verrichte experimenten met negatief

resultaat in de meeste gevallen het bij het proefdier ingebrachte materiaal wel de oorzaak der encephalitis bevatte, maar dat andere factoren de kans, dat de ziekte hierdoor inderdaad bij het proefdier uitbrak, minimaal maakten, factoren dus, die bij de tot nu toe gevolgde werkwijze, de ziekmakende eigenschappen van het overgeënte virus verminderen. Indien dit het geval is, zou met een andere methode van overenten, waarbij deze factoren waren uitgeschakeld of althans verzwakt, de overbrenging der ziekte in een belangrijk grooter percentage gelukken. Ik stelde mij daarom de vraag, aan welke factoren bij de gebruikelijke werkwijze een dergelijken virulentie-verzwakkenden invloed zou kunnen worden toegeschreven. Twee zulke factoren liggen voor de hand. Als eerste factor, waarvan een ongunstigen invloed op de virulentie mag worden verwacht, kunnen wij denken aan het feit, dat de ziekteverwekkende schadelijkheid plotseling wordt gebracht in een geheel ander milieu, in zoverre het hierbij overgaat van een mensch op een bepaalde diersoort met zijn eigen specifiek milieu intérieur, verschillend van dat van den mensch. Dat de diersoort bij besmettingsexperimenten voor het te verwachten resultaat niet onverschillig is, is reeds bekend. Vooreerst verwekken sommige voor den mensch pathogene bacteriën bij verschillende proefdieren een geheel ander ziektebeeld. Wanneer wij muizen infecteeren met een virulente staphylococcen-stam, veroorzaken wij regelmatig een sepsis, terwijl konijnen met gelocaliseerde etterhaarden in de nieren reageeren. Miltvuurbacillen veroorzaken bij muizen wederom een sepsis, terwijl ratten na infectie locale miltabscessen kunnen vertoonen. Verschillende voor den mensch pathogene micro-organismen zijn zelfs in 't geheel niet in staat onze laboratorium-proefdieren ziek te maken (choleravibrionen en meningococcen). Hoewel uit de reeds geslaagde proeven der genoemde onderzoekers mag worden afgeleid, dat de gebruikelijke laboratorium-proefdieren (konijnen, honden en apen) gevoelig zijn voor de noxe, die de encephalitis veroorzaakt en op besmetting *kunnen* reageeren met een ontsteking van het centraal zenuwstelsel, moet toch de mogelijkheid, dat de plotselinge milieu-verandering bij besmettingsproeven remmend werkt, worden overwogen. Als tweede, mogelijk ongunstige, factor kunnen wij denken aan het feit dat het infecteerend materiaal bij het proefdier, afgezien van de algemeene constitutieele factoren der dier-

soort, ook plaatselijk onder geheel andere conditie's komt. Wanneer wij eens aannemen, dat de oorzaak der encephalitis constant in de nasopharynx der patiënten aanwezig is en dat hier het dépôt is, van waaruit het agens het zenuwstelsel bereikt, dan bevindt dit agens zich hier dus in een gecompliceerd milieu, bestaande uit een mengsel van bepaalde chemische stoffen (samen vormende het neusslijm) en voorts uit een groot aantal en een groote verscheidenheid van micro-organismen, de zoogenaamde flora der neuskeelholte. Het is zeer goed denkbaar dat het samenzijn met deze micro-organismen hetzij op de vermeerdering hetzij op haar ziekteverwekkende eigenschappen, hetzij op beiden een bevorderenden invloed uitoefent, die wegvalt bij de tot nu toe uitgevoerde experimenten. Wordt, namelijk een kleine hoeveelheid neuskeelslijm, al of niet gefiltreerd, op de cornea van een konijn gebracht of hierbij subduraal ingespoten, dan wordt in de bestaande verhoudingen ten opzichte van deze flora een ingrijpende wijziging gebracht. De groote beteekenis, die het samenzijn met andere bacterieën voor de ziekmakende eigenschappen en de vermeerdering van een infectieus agens kan hebben, is in de bacteriologie een bekend feit. De groeisnelheid van influenzabacillen en hun virulentie, d.w.z. de som hunner ziekmakende eigenschappen wordt b.v.b. aanzienlijk bevorderd door het samengroeien met den staphylococcus pyogenes aureus of door de aanwezigheid der van deze bacterie afkomstige autolysaten in een voedingsbodem.

Getracht werd nu een entmethode te vinden, waarbij deze twee factoren werden bestreden: De plotselinge overgang van het virus naar het serologisch specifiek andere milieu van het proefdier en het plotselinge verbreken van de in den neuskeelholte van den patiënt bestaande verhouding tusschen het virus en de overige neuskeelflora. Indien werkelijk deze twee factoren de oorzaak zijn van de vele tot nu toe voorkomende mislukkingen bij de overentingen van patiënt op proefdier, dan zou het bestrijden van deze factoren het percentage gelukte overentingen moeten doen stijgen. Ik ging m.a.w. uit van de volgende onderstellingen:

- I In de neuskeelholte van lijders aan encephalitis lethargica, encephalitis post-vaccinationen en herpes febrilis bevindt zich constant, of nagenoeg constant, een filtreerbare noxe.
- II De vermeerdering en de ziekmakende eigenschappen dezer noxe wordt bevorderd door het samenzijn met de flora der neuskeelholte.

III Wanneer wij laboratorium-proefdieren met deze noxe willen besmetten, moeten wij haar eerst zooveel mogelijk aan het milieu van het te besmetten proefdier accommodeeren.

Wanneer wij een experiment willen inrichten, dat de veronderstelde natuurlijke verhoudingen zooveel mogelijk nabootst, dan moeten wij dus probeeren met behulp van de flora de nasopharynx de vermeerdering van de veronderstelde schadelijkheid en haar ziekmakende eigenschappen ad maximum op te voeren alvorens het infecteerend materiaal in het lichaam van het proefdier wordt gebracht, terwijl tegelijkertijd naar de gewenschte milieu-accommodatie moet worden gestreefd. Men kan trachten dit te bereiken door het neuskeelslijm van een patiënt te kweken op een van de in de bacteriologie gebruikelijke voedingsbodems, terwijl men aan dezen voedingsbodem een zekere hoeveelheid serum van de te besmetten diersoort toevoegt. Wanneer inderdaad, zooals wij veronderstellen, de micro-organismen der neuskeelholte een bevorderenden invloed uitoefenen op de vermeerdering en de ziekmakende eigenschappen van de noxe, die zich in het neuskeelslijm bevindt, dan is er niets tegen aan te nemen, dat de groeiende neuskeelfloza dezen invloed ook in vitro zal uitoefenen. Wanneer men dus, aangenomen, dat de noxe filtreerbaar is, een dergelijke cultuur na eenigen tijd filtreert, dan zal dit filtraat deze noxe moeten bevatten in vermeerderde hoeveelheid en met ad maximum opgevoerde ziekmakende eigenschappen. Wanneer de vermeerdering en de virulentie-opvoering geschiedt in een voedingsbodem, die het serum van het te besmetten proefdier bevat, dan mogen wij tevens een zekere milieu-accommodatie verwachten. Spuiten wij nu dit ultrafiltraat bij ons proefdier in, dan kunnen wij dus de hoop koesteren, dat wij het virus in een virulenten staat en reeds aangepast aan dat proefdier inbrengen. Praktisch voerde ik het experiment als volgt uit:

Het materiaal werd den proefpersonen afgenomen met 4 entwatjes. Twee entwatjes werden door het linker en rechter neusgat tot achter in den nasopharynx gebracht en met de twee andere watjes werd materiaal van beide tonsillen en de achterste pharynxwand genomen. Ieder watje werd afzonderlijk en onder de gewone steriele voorzorgen geënt in een reageerbuis, die 8 cc. druivensuiker-glucose-bouillon en 2 cc. geïnactiveerd serum van een proefdier bevatte (konijn, hond, paard). De reageer-

buizen werden 24—36 uur in een broedstoof op 37° gebracht, waarna ze bij elkaar door de Chamberlandkaars No. 3 met gehard filter werden gefiltreerd. Het filtraat werd daarna gecontroleerd op steriliteit, door enting op Löfflerplaten en door langdurig centrifugeeren. Wanneer het filtraat bacteriologisch steriel bleek, werd 5 cc. bij het proefdier intraveneus ingespoten.

Een aldus bereid ultrafiltraat kan niet anders bevatten dan de gefiltreerde steriele bestanddeelen van de gebruikte voedingsbodem, de tijdens het kweken door de micro-organismen eventueel geproduceerde toxinen en die micro-organismen, die in staat zijn het gebruikte filter te passeeren, de zoogenaamde ultravisibele virussoorten.

Ik zal thans toelichten waarom ik het ultrafiltraat bij het proefdier intraveneus inspoot. Wij zagen reeds in het eerste hoofdstuk, dat de manier, waarop het infecteerend materiaal bij het proefdier wordt ingebracht speciaal voor een ziekte van het centraal zenuwstelsel van groot belang is. De resultaten van experimenten, waarbij het infecteerend agens „neuraal” d.w.z. in den liquor of direct in de nerveuze substantie, dus met kunstmatige doorbreking van de bloedliquorbarrière is ingebracht, zijn niet te vergelijken met die, waarbij den paraneuralen d.w.z. den weg via den bloedbaan door intraveneuze of intracardiale injectie werd gekozen. SPATZ komt na nauwkeurige studie van de geheele literatuur tot de conclusie, dat het nog nooit gelukt is door paraneuraal inbrengen van toxinen van infectieuzen herkomst een echte encephalitis op te wekken. Door deze toxinen neuraal, dus b.v.b. subduraal te enten, kan men wel encephalitis veroorzaken. Wij zagen reeds dat om deze reden JAHNEL critiek uitoefende op de experimenten van STRAUSS c.s., waarbij steriele filtraten van neuskeelslijm intracerebraal werden geënt. Aangezien het op de beschreven wijze bereide filtraat zonder de minste twijfel de toxinen bevat door de groeiende neuskeelflora tijdens het kweken geproduceerd, is de eenig juiste weg, waarlangs men m.i. met dit filtraat mag experimenteren, de paraneurale. Bij alle proefdieren, waarmee ik werkte, werd het filtraat dan ook intraveneus ingespoten. Afgezien van het feit dat in dit speciale geval de paraneurale infectie-weg noodzakelijk was om het optreden van onspecifieke encephalitiden te voorkomen, is deze methode bovendien boven de intra-cerebrale te verkiezen,

omdat zij de natuurlijke biologische verhoudingen meer respecteert. Wanneer het gelukt, door inbrengen in den bloedbaan van een infecteerende schadelijkheid, een bepaald orgaan electief ziek te maken, heeft het resultaat dan ook een grooter beteekenis dan wanneer deze schadelijkheid met kunstmatige verbreking van de anatomische grenzen direct in het parenchym wordt gebracht. Dit geldt in het bijzonder voor de hersenen, waarvan bekend is dat zij op ieder corpus alienum snel met ontstekingsverschijnselen reageeren. Het feit, dat met paraneuraal ingebrachte infectieuze toxinen tot nog toe nimmer een encephalitis werd opgewekt, hetgeen mij reeds bij de studie der literatuur was opgevallen en door SPATZ in zijn monographie uitdrukkelijk naar voren wordt gebracht, geeft ons natuurlijk niet het recht deze mogelijkheid *à priori* uit te sluiten en men is dan ook verplicht er bij experimenten door middel van een contrôleserie rekening mee te houden.

Bij ieder dierexperiment dat met een bacteriologische doelstelling wordt uitgevoerd, wordt stilzwijgend verondersteld, dat het proefdier gezond is. Wanneer men experimenteert over de oorzaak van encephalitiden, verlangt dit punt zeer bijzondere aandacht. Bij de voor deze proeven gebruikelijke proefdieren n.m.l. konijnen en honden heeft men steeds rekening te houden met de zoogenaamde spontaan-encephalitis, die bij deze dieren frequent voorkomt. Bij konijnen zeker en misschien ook bij honden kan deze ziekte klinisch volkomen latent blijven en door het inbrengen van de meest differente onspecifieke stoffen worden geactiveerd. De resultaten van verschillende onderzoekers o.a. van KLING worden dan ook in twijfel getrokken, omdat er argumenten zijn voor de opvatting, dat zij met hun infecteerend materiaal een latente spontaan-encephalitis hebben geactiveerd. Deze moeilijkheid kan, wanneer men met konijnen werkt, op drie manieren worden ondervangen:

I Door herhaald onderzoek van den liquor van ieder konijn, alvorens dit in de proefreeks wordt ingevoerd. Het is namelijk bekend, dat de spontaan-encephalitis een duidelijke pleocytose van den liquor veroorzaakt, ook bij klinisch latent verlopende gevallen. Uitzonderingen op deze regel zijn in ieder geval buitengewoon zeldzaam.

II Door vergelijking van het histopathologisch beeld dat de hersenen onzer proefdieren vertoonen met hetgeen als ana-

tomisch substraat der spontaan-encephalitis bekend is. LEVADITI en zijn medewerkers konden zoogenaamde granulomen vaststellen die zij als specifiek voor de spontaan-encephalitis beschouwen en waarin zij in bepaalde gevallen de vermoedelijke oorzaak dezer ziekte, het encephalozoöncuniculi, konden aantonen.

III Door anatomisch onderzoek van een zoo groot mogelijk aantal contrôle gevallen.

Bij mijn proefnemingen heb ik afgezien van liquor-onderzoek der konijnen voor het experiment. Wanneer men over de door PLAUT uitgewerkte suboccipetale punctie bij deze dieren geen groote ervaring bezit, is deze methode technisch moeilijk te hanteeren. Bovendien wilde ik niet het minste risico loopen door traumatische verwonding of door fouten tegen de asepsis de eventueele resultaten ongunstig te beïnvloeden. Wel heb ik van alle contrôle-gevallen en van eenige met encephalitis-materiaal bewerkte konijnen den liquor onderzocht. Alle gebruikte konijnen waren afkomstig uit een proefdierenstal, waarin in geen jaren een geval van spontane-encephalitis hetzij klinisch, hetzij bij postmortaal onderzoek, was waargenomen. Ten slotte werd bij het histopathologisch onderzoek nauwkeurig op de criteria der spontaan-encephalitis gelet, zoowel bij de proefdieren, die met encephalitis-materiaal werden besmet, als bij de contrôle-gevallen. De honden, die ik gebruikte, waren klinisch gezond en geruimen tijd van te voren geobserveerd. De paarden werden door de Rijksserum-inrichting als gezond afgeleverd.

Ik zal thans de resultaten mijner proeven mededeelen:

Bij mijn eerste proefreeks, die werd uitgewerkt van December 1929 tot Juni 1930 werd op de beschreven wijze materiaal uit de nasopharynx afgenomen van:

- I 12 patiënten die leden aan een subacute of chronische vorm van encephalitis lethargica,
- II van 1 patiënt, die vrij was van verschijnselen, maar een acute lethargica-aanval had doorgemaakt,
- III van 2 patiënten die sinds eenigen tijd leden aan verschijnselen van encephalitis post vaccinationem,
- IV van 2 patiënten lijdende aan een acute aanval van herpes febrilis (recidiveerende vorm),
- V van 3 patiënten bij wie de klinische diagnose encephalitis

haemorrhagica was gesteld, die in één geval door sectie kon worden gecontrôleerd,

VI van 20 contrôle gevallen, gezonden en zieken, waarbij geen enkel verschijnsel van encephalitis lethargica, encephalitis post vaccinationem of herpes febrilis was aan te toonen,

VII van 1 lethargica patiënt werd steriel liquor geactiveerd met de neuskeelflora van een gezonden proefpersoon.

Dit materiaal werd op de beschreven manier verwerkt en van de aldus gewonnen steriele ultrafiltraten der groepen: I, II, III, IV en VII werd bij 21 konijnen 5 cc. in de oorvene gespoten. De centrale groepen V en VI leverden materiaal voor 23 contrôle konijnen. Met afzonderlijk afgenomen materiaal van 1 post-vaccinationem-patiënt werden 5 honden geïnfecteerd; 3 paarden werden ingespoten met materiaal van 1 post vaccinationem en 2 lethargica gevallen.

Het resultaat was het volgende:

- I Van de 21 konijnen geïnfecteerd met materiaal van de groepen I—IV vertoonden er 20 na kortere of langere incubatie duidelijke klinische symptomen, die in de literatuur als verschijnselen van encephalitis bij proefdieren bekend zijn. 18 van deze konijnen zijn spontaan gesuccombeerd. De onmiddellijk verrichte sectie bracht duidelijke histopathologische afwijkingen in cerebro aan het licht, terwijl alle andere organen normaal waren. In 17 van de 18 gevallen voldoen de cerebrale afwijkingen volkomen aan de eischen, die SPATZ geformuleerd heeft voor de histopathologische diagnose encephalitis, terwijl 1 geval een afwijkend histopathologisch beeld vertoont. Bij 3 dezer konijnen werd onmiddellijk ante mortem een sterke pleocytose van den liquor aangetoond.
- II Bij 2 konijnen zijn de klinische verschijnselen teruggegaan, 1 dezer konijnen werd gedood. In cerebro waren geen afwijkingen te vinden. 1 konijn ging verloren en kon niet worden onderzocht. Het liquor van deze konijnen is niet onderzocht.
- III 1 Konijn reageerde klinisch niet. Het werd gedood en het cerebrum histopathologisch normaal bevonden.
- IV De 20 contrôle gevallen en de konijnen geïnfecteerd met het materiaal van groep V vertoonden geen verschijnselen. De liquor werd gedurende de proef gecontroleerd en normaal

bevonden. Na vele maanden werden de konijnen gedood en de cerebra onderzocht. Hierin werd geen enkele afwijking gevonden.

- V Van de 5 honden zijn er 2 spontaan gesuccombeerd. 2 honden vertoonden een duidelijk chronisch cerebraal ziektebeeld, terwijl 1 hond dubieuze symptomen vertoonde. Deze laatste 3 honden werden in Januari 1931 gedood. Het cerebrum vertoonde de histopathologische afwijkingen eener encephalitis.

- VI Bij één paard traden dubieuze symptomen op, die weer terug gingen. De twee anderen bleven gezond. De cerebra zijn niet onderzocht.

De klinische verschijnselen en de resultaten van het histopathologisch onderzoek worden in de volgende hoofdstukken gedetailleerd beschreven. Daar treffe men ook een tabel aan van de contrôle gevallen met opgave van de herkomst van het infecteerend materiaal.

De resultaten dezer proefreeks samenvattend kan ik dus zeggen, dat ik er in geslaagd ben met materiaal afkomstig van 9 lijders aan encephalitis lethargica, 2 lijders aan encephalitis post vaccinationem en 2 herpes-febrilis patiënten bij één of meer konijnen en 5 honden een klinisch en anatomisch zekere encephalitis op te wekken, terwijl met materiaal van 2 lijders aan encephalitis lethargica wel klinische symptomen maar geen anatomische afwijkingen konden veroorzaakt worden. Met materiaal van één geval, waarbij de diagnose op encephalitis lethargica was gesteld, kon noch klinisch noch anatomisch resultaat bereikt worden.

De inrichting van het experiment was zoodanig dat de veroorzaakte encephalitis niet kan worden beschouwd:

I als een onspecifieke, toxische encephalitis.

- a. Het steriele filtraat werd paraneuraal ingespoten. Langs dezen weg is nog nimmer met infectieuze toxinen een encephalitis verwekt.

- b. De contrôle serie toont aan dat dit ook nu niet geschiedde.

II als een spontane encephalitis der gebruikte proefdieren.

- a. Alle gebruikte proefdieren waren klinisch gezond en kwamen uit stallen, waar in jaren geen geval van spontane encephalitis voorkwam.

- b. De liquor van alle contrôle gevallen bleef tijdens het experiment normaal.
- c. Anatomisch vertoonde geen enkel contrôle geval eenig verschijnsel van encephalitis, dus ook niet van den spontanen vorm.
- d. De verwekte encephalitis heeft een ander histopathologisch beeld dan hetgeen van de spontane bekend is.

Uit deze proefreeks kan dus worden geconcludeerd:

In het neuskeelslijm van 9 lethargica, 2 postvaccinalis en 2 herpes febrilis patiënten en in den liquor van 1 lethargica patiënt kon een filtreerbare specifieke schadelijkheid worden aangetoond, die bij 17 konijnen en 5 honden klinisch en anatomisch een encephalitis veroorzaakt heeft.

Thans doet zich de vraag voor:

Is de aangetoonde schadelijkheid een kiem, d.w.z. een levend virus?

Reeds in dit eerste stadium van het onderzoek is deze vraag met zeer groote waarschijnlijkheid bevestigend te beantwoorden. Afgezien van eenige vergiften van niet infectieuze oorsprong is het verwekken van encephalitis langs paraneuralen weg tot nu toe alleen mogelijk gebleken door middel van een levend virus, hetzij een microscopisch zichtbare bacterie, hetzij een zoogenaamd ultravirus. Een toxine van niet infectieuze herkomst kan men in de nasopharynx van encephalitis-patiënten nauwelijks verwachten, zoodat practisch alleen de mogelijkheid overblijft dat speciaal bij encephalitis patiënten de toxinen der neuskeelflora eigenschappen verwerven, die hen in staat stellen, de bloed-liquor-barrière te doorbreken en een encephalitis te veroorzaken, een veronderstelling, die à priori niet erg waarschijnlijk is.

Bacteriologisch is het bewijs dat de aangetoonde noxe een levend virus is, te leveren, wanneer de op de beschreven wijze verwekte encephalitis op andere proefdieren in serie is over te enten. Teneinde aan deze eisch der bacteriologie te voldoen, heb ik gedurende de maanden Juli — October 1930 een kleine proefreeks uitgewerkt, waardoor dit bewijs, voor zoover dit betreft de lethargica-gevallen, geleverd is. Aangezien ik niet meer over materiaal van post vaccinationem gevallen beschikte, kon ik geen passage-stam van de bij deze patiënten aangetoonde schadelijkheid aanleggen.

Van de patiënten S. en Gr. werd opnieuw materiaal afge-

nomen. Met materiaal van beide patiënten werd een serie van 5 konijnen intraveneus ingespoten. Van de 5 konijnen, met S. materiaal geïnfecteerd, vertoonden na eenigen tijd 3 konijnen klinische symptomen. Hiervan succombeerden er 2 spontaan. Tijdens het succombeeren, althans onmiddellijk in aansluiting daaraan, werden 2 andere konijnen subduraal geënt met hersen-substantie dezer proefdieren. Beide konijnen vertoonden na eenigen tijd klinisch de verschijnselen van encephalitis. Nadat beide konijnen der tweede generatie spontaan gesuccombeerd waren, werd met één dezer konijnen het experiment voortgezet tot in de 5e generatie. Van de konijnen geïnfecteerd met materiaal van patiënt Gr. vertoonden eveneens 3 konijnen verschijnselen. Vanaf een dezer proefdieren werd de ziekte tot in de 3e generatie doorgeënt. Toen aangevangen werd met de tweede proefreeks was één konijn uit de eerste proefreeks nog in leven. Ook hiervan werd een passagestam aangelegd, die tot in de derde generatie werd doorgeënt.

Alle spontaan gesuccombeerde proefdieren der 2e reeks werden eveneens anatomisch onderzocht. Histopathologisch werden dezelfde beelden geconstateerd, die bij de eerste proefreeks werden waargenomen. Afgaande op het anatomisch beeld en de incubatie, moet worden geconcludeerd tot een toenemende virulentie der schadelijkheid tijdens de reeks overentingen van dier op dier, voor zoover betreft de tot nu toe waargenomen gevallen.

Deze tweede proefreeks wettigt dus de conclusie dat de filtereerbare schadelijkheid, die door de eerste experimenten werd aangetoond, een kiem, dus een ultra-visibel levend virus is.

HOOFDSTUK III

BESCHRIJVING VAN HET KLINISCH MATERIAAL

Zooals ik reeds in de inleiding mededeelde, kreeg ik gedurende meerdere jaren steeds negatieve uitkomsten met entproeven, die met de in de literatuur gebruikelijke techniek werden uitgevoerd. Het materiaal voor deze proeven leverden de sporadische acute gevallen van encephalitis lethargica, die gedurende de jaren 1926—1929 in mijn praktijk voorkwamen en in de R. K. Psychiatrisch-Neurologische Kliniek St. Jacobus-Stichting te Wassenaar werden opgenomen. Toen ik omstreeks November 1929 het plan vormde te experimenteeren volgens mijn nieuwe, zooeven beschreven methode, beschikte ik niet over acute gevallen. Het lag echter in de lijn van mijn gedachtengang, de methode ook bij chronische gevallen der ziekte toe te passen. De leidende onderzoekers op het gebied van het encephalitisvraagstuk zijn immers allen van meening, dat de verschijnselen van het Parkinsonisme na encephalitis lethargica berusten op een „persistenz des Virus im Zentralnervensystem”. (v. ECONOMO). Aangezien de grondgedachte mijner methode is, de vermeerdering en de virulentie van het virus ad maximum op te voeren, alvorens het infecteerend materiaal bij het proefdier wordt ingebracht, ligt het denkbeeld voor de hand, dat haar toepassing in principe ook met materiaal van chronische gevallen mogelijk moet zijn. Wanneer verder bij acute gevallen de nasopharynx het depot is, van waaruit het virus het centraal zenuwstelsel bereikt, dan is er geen reden aan te nemen, dat dit in chronische gevallen, waarbij het histopathologisch beeld wijst op een permanente, werkzame aanwezigheid van het virus, anders zou zijn. Ik besloot dan ook behalve van de spaarzame subacute gevallen, waarover ik beschikte, ook van chronische gevallen materiaal te verwerken. Aangezien de verhouding van het virus der encephalitis lethargica ten opzichte van de oor-

zaak der encephalitis post vaccinationem en van het herpes virus voor de oplossing van het encephalitis-probleem van groot belang is, wilde ik tevens onderzoeken tot welke resultaten de methode leidde bij beiden laatstgenoemde aandoeningen.

Omstreeks November 1929 was ik in de gelegenheid materiaal te verzamelen van:

- 1°. van 2 subacute en 3 chronische gevallen van encephalitis lethargica uit de R. K. Psychiatrisch-Neurologische Kliniek St. Jacobus-Stichting te Wassenaar.
- 2°. van 1 acuut en 1 subacuut geval uit dezelfde kliniek waarbij de waarschijnlijkheidsdiagnose op encephalitis lethargica was gesteld, maar waarbij het klinisch beeld niet absoluut overtuigend was.
- 3°. van 5 chronische gevallen en 1 klinisch genezen geval van encephalitis lethargica uit de Psychiatrisch-Neurologische Kliniek te Utrecht (directeur: Prof. Dr. L. BOUMAN).
- 4°. van 1 geval van encephalomyelitis post vaccinationem uit de Neurologische Kliniek te Amsterdam (directeur: Prof. Dr. B. BROUWER).
- 5°. van 1 geval van encephalitis post vaccinationem uit de praktijk van den neuroloog Dr. F. MULLER te Haarlem.
- 6°. van 2 gevallen van typische recidiveerende Herpes febrilis, die herhaaldelijk tijdens een aanval herpesvirus hadden geleverd aan het Bacteriologisch Laboratorium te Leiden. (Directeur: Prof. Dr. R. P. VAN CALCAR).

De ziektegeschiedenissen van de patiënten buiten mijn eigen kliniek, werden mij door Prof. Dr. L. BOUMAN, Prof. Dr. B. BROUWER, Prof. Dr. R. P. VAN CALCAR en Dr. F. MULLER met groote welwillendheid ter beschikking gesteld. Ik betuig hen hiervoor mijn hartelijken dank.

Ik zal thans laten volgen een korte ziektegeschiedenis der hierboven genoemde gevallen met vermelding van de herkomst van het geval en de diagnose. Tevens geef ik bij ieder geval op het laboratoriummerk van de geïnfecteerde proefdieren en het al of niet positieve resultaat van het experiment.

Geval I. Meijuffrouw S., Religieuze, Overveen.

St. Jacobusstichting. Diagnose: encephalitis lethargica sub-
acuta. Geïnfecteerd werden de konijnen *E* en *Schil*. Het ma-

teriaal werd voor beide konijnen afzonderlijk afgenomen. Beide konijnen stierven spontaan. Histopathologisch: encephalitis.

Anamnese: De patiënte werd 31 Mei 1929 naar mijn spreekuur verwezen door haar huisdokter Dr. C. G. J. Bos te Overveen, die mij o.a. het volgende mededeelde:

De patiënte was 3 Februari 1929 acuut ziek geworden met koorts, hoofdpijn, rug- en buikpijnen. Tot 9 Februari bestond een onregelmatige temperatuursverhooging, die tot 39° zou zijn gestegen. De huismedicus zag patiënte het eerst den 9 Februari. Hij vond aan de inwendige organen geen afwijkingen, constateerde normale reflexen. De pols was 70 bij een lichaamstemperatuur van 39.5. Deze toestand bleef stationnaair tot 16 Februari. Het viel den huismedicus op dat de patiënte psychisch eenigszins vreemd was, 's nachts aan absolute slapeloosheid leed en overdag een sufferigen indruk maakte. De bloedformule bleek normaal, de reactie van WIDAL negatief. Den 17 Februari steeg de temperatuur tot 41.8, terwijl de pols 80 bleef. De huismedicus liet de temperatuur door een verpleegster contrôleren. Er bestond geen nekstijfheid, terwijl het symptoom van KERNIG negatief was. Den avond van denzelfden dag was patiënte koortsvrij, psychisch zeer angstig. Zij zou moeite gehad hebben met slikken. 23 Februari: Patiënte is enkele malen incontinent voor urine geweest. Zij blijft koortsvrij, subjectieve klachten over dubbelzien. 25 Februari: Temperatuur stijgt plotseling tot 38.5 28 Februari: De patiënte is incontinent, kan niet slikken en niet spreken. De reflexen zijn normaal. 1 Maart: Een specialist internist wordt in consult geroepen en denkt aan een zwaren vorm van hysterie. Den 2 Maart komt een neuroloog in consult, die bij neurologisch onderzoek geen objectieve symptomen kan vaststellen. Het dubbelzien bestaat nog, maar er zijn bij het gewone onderzoek objectief geen oogspierparesen te vinden. De temperatuur is weer normaal. Er bestaat slechts een dubieuze ptosis aan den rechter kant. De neuroloog denkt aan beginnende tuberculeuse meningitis. De huismedicus deelt mee dat gedurende de maand Maart een lichte verbetering van den algemeen toestand valt waar te nemen. Alleen zijn er nu en dan lichte temperatuurs-stijgingen, die zooveel mogelijk objectief gecontroleerd worden. De patiënte loopt bovendien atactisch. In het begin van April bestaat gedurende enkele dagen een jeukend mazelenachtig exantheem op den linker schouder. Gedurende de maanden April en Mei is de toestand tamelijk goed, alleen blijft het lopen moeilijk, terwijl de patiënte nu en dan valt. Op 31 Mei onderzoek ik patiënte op mijn spreekuur, waarbij ik behalve een atactischen gang, die aan een cerebellaire afwijking doet denken, geen enkel pathologisch verschijnsel van den kant van het zenuwstelsel kan vinden.

Ik berichtte den huismedicus, dat ik in dit geval de waarschijnlijkheids-diagnose meende te moeten stellen op: encephal-

litis lethargica. In de anamnese kwam namelijk voor: pijnen over het geheele lichaam, gepaard gaande met een zekere mate van somnolentie overdag en een hardnekkige slapeloosheid 's nachts. Verder werden het dubbelzien, de loopstoornissen en de incontinentie met deze diagnose voldoende verklaard. Een belangrijk symptoom, dat door een goede verpleegster objectief geconstateerd was, waren de onregelmatige en zeer plotselinge temperatuursverhoogingen, die zelfs tot 41.5 waren opgelopen en steeds met een rustigen niet frequenten pols waren gepaard gegaan. Dit symptoom is voornamelijk door VON ECONOMO op den voorgrond geplaatst en als een typisch verschijnsel van encephalitis lethargica gewaardeerd. Deze temperatuursverhoogingen worden door VON ECONOMO beschouwd als afhankelijk van een locale inwerking van het ontstekingsproces op de temperatuur-reguleerende centra in den bodem van de derde ventrikel.

De patiënte bleef van Mei tot November aan het werk, maar klaagde nu en dan over hoofd- en rugpijnen, die zich tegen het einde van November verergerden. De temperatuur begon toen weer op te loopen en vertoonde hetzelfde onregelmatige type als in het begin van de ziekte. 9 December steeg de temperatuur zeer plotseling tot 40°, zonder duidelijken invloed op den algemeenen toestand en was enkele uren later weer normaal, zoodat de patiënte den volgenden dag weer op mijn spreekuur kon verschijnen. Ik vond bij mijn onderzoek op 10 December een duidelijke ataxie bij het loopen en eveneens bij de uitvoering van de verschillende ataxieproeven. De patiënte vertoonde bovendien een grove instel-nystagmus, die bij het vorige onderzoek niet aanwezig was. Ik schreef den medicus dat ik mijn waarschijnlijkheids-diagnose „encephalitis lethargica” bleef handhaven en behalve de urotropine-poeders een behandeling met vaccineurine voorstelde. Tevens verzocht ik gewaarschuwd te worden bij optreden van een acuut syndroom. 24 December zag ik de patiënte ten haren huise en kon nu de volgende objectieve verschijnselen vaststellen. De patiënte verkeerde ineen uitgesproken lethargische somnolentie, waaruit zij gemakkelijk was te wekken, terwijl zij dan tevens in staat bleek nauwkeurige mededeelingen over haar toestand te doen. Haar spraak was zeer moeilijk, subjectief had zij het gevoel een dikke tong te hebben. Er bestond rechts een duidelijke ptosis, de rechter pupil was wijder dan de linker, de licht-reactie was beiderzijds traag voornamelijk rechts. Er bestond een dubbelzijdige abducens-parese. Het symptoom van CHVOSTEK was beiderzijds positief. De rechter gehemelte-boog was zeer duidelijk paretisch. Bij het loopen vertoonde de patiënte een cerebellairen atactischen gang, het symptoom van Romberg was

positief. Bij het uitvoeren van den neustopproef en den kniehakproef bestond rechts een sterke en links een matige ataxie. De patiënte was incontinent voor urine. Er bestond een matige graad van salivatie.

Momenteel vertoonde patiënte dus in volledigen vorm het somnolent-ophthalmoplegische syndroom van de encephalitis lethargica. De afwijkingen van het sensorium, de thans ook objectief aantoonbare oogspierafwijkingen, het temperatuursverloop en de salivatie maken deze diagnose thans volkomen zeker, terwijl ook de overige symptomen speciaal de verlamming van het gehemelte en het asthenisch-atactische symptomen-complex op ongedwongen wijze binnen het kader van dit ziektebeeld kunnen worden gerangschikt.

Er werd besloten patiënte thans te behandelen met intraveneuze injectie's van een 40 % urotropineoplossing. Onder deze behandeling gingen de verschijnselen tamelijk snel terug, zoodat patiënte 19 Januari 1930 het bed weer kon verlaten. De temperatuur was weer normaal. Behalve de rechtszijdige ptosis waren de oogspierverschijnselen geheel terug gegaan. De gehemelte-bogen functioneerden normaal. De incontinentie was verdwenen, evenals de pathologische salivatie, het loopen bleef eenigszins onzeker.

Geval II. Mejuffrouw J. S., Kweekeling Fröbelonderwijs.

St. Jacobusstichting. Diagnose: encephalitis lethargica subacuta. Geïnfecteerd werden: *A* eerste proefreeks: konijn *S*. Dit stierf spontaan onder verschijnselen van encephalitis *B* tweede proefreeks konijnen S_1 . S_2 . S_3 . S_4 . S_5 . Hierin zijn S_1 . S_2 en S_4 spontaan gestorven. Histopathologisch: encephalitis.

Anamnese: Patiënte kwam op 28 September 1927 op mijn spreekuur in gezelschap van haar moeder. Deze deelde mede dat patiënte onmiddellijk in aansluiting aan een prophylactische vaccin-injectie tegen roodvonk ziek was geworden. Patiënte was ingespoten op 15, 22 en 29 Juli 1927 en ongeveer een uur na de laatste injectie voelde zij zich slaperig en duizelig en moest zij naar bed gaan. Gedurende de maand Augustus ontwikkelden zich klachten over verminderde gezichtsscherpte, passagère dubbelbeelden, onzekerheid bij het loopen en neiging om naar links te vallen. Patiënte raadpleegde een oogarts, die geen afwijkingen kon vinden en de moeder mededeelde, dat hij patiënte's klachten aan nervositeit toeschreef. In September trachtte patiënte haar lessen voor de akte Fröbelonderwijs weer te hervaten. Hierdoor verergerden de klachten in ernstige mate, de hoofdpijn en duizeligheid nam toe en de patiënte viel nu eenige

malen op den grond. Patiënte raadpleegde op 28 September haar huismedicus Dr. F. W. J. v. SICKINGHE, die haar naar mij verwees. Bij mijn eerste spreekuuronderzoek stelde ik de volgende symptomen vast: I. De visus is links en rechts afgenomen, links meer dan rechts. II. De papilla nervi optici is beiderzijds temporaal pathologisch bleek, links duidelijker dan rechts. III. Er bestaat een dubbelzijdige parese van den nervus abducens en waarschijnlijk ook een aandoe-ning van den nervus trochlearis links. IV. Er bestaat een parese van linker arm en linker been met verhooging van de pees- en periostreflexen links; de reflex van OPPENHEIM is links positief. V. Over de geheele linker lichaamshelft is de sensibiteit gestoord. In het linker trigeminusgebied bestaat een stoornis van den pijn- en den tastzin en aan den linkerarm en aan het linkerbeen staat een stoornis der achterstreng- kwaliteiten op den voorgrond. VI. Het symptoom van ROMBERG was positief. Bij het loopen met gesloten oogen bestond een uitgesproken neiging om naar links af te wijken; er bestond een duidelijke ataxie in linkerarm en linkerbeen. De buikreflexen waren links gelijk rechts normaal positief.

Ik deelde den huismedicus mede, dat ik op grond van de hierboven vermelde symptomen de diagnose meende te moeten stellen op encephalomyelitis disseminata en dat ik de mogelijkheid overwoog dat wij hier met een geval van zoogenaamde acute multiple sclerose te maken hadden.

De patiënte werd op mijn advies aan een strenge rustkuur onderworpen en voorloopig met arsenicum-paeparaten behandeld. Aan gezien de toestand weinig of niet verbeterde, werd patiënte den 1 November 1927 in de St. Jacobusstichting te Wassenaar opgenomen. Hier werd nogmaals en herhaaldelijk een nauwkeurige anamnese opgenomen, waarbij eenige belangrijke gegevens aan het licht kwamen. De patiënte herinnerde zich achteraf, dat zij reeds in Mei, dus ongeveer twee maanden voor de prophylactische injectie's tegen roodvonk abnormale verschijnselen had waargenomen, die echter spoedig waren voorbij gegaan en daarom aan de aandacht der familie waren ontsnapt. In die maand was zij op school vier achtereenvolgende dagen tijdens de lesuren onwel geworden met zware hoofdpijn en duizelingen. Zij moest de klas verlaten en viel in een ander lokaal in slaap gedurende meerdere uren; zij had die dagen abnormaal veel gehikt, dubbelbeelden gehad en een verhoogde speeksel-afscheiding opgemerkt. Wanneer zij 's avonds slapen ging, liep er dun speeksel uit haar mond, waardoor het kussen opvallend nat werd.

Bij het onderzoek op 1 November 1927 werden de volgende symptomen vastgesteld:

Hersenzenuwen:

I. Subjectief onaangename sensatie's; objectief niet gestoord,

- II. Visus: vingers worden L. op 2 Meter, R. op 3 Meter gezien, Gezichtsveld: L. en R. centrale scotomen,
- III, IV en VI. Beiderzijds VI parese, geconjugeerde blikverlamming naar boven,
- V. Supra en infraorbitale drukpunten gevoelig; sensibiteit dif-fuus gestoord in L. trigeminus-gebied (tastzin, pijn- en tempera-tuurzin); cornea-reflex R. < L. (Dit verschil wordt duidelijker wanneer patiënte op R. kant ligt),
- Masseter-reflex: negatief.
- Overige hersenzenuwen intact.

Het verder neurologisch onderzoek bracht aan het licht: een parese van L. arm en L. been, een verhooging van de pees- en perio-streflexen aan de rechter lichaamsheft, een hemi-stoornis van de sensibiteit zooals bij het eerste onderzoek werd gevonden. Bij het onderzoek der vortzoolreflexen werd R. een tamelijk snelle strek-king van den grooten teen geconstateerd, die na summatie van mechanische prikkels tot stand kwam. Het sensorium was gestoord en wisselde van een lichte somnolentie tot een uitgesproken lethargie. Patiënte sliep, aan zichzelf overgelaten, den geheelen dag. Zij was echter gemakkelijk uit haar slaap te wekken en bleek dan voldoende georiënteerd. Op mijn verzoek werd patiënte onderzocht door den oogarts Dr. HAZEWINKEL, die haar ook in Juli gezien had en toen geen afwijkingen had kunnen vinden. Deze bevestigde thans het pathologisch beeld in fundo en stelde de diagnose op neuritis retro-bulbaris met oogspierparesen van den kant van III, IV en VI, be-nevens een geconjugeerde blikverlamming naar boven.

Een Röntgen-photo van den schedel bracht geen veranderingen aan het licht.

Bij de op 2 November 1927 uitgevoerde lumbaalpunctie werd een druk van 24 geconstateerd; de reactie's van Nonne en Pandy waren negatief; er waren 4 cellen per m.m.³; de reactie's van WASSERMANN en MEINICKE waren in bloed en liquor negatief. Het liquor bleek bacteriologisch steriel.

Het hierboven beschreven toestandsbeeld gedurende de eerste dagen van klinische observatie week op een voornaam punt af van hetgeen bij het eerste spreekuur-onderzoek was vastge-steld, n.m.l. wat betreft den toestand van het sensorium. De aanvalsgewijze optredende slaaptoestand en de uitbreiding der ophthalmoplegische symptomen stonden thans in het centrum van het klinisch beeld. Wanneer men hierbij voegt de à poste-riori ontvangen anamnestiche gegevens betreffende de slaap-aanvallen, de passagère dubbelbeelden, het hikken en de ver-meerderde salivatie in de maand Mei, dan is het m.i. duidelijk dat we hier met de ziekte van v. ECONOMO in zijn somnolent-

ophthalmoplegischen vorm te maken te hebben. De vraag is thans: of de overige verschijnselen eventueel als atypische symptomen in dit klinisch beeld passen. Een ongewoon symptoom bij den lethargischen vorm der encephalitis is vooreerst de in dit geval dubbelzijdige neuritis retrobulbaris. Er worden echter enkele gevallen in de literatuur meegedeeld en wel door v. ECONOMO, WIESNER, WIMMER, L. v. BOOGAERT en STERN.

De lichte hemiplegie en het symptoom van OPPENHEIM behooren tot de frequente begeleidende verschijnselen van acute gevallen.

Zeër merkwaardig is de aan den rechterkant waargenomen BABINSKI-reflex, die echter alleen na een summatie van mechanischen prikkels tot stand kwam en waarbij de streksnelheid iets grooter was dan gewoonlijk bij het klassieke phenomeen v. BABINSKI wordt waargenomen. Met groote regelmatigheid trad dit symptoom te voorschijn, wanneer de laterale voetzoolrand driemaal achtereen met de steel van den percussie-hamer werd bestreken. Voor de opvatting dat een summatie van discontinue prikkels het verschijnsel verwekte, pleit de volgende waarneming. Wanneer de voetzool geprikkeld werd met een constanten galvanischen stroom reageerde de groote teen in geen enkel opzicht; bij applicatie van den faradischen stroom trad de eigenaardige reflex terstond te voorschijn. Het verschijnsel was zeer constant, werd in meerdere zittingen gecontroleerd en ten slotte cinematographisch vastgelegd. Gedurende het geheele, langdurige, geprotaheerde verloop van dit subchronische geval bleef het verschijnsel bestaan; gelijk met de andere symptomen is het verdwenen (fig. 1).

De patiënte bleef tot 6 April 1929 in de kliniek. Uit de historia morbi verdienen nog enkele verschijnselen vermelding:

- I. Aanvalsgewijze optredende myoclinische krampen, waaraan zoowel de extremiteiten als de rompmusculatuur deelnamen. Na deze aanvallen, die soms meer dan een uur duurden, werd een duidelijk vermeerderde salivatie opgemerkt. Gedurende één dezer aanvallen vertoonde patiënte kauwkrampen, waarna een passagère verlamming van de tong en het gehemelte werd waargenomen.
- II. Na afloop van het acute stadium werd een stofwisselingsstoornis waargenomen. Het lichaamsgewicht steeg bij zeer matige voedselopname in verloop van 2 maanden van 60 KGr. tot 78.9 KGr.

III. Psychisch voltrok zich bij patiënte een duidelijke karakterverandering. De vroeger volkomen normale, evenwichtige persoonlijkheid ontwikkelde zich in psychopathische richting met neiging tot functioneele reactie's.

Patiënte werd behandeld met intraveneuze injectie's van 2 % trypaflavin, Prelgersche Joodoplossing, vaccineurin en 40 % urotropin (BAYER). Zij verliet den 6 April 1929 de kliniek in het zoogenaamde pseudoneurasthenische stadium der ziekte. Afgezien van een kortdurend recidief in het begin van 1930, waarbij patiënte gedurende enkele weken dubbelbeelden en slaapstoornissen vertoonde, verbeterde haar toestand geleidelijk. Momenteel vertoont patiënte, behalve de dubbelzijdige temporale bleekheid van de papilla nervi optici somatisch geen afwijkingen. Psychisch is haar wezensverandering slechts voor de onmiddellijke omgeving waarneembaar. Extra-pyramidale symptomen zijn tot nu toe uitgebleven.

Geval III. *Mej. Kr.*

St. Jacobusstichting. Diagnose: Parkinsonisme na encephalitis epidemica. Geïnfecteerd werd konijn „*Kraak*”. Dit stierf spontaan onder verschijnselen van encephalitis. Histopathologisch: encephalitis.

Anamnese: Patiënte, een boerenmeisje van 26 jaar werd 27 Juli 1929 in de kliniek opgenomen. Zij deelt mee, dat zij voor 10 jaar „slaapziekte” heeft gehad. Zij was drie maanden bedlegerig en had een maand lang aan een stuk door geslapen. Van haar familie heeft zij vernomen, dat zij in deze periode wel zelf had gegeten, maar toen zij wakker werd, herinnerde zij zich hier niets meer van. Zij kon tijdens haar ziekte minder goed zien, haar mond was naar rechts vertrokken geweest, en in haar linker arm en been bestonden trekkingen. Zij had geen dubbelbeelden gehad. Na $\pm$ drie maanden was zij van zelf beter geworden. 3 jaar geleden, dus $\pm$ 7 jaar na de acute aanval kreeg zij pijn in haar rug en borst en in het linker dijbeen, waardoor zij in haar bewegingen werd gehinderd. Een jaar later begon het linker been te beven. Den laatsten tijd heeft ook het rechter been en de beide armen. Zij loopt stijf, haar oogen „staren” en haar speekselafscheiding is vermeerderd.

Somatisch onderzoek: De lichaamshouding is typisch voor encephalitis Parkinsonisme. Duidelijke bewegings-armoede. Het gelaat is maskerachtig. „Salbengesicht”. De lidslagreflex is verminderd, de blik starend. In beide armen en beenen grove, langzame tremores van het Parkinson-type, links iets duidelijker dan rechts. In alle extremiteiten bestaat een extrapyramidale rigiditeit, links meer dan rechts. Er bestaan geen pathologische reflexen of sensibiliteitsstoornissen. De speekselsecretie is matig vermeerderd.

Patiënte verbeterde aanzienlijk door injectie's met genoscopolamine en verliet op 28 Februari 1931 de kliniek.

Geval IV. *Mej. O., dienstbode.*

St. Jacobusstichting. Diagnose: Parkinsonisme na encephalitis epidemica. Geïnfecteerd werd: 1°. konijn *Ob* (keel) met materiaal uit de neuskeelholte; 2°. konijn *Ob* (liq.) met steriel opgevangen liquor cerebrospinalis geactiveerd met de flora der neuskeelholte van een gezonden proefpersoon (Dr. K.). Beide konijnen stierven spontaan onder de verschijnselen van encephalitis.

Anamnese: Patiënte, die den 2en Jan. 1930, op verzoek van den Raad van Arbeid, ter observatie in de kliniek werd opgenomen, deelde mede, dat zij $\pm$ 10 jaar geleden een zenuwziekte had gehad. Zij kreeg prikkelingen in beide gezichtshelften, er openbaarden zich onwillekeurige bewegingen in armen en beenen, zij had pijn en abnormale sensatie's in het geheele lichaam en leed gedurende 5 dagen en 4 nachten aan een absolute slapeloosheid. Nadat haar huisdokter haar medicamenten had voorgeschreven, sliep zij meerdere dagen aan een stuk door. Daarna ontwikkelde zich een verlamming van de R. gezichtshelft, die na een maand genas. Geen dubbelbeelden. Sinds $\pm$ een jaar heeft patiënt een verstijving opgemerkt van linker arm en linker been. Ook de kracht is verminderd. Sinds enkele maanden beven beide handen, vooral de linker. Dit beven is veel erger geworden na een excessieve lichamelijke inspanning. Patiënte heeft nml. een uur lang een defecte stoommangel met de hand moeten aandrijven. Het laatste jaar is zij nerveus geworden, huilt zonder reden, voelt zich moe en slap. Zij is veel langzamer geworden in haar bewegingen. Haar speelselafscheiding is vermeerderd. Zij moet soms minuten lang geeuwen.

Somatisch onderzoek: Maskerachtig gelaat. Mimische armoede. Salbengesicht. Bij mimische bewegingen treden tremoren op in de facialismusculatuur. Starende blik. Langzame tremores en bradykenese van de tongmusculatuur. De linkerarm wordt licht gebogen voor het lichaam gehouden. Tijdens het loopen wordt de arm in deze houding gefixeerd. In beide armen bestaat een lichte rigiditeit van het extrapyramidale type. ($l > r$). De knijpkracht in beide handen is verminderd ($l < r$). In beide handen treden bij actieve bewegingen tremores op, vooral links. Aan beide onderste extremiteiten valt een abnormale vetontwikkeling op. Aan beide beenen bestaat een extrapyramidale tonusverhooging ($r < l$). Beide beenen vertoonen bij actieve bewegingen tremores, het rechter meer dan het linker. De lichaamshouding en de gang zijn typisch voor encephalitis Parkinsonisme. Geen pro- of retropulsie. De reflexen zijn normaal, er zijn geen stoornissen van sensibiliteit of coördinatie. De spieren van het R. been zijn eenigszins pijnlijk bij druk.

De reactie van WASSERMANN is negatief in bloed en liquor; de druk van den liquor is normaal; de reactie's van NONNE en PANDY

zijn dusieus positief; het celgehalte van den liquor bedraagt 6 per mM^3 .

Geval V. *J. de Gr.*, 34 jaar.

St. Jacobusstichting. Diagnose: Parkinsonisme na encephalitis lethargica. Geïnfecteerde konijnen: Serie I. Groot Serie II. Groot 1. 2. 3. 4. 5. Spontaan gesuccombeerd Serie I. Groot Serie II Groot 1. 3. 5. Histopathologisch: encephalitis.

Anamnese: Pat. werd 25 April 1930 in de kliniek opgenomen. 6 jaar geleden „griep”. Hij had toen hooge koorts, nekpijnen en leed aan hardnekkige slapeloosheid gedurende meerdere dagen. Na 8 dagen herstel. Geen dubbelzien of hikken. Kortens tijd daarna merkte patiënt, dat hij in beide handen beefde. Dit beven breidde zich geleidelijk uit over de onderste ledematen en het hoofd. 4 jaar geleden begon hij stijf te worden in al zijn spieren. Hij kon niet meer loopen. Het speeksel liep uit zijn mond, hij kon niet meer slikken. Hij werd totaal invalide. Sinds een half jaar heeft hij aanvalletje's, die 10 minuten duren, waarbij hij volkomen stijf wordt en naar boven moet kijken.

Somatisch onderzoek: Pat. staat in gebogen houding met de armen krom voor het lichaam en gebogen knieën. De oogen staren recht vooruit; het gelaat is maskerachtig en glanst vetzig; het speeksel loopt in een dunne straal uit de open staande mond. Er bestaan langzame, grove tremores in armen en handen. Dezelfde tremor bestaat aan de onderste extremiteiten en in de kauw-spieren. De tong kan slechts met groote moeite en onvolledig worden uitgestoken. Tremores van de tongmusculatuur. Patiënt loopt met kleine, stijve pasjes. Er bestaat pro- en retropulsie. Er bestaat in de geheele musculatuur, zoowel links als rechts een typische extrapyramidale rigiditeit. De verdere neurologische status is negatief.

Gedurende patiënt's verblijf in de kliniek vertoonde hij herhaaldelijk zoogenaamde „Schauanfälle” vml. bij psychische emotie's. De rigiditeit is gunstig te beïnvloeden met atropin, genoscopolamine en harmin.

Geval VI. *Mej. K. B.*, typiste.

St. Jacobusstichting. Diagnose: encephalitis lithargica? polyneuritis met hysterie? Geïnfecteerd werd konijn „Bieg”, op een tijdstip, dat pat. neurologisch slechts functioneele symptomen vertoonde. Het konijn vertoonde geen klinische verschijnselen, werd een jaar na de infectie gedood. Het cerebrum was histopathologisch zonder afwijkingen.

Anamnese: Pat. werd opgenomen op 15 Juni 1926. Patiënte was

gedurende een maand onder behandeling van een internist geweest wegens hikken en braken. Deze klachten verbeterden door diët en bedrust. Toen patiënte weer opstond kon zij niet goed lopen. 3 jaar geleden was patiënte voor het eerst niet goed in orde. Zij zou toen een paar weken erg slaperig zijn geweest. Daarna geruimen tijd moe en nerveus, zoodat zij haar muziekstudie moest opgeven. In December 1925 aanvallen van duizeligheid, vooral na de menstruatie. Zij zou meerdere malen van de trap zijn gevallen. Op straat neiging om naar rechts te wijken, zoodat zij meermalen in botsing kwam met voorbijgangers. Patiënte werd vóór de tegenwoordige ziekte behandeld met arstricuminjectie's.

Somat. onderzoek op 15 Juni 1926: R. pupil < L. Reactie's normaal. Er bestaat een parese van de R. abducens. Nystagmoïede bewegingen bij het zien naar lateraal. Het gezichtsveld is beiderzijds concentrisch beperkt. De visus is normaal. De fundi intact. De linker arm is paretisch, vooral wat betreft de strekspieren. De linker schouder wordt niet opgetrokken. De pees en periostreflexen zijn aan beide armen opgeheven. De buikreflexen zijn aanwezig l = r.

Beide beenen zijn paretisch. Wanneer patiënte plat ligt kan zij beiderzijds den quadriceps echter met tamelijk veel kracht aanspannen. De knie en Achillespeesreflexen zijn beiderzijds opgeheven. In beide armen en beenen bestaat een opvallende hypotonie. Alle spieren reageeren normaal op de elektrische stroom. De ataxieproeven zijn aan de onderste extremiteiten onuitvoerbaar. Aan de bovenste extremiteiten worden steeds in dezelfde richting fouten gemaakt. De sensibiliteit is over het geheele lichaam en voor alle qualiteiten diffuus gestoord. Herhaald onderzoek van de urine op arsenicum viel negatief uit. Bij lumbaalpunctie bleek de druk van den liquor normaal, eiwit en celgehalte eveneens, terwijl de reactie's van WASSERMANN, SACHS-GEORGI en MEINECKE negatief waren.

In eerste instantie meende ik de diagnose te moeten stellen op polyneuritis, waarvoor als aetiologisch moment misschien de arsenicuminjectie's in aanmerking kwamen. Ofschoon speciaal de onsystematische sensibiliteitsstoornissen, de concentrische gezichtsveld-beperking en de eigenaardige uitval der ataxieproeven aan de bovenste extremiteiten in de richting v/e functioneele stoornis wezen, kon op grond van de duidelijke abducens parese rechts en het beiderzijds absoluut zeker opgeheven zijn van knie- en achillespeesreflexen een organische aandoening niet in twijfel worden getrokken.

Gedurende het verder verloop ontwikkelde zich de nog volgende symptomen:

1°. een duidelijke verlamming van den R. musculus masseter zonder ontaardingsreactie.

- 2°. een verlamming van de hals musculatuur zoowel links als rechts zoodat patiënte het hoofd niet rechtop kon houden.
- 3°. hikaanvallen, die vaak $\pm$ een dag duurden en in een meerdere dagen durende slaap overgingen.
- 4°. gedurende 2 maanden (Aug. Sept. '26) bestond een incontinentia urinae.
- 5°. in het linker been en in de buik musculatuur traden myoclonische schokken op, die enkele maken ook gedurende een slaaperiode werden waargenomen.
- 6°. subjectief klachten over vermeerderde speekselafscheiding.

De waarschijnlijkheidsdiagnose werd thans gesteld op een atypisch verloopende encephalitis lethargica (zoogenaamde perifere vorm) waardoor het hikken, de slaapaanvallen en de uitvalverschijnselen der perifere neuronen binnen één klinisch beeld konden worden gebracht. De mogelijkheid dat bij de eerste twee symptomen een functioneele component in het spel was bleef echter steeds aanwezig.

Patiënte verliet 15 Dec. 1927 volkomen hersteld de kliniek. Objectief waren geen neurologische uitvalverschijnselen meer aantoonbaar, behalve het dubbelzijdig ontbreken van knie en achillespeesreflexen. Patiënte ontwikkelde na haar ontslag een reeks functioneele bezwaren en werd in ernstige mate „artzbedürftig”. De ongunstige verhoudingen in het huiselijk milieu werkten het ontstaan van functioneele bezwaren zeer in de hand.

In het begin van 1929 kreeg patiënt een pyelocystitis met hooge temperatuur. Tijdens de behandeling hiervan ontwikkelde zich een typisch hysterische verlamming van de linker arm.

Van 28 Februari 1929 tot 23 Maart 1929 werd patiënte wederom in de kliniek verpleegd. Zij vertoonde nu „slaapaanvallen”, die zonder twijfel van functioneelen aard waren. Somatisch bestonden behalve de verschijnselen der pyelocystitis en de areflexie aan de beenen geen afwijkingen.

In Jan. 1930 werd patiënte voor de 3° maal opgenomen. Zij was gedeprimeerd, had huilbuien, dreigde met suicide. Recidief der pyelocystitis. Eenige dagen voor de opname plotseling verlamming van beide beenen. Deze verlamming was typisch hysterisch en werd als zoodanig behandeld. 1 Maart 1930 verliet patiënte hersteld de kliniek. De momenteele toestand is niet bekend aangezien patiënte zich onder andere behandeling gesteld heeft.

Geval VII. *Kindje M. S., 12 jaar.*

St. Jacobusstichting. Diagnose: abortiv geval van encephalitis lethargica? Geïnfecteerd werd: konijn „Sa”. Het konijn ver-

toonde een passagère verlamming van de linker voorpoot en was gedurende 3 weken slaperig. De verschijnselen gingen terug. Na vele maanden werd het konijn gedood. Het cerebrum was histopathologisch normaal.

Anamnese: Het patiëntje werd loopend behandeld gedurende de maanden November—December 1929. Het klaagde sinds eenige weken over hevige hoofdpijn. Subjectief klachten over dubbelzien. Patiënte heeft eenige dagen langdurige hikbuien gehad. Zij verslikt zich herhaaldelijk. Vloeibaar voedsel komt door den neus naar buiten.

Somat. onderzoek: Geen objectief aantoonbare oogspierstoornissen. Lichte nystagmus was bij het kijken naar rechts. Er bestaat een duidelijke verlamming van het weeke gehemelte. De linker kant is minder paretisch dan de rechter. Verder geen neurologische symptomen. Patiënte wordt behandeld met rust en salicylas natrius. Na $\pm$ 3 weken vertoont patiënte geen hikaanvallen meer, de hoofdpijn is verdwenen, de nystagmus en de subjectieve dubbelbeelden eveneens. De verlamming van het gehemelte is verbeterd maar niet geheel teruggedaan. Patiënte werd na eenige maanden zonder mijn voorkennis gevaccineerd zonder dat verschijnselen van de kant van het zenuwstelsel optraden. Patiënte vertoonde een lichte karakterverandering.

Geval VIII. *Joh. v. B—N.*, 37 jaar.

Psychiatrisch-Neurologische Kliniek te Utrecht. Diagnose: Parkinsonisme na encephalitis lethargica. Geïnfecteerd werd konijn U_1 . Het konijn succombeert spontaan. Histopathologisch: encephalitis.

Poliklinische aantekeningen der Psych. Neurol. Kliniek te Utrecht No. 1672b. Komt 14 Nov. 1929 op de polikliniek

Anamnese: $\pm$ 4—5 jaar geleden klachten over een zenuwachtig gevoel en huilbuien. Toenemend beven in alle ledematen. Slape-looze nachten. Verlangzaming der bewegingen. Den laatsten tijd onduidelijke, monotone spraak. De rug is krom geworden. In 1919 griep zonder slaapstoornissen of oogsymptomen. 6 jaar geleden na een bevalling en periode van groote slaperigheid. Tijdens de zwangerschap maandenlang bijna blind vooral aan het l. oog. Sedert 1—1½ jaar bij tussenpoozen dubbelzien.

Somat. onderzoek: Pupillen l = r niet rond; normale reactie's.

Maskerachtig gelaat met vettige glans. Duidelijke rigiditeit in armen en beenen l = r. Speekselvloed. Cyanose van handen en voeten. De handen staan in lichte flexie. Tremores. Alle bewegingen zijn verlangzaamd. De spraak is monotoon en slecht gearticuleerd. Gunstige reactie van de rigiditeit op hydrochl. scopolamini.

Geval IX. Pat. A. D., 32 jaar, landarbeider.

Psych.-Neurol. Kliniek te Utrecht. Diagnose: Parkinsonisme na encephalitis lethargica. Geïnfecteerd konijn: U_2 . Succombeert spontaan. Histopathologisch: encephalitis.

Anamnese: Opgenomen in de kliniek 7 Juli 1927. In November 1924 van een wagen gevallen, doordat het paard op hol sloeg. Daarna trillingen in het geheele lichaam vooral in de beenen. Geleidelijk toenemende stijfheid in alle ledematen. Verlangzaming van alle bewegingen. Den laatsten tijd minder kracht in R. arm en R. been. Vermeerderde speekselafscheiding. Tremores in de oogleden bij het sluiten der oogen. Aanvallen waarbij „de oogen omhoog getrokken worden”, aanvankelijk eens in de 2 of 3 maanden, tegenwoordig bijna dagelijks. Niets bekend omtrent griep, oogklachten of slaapstoornissen.

Somat. onderzoek: Maskergelaat met vettige glans. Extrapiramidale rigiditeit in alle spiergroepen vooral in R. arm en R. been. Spierkracht in R. arm en R. been verminderd. Tremores in alle 4 de extremiteiten $R > L$. Typische „schauanfälle”.

Glandula thyroidea licht vergroot. Suikergehalte van de liquor 0.67 %. Verder geen interne of neurologische afwijkingen. Verbetering van den toestand door behandeling met pulvis fol. stramonii. in steigende doses.

Geval X. Pat. D. v. d. Br., voerman, 42 jaar.

Psych.-Neurol. Kliniek te Utrecht. Diagnose: Parkinsonisme na encephalitis lethargica. Geïnfecteerd konijn: U_3 . Succombeert spontaan. Histopathologisch: encephalitis.

Anamnese: 12 jaar geleden lichte griep met zware hoofdpijnen 4 jaar geleden gedurende 14 dagen dubbelbeelden en abnormale slaperigheid. Moest gewekt worden voor voedselopname. In aan sluiting hieraan verlangzaming van de spraak en stijfheid in de ledematen. Hij begon te beven in de handen. Vermeerde speekselafscheiding. Een half jaar geleden kon patiënt zijn oogen niet openhouden, tenzij hij de wenkbrauwen hoog optrok. Den laatsten tijd dwangmatig huilen zonder aanleiding en innerlijk gevoel van verdriet. Een tijd lang onwillekeurige bewegingen in de kauwspieren.

Somat. onderzoek: Maskerachtig gelaat. Mimische armoede. Stijve lichaamshouding. Verlangzaming van alle bewegingen. De huid is droog. De tong is atrophisch, vooral links, kan niet ver worden uit gestoken en vertoont fibrillaire contractie's en tremores. In de bovenste extremiteiten extrapyramidale rigiditeit met langzame tremores vooral links. De biceps, radius en ulna reflex zijn rechts hooger dan links. De tricepsreflex is beiderzijds laag. De knijpkracht

in de handen beiderzijds gering; het buigen van de onderarm geschiedt beiderzijds met geringe kracht. Bij het spreiden van de vingers treden tremores op. In de onderste extremiteiten is de kracht minder dan normaal. K.P.R. 1 = r levendig. A.P.R. 1 < r. R.-wisselende Babinskireflex. De gang is gestoord. Pat. maakt in voorovergebogen houding groote stappen. Geen sensibiliteitsstoornissen. Verbetering van de rigiditeit met genoscopamine.

Geval XI. *W. v. Vl., 30 jaar.*

Psychiatrisch-Neurologische Kliniek te Utrecht. Diagnose: Geen duidelijke afwijkingen. Vermoedelijke rest-toestand na encephalitis lethargica. Geen duidelijk Parkinsonisme. Geïnfecteerd konijn: U_4 . Succombeert spontaan. Histopathologisch: encephalitis.

Anamnese: Opname in de kliniek 26 Juni 1928. In den zomer van 1926 griepaanval. Klachten over een vreemd gevoel in het hoofd, en duizeligheid. Pat. had koorts en nam bedrust op advies van zijn huisdokter. Na zes dagen ging hij in een wasscherij weer aan het werk. Het viel op dat hij sufferig was en slaperig. Hij viel herhaaldelijk midden in zijn werk in slaap en kon dan slechts met groote moeite gewekt worden. Zijn geheugen was minder goed en hij maakte fouten bij het bedienen van de klanten. Geen dubbelbeelden.

Somat. onderzoek: Maakt een eenigszins apathische indruk. Het gelaat is wat strak en vettig. Hij transpireert sterk. Bij het lopen zwaait de rechter arm niet mee. Er bestaat een lichte convergentiezwakte en een dubieuze ptosis l. en r. Geen tonusverhooging, geen typische tremores. Geen afwijkingen van reflexen of sensibiliteit. In de R. arm bestaat een dubieuze adysdiadochokinesis en een fijne tremor bij het spreiden der vingers. Verder geen enkele afwijking.

Geval XII. *Patiënt P., chauffeur.*

Psych.-Neurol. Kliniek te Utrecht. Diagnose: Parkinsonisme na encephalitis lethargica. Geïnfecteerd werd konijn: U_5 . Succombeert spontaan. Histopathologisch: encephalitis.

Uit poliklinische aantekeningen der Psych. Neurol. Kliniek te Utrecht (No. 17079) blijkt dat patiënt sinds geruimen tijd wegens Parkinsonisme na encephalitis lethargica wordt behandeld.

Geval XIII. *Pat. J. v. B., landbouwer 18 jaar.*

Psychiatrisch-Neurologische Kliniek te Utrecht. Diagnose: Parkinsonisme na encephalitis lethargica. Geïnfecteerd konijn

U₆. Het konijn vertoont na eenigen tijd een dubieuze parese van de l. achterpoot, die weer teruggaat en blijft verder gezond. Na $\pm$ een jaar ontsnapt het konijn en kan niet worden onderzocht.

Anamnese: Pat. werd 16 April 1928 in de kliniek opgenomen. Hij was in de zomer van 1927. opvallend traag geworden. Hij had wel 2 uur noodig om zich aan te kleden, kon zijn werk niet meer doen. Als hij een werktuig in zijn handen nam, bleef hij er stil mee staan zonder het werk te beginnen. Hij at zelf niet meer, moest gevoerd worden. Een enkele maal was hij 's nachts incontinent voor urine. Zijn handen zijn den laatsten tijd erg blauw geworden. Hij klaagt ook over stijfheid in de ledematen. Hij is vroeger nooit ziek geweest. Niets bekend van slaapstoornissen of dubbelzien. Als kind stuipen.

Somatisch onderzoek: Maskerachtige gelaatsuitdrukking. Verhoogde tonus in alle 4 de extremiteiten 1 = r. Geen tremores. Neiging om in dezelfde houding te blijven staan. Geen verdere neurologische afwijkingen.

Psychisch onderzoek: diagnose: debilitas mentis.

G e v a l XIV. *Patiënte J. W. N., Onderwijzeres, 30 jaar.*

Neurologische Kliniek Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam.
Diagnose: encephalomyelitis post vaccinationem. Geïnfecteerd konijn: „Brouwer”. Succombeert spontaan. Histopathologisch: encephalitis.

Anamnese: Patiënte werd 18 September 1929 voor de derde maal gevaccineerd. Zij vertoonde hierop geen reactie's.

28 September werd patiënte ziek met hoofdpijn en koorts. Ze voelde zich slaperig, doch kon niet inslapen.

3 October bemerkte patiënte dat zij scheel zag en dat zij haar armen niet kon gebruiken. Twee broers der patiënte overleden aan t.b.c. Patiënte werd 4 October 1929 in de kliniek opgenomen.

Bij het somatisch onderzoek vertoonde patiënte de volgende symptomen: ARGYLL ROBERTSON aan beide oogen, beiderzijds lichte stuwingspapillen. Bij zien naar links en rechts is een blikverlamming aan beide oogen aantoonbaar. Er is nystagmus bij het zien naar boven. Links is een facialis parese. De beide armen zijn bijna totaal paretisch. De armreflexen zijn laag. De buikreflexen zijn opgeheven. De beide beenen zijn bijna totaal paretisch. Knie- en Achillespeesreflexen zijn opgeheven. De linker voetzoolreflex geschiedt volgens BABINSKI. In het liquor cerebrospinalis worden een verhoogd eiwitgehalte en 130 lymphocyten per m.M.³ gevonden. Het bloedbeeld vertoont licht toxische veranderingen.

5 October blijkt patiënte nekstijfheid en het symptoom van

KERNIG te vertoonen. Er treedt een dubbelzijdige ptosis op. De cornea-reflexen zijn verlaagd. 17 October: Bij electrisch onderzoek der paretische spieren wordt een verminderde prikkelbaarheid gevonden, geen ontaardings-reactie. Gedurende het verdere verloop der ziekte keerde de kracht in de rechter arm gedeeltelijk terug. De M.M. deltoideus en triceps zijn nog paretisch. In den linker arm is de kracht in onderarm en hand teruggekeerd. De spieren van den linker schoudergordel zijn nog paretisch. In de paretische spieren is geen ontaardings-reactie. De buikspieren zijn licht paretisch. Aan de onderste extremiteiten zijn de spieren van beide bovenbenen paralytisch. In het linker onderbeen is de kracht normaal. In het rechter onderbeen zijn de spieren paretisch. Bij electrisch onderzoek is in de rechter m. peroneus en m. extensor hallucis longus met galvanische stroom een trage contractie op te wekken.

Geval XV. *Patiënt H. N.*

Ziekenhuis Maria-Stichting te Haarlem. Diagnose: encephalitis post vaccinationem. Geïnfecteerde konijnen: „Nel 1” en „Nel 2”. Beide konijnen succombeeren spontaan. Konijn „Nel 1” histopathologisch: encephalitis. Konijn „Nel 2” afwijkend beeld (zie hoofdstuk IV).

Dr. MULLER deelt omtrent dit geval het volgende mede:

Patiënt, een man van 27 jaar, is als kind gevaccineerd, waarvan nog twee litteekens duidelijk zichtbaar zijn. Op 21 September 1929 is hij gevaccineerd door arts Twaalfhoven te Haarlem met een koepokstof, waarvan de bijzonderheden onder volgen. Alleen kan reeds hier gezegd worden, dat van de 15 met deze zending gevacci-neerden er 5 (waaronder ook het geval van encephalitis) min of meer ziek zijn geworden.

Op 28 September 1929 werd patiënt 's avonds plotseling onwel met hevige hoofdpijn, waarna hij binnen 10 minuten geheel bewusteloos was. De waarnemer van den toen afwezigen huisarts vond toen alleen een rechts iets grootere pupil. Den volgenden dag werd hij overgebracht naar de Maria-Stichting te Haarlem, waar ondergeteekende hem aanstonds zag en het volgende kon vaststellen:

29. 9. Patiënt is bewusteloos, reageert soms iets op aanroepen, ligt steeds op de rechter zijde. Geen paresen, voor zoover na te gaan geen gevoelsstooringen. Peesreflexen hoog, rechter Achillespeesreflex afwezig, rechter buikreflexen misschien iets minder, rechter pupil iets wijder dan links, pupilreflexen normaal, bij oogspiegelen is de linker papilla n.opt. iets rooder dan rechts. Geen oogspierparalysen, geen BABINSKI, de rechter voetzoolreflex is echter anders dan links. In den nek een weinig stijfheid, de beenen vertoonen een lichte KERNIG. Pols 56, temp. 37.8, een enkele maal braken, de blaas is leeg.

De onmiddellijk uitgevoerde lumbaalpunctie gaf: aanzienlijk ver-

hoogden druk, veel vocht dat diffuus rood is gekleurd door bloed (dus niet bij de punctie ontstane bloeding), en waarin noch microscopisch noch cultureel microorganismen zijn aan te toonen.

30. 9. Patiënt is iets helderder, was eenigen tijd 's nachts onrustig. Verder als gisteren behalve het volgende: rechter Achillespeesreflex is aanwezig, beiderzijds BABINSKI, r. buikrefl. minder.

1. 10. Patiënt is veel helderder, uit volkomen paraphasisch gesproken, verstaat echter wel wat. Overigens als boven.

Lumbaalpunctie: sterk verhoogde druk, veel vocht, dat weer steriel blijkt en duidelijk bloederig is gekleurd, hoewel veel minder dan gisteren. 's Avonds is patiënt vrij helder, er kan wat met hem gesproken worden, hij uit veel minder paraphasieën en is te fixeeren. Er blijkt nu een hemianopsie rechts te bestaan.

2. 10. Patiënt is vrij helder en rustig. Pols wisselt tusschen 56 en 60, temp. om de 38. Een enkele maal braken. Gezichtsveld wat minder beperkt, geen BABINSKI meer. Gevoel en bewegingen normaal. Enkele paraphasieën. Nekstijfheid en KERNIG nog duidelijk aanwezig.

Gegevens omtrent de koepokstof: de zending was gedateerd 19. 9. 29, het nummer was 14246.

Verder verloop: Nu en dan nog eens een enkele kleine verheffing der temperatuur. Hoofdpijn blijft lang bestaan, later in aanvallen; vooral bij inspanning, drukte. De sensorische aphasie verbetert snel, pat. blijft aanvankelijk amnestisch aphasisch, later alleen lichte storing in vinden van woorden. Hemianopsie gaat terug, rest is een quadrant-hemianopsie rechts boven. Fundus oculi normaal. Verder geen paresen of blijvende storingen in gevoel of reflexen. Zeer sterke storing der Merkfähigkeit; binnen 5 minuten alles vergeten. Restsymptomen: sterke storing der Merkfähigkeit, aanvankelijk daardoor onmogelijk om den weg ergens te vinden, later iets beter. Intellect ongestoord. Affectiviteit verhoogd met affectieve incontinentie, later minder. Stemming eerst gedeprimeerd, later beter. Initiatief, interesse, activiteit normaal. Restsymptomen April 1930: quadrant-hemianopsie rechts boven. Sterke storing der inprenting.

Licht recidief (koorts tot 38, hoofdpijn) bij begin der behandeling met reconvalescentenserum.

Geval XVI. *Patiënt A. K., 23 jaar.*

Bacteriologisch Laboratorium der Leidsche Universiteit. Diagnose: Herpes febrilis. Geïnfecteerd konijn: „Herpes”. Succombeert spontaan. Histopathologisch: encephalitis.

Anamnese, behalve parotitis epidemica (met testikel-zwelling) en varicellen absoluut negatief. Dikwijls herpesruptie, steeds aan neus of lippen, soms aan beiden. Voelt zich steeds van te voren onlekker, huiverig, meestal lichte temperatuursverheffing, blijft er echter nooit voor thuis. Kan zich nog herinneren dat de uitslag eenmaal zeer

uitgebreid optrad, dat was het geval gedurende de griep-epidemie van 1918.

Geval XVII. Patiënte Mej. W. C., 24 jaar.

Bacteriologisch Laboratorium der Leidsche Universiteit. Diagnose: Herpes febrilis. Geïnfecteerd konijn: „Herpes II”. Succombeert spontaan. Histopathologisch: encephalitis.

Heeft herhaaldelijk klachten over herpes-eruptie, nu eens aan de lippen, dan weer aan de neus. Eenmaal een vrij uitgebreide eruptie op de linker mamma, echter niet in 't verloop eener intercostaal-zenuw. Bijna steeds krijgt zij de uitslag tegen het begin der menstruatie (echter lang niet bij elke menstruatie). Als kind werd zij gevaccineerd (5 pokpuisten). Gedurende de alastrim-epidemie revaccinatie (een kleine pokpuist, die snel weer genas). Klinische verschijnselen der vaccinatie absoluut afwezig. Bij het uitbreken der herpes had ze vroeger af en toe lichte temperatuursverhoging, den laatsten tijd niet meer, wel voelt ze zich af en toe onlekker en wat huiverig, doch nooit langer dan een paar dagen. Als kind mazelen en vermoedelijk rubeola of scarlatina. Verder anamnesticch geen ziekten.

Geval III. Pat. H. St. kantoorbediende 27 jaar.

Psychiatrisch-Neurologische Kliniek te Utrecht. Diagnose: Parkinsonisme na encephalitis lethargica. Geïnfecteerd konijn: „U₈”. Succombeert spontaan. Histopathologisch: encephalitis.

Anamnese: In 1918 griep. Van 1920—22 klachten over l. arm. Stijf loopen. Later dwangmatig naar boven en beneden kijken. Sinds 1923 zonder werk. Opname in de kliniek 13. II. 1930.

Somatisch onderzoek: Maskergelaat vnml. links. Wijde lidspleten. Starende oogen. Convergentie parese. Bij het spreken blijft l. mondhoek achter, niet bij willekeurige bewegingen en lachen. Tremoren in l. mondhoek en tong. Linkerhand wat cyanotisch. Tremor in l. arm. Tonus l. verhoogd: Tandradphaenomeen $\dagger$. Pees en periost-reflexen aan l. arm $>$ r. Cremaster reflex l = r negatief. Onderste extremiteiten: l. verhoogde tonus. K.P.E. l = r $\dagger\dagger\dagger$. A.P.R. l = r $\dagger\dagger\dagger$. Bij het loopen wordt het l. been stijf gehouden:

De bovenstaande 18 gevallen vormden het klinisch materiaal van mijn onderzoek, in zooverre ik hierbij op positieve resultaten rekende. Zooals wij zagen, was in 3 gevallen het resultaat praktisch negatief. Een konijn (geval: 6) reageerde klinisch volstrekt niet, de beide anderen (gevallen: 7 en 13) bleven, ondanks

passagère klinische symptomen, eveneens in leven. Van deze 3 proefdieren waren er 2 histopathologisch zonder afwijkingen terwijl 1 konijn niet kon worden onderzocht. In geval No. VI (Mej. K. B.) werd de diagnose bemoeilijkt door de sterke functioneele superpositie. De zekere organische verschijnselen kunnen à posteriori toch misschien nog door de eerst gestelde diagnose „polyneuritis” worden verklaard. Bovendien werd van dit geval materiaal afgenomen op een tijdstip, dat van eenig actief ontstekingsproces in het zenuwstelsel zeker geen sprake was en de patiënte behalve een pyelocystitis slechts hysterische symptomen vertoonde. In geval No. VII was de diagnose evenmin volkomen zeker. De overeenkomst van het klinisch beeld met eenige door STERN als encephalitis opgevatte gevallen, deed mij deze waarschijnlijkheidsdiagnose stellen.

In geval No. XIII ontbreekt iedere aanwijzing van een acuut stadium, is het klinisch beeld van het Parkinsonisme eenigszins onvolledig, (geen tremoren) en lijdt de patiënt aan debilitas mentis. Er mag dan ook eenigen twijfel geopperd worden of we hier met een typisch geval van encephalitis lethargica te maken hebben.

Het is à posteriori natuurlijk jammer dat deze gevallen, waarbij redelijke twijfel aan de juistheid van de diagnose mogelijk is, in de proefreeks werden opgenomen, omdat zij, gezien het niet omvangrijke klinische materiaal, bij de berekening van het percentage positieve uitkomsten, een ongunstigen invloed uitoefenen, die misschien niet geheel gerechtvaardigd is. Het is in ieder geval zeer opmerkelijk dat juist in deze drie gevallen het experiment negatief uitviel.

De methode werd vervolgens aangewend ter contrôle bij een drietal gevallen, waarbij de diagnose klinisch werd gesteld op encephalitis haemorrhagica. Hierbij viel het experiment zooals te verwachten was, negatief uit. Ten slotte onderzocht ik een contrôle serie waarin alleen patienten en normale proefpersonen werden opgenomen bij wie noch anamnestic, noch klinisch eenig aanknoopingspunt was voor een besmetting met het virus der encephalitis lethargica, encephalitis post vaccinationem of herpes febrilis.

Gevallen met klin. diagnose: encephalitis haemorrhagica.

G e v a l I. *Koos Ker. 12 jaar. Poeldijk.* Geïnfecteerd konijn:
K₂. Klinisch en histopathologisch negatief.

Anamnese: Het patiëntje werd plotseling, terwijl het volkomen gezond was uitgegaan, op straat bewusteloos met trekkingen in de l. lichaamshelft en door Dr. v. TILBURG naar mij verwezen. Opname in R.K. Ziekenhuis op: 5.4 '30. Anamnese: volkomen negatief. Speciaal niets bekend omtrent een schedeltrauma van eenige betekenis.

Somat. onderzoek: Pat. is volkomen bewusteloos. De pols is langzaam (40) en onregelmatig. De lichaamstemperatuur is verhoogd 38.5. De r. mondhoek hangt omlaag, r. arm en r. been zijn paralytisch. De pees en periostreflexen zijn r. hoger dan l. De reflex van BABINSKI is r. duidelijk positief. De buikreflexen zijn r. < l. De fundus oculi is normaal. Bij lumbaalpunctie blijkt de druk matig verhoogd (28 cc.); het eiwit en celgehalte van den liquor zijn normaal. De lues reactie's negatief. Het vocht is bacteriologisch steriel.

6.4. '30. Pat. is nog bewusteloos maar reageert op pijnprikkels. Zelfde toestand als gisteren. Schedelfoto: normaal beeld.

7.4. '30. Het sensorium keert terug. Het r. been begint te bewegen. Pat. 's aandacht is te trekken. Hij begrijpt iets. Hij is volkomen motorisch aphasisch. De r. facialis en arm zijn nog totaal paralytisch. 5 cc. 40 % urotropine intraveneus.

9.4. '30. Pat. begint te spreken maar volkomen paraphatisch. Kan zijn naam niet zeggen. Het rechterbeen heeft zich geheel hersteld. Er bestaat een duidelijke monoplegia facio-brachialis met motorische aphasia. Deze toestand verbeterde geleidelijk zoodat op 21.4. '30 slechts de volgende restsymptomen aanwezig waren: 1° duidelijke centrale VII verlamming rechts 2° parese v. d. R. arm. Hierin ataxie en gestoorde achterstreng sensibiliteit. Lichte astereognosie 3° verhoogde pees en periostreflexen met positive BABINSKI aan de geheele r. lichaamshelft. 4° paraphasien waaruit duidelijk een motorische aphasia in regressie is te herkennen. De herhaaldelijk gecontroleerde fundus bleef intact. Pat. werd uit het ziekenhuis ontslagen en verder om de 2 à 3 maanden onderzocht. Behalve een centrale VII parese en een lichte parese v. d. R. hand vertoont pat. momenteel geen afwijkingen meer.

De diagnose encephalitis haemorrhagica kan hier, afgaande op het klinisch beeld ongetwijfeld worden verantwoord. Het peracuut ontstaan van grove haardsymptomen met hoge koorts en zware stoornis van het sensorium, zonder dat een aanknoopingspunt bestaat voor een vaatafwijking of een ruimte beengend proces binnen de schedelholte wijst in de richting dezer vrij zeldzame aandoening. Ik wijs hierbij terloops op de klinische over-

eenkomst met een andere vorm van leukencephalitis nml. de encephalitis post vaccinationem, een overeenkomst, zoo groot dat ik nauwkeurig informeerde naar een eventuele vaccinatie gedurende de afgelopen weken, die echter met zekerheid kon worden uitgesloten. Een spontane, niet traumatische arachnoidale bloeding kwam diagnostisch m.i. ook in aanmerking. De langdurige en initiaal aanzienlijke temperatuursverhoging die aan het ziektebeeld een uitgesproken infectieuze tint gaf benevens de toestand van het lumbaalvocht pleitten hier tegen.

Geval II: *Mevr. S. 45 jaar.* Klin. diagnose: encephalitis haemorrhagica. Konijn „Schouten”. Klinisch en histopathologisch negatief.

Anamnese: Ik zag patiënte in consult met Dr. ITTMAN op 2.v. 30. Deze deelde mede patiënte ongeveer 3 maanden geleden een duizeling had gehad met een korte bewusteloosheid waarna gedurende enkele dagen een linkszijdige hemiparese had bestaan. Patiënte had temperatuursverhoging gehad waarvoor geen interne oorzaak was te vinden. Eenige dagen geleden werd patiënte na een hevige duizeling plotseling bewusteloos. De temperatuur steeg tot boven de 39°. Er bleek een linkszijdige hemiplegie te bestaan. Door een specialist-internist waren interne afwijkingen, speciaal een aandoening van de nieren of van het vaatstelsel uitgesloten. Somat. onderzoek op 2.v. '30. Patiënte is bewusteloos; reageert wel op pijnprikkels. Er bestaat een geringe nekstijfheid. Kernig negatief. De linker lichaams-helft is verlamd. De pees en periostreflexen zijn links duidelijk hooger dan rechts. BABINSKI en OPPENHEIM links positief. De pupillen zijn matig wijd en reageeren traag op licht. In fundo multiple bloedingen (bevestigd door de oogarts Dr. KUIJNDERS). De temperatuur is 39. De pols 60. De bloeddruk normaal. 3.v. '30. De toestand van het sensorium verbetert. De hemiplegie is iets minder uitgesproken. Er bestaat vermoedelijk een linkszijdige hemianopsie. Reactie van WASSERMAN negatief. Ureumgehalte normaal. Intraveneuse injectie van 5cc. 40 % urotropine. Verder verloop: geleidelijk teruggaan van alle haardsymptomen. Resorptie van de bloedingen in fundo. Bij een controleonderzoek in Sept. 1930 bestaat behalve een verminderde visus op het R. oog (nog niet geheel geresorbeerde bloeding in de macula streek) geen enkele afwijking meer.

Geval III: *Catharina L. 11 jaar.* Klin. diagnose: encephalitis haemorrhagica. Geïnfecteerd konijn: „Luc.” Klinisch en histopathologisch negatief.

Anamnese: Patiënte werd 8.III.'30 in de St. Jacobusstichting opgenomen. Zij was daags te voren plotseling ernstig ziek geworden.

Kwam van school met zware hoofdpijn, had hoge koorts en hield het hoofd achterover.

Somat. onderzoek: Pat. is somnolent, reageert op toespraak, klaagt over hoofdpijn en braakt herhaaldelijk. Temp.: 39°, pols: 90. Er bestaat een duidelijke nekstijfheid met opisthotonus, het symptoom van KERNIG is positief. Er bestaat een linkszijdige hemiparese met matig verhoogde reflexen en positieve BABINSKI reflex. Bij de lumbaalpunctie blijkt, de druk verhoogd. Het liquor is sanguinolent (diffuus, niet door bloeding bij de punctie ontstaan). Luesreacties: negatief. Liquor bacteriologisch steriel.

10.III.'31. Patiënte heeft een duidelijke herpes labialis. Algemeene toestand beter. De temp. daalt. Pat. braakt minder. Minder bloed bij het liquor. Endotheelcellen in het liquor en waarschijnlijk vermeerdering van leucocyten (door de bloedbijmenging moeilijk te schatten).

22.III.'31. Patiënte vertoont een plotselinge ademstilstand en succombeert.

Obductie: (Dr. WIJERS).

Aan de inwendige organen geen afwijkingen. Het cerebrum vertoont uitwendig geen bijzonderheden behalve iets afgeplatte gyri. Het wordt in toto gehard.

Histopathologisch onderzoek: (Prof. Dr. S. T. Bok).

Op verscheidene plaatsen worden in het C.Z.S. gebiedjes met macroscopisch zichtbare afwijkingen gevonden: kleine bloedingen en kleine ontmergingsveldjes, zelfs enkele kleine holten. Een uitgebreidere ziektehaard laag in de regio hypothalamica, waar een holte was ontstaan gevuld met geel vocht, naast een veld met bloedingen en ontmerging. Microscopisch werd hier een bijzonder krachtige woekering van macro- en vooral microglia-cellen gevonden met hier en daar een lichte perivasculaire infiltratie met lymphocyten en plasmacellen. Het geheele microscopische beeld en de verspreiding vertoont eenige gelijkenis met de encephalo-myelitis disseminata acuta van PETTE en WOHLWILL.

De gegevens omtrent de contrôlegevallen waarbij het experiment eveneens zoowel klinisch als histopathologisch volkomen negatief uitviel heb ik samengevat in onderstaande tabel. Het cerebrospinaal vocht werd volgens PLAUT gecontroleerd voordat de konijnen werden gedood. In geen enkel geval bestond pleocytose. 5 maal kon het wegens bloedbijmenging niet nauwkeurig worden onderzocht.

TABEL I

PROEFPERSOON	DIAGNOSE	MERK KONIJN	OPMERKINGEN
1. A. B.	geen afwijkingen	contr. a.	
2. J. W.	" "	" b.	
3. J. K.	" "	" c.	
4. A. L.	" "	" d.	
5. E. H.	zware neusverkoud- heid	Hoe.	
6. R. D.	psychopathie	Derk.	meerdere maanden op een zaal verpleegd met klin. geval N°. III.
7. J. H.	psychopathie-hysterie	Koba.	"
8. Th. L.	cerebrale kinderver- verlamming	Lucas.	
9. J. K.	psychopathie	Keu.	
10. J. R.	abducensverlamming	Rey	
11. v. d. G. N.	multipli sclerose	Gon.	klinisch beeld duidelijk uitgesproken. Langdurig verpleegd in St. Jacobus- stichting.
12. D.	" "	Doel	"
13. L.	" "	Laam.	"
14. A. B.	ischias.	Burg.	
15. J. M.	psychopathie met nephritis chronica en multiple herzenbloed- dingen	Mortel.	Op een zaal verpleegd met klin. geval N°. III. Diagnose door obductie bevestigd.
16. J. Zw.	Meningitis serosa	Zwin.	koorts; stuwingspapillen. hemiplegie; herstel.
17. Br.	Melancholie	Brou.	konijn vertoonde bij ob- ductie een klein abces in l. nier.
18. J. K.	geen afwijkingen	Kok.	
19. Kr.	psychopathie	K'.	
20. S.	"	N.N.	

HOOFDSTUK IV

DE KLINISCHE SYMPTOMEN EN DE HISTOPATHOLOGISCHE AFWIJKINGEN DER PROEFDIEREN

Het materiaal werd den proefpersonen, encephalitispatiënten en controle-gevallen, afgenomen met 4 entwatjes. Twee entwatjes werden door het linker en rechter neusgat tot achter in de nasopharynx gebracht, met twee watjes werd door den openenden mond materiaal van beide tonsillen en de achterste pharynxwand genomen. Ieder watje werd afzonderlijk, onder de gewone steriele voorzorgen, in een reageerbuis geënt, die 8cc. 2 % druivensuiker — glucose — bouillon + 2cc. geïnactiveerd serum van het proefdier bevatte (konijn, hond, paard). Voor zoover het patiënten of controlegevallen uit mijn eigen kliniek betreft, geschiedde deze enting onmiddellijk. Het materiaal afkomstig van patiënten uit Bloemendaal, Haarlem, Utrecht en Amsterdam werd minimaal 6, maximaal 24 uur bewaard. Na enting met het materiaal werden de 4 reageerbuizen met den beschreven voedingsbodem 24—36 uur in een broedstoof op 37° gebracht, waarna ze bij elkaar door de Chamberland-kaars Nr. 3 met gehard filter werden gefiltreerd. Eenige cultures werden vóór, allen na de filtratie op Löfflerplaten uitgestreken, terwijl verschillende gevallen ook met behulp van andere voedingsbodems en allen door centrifugeeren op hun steriliteit werden onderzocht. Onmiddellijk na het filtreren werd 2—5cc. van het filtraat intraveneus bij het proefdier ingespoten. Bleek naderhand het filtraat niet volkomen steriel, dan werd het ingespoten dier uit de proefreeks verwijderd, het filtraat werd opnieuw gefiltreerd en een nieuw proefdier bewerkt. Dit was slechts tweemaal nodig. De ingespoten proefdieren werden dagelijks gecontroleerd en de verschijnselen werden in protocollen vastgelegd. Wanneer een proefdier succombeerde werd de sectie meestal onmiddellijk, in ieder geval binnen een uur verricht. Alle organen werden ge-

inspecteerd en zoo noodig microscopisch onderzocht. Alle cerebra werden microscopisch en gedeeltelijk op serie-sneden onderzocht. De coupe's werden gekleurd volgens NISSL en met haematoxyline-eosine. Voor het vervaardigen van Hortega-paeparaaten ontbrak mij de tijd en voldoende assistentie. De kleuring volgens UNNA PAPPENHEIM is in enkele gevallen beproefd, maar met onvoldoende resultaat.

I *Klinische verschijnselen bij de proefdieren.*

De klinische verschijnselen, die de proefdieren vertoonden, komen in het algemeen overeen met hetgeen in de literatuur over geslaagde experimenten wordt bericht.

a) *Konijn:*

De reactie op de inspuiting is in het algemeen gering. Soms is het konijn wat sufferig en eet wat minder. De temperatuur is soms verhoogd, maar reageert in het algemeen weinig. Na 4 tot 7 dagen openbaren zich pathologische verschijnselen van den kant van het bewegingsapparaat. Wanneer men het konijn bij de achterpooten optilt, reageert het minder en is het spoediger vermoeid dan een normaal konijn. Doet men dit eenige malen achter elkaar, dan blijft het beest uitgeput liggen met zeer frequente ademhaling, terwijl een normaal konijn snel een goed heenkomen zoekt. Na een of twee weken begint het dier duidelijk te vermageren, hetgeen men het best kan constateeren door met de volle hand de wervelkolom te omspannen. Hierbij constateert men vaak ook een atonie van de rugspieren. Hierna openbaren zich duidelijke verlammingen voornamelijk in de achterpooten maar ook nu en dan in de voorpooten. Onderzoekt men nu het zooeven beschreven achterpooten-phenomeen, dan ontbreekt iedere reactie. Het dier eet meestal slecht, is lichtschuw, kruipt ook wanneer men het met voedsel lokt achter in zijn hok. Bij het eten krijgt het kauwkrampen, wanneer het rustig ligt hoort men het herhaaldelijk met de tanden knerssen. Klinisch belangrijk is de neiging tot soms vergaande remissie's. Niet alleen het achterpooten phenomeen, het gebrek aan eetlust en de sufferigheid kunnen tijdelijk verdwijnen ook uitgesproken verlammingen kunnen tijdelijk geheel of gedeeltelijk teruggaan. Het terminale

stadium, optredend 4 tot 8 weken na de injectie, wordt meestal ingeluid door absolute voedselweigering, de verlamming generaliseert zich over de geheele musculatuur, het beest wordt volkomen lethargisch, in vele gevallen openbaren zich epileptische krampen, die dubbelzijdig zijn en met een typische, in alle gevallen volkomen identieke opisthotonus gepaard gaan. Na de aanvallen bestaat areflexie. Na enkele aanvallen succombeert het dier tijdens of kort na een insult. In de gevallen, waarbij geen trekkingen worden waargenomen, gaat de lethargische toestand geleidelijk in den dood over. Slechts één konijn maakte op het hierboven beschreven klinisch beeld een uitzondering. Vooreerst duurde de ziekte bij het konijn abnormaal lang (4 maanden). Vervolgens vertoonde het dier alle klinische symptomen, die wezen op een uitschakeling van het linker labrynth. Aan de hand van de dissertatie van RADEMAKER werd dit beeld nauwkeurig bestudeerd en cinematographisch vastgelegd. Bij de sectie van het ten slotte na intensieve vermagering en epileptische insulten spontaan gesuccombeerde proefdier werden slechts lichte encephalitische veranderingen waargenomen en geen grove centrale haard. Vermoedelijk is een labrynthaire aandoening oorzaak der verschijnselen geweest. Het binnenoer is momenteel nog in onderzoek.

Ik vermeld in onderstaand tabelletje de diagnose van de(n) patiënt(e). die het materiaal leverde, den duur van het ziekteverloop en eenige markante symptomen.

Zie Tabel II, Serie I en II pag. 54 en 55.

In het algemeen zien wij weinig of geen verschil in het ziektebeeld wat zijn duur betreft t.o.v. de herkomst van het materiaal. De liquor, waarmee op konijn Ob liq. werd geëxperimenteerd, werd gekweekt met de neuskeelflora van een gezonden proefpersoon (Dr. K.). Dit schijnt de virulentie hooger opgevoerd te hebben dan de neuskeelflora van de patiënte zelf (konijn 9). Deze opmerking gaat uit van de veronderstelling dat de duur van de ziekte bij het konijn een indicator is voor de virulentie van het ingespoten virus, een veronderstelling, die ik wel niet absoluut bewijzen kan, maar die toch waarschijnlijk is. De cultures werden n.m.l. evenlang gekweekt (24 uur) en de konijnen waren ongeveer even groot, terwijl nauwkeurig dezelfde hoeveelheid filtraat werd ingespoten.

TABEL II
SERIE I

MERK KONIJN	KLINISCH GEVAL	DUUR ZIEKTE KONIJN	BIJZONDERHEDEN
1. E.	Nr. 1 (subacute enc. leth.)	4 weken	
2. S.	Nr. 2 „	4 weken	
3. Kraak.	Nr. 3 Parkinsonisme	14 weken	Intense vermagering; pleocytose: ††
4. Ob liq.	Nr. 4 „	4½ week	epil. krampen: † opisthotonus: ††
5. Ob kl.	„ „ „	7 weken	epil. krampen: † opisthotonus: † kauwkrampen.
6. Groot.	Nr. 5 „	2 weken	epil. krampen: ††
7. U8.	Nr. 18 „	2½ week	epil. krampen: ††
8. Bieg.	Nr. 6 enc. lethargica?? polyneuritis en hysterie?	—	geen symptomen.
9. Sa.	Nr. 7 abortivgeval van enc. lethargica	—	passagère verlamming l. voorpoot; slaperigheid.
10. U 1.	Nr. 8 Parkinsonisme	5 weken	lethargie: ††† pleocytose: ††
11. U 2.	Nr. 9 „	3 weken	epil. krampen: †† tandenknensen: †††
12. U 3.	Nr. 10 „	5½ week	epil. krampen: † lethargie: ††
13. U 4.	Nr. 11 dubieuze rest-symptomen van enc. lethargica	4 maanden	intensieve verma- gering uitval l. labyrinth.
14. U 5.	Nr. 12 Parkinsonisme	5½ week	epil. krampen: † opisthotonus: †
15. U 6.	Nr. 13 Parkinsonisme?	—	dubieuze parese l. achterpoot.
16. Brouwer	Nr. 14 Encephalomyelitis post vaccinationem	4 weken	epil. krampen: † opisthotonus: ††
17. Nel. 1.	Nr. 15 Encephalitis post vacc.	5 dagen	epil. krampen: †††
18. Nel. 2	Nr. 15 „	8 weken	epil. krampen: ††
19. Herpes.	Nr. 16 Herpes febrilis	4 weken	
20. Herpes II	Nr. 17 „ „	5½ week	tandenknensen: †††

SERIE II

MERK KONIJN	KLINISCH GEVAL	DUUR ZIEKTE KONIJN	BIJZONDERHEDEN
1. Ser. II S 1.	Nr. II subacute enc. leth.	23 dagen	lethargie: ††
2. Ser. II S 2.	" " "	20 dagen	" ††
3. Ser. II S 3.	" " "	—	geen symptomen.
4. Ser. II S 4.	" " "	28 dagen	epil. krampen: †
5. Ser. II S 5.	" " "	—	geen symptomen.
6. Ser. II S 1a	Tweede generatie S 1	15 dagen	lethargie: ††
7. Ser. II S 2a	" " S 2.	11 dagen	" : ††
8. Ser. II S 1b	Derde generatie S 1.	12 dagen	" : †††
9. Ser. II S 1c	Vierde generatie S 1.	10 dagen	" : †††
10. Ser. II S 1d	Vijfde generatie S 1.	8 dagen	" : †††
11. Ser. II Gr. 1	Nr. V Parkinsonisme	33 dagen	pleocytose: †††
12. Ser. II Gr. 2	" " "	24 dagen	geen symptomen.
13. Ser. II Gr. 3	" " "	—	epil. krampen: †
14. Ser. II Gr. 4	" " "	—	geen symptomen.
15. Ser. II Gr. 5	" " "	—	epil. krampen: †
16. Ser. II Gr. 1a	Tweedegeneratie Gr. 1.	15 dagen	lethargie: †
17. Ser. II Gr. 1b	Derde " "	10 dagen	" : †
18. Ser. II U 4a	Tweede " U 4.	20 dagen	
19. Ser. II U 4b	Derde " U 4.	15 dagen	

b) *Hond*:

Van de 5 met 5cc. filtraat (geval: 15) intraveneus ingespoten honden vertoonde er een een acuut ziektebeeld, bestaande in hevige psychische opwindung, atactische gang en epileptische krampen. Deze hond succombeerde den zoen dag na de injectie in epileptisch coma.

De 4 andere honden vertoonden een chronisch ziektebeeld. Ze vermagerden intensief, waren inactief, reageerden niet meer normaal op aanroepen. Zij liepen atactisch en stijf. De reflexen waren levendig. 3 honden werden na 9 maanden gedood.

1 hond succombeerde na 5 maanden spontaan.

c) *Paard*:

3 paarden werden intraveneus ingespoten met rocc. filtraat (gevallen: II. IV. en XV) maar bleven gezond.

Een paard (geval XV) vertoonde de ze week na de injectie eenige slaperigheid, die snel weer voorbijging.

De cerebra zijn niet onderzocht.

II *Histopathologisch onderzoek*

Ik zal thans een overzicht geven, van hetgeen bij het postmortaal onderzoek der proefdieren werd gevonden. Van de eerste proefreeks succombeerden 18 konijnen en 2 honden spontaan, terwijl 3 honden en 2 konijnen na $\pm$ 9 maanden werden gedood door chloroformnarcose. 1 konijn ontsnapte. De inwendige organen vertoonden geen afwijkingen. Het ruggemerg werd niet onderzocht. De herzenen werden microscopisch, gedeeltelijk op seriesneden onderzocht. De praeparaten werden gekleurd volgens Nissl en met haematoxyline-eosine, waarbij de gebruikelijke techniek werd gevolgd. Macroscopisch viel in de positieve gevallen de roodvioletten tint der cerebra op, waardoor dezen zich duidelijk van normale konijnenherzenen onderscheidden. Van de tweede proefreeks succombeerden van de eerste generatie in het geheel 6 konijnen spontaan. Hiervan werden er 4 op dezelfde manier als de proefdieren der eerste reeks onderzocht nadat de overenting op de tweede generatie met de gebruikelijke techniek¹⁾ was geschied. In de tweede generatie werden 3 konijnen en van de derde generatie 2 konijnen onderzocht. Van de vierde en vijfde generatie werd telkens 1 konijn onderzocht. De passagestam U-4 werd niet onderzocht.

Ik laat nu korte verslagen volgen, waarin de voornaamste gegevens van het histopathologisch onderzoek, voor ieder proefdier afzonderlijk worden samengevat. Bij de beschrijving bepaal ik mij streng tot hetgeen zeker en duidelijk pathologisch is, terwijl ik al wat minder duidelijk en dubieus is onvermeld laat.

Serie I.

1. Konijn E. (Klin. geval N°. I enc. leth.).

In 't cerebrum, in 't cerebellum en in de herzenstam liggen om talrijke middelgroote vaten lymphocyten mantels. De pia is hier en daar heel licht geïnfilteerd. De plexus choroideus is niet ontstoken. Het geheele cerebrum is zeer hyperaemisch. Vooral de venen zijn wijd uitgezet en vol bloed.

2. Konijn S. (Klin. geval N°. II enc. leth.).

Hier en daar duidelijke ophooping van lymphocyten en plasmacellen in de pia, in de plexus choroideus en onder het

1) Zie: Bijlage e.v. N. T. v. G. 1926.

ependym. In de wand van een enkel vaatje in het zenuwweefsel liggen enkele lymphocyten en plasmacellen.

3. Konijn „Kraak”. (Klin. geval N°. III. Parkinsonisme).

Door het geheele C.Z.S. verspreid, vertoont een groot aantal middelgrote vaten een 3 tot 6 cellagen dikke perivasculaire mantel, bestaande uit lymphocyten en plasmacellen. Hun verspreiding toont geen voorkeur voor de witte of voor de grijze stof, maar wel een lichte voorkeur voor het mesencephalon. Er bestaat een sterke hyperaemie. De pia bevat op enkele plaatsen een matig aantal lymphocyten. Er is hier en daar een lichte, diffuse gliavermeerdering. Aan de gangliëncellen zijn geen afwijkingen.

Microphoto: 1 en 2.

4. Konijn „U₁”. (Klin. geval N°. VIII. Parkinsonisme).

In het tectum opticum bevindt zich een sterke gliawoekering. in de witte stof rondom een vena (althans om een wijde, scherp begrensde, niet met hoog epitheel bekleede ruimte, die bloed bevat). Het weefsel is daar bros: in het verlengde van de lange as van de doorsnede door het lumen is het weefsel naar beide zijden gescheurd. (Microphoto: N°. 3). De haard bestaat in hoofdzaak uit gewoekerde microgliacellen (Microphoto: N°. 4). Hij gaat geleidelijk over in de onveranderde witte stof, die deze haard omringt. Bij het ependym ligt een opvallend sterke celwoekering, die hier en daar kleine plekjes met bijzonder groote celrijkdom bevat. (Microphoto N°. 5). Enkele vaten in de buurt van het ependym vertoonen een lichte perivasculaire infiltratie van lymphocyten.

5. Konijn „U₂”. (Klin. geval N°. IX Parkinsonisme).

In de pia bestaat een duidelijke infiltratie met lymphocyten en een enkele plasmacel. In het centrale zenuwstelsel zelf bestaat een sterke hyperaemie. Enkele vaten vertoonen een dunne infiltratiemantel van lymphocyten. Gliastruikwerk in de moleculaire laag van het cerebellum. (Microphoto: N°. 6).

6. Konijn „U₃”. (Klin. geval N°. X. Parkinsonisme).

Hetzelfde beeld als konijn „kraak” (zie 3). De perivasculaire

infiltratie is misschien iets minder sterk. Om één geïnfiltreerd vat ligt bovendien een glia ophooping. (Microphoto: N°. 7).

7. Konijn „U₄”. (Klin. geval N°. XI. Rest-symptomen na enc. leth.).

De pia is hier en daar licht geïnfiltreerd met lymphocyten. Om een enkel vat ligt een dunne infiltratie mantel met lymphocyten. Er bestaat een lichte hyperaemie.

8. Konijn „U₅”. (Klin. geval N°. XI. Parkinsonisme).

Hetzelfde beeld als konijn „kraak” (zie 3). Om sommige van de talrijke geïnfiltreerde vaten is een glia ontwikkeling te zien, die een vrij los gebouwd gliahaardje vormt. (Microphoto N°. 7 en 8). Hier en daar ook buiten verband met het vaatsteldel een vrij klein, losgebouwd gliahaardje. (Microphoto N°. 9). bestaande uit microgliacellen, waarvan het lichaam even Nissl kleurbaar is. Duidelijke meningitis (vrij veel lymphocyten; enkele plasmacellen).

9. Konijn „Brouwer”. (Klin. geval N°. XIV. Encephalo-myelitis post vaccinationem).

Zeer veel middelgroote vaten van de witte en de grijze stof dragen dichte celmantels in hun vaatscheden. Deze mantels bestaan uit lymphocyten en plasmacellen. (Microphoto's N°. 10 en 11). In de witte stof ligt een ijl gebouwd, klein gliahaardje (Microphoto: N°. 12).

10. Konijn „Herpes”. (Klin. geval: N°. XVI. Herpes febrilis).

Een enkel klein, ijl gebouwd gliahaardje in het diencephalon. In de pia hier en daar een betrekkelijk geringe ophooping van lymphocyten.

11. Konijn „Herpes II”. (Klin. geval: N°. XVII. Herpes febrilis).

In het cerebrum en in het mesencephalon liggen, zoowel in de witte als in de grijze stof, een groot aantal gliahaarden. De meesten zijn bolvormig, enkele zeer compact gebouwd, andere lossen. Zij zijn hoofdzakelijk opgebouwd uit microgliacellen met gezwollen en Nissl-kleurbaar cellichaam en

bevatten geen lymphocyten, plasmacellen of leucocyten. Om sommige vaten is een lichte, perivasculaire lymphocyten ophooping tot stand gekomen, om enkele vaten van de witte stof ligt een rij gliakernen. Hier en daar ligt een lymphocyten-groepje in 't weefsel zonder dat er een bloedvat in de buurt is. (Microphoto: N°. 13). De pia is op enkele plaatsen heel matig geïnfiltreerd met lymphocyten.

12. Konijn „Schil”. (Klin. geval. N°. I. enc. leth.).

Om talrijke middelgroote vaten ligt een dunne lymphocyten mantel. De pia is hier en daar licht geïnfiltreerd met lymphocyten. Een enkel klein, ijl gebouwd gliahaardje in de witte stof.

13. Konijn „Ob liq.”. (Klin. geval: N°. IV. Parkinsonisme).

Enkele compacte, bolronde gliahaarden. Om enkele, weinige vaten een duidelijke infiltratie. (Microphoto: N°. 14). De pia is op sommige plaatsen geïnfiltreerd met een flink aantal lymphocyten. De plexus chorioideus is celrijk, misschien bestaat er een lichte chorioiditis. In het mesencephalon wordt een duidelijke neuronophagie waargenomen. (Microphoto: N°. 15).

14. Konijn „Nel 1”. (Klin. geval: N°. XV. Enc. post vaccinationem).

Door het geheele CZS verspreid liggen vele groote, onregelmatige bolvormige, compact gebouwde gliahaarden (Microphoto N°. 16).

Deze haarden bereiken een doorsnede van 1 mm. De meesten bestaan uit een aantal dicht bij elkaar gelegen kleinere haarden, die elk opgebouwd zijn uit dicht tegen elkaar gelegen gliacellen. (Microphoto N°. 17). Op het Nissl praeparaat te beoordeelen zijn dit waarschijnlijk in hoofdzaak microgliacellen. (Microphoto N°. 18). Hun cellijven zijn duidelijk Nissl-kleurbaar en gezwollen. In de omgeving van deze haarden liggen talrijke overkleurbare microgliacellen, enkele dito macrogliacellen. In de haard komt waarschijnlijk kernfragmentatie voor.

Deze haarden vertoonen geen directen samenhang met de

bloedvaten, wel hebben in hun omgeving verscheidene vaten een lichte infiltratiemantel, bestaande uit lymphocyten in de vaatscheede, op een enkele plaats hebben de naburige vaten hypertrophische micro- en macroglia-cellen om zich heen verzameld.

De haarden gaan gepaard met een duidelijke lokale zwelling. Dat blijkt o.a. duidelijk in de hippocampus, waar een haard, gelegen in een dunne laag subcorticale witte stof, de beide daaraan grenzende schorsvelden opzij heeft geduwd. (Microphoto No. 19).

In de schors van het cerebellum vertoonen de haarden een bijzonderen vorm (Photo N°. 20), die te vergelijken is met den druppelvorm. Zij schijnen van het smallere gedeelte, dat zeer celrijk is, naar het bredere gedeelte, dat eenigszins minder celrijk is, toe te groeien. Soms is dat van de pia naar de korrellaag, soms juist andersom van de korrellaag in de richting van de pia, soms in beide richtingen. Een enkele haard houdt zich aan de korrellaag. Vele gliahaarden in cerebrum, cerebellum zoowel als stam bevatten schimmeldraden, langere en kortere. De langere draden bevatten scherp omschreven, donker gekleurde bolletjes. De meeste schimmeldraden worden gevonden in de minder compacte haarden (die tegenover de compacte belangrijk in de minderheid zijn). In vele compacte haarden worden ze *niet* aangetroffen, in andere wel en dan 't talrijkst in de periphere deelen van de haard. (Microphoto N°. 21, 22 en 23).

De pia is duidelijk geïnfiltreerd, hoofdzakelijk met lymphocyten. (Microphoto N°. 24). Polynucleaire leucocyten worden niet gevonden. Onder sommige meningitisplekjes is een sterke gliawoekering tot stand gekomen. (Microphoto N°. 25).

15. Konijn „Ob keel”. (Klin. geval: N°. IV. Parkinsonisme).

Het zenuwstelsel is bezaaid met zeer talrijke schimmeldradenkolonie's. In een groot deel van deze kolonie's is een gliahaard tot ontwikkeling gekomen, anderen hebben geen aanleiding tot weefselreactie gegeven (Microphoto's: N°. 26, 27 en 28). De meeste gliahaarden zijn ijl gebouwd, een enkele compact, maar geen is zoo compact als in konijn „Nel 1”. Bovendien zijn ze lang niet zoo groot. Perivasculaire infiltratie wordt slechts in enkele vaten gevonden en voorname-

lijk in den cortex cerebri; zij bestaat uit lymphocyten. De schimmelkolonie's vertoonen een verschillend beeld naarmate er glia in ontwikkeld is of niet en naar gelang die gliaontwikkeling zwak is of sterk. Waar geen glia ontwikkeld is liggen zoowel schimmeldraden als monilia-achtige vormen, de laatste soms met spruiten in de vorm van beginnende draden. (Microphoto's: 27 en 28). In de draden (lange en korte) van deze kolonieën zonder glia woekering liggen bolronde korrels. Waar behoorlijk glia ontwikkeld is, worden in den regel geen monilia-achtige vormen gevonden maar alleen draden. Deze draden bevatten in den regel een aantal in de Nissl praeparaten donker blauw gekleurde bolronde korrels. Waar de gliaontwikkeling krachtig is, is het aantal schimmels opvallend klein, er zijn geen monilia vormen, de draden bevatten een aantal bolronde korrels. In deze verhouding mogen wij een aanwijzing zien voor de opvatting, dat de gliawoekering een reactie is op de aanwezige schimmels, en dat deze reactie de schimmels schaadt.

16. Konijn „Groot”. (Klin. Geval: N°. V. Parkinsonisme).

Hetzelfde beeld als konijn Nel 1. Alleen de perivasculaire infiltratie is iets meer uitgesproken terwijl in de groote compacte gliahaarden slechts met moeite eenige schimmeldraden zijn te vinden. Ook buiten samenhang met de groote compacte gliahaarden bestaat een duidelijke perivasculaire infiltratie (lymphocyten) van talrijke middelgroote vaten. Om enkele geïnfilteerde vaten en ook onafhankelijk van het vaatstelsel liggen enkele losgebouwde gliahaardjes waarin geen schimmeldraden te vinden zijn.

17. Konijn „U⁸”. (Klin. geval N°. XIII. Parkinsonisme).

De pia is hier en daar matig geïnfilteerd met enkele lymphocyten. Om enkele vaten licht een dunne mantel van lymphocyten. Hier en daar enkele losgebouwde gliahaardjes.

18. Konijn „Nel 2”. (Klin. geval N°. X. Enc. p. vaccinationem).

Door het geheele zenuwstelsel verspreid liggen talrijke necrotische haarden, die vermoedelijk het gevolg zijn van multiple embolieën. Typische ontstekingsachtige veranderingen zijn niet aanwezig.

19. Hond „H N°. 1". (Klin. geval N°. XV. Enc. p. vacc.).

Het geheele cerebrum is sterk hyperaemisch. Hier en daar in de witte zoowel als in de grijze stof liggen gliahaarden. Hun bouw wisselt van heel ijle tot heel compacte. Zij zijn matig groot en bestaan hoofdzakelijk uit gewoekerde microglia-cellen. Enkele schorsvaten vertoonen een perivasculaire infiltratiemantel van lymphocyten. Slechts op enkele plaatsen bestaat in de pia een geringe infiltratie met lymphocyten. (Microphoto's: N°. 29 en 30).

20. Hond „H N°. 2". (Klin. geval N°. XV Enc. p. vacc.).

De pia is zeer licht geïnfiltreerd met enkele lymphocyten. Er bestaat een sterke hyperaemie. Slechts enkele vaten vertoonen een aanduiding van perivasculaire infiltratie. Vooral in het mesencephalon bestaat een lichte diffuse activiteit van de glia. In het geheele mesencephalon zijn talrijke gangliencellen gedegeneerd. Duidelijke neuronophagie. (Microphoto: N°. 31).

21. Hond „H N°. 3". (Klin. geval N°. XV enc. p. vacc.).
Hetzelfde beeld als H. N°. 2. (zie: 20).

22. Hond „H. N°. 4". (Klin. geval N°. XV enc. p. vacc.).

Hetzelfde beeld als H. N°. 2. (Zie: 20). Alleen worden hier en daar, vooral echter in het mesencephalon enkele gliahaardjes gevonden. (Microphoto N°. 33). Op enkele plaatsen in de witte stof bestaat een perivasculaire bloeding (Microphoto N°. 32).

23. Hond „H. N°. 5. (Klin. geval N°. XV. luc. p. vacc.).
Hetzelfde beeld als H. N°. 4 (zie 22). In dit geval worden echter geen perivasculaire bloedingen aangetroffen.

Serie II.

24. Konijn Ser. II S 1. (Klin. geval: N°. II enc. leth.).

Hier en daar een duidelijke ophooping van lymphocyten en enkele plasmacellen in de pia. In de wand van enkele vaten

in het zenuwweefsel liggen enkele lymphocyten. (Microphoto N°. 34).

25. Konijn Ser. II. S2. (Klin. geval: N°. II enc. leth.).
Hetzelfde beeld als 24.

26. Konijn. Ser. II S1 a. (2° generatie. Subduraal geënt met herzensubstantie van N°. 24).

Lymphocyteninfiltratie van de pia (licht). Om meerdere vaten in het zenuwweefsel ligt een dunne schede van lymphocyten en plasmacellen. Over het algemeen is de perivasculaire infiltratie iets sterker dan in N°. 24. (Microphoto: N°. 35).

27. Konijn Ser. II S1 b. (3° generatie. Subduraal geënt met herzensubstantie van N°. 26).

Hetzelfde beeld als N°. 26. De perivasculaire infiltratie is iets duidelijker.

28. Konijn. Ser. II S1 c. (4° generatie. Subduraal geënt met herzensubstantie van N°. 27).

De pia is matig geïnfiltreerd met lymphocyten en plasmacellen. Duidelijke perivasculaire infiltratie van talrijke vaten. De gemiddelde dikte der infiltratiemantels is grooter dan in No. 27. Microphoto No. 36. Enkele gliahaardjes.

29. Konijn Ser. II S1 d. (5° generatie. Subduraal geënt met herzensubstantie van N°. 28).

Er bestaat een duidelijke meningitis (lymphocyten). De perivasculaire infiltratie is nog iets duidelijker dan in N°. 28 en bereikt bijna de graad van konijn „kraak”. (Microphoto: N°. 37). Hier en daar liggen enkele losgebouwde gliahaarden, vooral in de buurt van de vaten. (Microphoto N°. 38).

30. Konijn Ser. II S2 a. (2° generatie. Subduraal geënt met herzensubstantie van Ser. II S2.).

Lichte infiltratie van de pia met lymphocyten. Matige perivasculaire infiltratie van enkele vaten. Enkele losgebouwde gliahaardjes.

31. Konijn Ser. II Gr. 1. (Klin. geval: N°. V. Parkinsonisme).

De pia is matig geïnfiltreerd met lymphocyten en plasmacellen; om meerdere vaten ligt een dunne infiltratiemantel. Enkele losgebouwde glihaardjes.

32. Konijn Ser. II Gr. 1a. (2° generatie. Subduraal geënt met herzensubstantie van N°. 31).

In de cortex cerebri liggen enkele bolronde, tamelijk compact gebouwde glihaarden. Microphoto: N°. 39. Meerdere vaten vertoonen een matige perivasculaire infiltratie. De pia is hier en daar geïnfiltreerd met lymphocyten en plasmacellen.

Wij moeten thans nagaan, in hoeverre de bij de proefdieren geconstateerde histopathologische afwijkingen vergelijkbaar zijn met hetgeen bekend is van het anatomisch substraat der encephalitis lethargica en encephalitis post vaccinationem. Het essentieele van het histopathologisch beeld der encephalitis lethargica kunnen wij in de volgende punten resumeeren:

- 1°. Perivasculaire infiltratie met lymphocyten en plasmacellen.
- 2°. Reactie van de neuroglia. Deze reactie is: licht en diffuus, terwijl voornamelijk de microglia reageert.
- 3°. Veranderingen aan de gangliencellen.
 - a. Degeneratieve veranderingen. Als zoodanig ontmoeten wij in peracute gevallen zwelling, tigrolyse en vacuolisatie. In chronische gevallen vinden wij uitval van cellen.
 - b. Neuronophagie.

Deze vertoont een praedilectie voor het mesencephalon en vnml. voor de substantia nigra.
- 4°. Een lichte pia infiltratie met lymphocyten en plasmacellen.
- 5°. Het pathologisch proces vertoont een uitgesproken praedilectie voor de grijze stof van den herzenstam.

Het histopathologisch beeld der encephalitis post vaccinationem wijkt belangrijk af van dat der lethargische encephalitis.

Eveneens kort geresumeerd komen de afwijkingen neer op het volgende:

- 1°. De perivasculaire infiltratie is zeer gering, vaak afwezig. Indien aantoonbaar, bestaat zij eveneens uit lymphocyten en plasmacellen.
- 2°. De gliareactie is niet diffuus maar haardsgewijze; deze haar-

den ontwikkelen zich perivasculair en vnml. periveneus. Ook hier reageert vnml. de microglia.

- 3°. De veranderingen aan de gangliëncellen zijn veel geringer, dan bij de encephalitis lethargica.
- 4°. De zenuwvezels vertoonen in de haarden verlies van myeline; vooral de dunne ascylanders degenereeren geheel of gedeeltelijk of ze worden onkeurbaar.
- 5°. Het pathologisch proces toont een praedilectie voor de witte stof maar geen voorkeur voor een bepaald onderdeel van het centraal zenuwstelsel.
- 6°. De meningiale infiltratie komt overeen met die bij de encephalitis lethargica.
- 7°. Op het einde van de Hollandsche epidemie vertoonde het histopathologisch beeld meer gelijkenis met dat van de encephalitis lethargica in zooverre bij de latere gevallen de grijze stof meer getroffen was. Wanneer de encephalitis post vaccinationem zich uitbreidt in de grijze stof treedt de gliareactie meer op den achtergrond en de perivasculaire infiltratie meer op den voorgrond.

Wanneer wij nu de bij mijn proefdieren gevonden afwijkingen vergelijken met de beide bovenstaande histopathologische beelden, dan moet voorop gesteld worden, dat deze niet volkomen overeenkomen met het beeld der menschelijke encephalitis. Twee typen van afwijkingen waren vast te stellen, die echter niet gedetermineerd werden door de herkomst van het materiaal. Beiden typen van encephalitis konden worden verwekt zoowel met materiaal afkomstig van patiënten met encephalitis epidemica als met encephalitis post vaccinationem. Bij het eerste type overwoog de perivasculaire infiltratie's, bij het tweede overwoog de gliareactie. De perivasculaire infiltraten bestonden uit lymfocyten en plasmacellen. Ook bij gevallen met overwegende gliareactie kwamen perivasculaire infiltraten voor. Deze werden echter meestal niet in de haarden zelf gevonden. Soms was er een zekere coïncidentie; misschien werden ze in de omgeving van sommige haarden frequenter aangetroffen dan elders. Bij de gevallen van het tweede type, waar dus de gliareactie overwoog, vertoonen de gliahaarden bijzonderheden, waardoor ze afweken van de gliareactie, zoowel van de menschelijke encephalitis lethargica als van de encephalitis post vaccinationem. Vooreerst zijn de haarden bolrond, hetgeen samenhangt met de

geringe relatie tot de vaten. Slechts in sporadische gevallen zien wij in het centrum van een glihaard een vat met perivasculaire infiltratie. Vervolgens is de bouw der glihaarden compacter dan in de menselijke praeparaten. De overgrootste meerderheid der gevallen beantwoordt aan het eerste type. Het overwegen der gliareactie werd slechts geconstateerd in de gevallen 11. 13. 14. 15. terwijl de gevallen 16 en 19 een gemengd type vertoonen. Het overwegen der gliareactie is in 3 gevallen te verklaren door de aanwezigheid van straks nader te bespreken schimmels, in de andere 3 gevallen kan ik er geen afdoende verklaring voor geven. In geval 4 vertoonde de gliareactie, door haar vermoedelijk periveneuze uitbreiding, overeenkomst met hetgeen in praeparaten van menselijke encephalitis post vaccinationem gevonden wordt. In het algemeen vertoont de encephalitis der proefdieren geen opvallende praedilectie voor de grijze of voor de witte stof. De glihaarden worden in het cerebrum, het cerebellum en alle deelen van de herzenstam gelijk verspreid aangetroffen. De perivasculaire infiltraten worden misschien iets minder frequent in het telencephalon gevonden. De gangliencellen vertoonen voornamelijk veranderingen in het mesencephalon. Deze verandering demonstreert zich in den vorm van neuronophagie. Deze neuronophagie is maximaal in de buurt van de substantia nigra, zoodat in dit opzicht van een uitgesproken praedilectie kan worden gesproken. Vooral in de chronisch verlopen gevallen bij 4 honden (N^o 20—23) kon dit zeer duidelijk worden aangetoond. De meningitis is iets meer uitgesproken, dan in de menselijke praeparaten. Van groot belang is, dat de infiltrerende cellen lymphocyten en plasmacellen zijn en geen polynucleaire leucocyten. Het infiltratief proces is dus zeer positief niet van etterigen aard. In enkele praeparaten zijn kleine bloedingen gevonden. Als punt van vergelijking hebben ze weinig beteekenis, omdat het voorkomen een zeldzaamheid is en bloedingen in menselijke praeparaten zoowel bij de encephalitis lethargica als bij de encephalitis post vaccinationem eveneens sporadisch aantoonbaar zijn. Polynucleaire leucocyten, die bij de menselijke encephalitis lethargica alleen in peracute gevallen en bij de latere gevallen van encephalitis post vaccinationem wel zijn waargenomen, komen in mijn praeparaten praktisch niet voor. Resumeerende meen ik te mogen vaststellen, dat bij mijn proefdieren een encephalitis werd geconstateerd, die histopathologisch

zeer veel lijkt op het beeld der menschelijke encephalitis lethargica. Wanneer men zich in een praedicaat van menschelijke encephalitis lethargica, de gliareactie sterk overdreven voorstelt, ik bedoel hiermee natuurlijk een hypothetische constructie, benadert men het gevonden beeld vrij nauwkeurig.

In drie gevallen werd bij het histopathologisch onderzoek vastgesteld, dat zich in de gliahaarden elementen bevonden, die volgens hun morphologisch beeld als schimmeldraden moesten worden beschouwd. Eén konijn, dat deze merkwaardige afwijking vertoonde, was geïnfecteerd met materiaal van een geval van encephalitis post vaccinationem, de twee anderen met materiaal van lethargica-patiënten. De gevonden schimmeldraden vertoonen morphologisch overeenkomst met leptothrixvormen, die in de neuskeelholte frequent voorkomen, maar niet kweekbaar zijn. De monilia-achtige vormen, die in geval 15 werden gevonden vertoonen morphologisch eenige overeenkomst met de door ALDERSHOF beschreven schimmels. Omtrent de herkomst dezer schimmels valt het volgende op te merken. Ik kon in de literatuur geen gegevens vinden omtrent het voorkomen van dergelijke schimmels in konijnenherzenen tengevolge van een spontane ziekte dezer proefdieren. Het is dus aannemelijk, dat hun aanwezigheid een gevolg is van de voorafgegane infectie. De filtraten, waarmee de proefdieren waren ingespoten werden op mijn verzoek uiterst nauwkeurig door Prof. Dr. R. VAN CALCAR onderzocht. Ook hierin werden de schimmels niet aangetroffen. Ik meen daarom te moeten veronderstellen, dat de gevonden schimmel als zoogenaamde spoor het ultrafilter gepasseerd is en na de infectie in draadvorm in cerebro uitgegroeid is. Wanneer mijn verdere onderzoekingen, waarvan de resultaten momenteel nog niet kunnen worden meegedeeld, deze veronderstelling bevestigen, is hiermede een zeer merkwaardige observatie vastgelegd.

Aangezien in geen enkel contrôlegeval een schimmel in cerebro kon worden aangetoond ligt mijns inziens het vermoeden voor de hand, dat we hier niet met een toevallige verontreiniging te maken hebben, maar dat er een bepaalde relatie tusschen het encephalitis virus en deze schimmel bestaat. De histopathologische veranderingen in de gevallen, waarbij de schimmel werd waargenomen waren zeker niet uitsluitend van den schimmel afhankelijk. Immers, naast de speciale gliahaarden, die wel door

de schimmel werden veroorzaakt en waarop ik direct terug kom, bestond in alle 3 de gevallen, hetzelfde histopathologisch beeld, dat in de andere gevallen werd beschreven. Bovendien werd met materiaal van dezelfde patiënten bij andere proefdieren een encephalitis verwekt, waarbij geen schimmeldraden voorkwamen. In geval 15 (Ob. keel) komt de schimmel voor. Het lethargica virus waarmee dit konijn besmet werd was gekweekt met de neuskeelflora van de patiënte zelf. Het steriele liquor van dezelfde patiënte werd echter gekweekt met de neuskeelflora van een gezonden proefpersoon. Het hiermee geïnfecteerde konijn (geval 13, Ob. liq.) vertoonde het normale histopathologische beeld der encephalitis zonder schimmeldraden.

Opvallend is het feit dat de schimmel alleen in het centraal zenuwstelsel der konijnen en niet in andere organen werd aangetroffen. Ook deze neurotropie pleit mijns inziens voor de opvatting, dat er tusschen de schimmel en het eigenlijke encephalitis virus een relatie bestaat. Hoe ik mij deze relatie voorstel zal ik in het volgende hoofdstuk in het kort bespreken. Histopathologisch valt omtrent de gevonden schimmeldraden nog het volgende op te merken. De gliahaarden in deze praeparaten wijken door hun excessieve grootte en compacten bouw belangrijk af van de reeds beschreven bolronde, eveneens compacte gliahaarden bij de andere gevallen van het type met overwegende gliareactie. Er bestaat een zekere overeenkomst met de haarden, die KLARFELD experimenteel door intraveneuze inspuiting van neurotrope giststammen bij zijn proefdieren kon verwekken. Deze haarden schijnen echter niet uitsluitend uit gliacellen te bestaan, hetgeen in mijn praeparaten wel het geval is. De schimmels komen voornamelijk voor in de minder compacte randgedeelten en worden niet meer gezien in de compacte centra der haarden. Hieruit mag geconcludeerd worden, dat de gliareactie de schimmel schaadt. Schimmelkolonie's, die nog geen aanleiding hebben gegeven tot reactie van het omgevend weefsel nemen toch reeds den bolvorm aan. Hierin mogen wij een aanwijzing zien voor de opvatting, dat de eigenaardige bolvorm der gliahaarden eveneens van de schimmel afhankelijk is.

HOOFDSTUK V

SAMENVATTING, PERSPECTIEVEN, CONCLUSIE'S

In het eerste hoofdstuk dezer studie werd getracht een beknopt overzicht te geven van den tegenwoordigen stand van het encephalitis-vraagstuk. Ik wees hierbij op de groote discongruentie, die er bestaat tusschen onze kennis betreffende de kliniek en de histopathologie der encephalitiden eenerzijds en hun aetiologie en pathogenese anderzijds. Hierdoor is het momenteel in vele gevallen onmogelijk de verschillende vormen van encephalitis onderling en t.o.v. andere aandoeningen te differentieeren.

Ook de genese van de nerveuze complicatie's van koepokinenting, de zoogenaamde encephalitis post vaccinationem, is tot nu toe een onopgelost probleem. Ik kwam tot de conclusie dat ons onvoldoende inzicht in deze verhoudingen voornamelijk te wijten is aan het feit, dat een betrouwbare en voldoende gevoelige methode om, uitgaande van een encephalitispatiënt, deze ziekte bij een laboratoriumproefdier te verwekken, ontbreekt. De tot nu toe bereikte resultaten, die tegen strenge critiek bestand zijn, moeten als zeldzaamheden worden beschouwd, en vormen een onvoldoende basis, zoowel voor de verdere studie van de onderlinge verhouding der virussoorten als voor de ontwikkeling eener diagnostische laboratoriummethode.

In het tweede hoofdstuk zette ik de theoretische grondslagen uiteen van een nieuwe besmettingsmethode van proefdieren en deelde ik de voorloopige hiermee bereikte resultaten mee. In overeenstemming met de algemeene opvatting nam ik aan, dat het virus der encephalitis lethargica zich o.a. bevindt in het neuskeelslijm der lijders. De vele, in de literatuur meege-deelde mislukkingen van besmettingsexperimenten meende ik te moeten wijten aan het niet elimineeren van storende factoren bij den opzet der proeven. De door mij uitgewerkte methode ging uit van twee grondgedachten. Vooreerst trachtte ik de

virulentie van het encephalitis virus, alvorens het proefdier besmet werd, ad maximum op te voeren door het neuskeelslijm van de lijders in vitro te kweken, overwegende dat ook onder natuurlijke omstandigheden het virus samenleeft met de flora der neuskeelholte. Vervolgens trachtte ik een zekere milieu-accomodatie te bereiken door aan de hierbij gebruikten voedingsbodem het geïnactiveerde serum van de te besmetten diersoort toe te voegen. Op deze wijze werkende, gelukte het mij, uitgaande van een klinisch materiaal bestaande uit 14 subacute en chronische gevallen van encephalitis lethargica in 11 gevallen bij een of meer proefdieren encephalitis te verwekken. Uit de negatieve resultaten, die het experiment opleverde bij een contrôleserie van 23 gevallen, bleek dat deze encephalitis als specifiek moest worden beschouwd, n.l. alleen met materiaal van encephalitis patiënten kon worden verwekt. De oorzaak dezer encephalitis bleek een kiem, een levend virus te zijn, aangezien de ziekte door subdurale enting van hersensubstantie op een reeks proefdieren in serie kon worden doorgeënt. Het histopathologisch beeld der verwekte encephalitis en het liquoronderzoek van de konijnen der controleserie toonde aan dat bij de gebruikte proefdieren geen spontane encephalitis werd geactiveerd.

Met materiaal van 2 gevallen van encephalitis post vaccinationem en 2 gevallen van floride herpes febrilis kon hetzelfde resultaat worden bereikt.

In het derde hoofdstuk beschreef ik het klinisch materiaal.

Uit de meegedeelde ziektegeschiedenissen blijkt dat slechts in 3 van de 18 gevallen, waarvan ik een positief resultaat verwachtte, de juistheid der diagnose twijfelachtig was. Het is zeker merkwaardig, dat juist in deze 3 gevallen het experiment negatief uitviel.

In het vierde hoofdstuk werden de klinische verschijnselen van de proefdieren en de resultaten van het histopathologisch onderzoek besproken. Ik kwam tot de conclusie, dat het meeren-deel der proefdieren histopathologisch in cerebro een beeld vertoont, dat aan het anatomische substraat der menselijke encephalitis lethargica nauw verwant is. Met materiaal van lijders aan encephalitis lethargica en encephalitis postvaccinationem kon bij de proefdieren een identiek histopathologisch beeld worden verwekt. Dit is mijns inziens geen bewijs maar wel een aanwijzing voor een mogelijke identiteit van de virus-

soorten, die in het neuskeelslijm van lijders aan deze twee aandoeningen aanwezig zijn.

Voor het feit, dat in de meeste gevallen de perivasculaire infiltratie, in enkele echter de gliareactie, en wel in een specialen vorm, predomineerde, kon ik geen afdoende verklaring geven. De herkomst van het virus is zeker niet de determineerende factor. In 3 gevallen werden in de praeparaten elementen ontdekt, die ik, afgaande op hun vorm, als schimmeldraden diagnosticeerde. Morphologisch maakte deze schimmel den indruk een leptothrixvorm te zijn. Het histopathologisch beeld vertoonde in deze gevallen een zeer merkwaardige gliareactie. Er werden argumenten aangevoerd voor de opvatting, dat deze gliareactie door de schimmel werd veroorzaakt. De schimmel werd uitsluitend in het zenuwstelsel en niet in andere organen aangetroffen. Op grond van deze neurotropie en het ontbreken van de schimmel in alle contrôlegevallen achtte ik het waarschijnlijk, dat we hier niet met een toevallige verontreiniging te maken hebben, maar dat er een nauwere samenhang tusschen deze schimmel en het encephalitis virus bestaat. Het voorkomen van de schimmel was wederom niet afhankelijk van de herkomst van het materiaal. Met materiaal van dezelfde patiënten werd bij andere proefdieren encephalitis verwekt zonder dat de schimmel in de praeparaten voorkwam.

Wanneer wij ons ten slotte afvragen, in hoeverre de uitslag mijner experimenten de juistheid bewijst van de gedachten, waarvan ik bij den opzet ben uitgegaan, dan meen ik mij voorloopig van een definitieven uitspraak te moeten onthouden. Ik geloof te mogen aannemen, dat het kweken van de neuskeelflora der patiënten de virulentie van het zich daarbij bevindende ultravirus zoodanig heeft opgevoerd, dat mijn proeven i.p.v. de tot nu toe behaalde sporadische resultaten, een positieve uitslag van ruim 80 % opleverden. Hierdoor kon ook met materiaal van chronische gevallen resultaat worden bereikt, hetgeen tot nu toe nimmer op overtuigende wijze was gelukt. In hoeverre het toegevoegde serum inderdaad de verwachte milieu-accomodatie heeft bewerkt, is pas met zekerheid te zeggen wanneer de resultaten eener derde proefreeks, waarbij dit serum werd weggelaten, bekend zijn.

Ik stel mij voor, dat de verhouding tusschen het encephalitis virus en de overige bacteriën der neuskeelflora als een vorm van

symbiose moet worden beschouwd en ik vermoed, dat een bepaalde combinatie van bacteriën, die in de neuskeelholte van lijders aan encephalitis eenige malen tijdens dit onderzoek werd aangetroffen bij deze symbiose een speciale rol speelt. Dit gedeelte van het onderzoek is nog niet ver genoeg gevorderd om hier mededeelingen over te doen. Bovendien zou ik dan het mij bij den aanvang dezer studie gestelde doel overschrijden. Terloops slechts wijs ik op de perspectieven, die het onderzoek in dit opzicht biedt. Wanneer inderdaad bepaalde bacteriën van de neuskeelflora langs den weg der symbiose een virulentie bevorderende invloed op het encephalitis virus uitoefenen, dan zou het op den een of andere wijze elimineeren dezer bacteriën uit de nasopharynx, de bestaansvoorwaarden van het encephalitis virus hier zeer ongunstig maken. Op deze wijze zou het dépôt van waaruit het encephalitis virus het zenuwstelsel bereikt therapeutisch kunnen worden aangetast.

Voor verdere bestudeering van de encephalitis post vaccinationem biedt de beschreven methode eveneens mogelijkheden. Ik meen te hebben aangetoond, dat in de nasopharynx van lijders aan deze aandoening, een ultravirus aanwezig is, dat in ieder geval verwant is aan het virus der encephalitis lethargica. De verhouding dezer virussoorten, ook ten opzichte van het herpesvirus, kan met mijn methode nader worden bestudeerd, terwijl het in principe mogelijk is, iemand voor de vaccinatie op de aanwezigheid van een dergelijk virus te onderzoeken.

Tenslotte acht ik het mogelijk, de beschreven methode, aan een grooter materiaal op haar gevoeligheid onderzocht, bruikbaar te maken voor diagnostische doeleinden. De tot nu toe behaalde resultaten geven nog geen recht haar als zoodanig aan te wenden. Verwisselingen met het herpes virus zijn niet waarschijnlijk omdat, althans voor zoover ik tot nu toe kon nagaan, alleen bij actieve, floriede herpes febrilis een positief resultaat wordt bereikt. Ik wijs er echter nadrukkelijk op, dat in de tweede proefreeks bleek, dat van 2 serie's, elk van 5 konijnen, die met dezelfde hoeveelheid ultrafiltraat werden ingespoten, in iedere serie slechts 3 konijnen reageerden. Dit is zeer bevredigend bij een wetenschappelijk onderzoek, maar onvoldoende voor een laboratoriummethode. Ook op grond van latere positieve resultaten die nog niet in deze studie zijn verwerkt meen ik echter wel diagnostische beteekenis aan positieve gevallen te mogen toeschrijven.

CONCLUSIE'S

I

In het neuskeelslijm van lijders aan encephalitis lethargica, encephalitis post vaccinationem en herpes febrilis bevindt zich een ultravisibel, filtreerbaar virus.

II

Met dit virus kan bij konijnen en honden een specifieke encephalitis worden verwekt, wanneer het besmettingsexperiment zoodanig wordt ingericht, dat rekening wordt gehouden met het principe der milieu accomodatie en de virulentie van het virus vóór de besmetting van het proefdier door kweken met de neuskeelflora wordt opgevoerd. Intraveneuze inspuiting van een ultrafiltraat der gekweekte neuskeelflora van patienten verwekt bij proefdieren encephalitis wanneer men het serum van de te besmetten diersoort aan de kweekbodem toevoegt.

III

Met materiaal afkomstig van lijders aan encephalitis lethargica, encephalitis post vaccinationem en herpes febrilis kan op deze wijze bij proefdieren een encephalitis worden verwekt, waarvan de histopathologische beelden onderling identiek zijn. Dit is een aanwijzing voor een nauwe verwantschap van de virussoorten dezer aandoeningen.

IV

Het virus der encephalitis lethargica is zoowel bij acute als chronische gevallen dezer ziekte aantoonbaar.

V

Het beschreven onderzoek geeft aanwijzingen voor de mogelijkheid, dat schimmels in bepaalde gevallen een rol spelen als symbionten van het virus der encephalitis lethargica en encephalitis post vaccinationem.

VI

Het beschreven onderzoek opent perspectieven:

- a) voor de bestudeering van de aetiologie der encephalitiden;
- b) voor bestudeering van de verhouding tusschen het virus der encephalitis lethargica en de encephalitis post vaccinationem;
- c) voor de therapie der encephalitis lethargica;
- d) voor de prophylaxis en de therapie der encephalitis post vaccinationem;
- e) voor de ontwikkeling eener laboratoriummethode ten dienste van de differentiaal-diagnostiek der encephalitis-vormen.

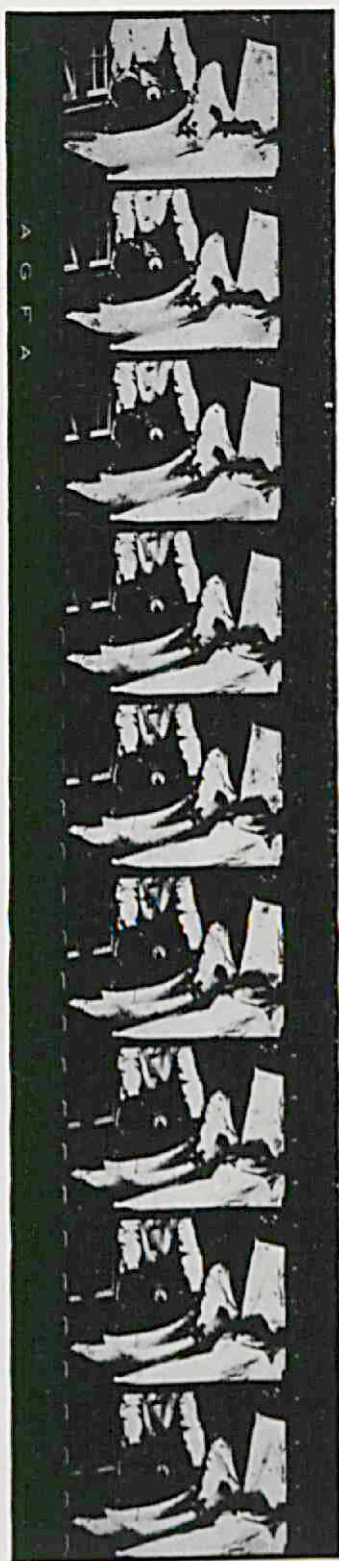
LITTERATUUR

Samenvattende overzichten met volledige opgave der speciale literatuur:

1. STERN, F., Die Epidemische Encephalitis.
2. ECONOMO v. C., Die Encephalitis lethargica.
3. SPATZ, H., Encephalitis. Handbuch der Geisteskrankheiten. Bnd. XI. Spezieller Teil VII. Die Anatomie der Psychosen.
4. ECKSTEIN, A., Encephalitis im Kindesalter.
In het bijzonder werden nog geraadpleegd:
5. ALBRECHT, O., Zur Klinik und Therapie der Encephalomyelitis. Wien. klin. Wochenschrift. 1927.
6. ALDERSHOFF, H., Recherches sur la cause de l'encephalite post vaccinale et de la poliomyelite aigue. Bulletin de l'Academie de Médecine. Tome CIII, No. 20.
7. ALDERSHOFF, H., Onderzoekingen omtrent de oorzaak der encephalitis post vaccinationem. Ned. T. v. Hyg. Microbiol. en Serol.
8. BAKKER, S. P., Encephalitis post vaccinalis. N. T. v. G. 5.IV.1930.
9. BOUMAN L. en Bok, S. T., Die histopathologie der Encephalitis post vaccinationem. Z. f. N. III.
10. BOUMAN L., Ontsteking in het Centrale zenuwstelsel. N. T. v. G. 19.IV.1930.
11. BOUMAN L., Encephalitis epidemica en psychopathie. N. T. v. G. 14.VI.1930.
12. BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. v., „Dermatoses neurotropes”. N. T. v. G. 1925. I No. II.
13. BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. v., Encephalite consecutive à la vaccination antivariolique. Bulletin de l'Academie de Médecine. Tome XCIV, No. 29.
14. BOUWDIJK BASTIAANSE, v., Bijl, TERBURGH. Postvaccinale encephalitis. N. T. v. G. 1926.
15. BONGERT, L., Bacteriologische Diagnostik der Tierseuche.
16. CALCAR, R. P. v., Over experimenteele meningo-myelitis en poliomyelitis. Psych. Neurol. Bl. 1910.
17. DOPTER CH. en SACQUÉPÉE. Précis de Bacteriologie.
18. GLANZMANN. Die nervösen Komplikationen der Varicellen, Variola, Vaccine. Schweiz. Med. Woch. 1927. No. 27.
19. HEIM, L., Lehrbuch der Bacteriologie.
20. JAFFÉ, H., Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere.

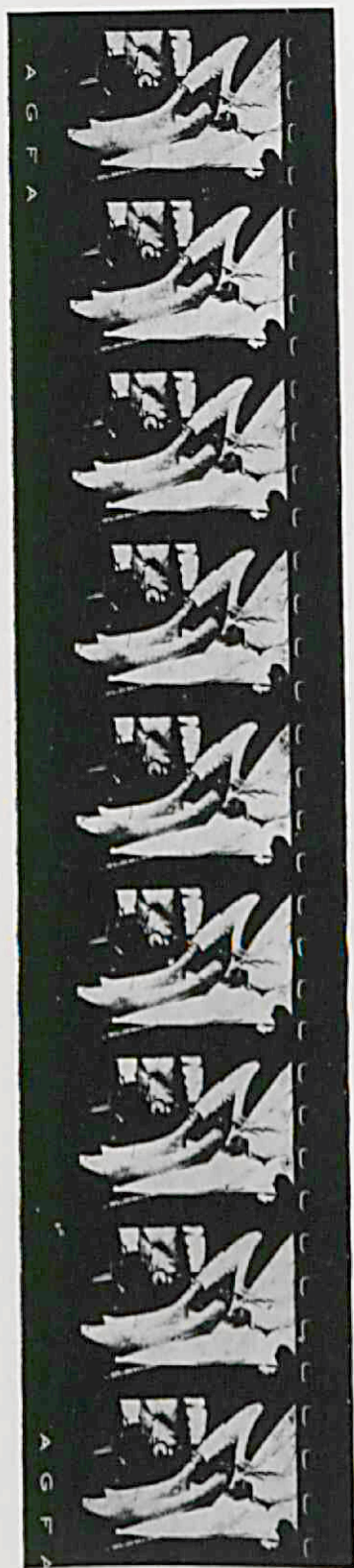
21. JOEST. Vergleichend-Anatomische Betrachtungen über Encephalitis. Klin. Wochenschr. 1926.
22. KLING C., N. LÖNBERG, E. WASSEN. Sur l'encephalite postvaccinale en la Suède. Office Internationale d'Hygiène Publique. Tome XXI, Fasc. 12.
23. KOLLE W. und WASSERMANN A. v. Handbuch der Pathogenen Microorganismen.
24. KLARFELD, B., Zur histopathologie der experimentellen Blastomykose des Gehirns. Z. f. Neur. 58.
25. LAGRO, W., Over symbiose en Antagonisme.
26. LEVADITI, C., L'Herpes et le Zona.
27. LEVADITI, C., Ectodermoses Neurotropes.
28. LUGER u. LAUDA. Klinik und Aetiologie der herpetischen Manifestationen. Erg. inn. Med. XXX.
29. OPPENHEIM. Encephalitis. H. NOTHNAGEL. Spezielle Pathologie und Therapie IX. Bnd. 2. 1897.
30. PETTE, H., Experimentelle Studien zum Problem der sogenannten Spontan-encephalitis der Kaminchen. Z. f. Hy. und Infektionskrankheiten. 1928.
31. PETTE, H., Das Problem der postvakzinalen Encephalitis. Munch. Med. Woch. 1928.
32. PFUHL, A., Bacteriologischen Befund bei schweren Erkrankungen des Central Nervensystems im Verlauf von Influenza. Berl. klin. Woch. 1892.
33. QUERIDO, A., Encephalitis na herinenting. N. T. v. G. 1930.
34. REDLICH. Über ein gehäuftes Auftreten von Krankheitsfällen mit den Erscheinungen der Encephalomyelitis Dissiminata. Monatsschr. f. Psych. 64.
35. SPIELMEYER, W., Histopathologie der Nervensystems.
36. SPIELMEYER, W., Trypanosomenkrankheiten.
37. VALKENBURG, C. T. v., Encephalitis post vaccinalis. N. T. v. G. 1930.
38. WINKLER C. and A. POTTER. An Anatomical Guide to Experimental Researches on the Rabbits Brain.

No. 1a.



*Prikkeling van de rechter-
voetzool met een constante
galvanische stroom. Geen
reactie.*

No. 1b.



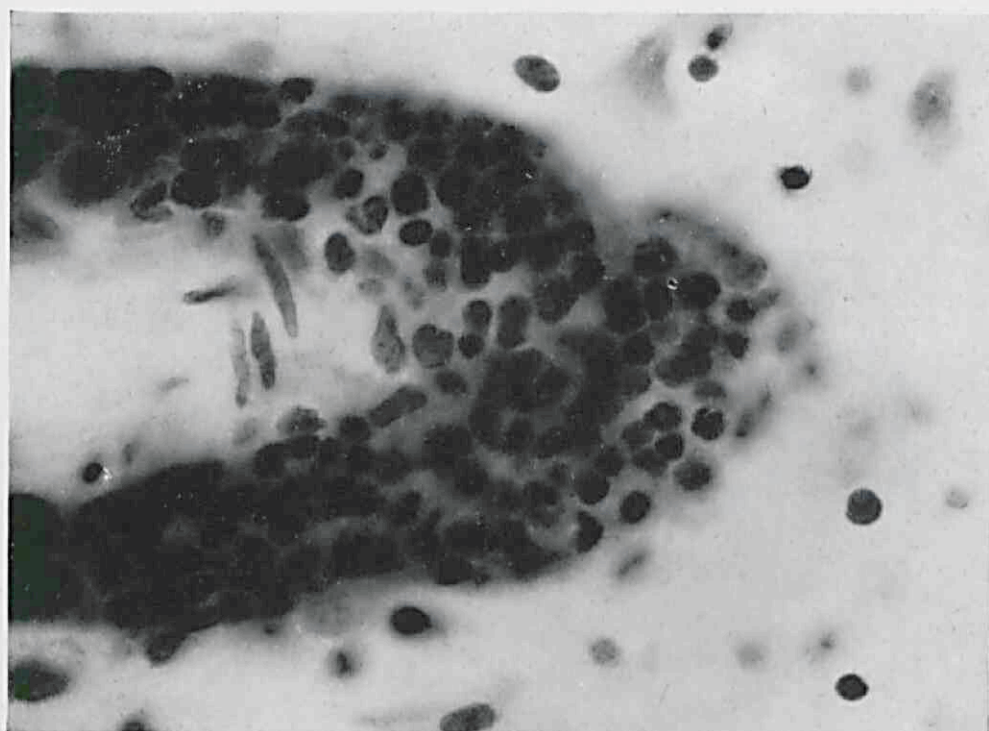
*Prikkeling van de rechter-
voetzool met de faradische
stroom. Streckking van de
grootte teen.*

Microphoto No. 1.



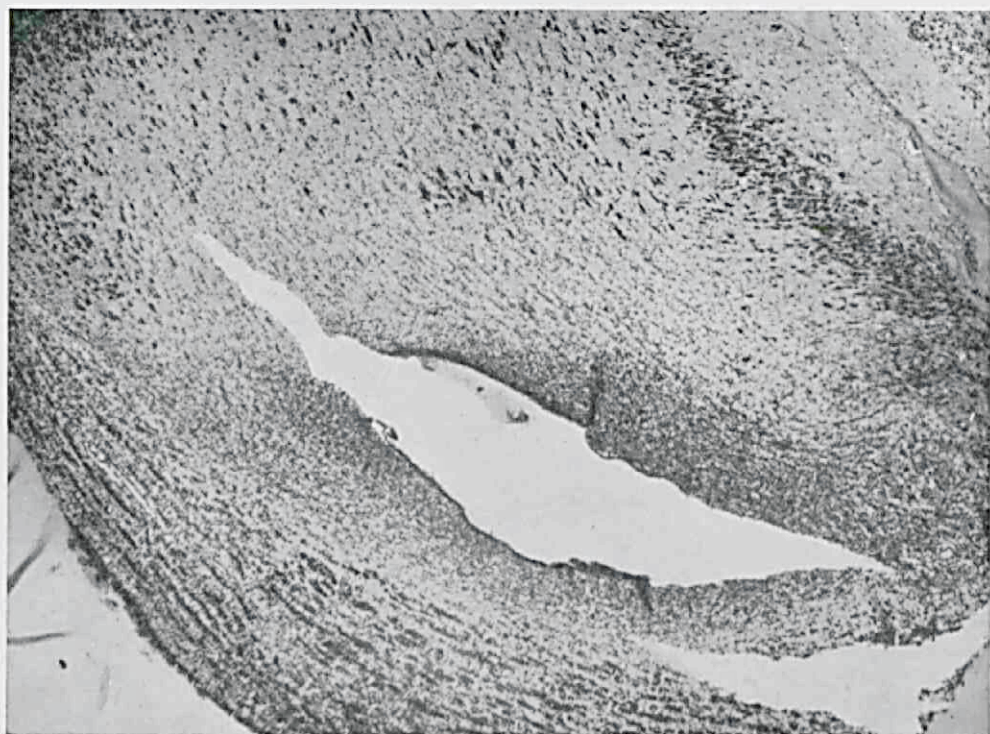
Konijn: „Kraak”. (Geval: No. 3. Parkinsonisme).
Overzicht van het aantal geïnfilteerde vaten.
Kleuring: Haematoxyline-eosine. Vergrooting: 50×.

Microphoto: No. 2.



Konijn: „Kraak”. (Geval: No. 3. Parkinsonisme).
Een der vaten van No. 1, sterker vergroot.
Kleuring: Haemato yline-eosine. Vergrooting: 840×.

Microphoto: No. 3.



Konijn: U₁. (Geval: No. 8. Parkinsonisme).

Periveneuze gliawoekering.

Kleuring: Nissl. Vergrooting: 40×.

Microphoto: No. 4.



Konijn: U₁. (Geval: No. 8, Parkinsonisme).
Periveneuze gliawoekering (sterker vergroot).
Kleuring: Nissl. Vergroting: 700 ×.

Microphoto: No. 5.



Konijn: U₁. (Geval: No. 8. Parkinsonisme).
Periventriculaire celwoekering.
Kleuring: Nissl. Vergroting: 85×.

Microphoto: No. 6.

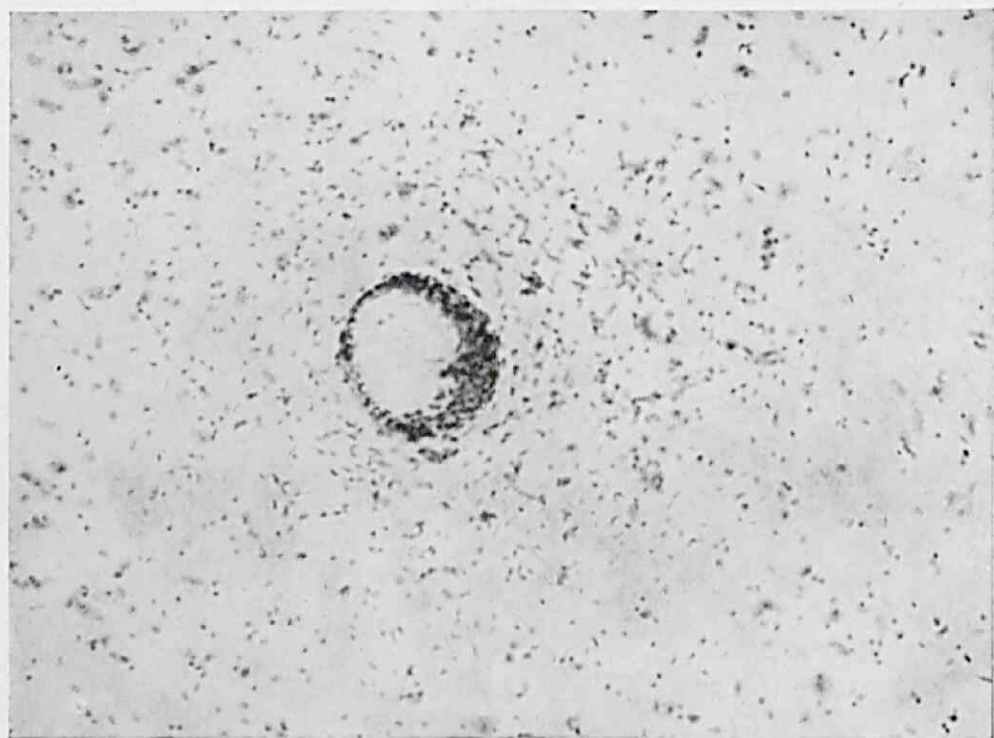


Konijn: U₂. (Geval: No. 9. Parkinsonisme).

Gliastruikwerk in de schors van het cerebellum. Celuitval in de laag der Purkinje-cellen.

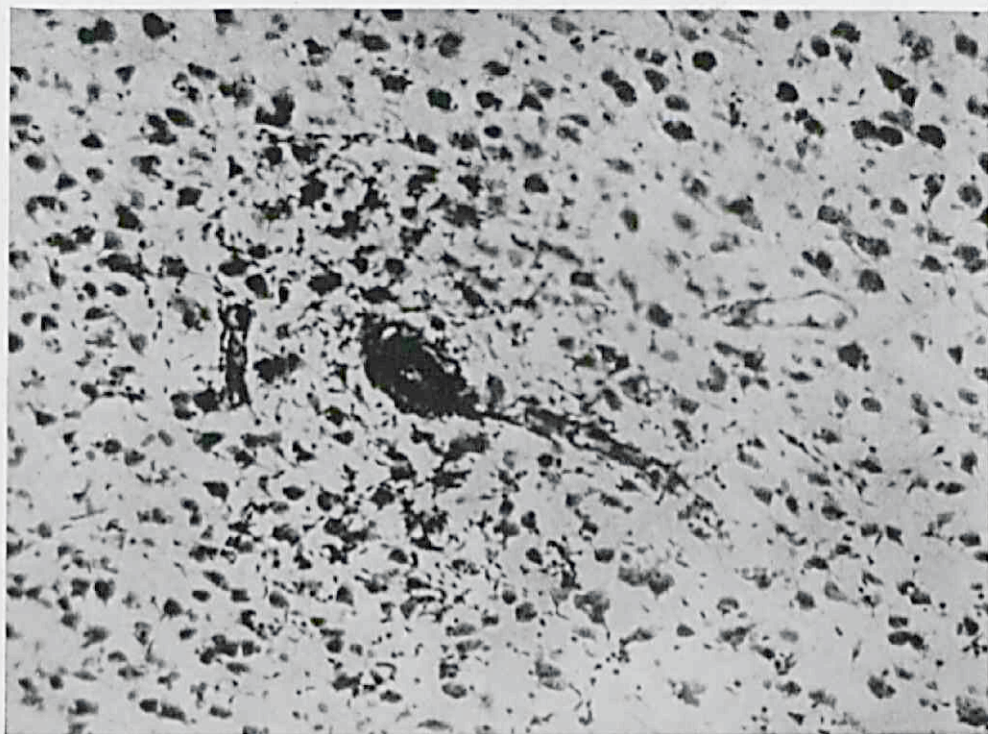
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 335×.

Microphoto: No. 7.



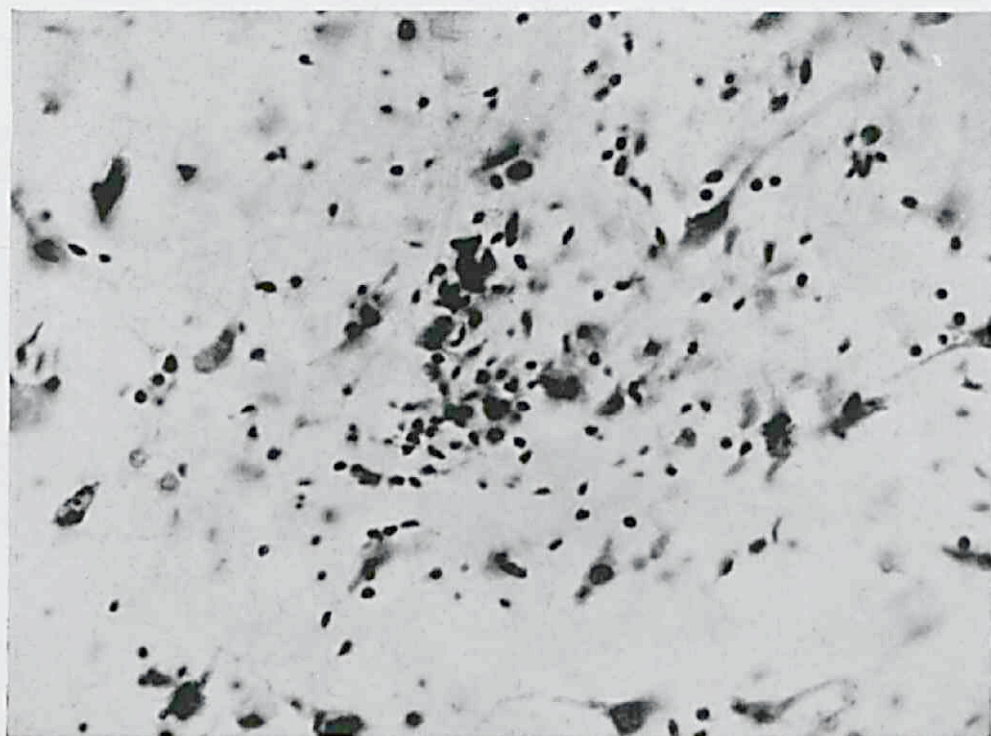
Konijn: U₃. (Geval: No. 10. Parkinsonisme).
Gliawoekering om een geïnfiltreerd vat in het mesencephalon.
Kleuring: Haematoxyline-eosine. Vergrooting; 200×.

Microphoto: No. 8.



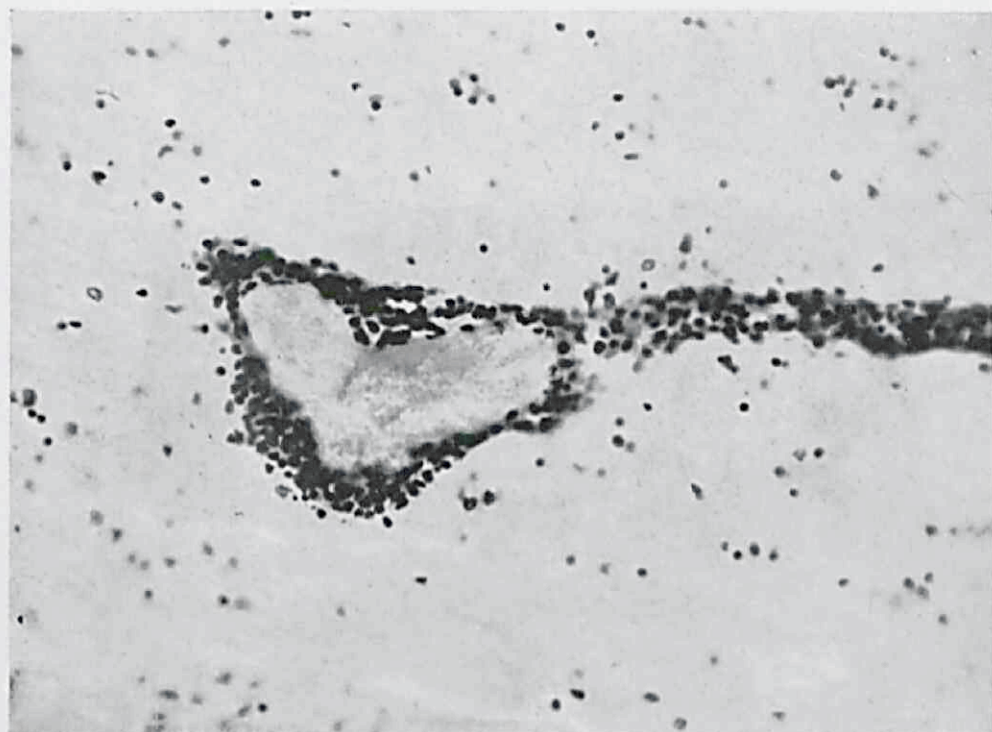
Konijn: U₅. (Geval: No. 12. Parkinsonisme).
Gliawoekering om een geïnfiltreerd vat in de cortex cerebri.
Kleuring: Nissl. Vergroting: 200×.

Microphoto: No. 9.



Konijn: U₅. (Geval: No. 12. Parkinsonisme).
Los gebouwde glihaard in het mesencephalon.
Kleuring: Nissl. Vergroting: 400×.

Microphoto: No. 10.

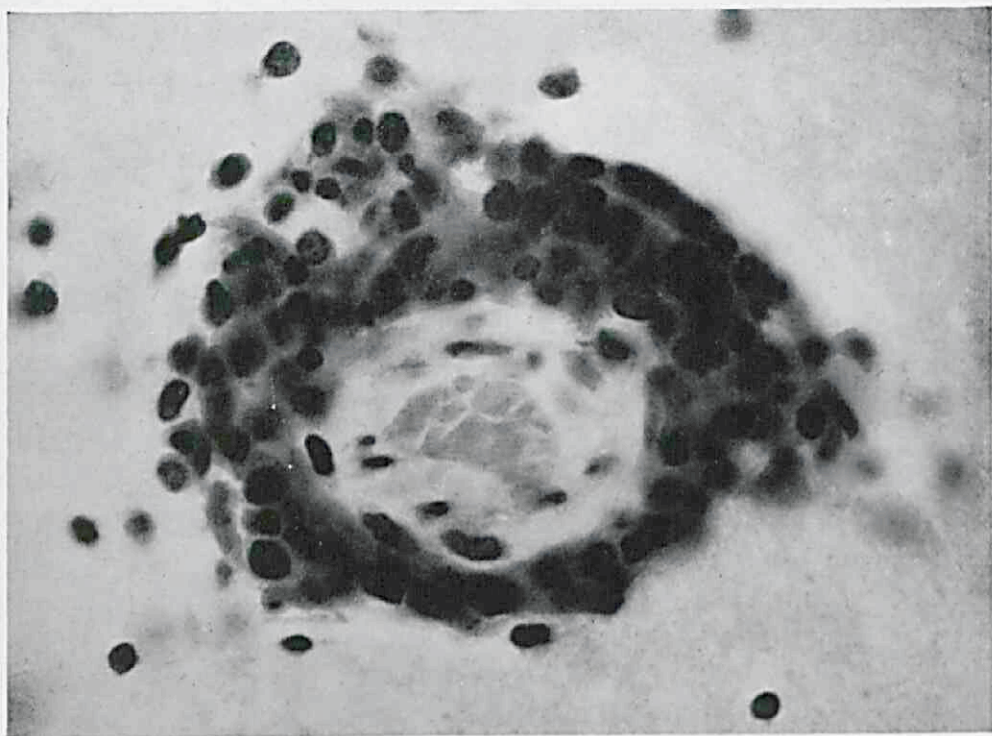


Konijn: „Brouwer”. (Geval: No. 14, encephalomyelitis post vaccinationem).

Perivasculaire infiltratie in de witte stof van het cerebellum.

Kleuring: Haematoxyline-eosine. Vergrooting: 270 $\times$.

Microphoto: No. 11.

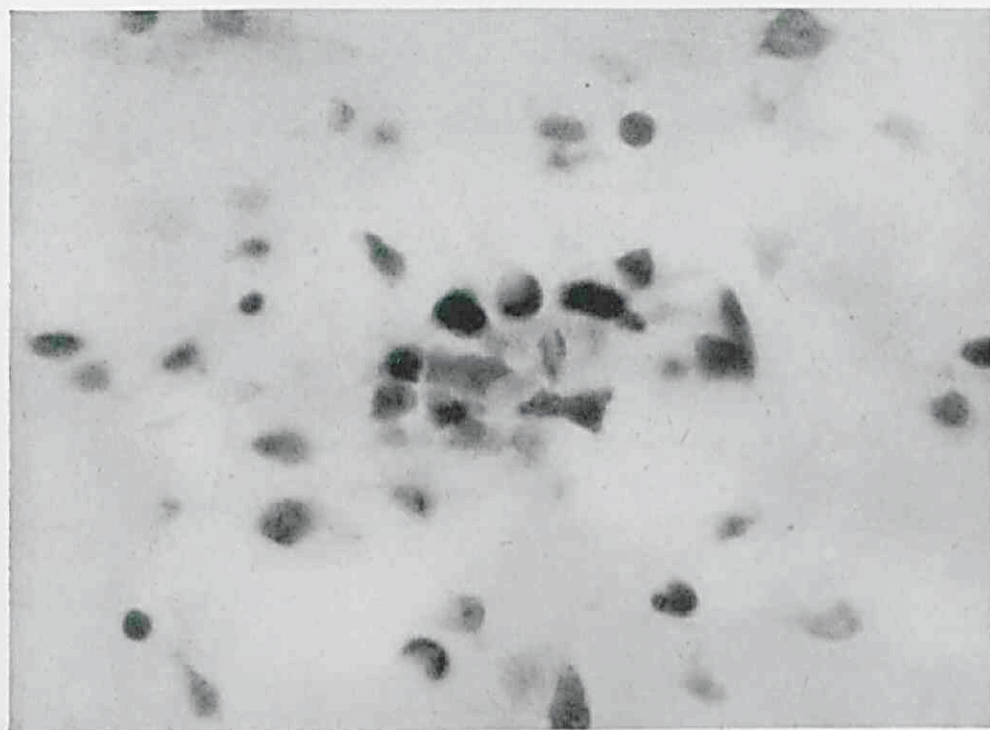


Konijn: „Brouwer”. (Geval: No. 14, encephalomyelitis post vaccinationem).

Perivasculaire infiltratie.

Kleuring: Haematoxyline-eosine. Vergrooting: 840 $\times$.

Microphoto: No. 12.

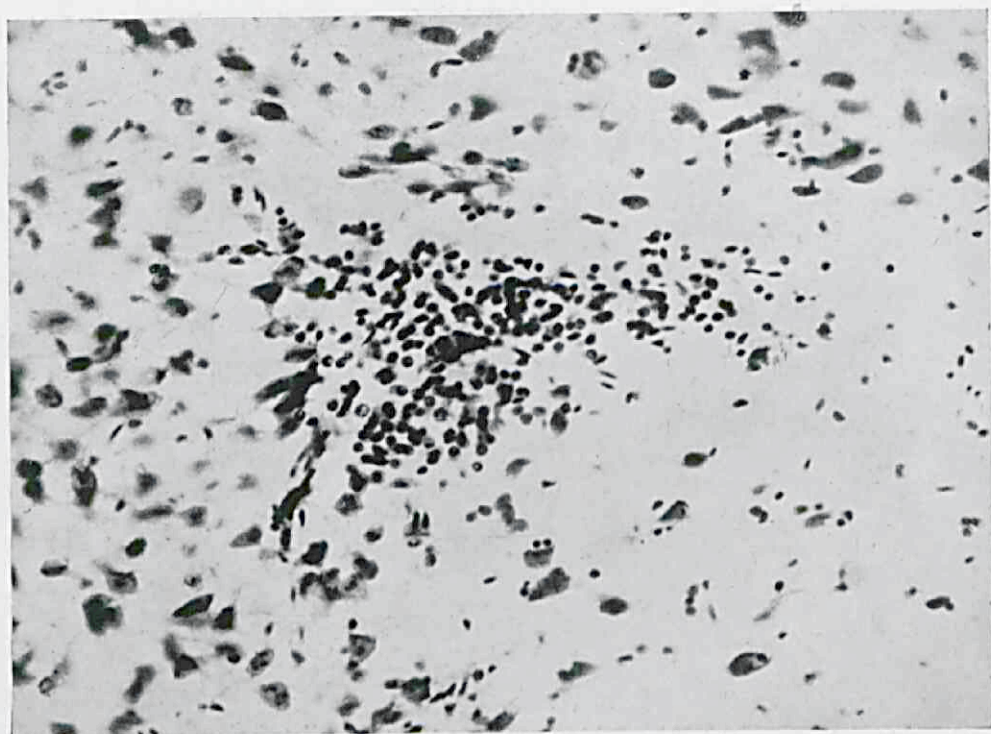


Konijn: „Brouwer”. (Geval: No. 14, encephalo-myelitis post vaccinationem).

Klein gliahaardje in de witte stof.

Kleuring: Nissl. Vergrooting: 1250 $\times$.

Microphoto: No. 13.

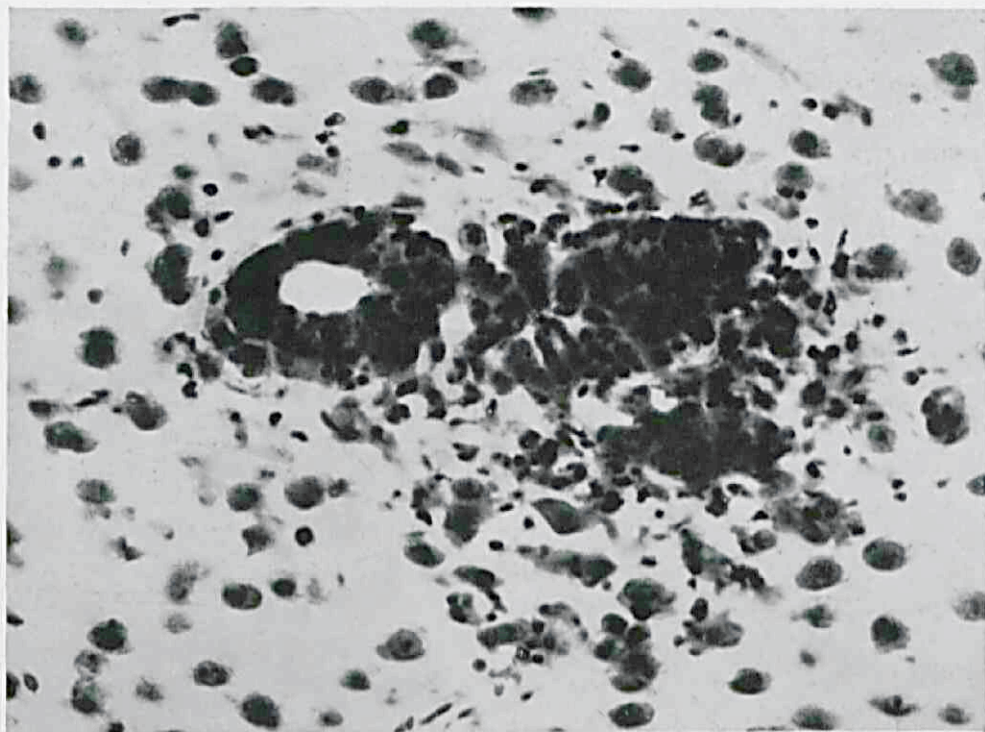


Konijn: „Herpes”. (Geval: No. 13, herpes febrilis).

Lymphocytenophooping.

Kleuring: Nissl. Vergrooting: 280 $\times$.

Microphoto: No. 14.

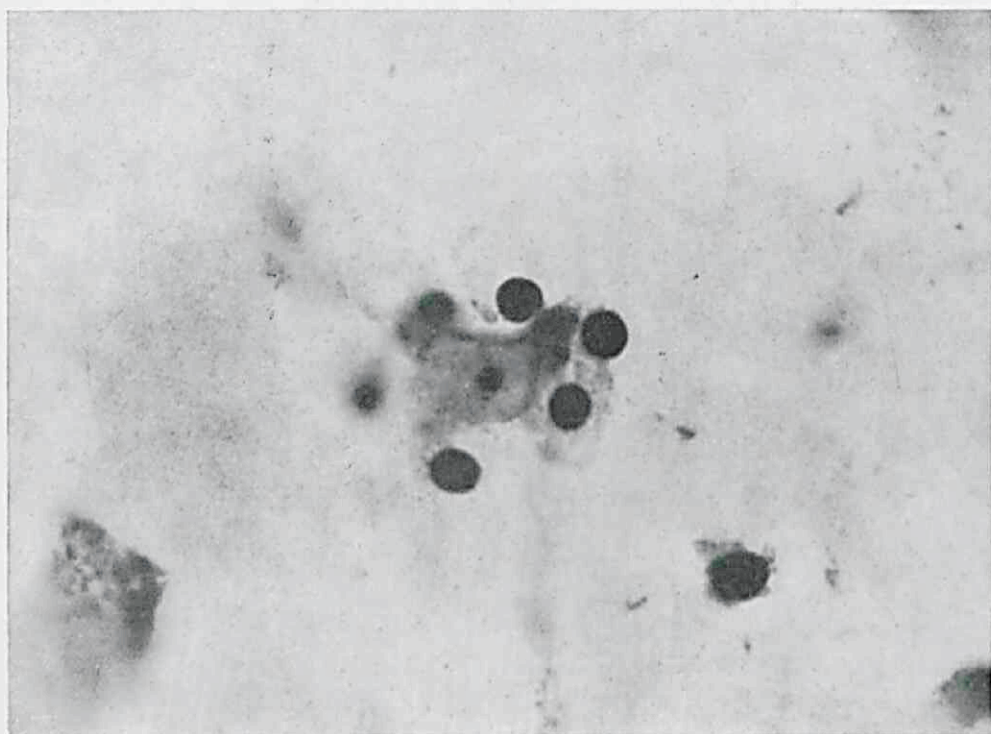


Konijn: „Oblig”. (Geval: No. 4. Parkinsonisme).

Gliahaard naast een geïnfiltreerd vat.

Kleuring: Nissl. Vergrooting: 400×.

Microphoto: No. 15.



Konijn: „Obliq”. (Geval: No. 4. Parkinsonisme).
Neuronophagie in het mesencephalon.
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 1500 $\times$.

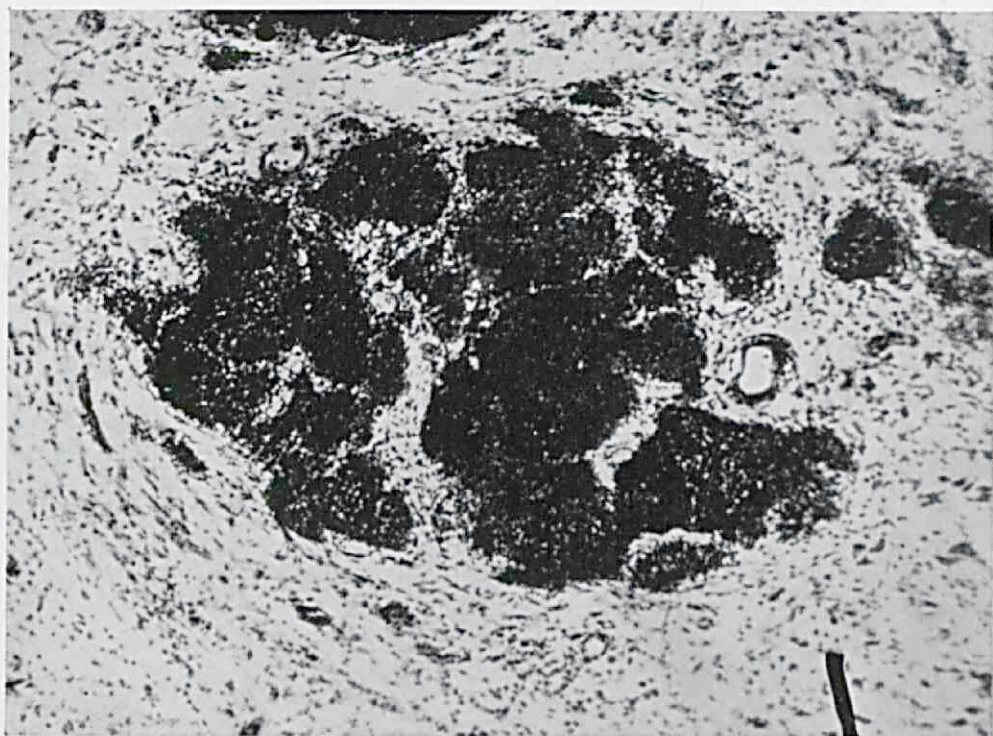


Konijn: „Nel 1". (Geval: No. 15, enc. post vaccinationem).

Overzicht van een sagittale coupe door het cerebrum. Verdeeling der talrijke compacte gliahaarden.

Kleuring: Nissl. Vergrooting: $6\frac{1}{2}\times$.

Microphoto: No. 17.

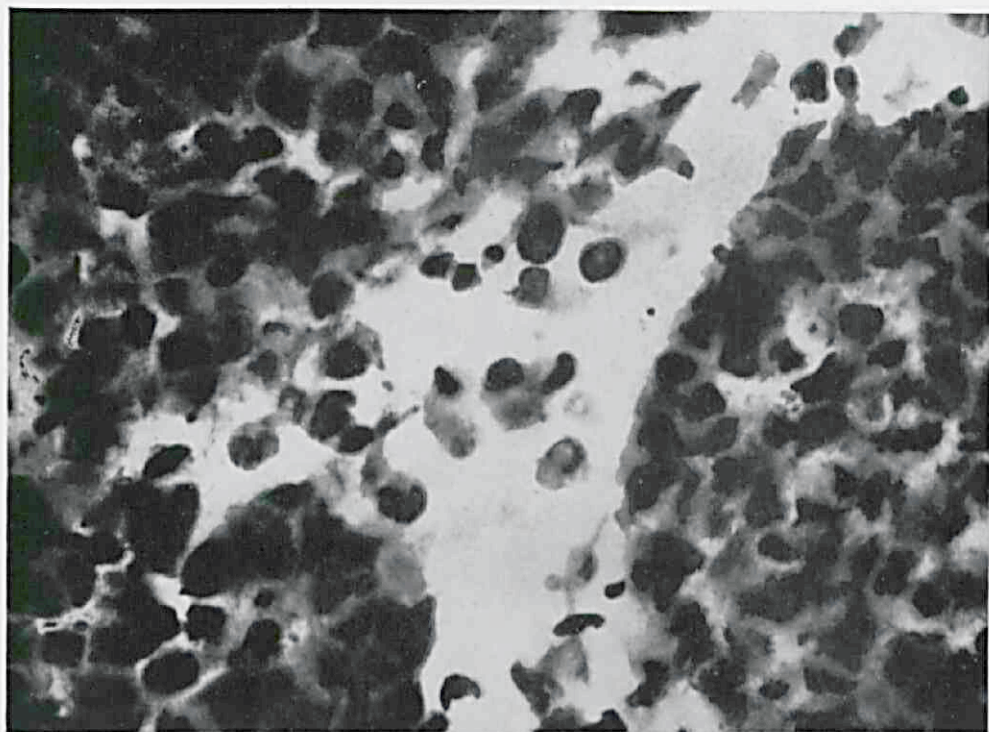


Konijn: „Nel 1”. (Geval: No. 15, enc. p. v.).

Compacte gliahaard in de herzenstam.

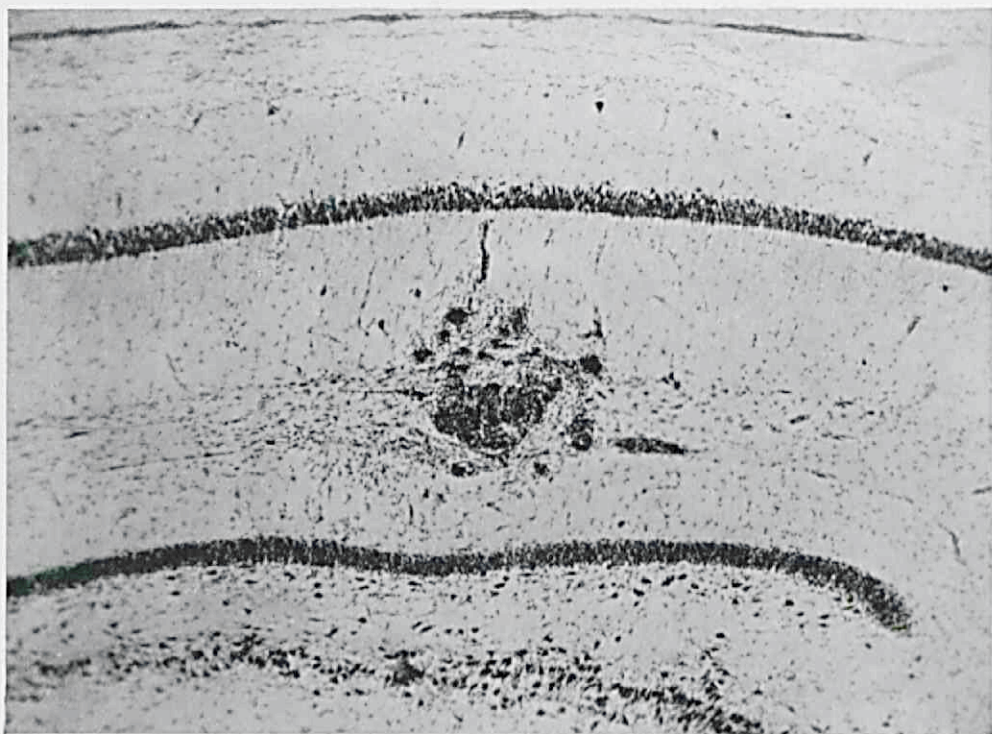
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 95×.

Microphoto: No. 18.



Konijn: „Nel 1". (Geval: No. 15, enc. p. v.).
Structuur van de glihaard van microphoto No. 17.
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 1200×.

Microphoto: No. 19.



Konijn: „Nel 1”. (Geval: No. 15, enc. p. v.).

Haard in de hippocampus. De haard heeft zwelling van het weefsel veroorzaakt.

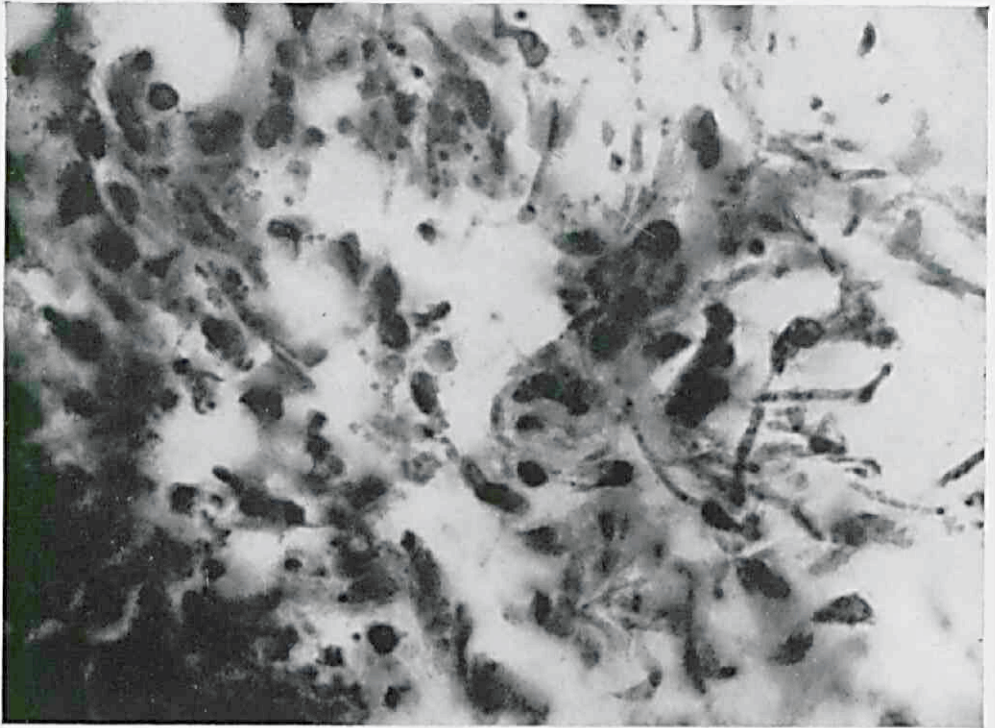
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 50×.

Microphoto: No. 20.



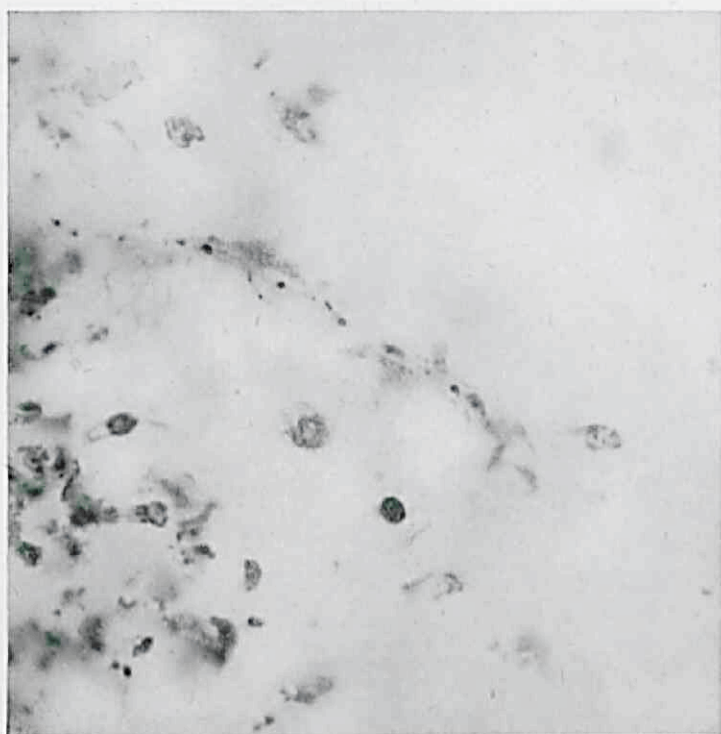
Konijn: „Nel 1". (Geval: No. 15, enc. p. v.).
Gliahaard in de schors van het cerebellum.
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 95 $\times$.

Microphoto: No. 21.



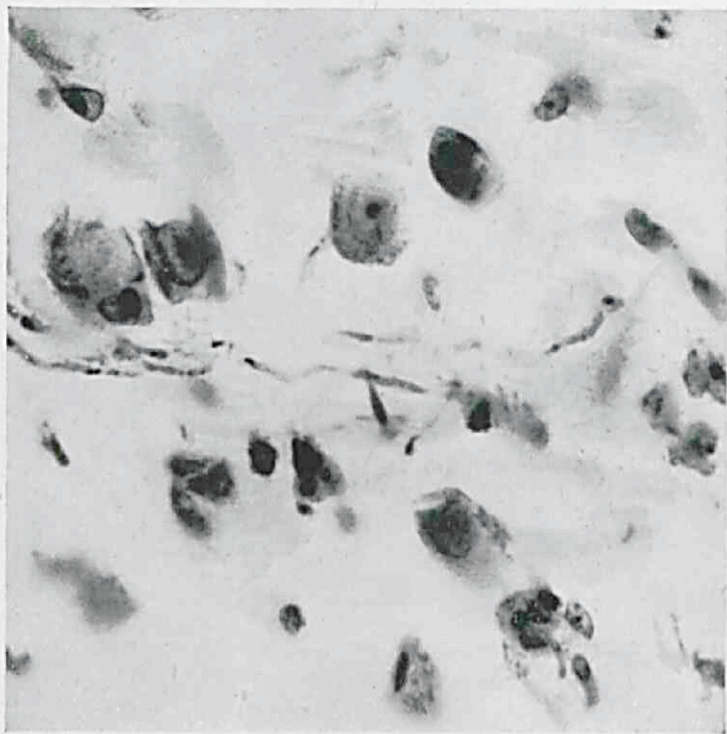
Konijn: „Nel 1”. (Geval: No. 15, enc. p. v.).
Schimmelophoping in de periferie van een compacte gliahaard.
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 840 $\times$.

Microphoto: No. 22.



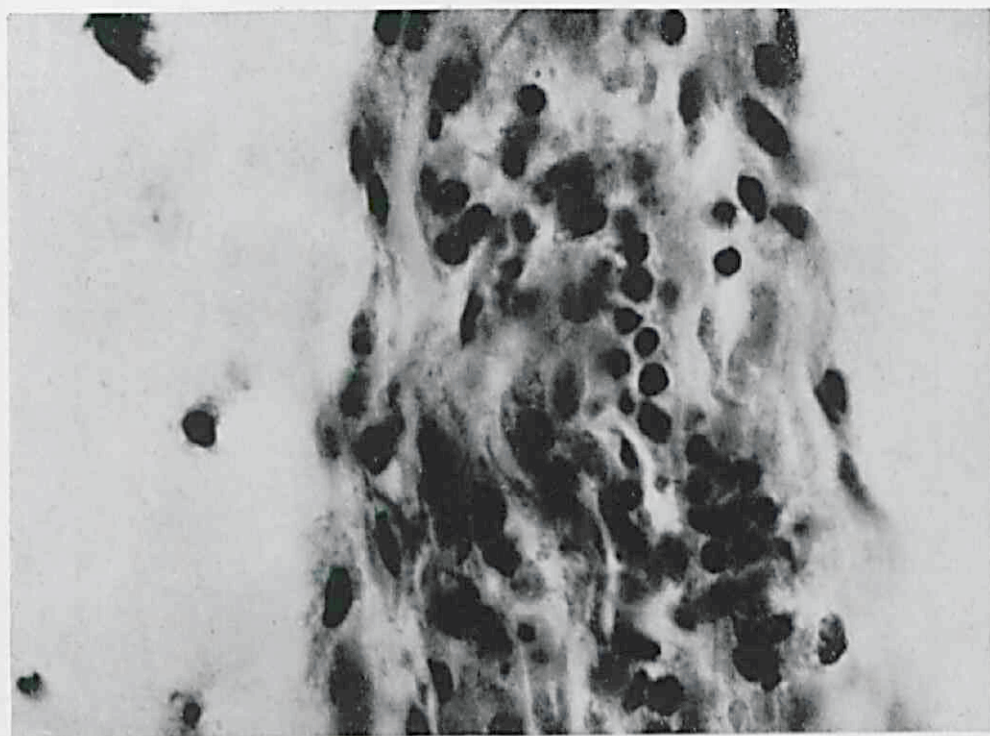
Konijn: „Nel 1". (Geval: No. 15, enc. p. v.).
*Microglia*cellen „rijdende" op een schimmeldraad.
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 900 $\times$.

Microphoto: No. 23.



Konijn: „Nel 1". (Geval: No. 15, enc. p. v.).
Schimmeldraden aan de periferie van een gliahaard.
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 900 $\times$.

Microphoto: No. 24.



Konijn: „Nel 1”. (Geval: No. 15, enc. p. v.).
Meningitis (infiltratie met lymphocyten).
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 840 $\times$.

Microphoto: No. 25.



Konijn: „Nel 1”. (Geval: No. 15, enc. p. v.).
Meningitis met gliareactie van de lamina zonalis.
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 200×.

Microphoto: No. 26.

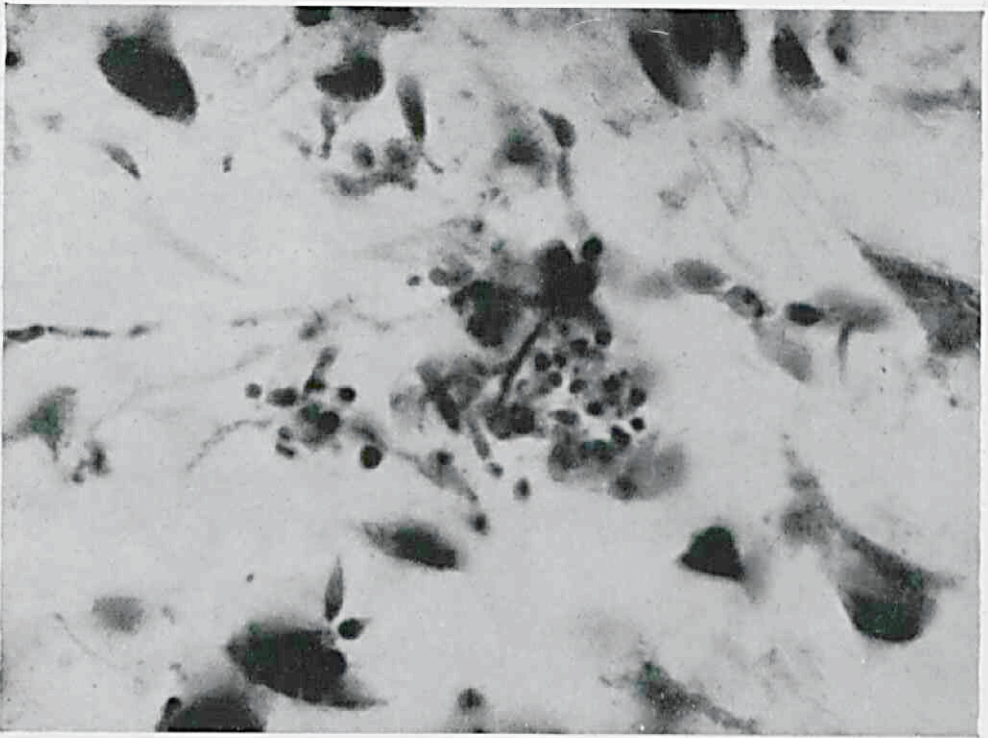


Konijn: „Obk.” (Geval: No. 4. Parkinsonisme).

Uitgebreide schimmelkolonie vrijwel zonder weefselreactie in het mesencephalon.

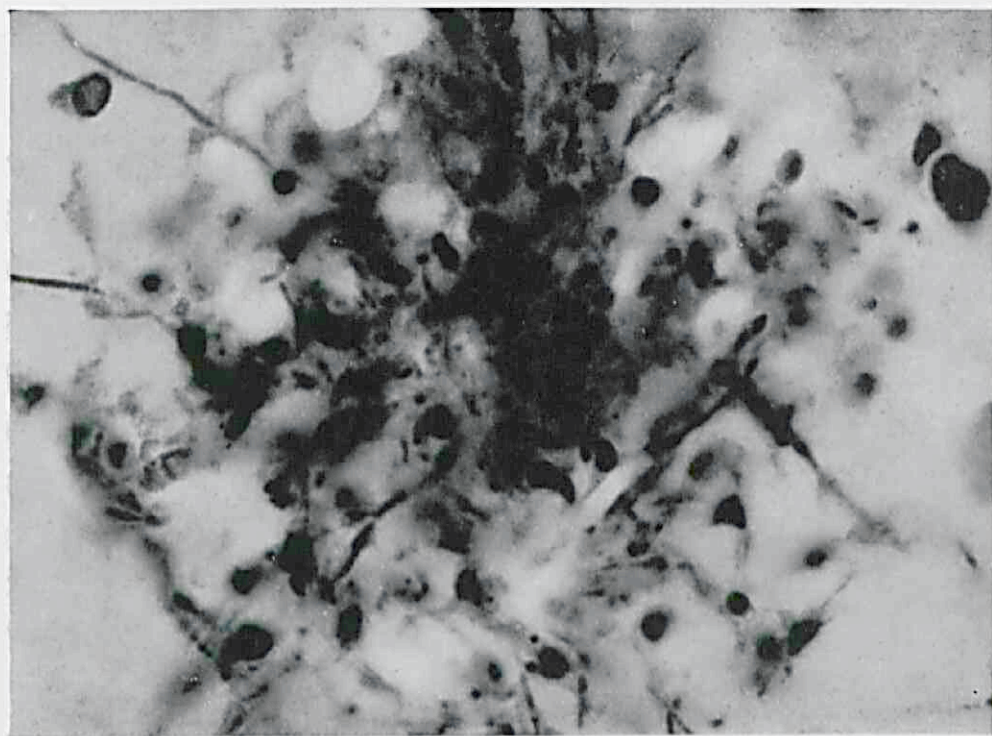
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 140×.

Microphoto: No. 27.



Konijn: „Obk.” (Geval: No. 4. Parkinsonisme).
*Schimmelkolonie (draden en monilia-achtige vormen) zonder weefselreactie in de
cortex cerebri.*
Kleuring: Nissl. Vergrooting: 930 $\times$.

Microphoto: No. 28.

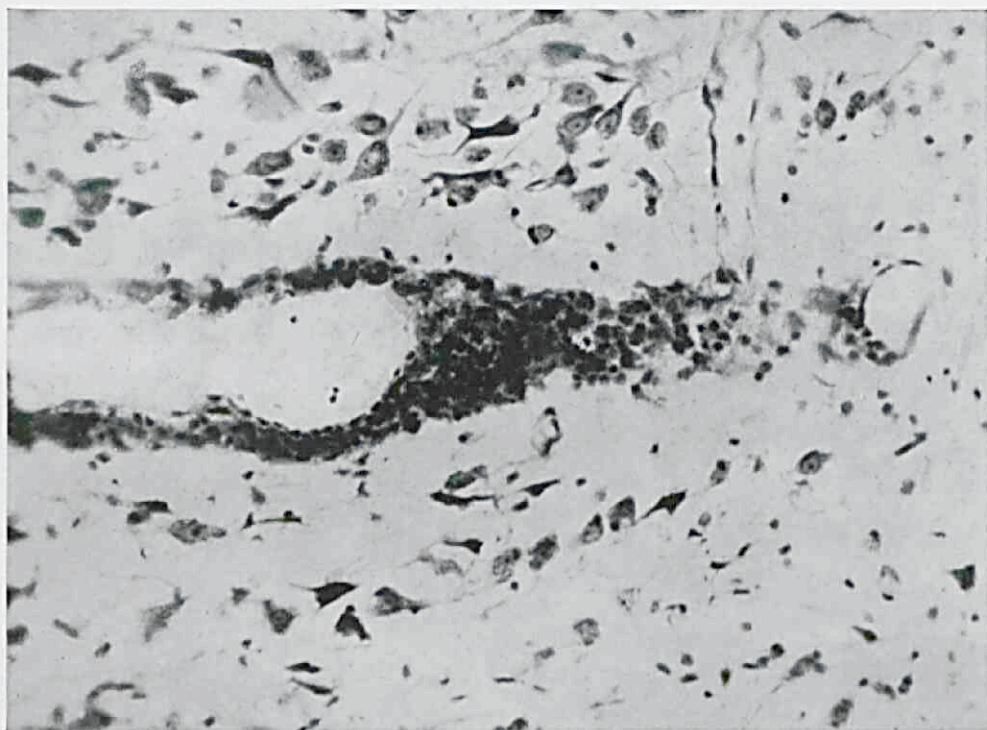


Konijn: „Obk.” (Geval: No. 4, Parkinsonisme).

Gliahaardje met schimmeldraden.

Kleuring: Nissl. Vergrooting: 800×.

Microphoto: No. 29.

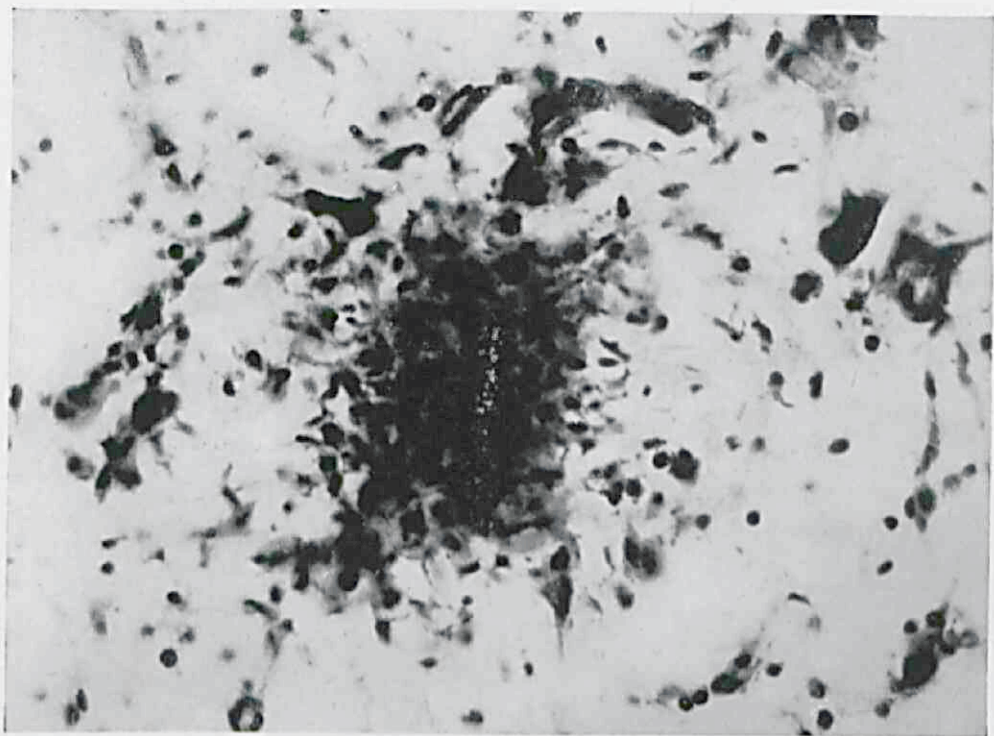


Hond: „H No. 1". (Geval: No. 15, enc. p. v.).

Perivasculaire infiltratie v/e schorsvat.

Kleuring: Nissl. Vergrooting: 200×.

Microphoto: No. 30.

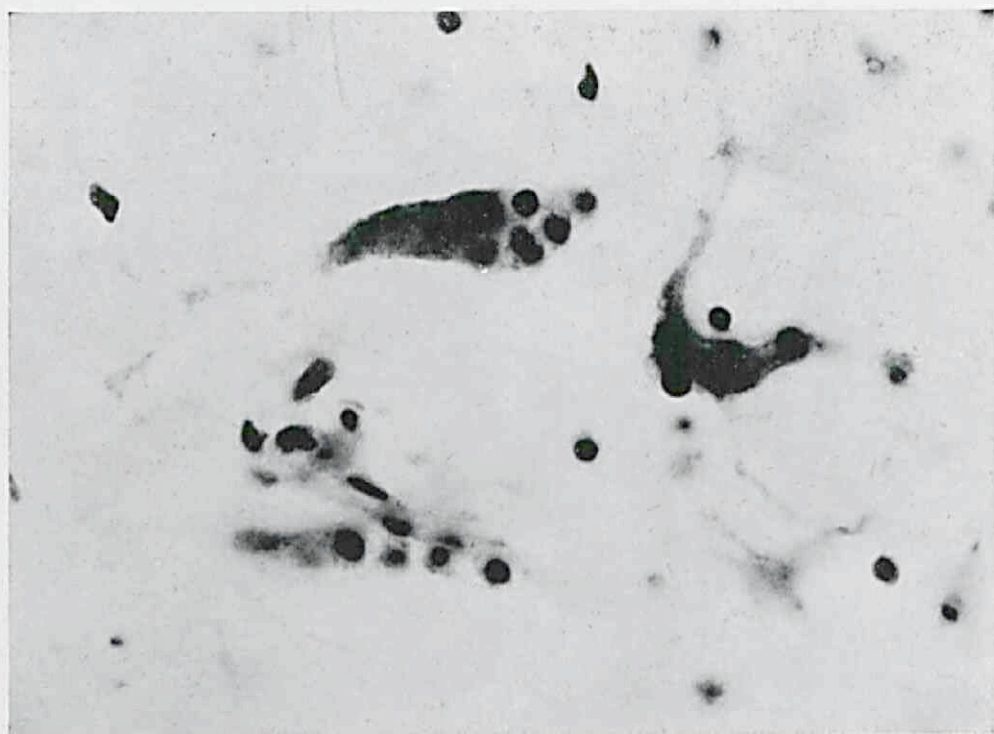


Hond „H No. 1". (Geval: No. 15, enc. p. v.).

Gliahaard.

Kleuring: Nissl. Vergrooting: 260 $\times$.

Microphoto: No. 31.

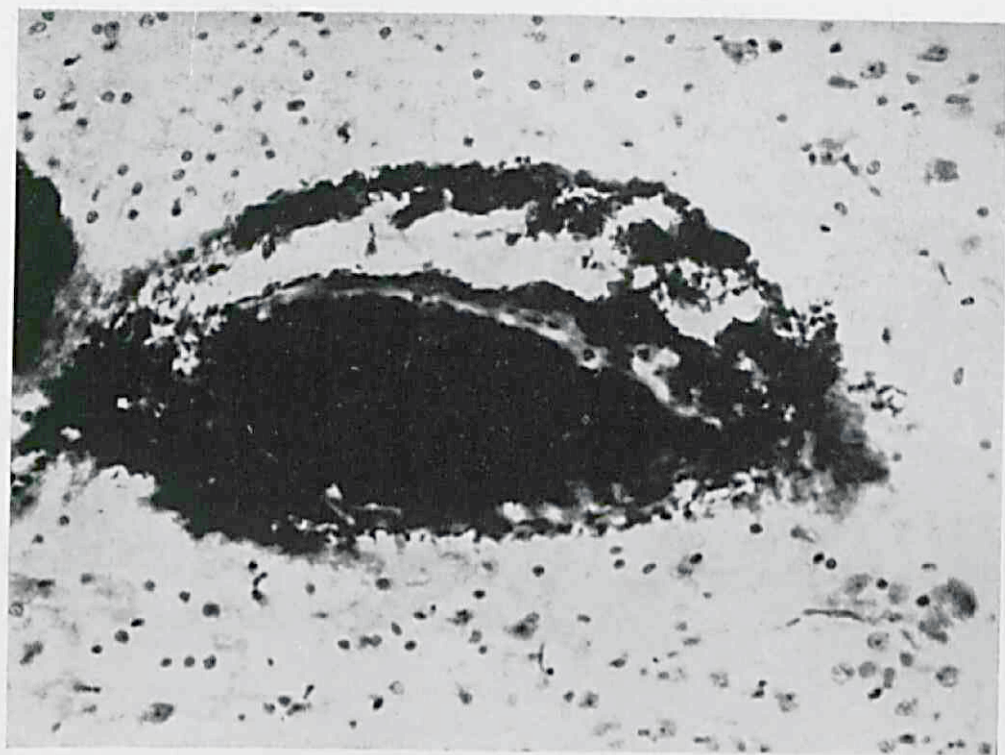


Hond: „H No. 2". (Geval: No. 15, enc. p. v.).

Neuronophagie in het mesencephalon.

Kleuring: Nissl. Vergrooting: 810 $\times$.

Microphoto: No. 32.

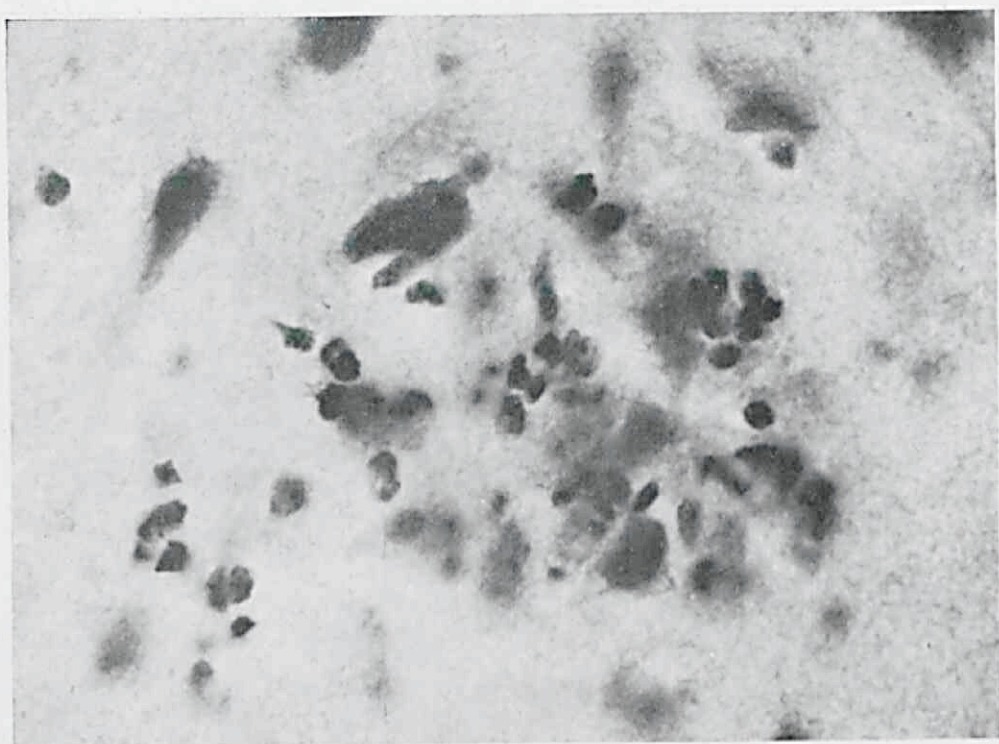


Hond: „H No. 4". (Geval: No. 15, enc. p. v.).

Perivasculaire bloeding.

Kleuring: Haematoxyline-eosine. Vergrooting: 270×.

Microphoto: No. 33.

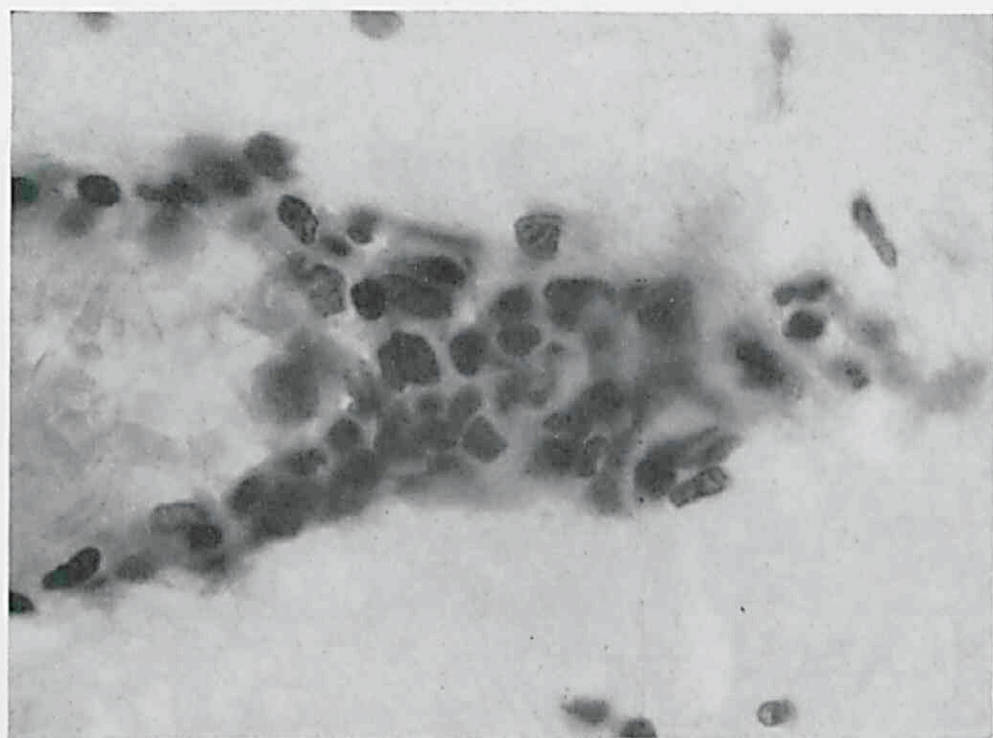


Hond: „H No. 4". (Geval: No. 15, enc. p. v.).

Gliahaardje in het mesencephalon.

Kleuring: Haematoxyline-eosine. Vergrooting: 810 $\times$.

Microphoto: No. 34.

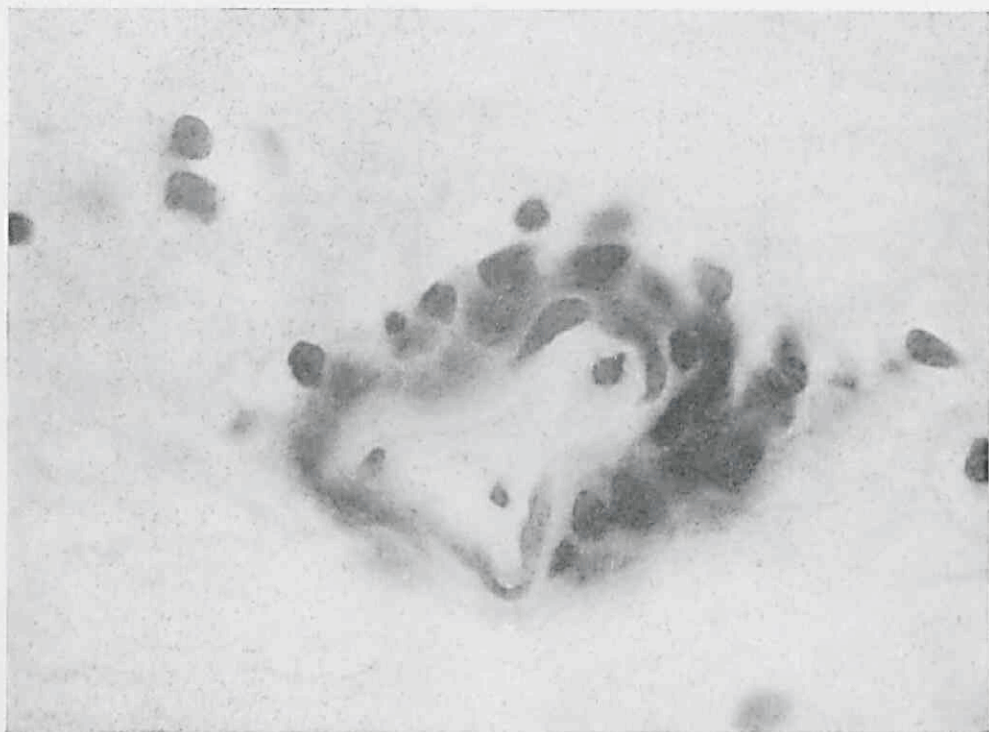


Konijn: „Serie II S No. 1". (Geval: No. 2, enc. lethargica subacuta).

Geïnfiltreerd vat (tangentieel getroffen).

Kleuring: Haematoxyline-eosine. Vergroting: 1100×.

Microphoto: No. 35.

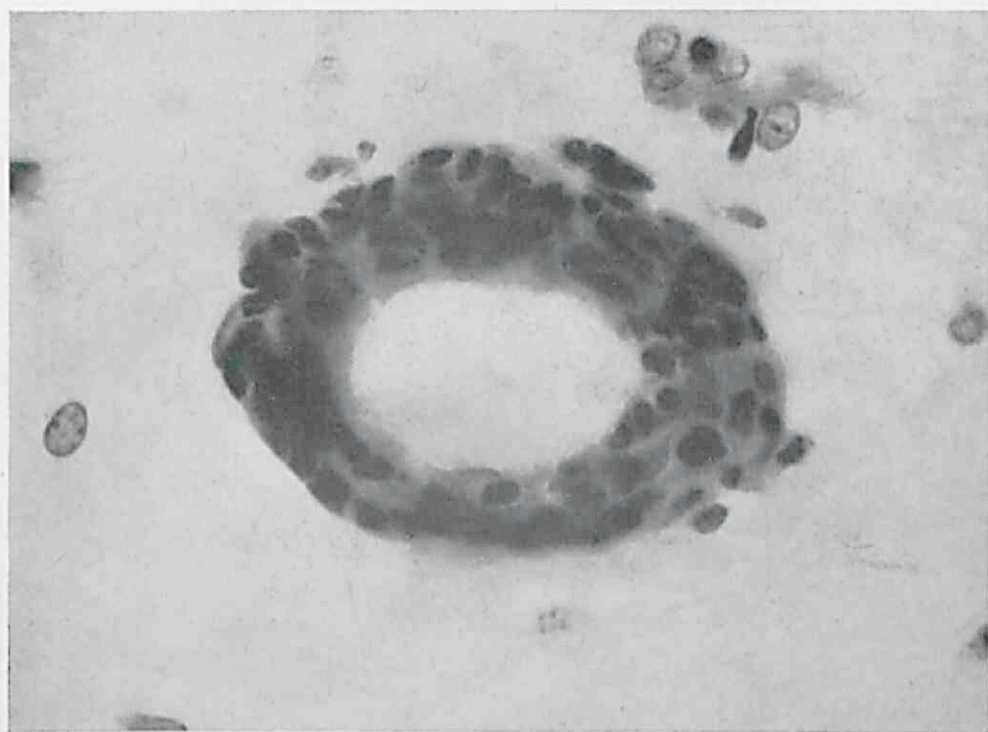


Konijn: „Serie II S No. 2". (Tweede Generatie, subduraal geënt met herzen-
substantie van Serie II S No. 1).

Geïnfiltreerd vat in de hippocampus.

Kleuring: Haematoxyline-eosine. Vergrooting: 1100 $\times$.

Microphoto: No. 36.

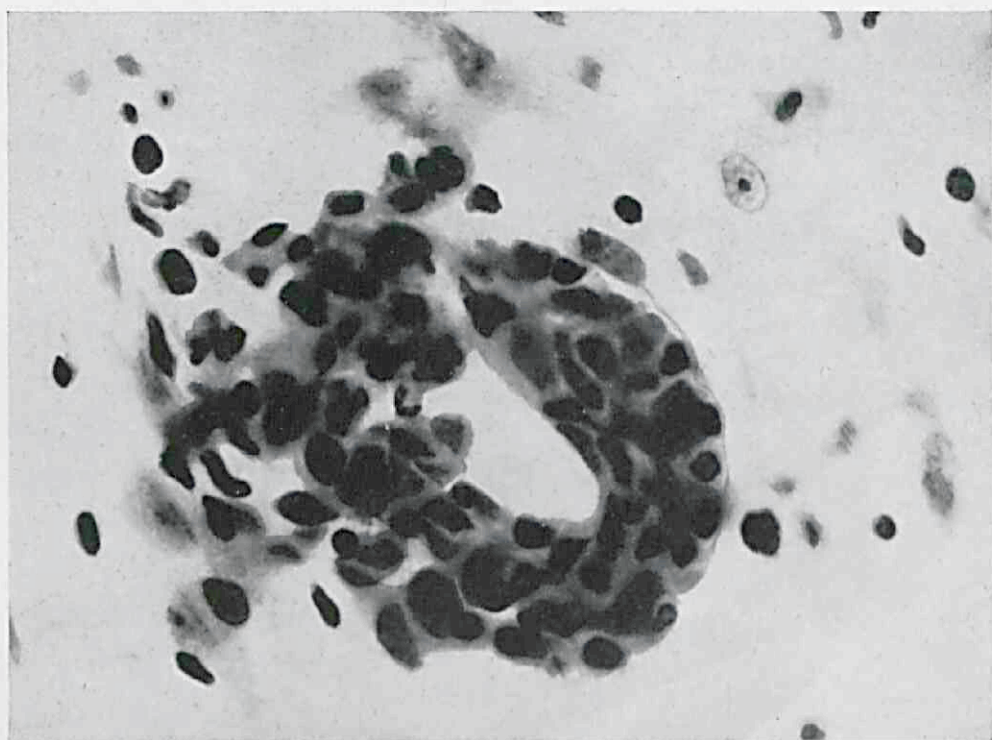


Konijn: „Serie II S No. 4". (Vierde generatie, subduraal geënt met herzen-
substantie van Serie II S No. 3).

Geïnfilteerd vat in het tectum opticum.

Kleuring: Haematoxyline-eosine. Vergrooting: 1100×.

Microphoto: No. 37.

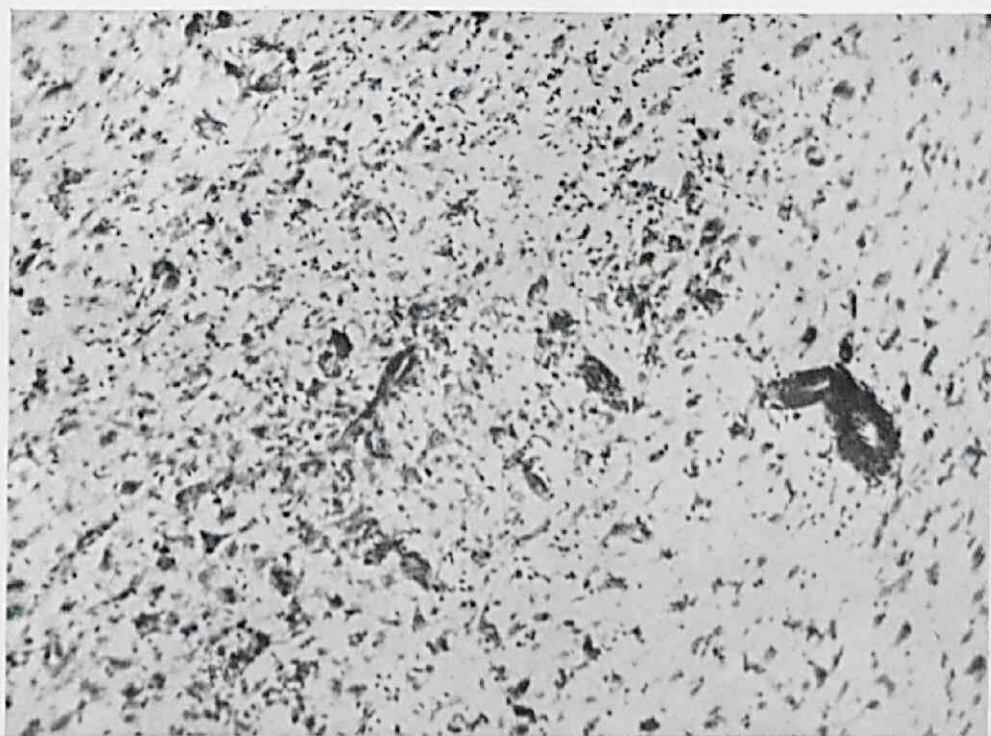


Konijn: „Serie II S No. 5". (Vijfde generatie, subduraal geënt met herzen-
substantie van Serie II S No. 4).

Geïnfiltreerd vat in het tectum opticum.

Kleuring: Haematoxyline-eosine. Vergrooting: 1100 $\times$.

Microphoto: No. 38.

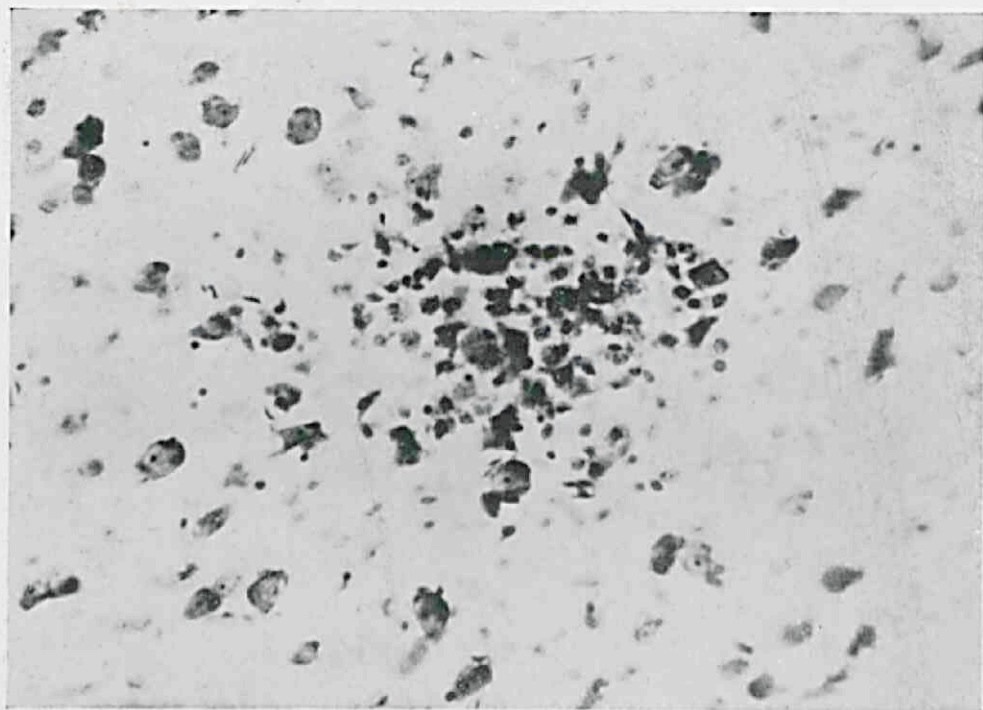


Konijn: „Serie II S No. 5”. (Vijfde generatie, subduraal geënt met herzen-
substantie van Serie II S No. 4).

Geïnfiltreerd vat in het tectum opticum met gliahaard.

Kleuring: Nissl. Vergrooting: 175×.

Microphoto: No. 39.



Konijn: „Serie II Gr. No. 1a". (Tweede generatie, subduraal geënt met
herzensubstantie van Serie II Gr. No. 1).

Gliahaard in de cortex cerebri.

Kleuring: Nissl. Vergrooting: 350 $\times$.

STELLINGEN

I

De encephalitis lethargica wordt veroorzaakt door een ultravisibel virus, dat zich in het neuskeelslijm en in den liquor cerebrospinalis der lijders bevindt.

II

De encephalitis post-vaccinationem wordt veroorzaakt door een ultravisibel virus, dat zich in het neuskeelslijm der patiënten bevindt.

III

Het is waarschijnlijk, dat bepaalde schimmelsoorten een rol spelen als symbionten van het virus der encephalitis lethargica en van dat der encephalitis post-vaccinationem.

IV

„Agranulocytose” (ziekte van SCHULTZ) is geen ziekte sui generis maar een vorm van sepsis.

V

In sommige gevallen is het onmogelijk, een differentiaal-diagnose te maken tusschen eclampsie en epilepsie.

VI

Uit de groote onderlinge afstanden van de ganglieencellen in de schors van de groote hersenen bij den mensch leidde NISSL ten onrechte af, dat daar een voor de werkzaamheid van het zenuwstelsel belangrijk extra-neuronaal apparaat, het nerveuze grauw, tot hooge ontwikkeling zou zijn gekomen.

VII

De meningiomen van CUSHING zijn van ectodermalen oorsprong.

VIII

Tusschen de zoogenaamde splijtingsprocessen bij hysterie en schyzophrenie bestaat geen gradueel maar een principieel, kwalitatief onderscheid.

IX

De gevallen van zoogenaamde tabes combiné pleiten niet tegen een extra-medullaire genese van de tabes dorsalis.

X

Intraveneuze inspuitingen met trypaflavine zijn af te keuren.

XI

De toepassing der praeventieve vaccinatie tegen sommige infectieziekten houdt te weinig rekening met de uitkomsten der laboratoriumproeven.

