



Physische invloeden "in vitro" en "in vivo" op leptospiren

<https://hdl.handle.net/1874/344212>

A. qu. 192, 1939.

PHYSISCHE INVLOEDEN „IN VITRO”
EN „IN VIVO” OP LEPTOSPIREN

TH. O. E. POLANEN



s.
cht

PHYSISCHE INVLOEDEN „IN VITRO” EN „IN VIVO” OP LEPTOSPIREN

PHYSISCHE INVLOEDEN „IN VITRO” EN „IN VIVO” OP LEPTOSPIREN

De Leptospira is een bacterie die in water en voedsel kan overleven. Het is een zeer kleine bacterie die in water en voedsel kan overleven. Het is een zeer kleine bacterie die in water en voedsel kan overleven.

PHYSISCHE INVLOEDEN „IN VITRO” EN „IN VIVO” OP LEPTOSPIREN

PHYSISCHE INVLOEDEN „IN VITRO” EN „IN VIVO” OP LEPTOSPIREN

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

Diss. Utrecht, 1939

PHYSISCHE INVLOEDEN „IN VITRO” EN
„IN VIVO” OP LEPTOSPIREN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR MAGNIFICUS DR. F. H. QUIX, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG
12 DECEMBER 1939, DES NAMIDDAGS 4 UUR DOOR
THIERS OTHMAR EDGARD POLANEN

GEBOREN TE PARAMARIBO



1939

DRUKKERIJ Fa. SCHOTANUS & JENS — UTRECHT

UNIVERSITEIT UTRECHT
DE RECHT VAN NEDERLAND

PROEFSCHEIF

De Rechterlijke Bescherming van de
Auteursrechten op de Letteren en
de Wetenschappen. De Rechterlijke
Bescherming van de Auteursrechten op
de Letteren en de Wetenschappen.
De Rechterlijke Bescherming van de
Auteursrechten op de Letteren en
de Wetenschappen. De Rechterlijke
Bescherming van de Auteursrechten op
de Letteren en de Wetenschappen.

DE RECHTERLIJKE BESCHERMING VAN DE
AUTEURSRECHTEN OP DE LETTEREN EN
DE WETENSCHAPPEN.



UNIVERSITEIT UTRECHT

*Aan de nagedachtenis van mijn Vader.
Aan mijn Moeder.*

De voltooiing van dit proefschrift is mij een welkome gelegenheid U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten der Medische Faculteit van de Utrechtsche Universiteit, Leeraren en Oud-Leeraren van de Geneeskundige School te Paramaribo, Hoogleraren der Gentsche Universiteit, mijn oprechten dank te betuigen, voor het vele, dat Uw onderricht tot mijn wetenschappelijke vorming heeft mogen bijdragen.

Hooggeleerde JULIUS, Hooggeachte Promotor. U ben ik veel dank verschuldigd voor de bereidwilligheid waarmede Gij op U naamt als mijn promotor op te treden. Uw hartelijke sympathie en belangstelling voor mijn werk zullen niet nalaten een gunstigen invloed op mijn verderen loopbaan uit te oefenen.

U, Hooggeleerde BESSEMANS, kan ik niet genoeg dankbaar zijn voor de geboden gelegenheid al mijn proeven in Uw laboratorium te Gent te verrichten. Zij zijn mij van zeer veel nut geweest. Uw inspireerende geest, Uw onvermoeide ijver en steeds gereedstaande hulpvaardigheid kunnen niet anders dan een aangename herinnering bij mij levendig houden.

Ook U, Hooggeleerde VAN DUYSE, ben ik zeer dankbaar voor Uw bemiddeling, waardoor mij het voorrecht te beurt is gevallen met Professor Bessemans in aanraking te komen en voor de leerrijke en vriendelijke samenwerking gedurende al dien tijd in Uw kliniek te Gent ondervonden.

U, Weledelgestreng Heer VAN THIELEN, ben ik zeer erkentelijk voor de welwillende wijze waarop Gij mij bij het technisch gedeelte behulpzaam waart.

Mijn sympathie gaat ook uit naar U, Collega WITTEBOLLE, assistenten, laboratorimpersoneel en voorts allen, van wie ik op eenigerlei wijze tegemoetkoming heb mogen ondervinden. De geest van prettige samenwerking is door mij op hoogen prijs gesteld.

Ten slotte mijn bijzonderen dank aan den Weledelgeboren Heer H. J. MEIJER, die zoo bereidwillig was mij bij het correctiewerk ter zijde te staan.

ERRATA.

Tabel 10: 55° moet zijn 50° .

Blz. 48, regel 10 van onder: 37° moet zijn 32° .

„ 51, „ 10 „ „ : 23° „ „ 24° .

„ 52, „ 3 „ „ : 2 u. 45 m. moet zijn 3 u. 15 m.

„ 52, „ 6 „ „ : tabel 7 „ „ tabel 5.

„ 55, „ 3 „ boven: „ 7 „ „ „ 5.

HOOFDSTUK I.

INLEIDING.

Ter gelegenheid van hun theoretische studies over cultures van spirochaeten, die Aristowsky en Hoeltzer (1925) als „in vitro” aangepaste syphilis-treponemen¹⁾ beschouwen, hebben Bessemans en De Geest (1928—1929) waargenomen dat deze kiemen door een temperatuur worden gedood, die de hogere warmbloedige dieren en de mensch ongedeerd kunnen verdragen.

Uitgaande van dit feit, vroeg Bessemans (1929) zich toen af of het niet mogelijk zou zijn, virulente lues-treponemen door een gelijkwaardige verwarming „in vivo” te vernietigen. Samen met zijn medewerkers (Vlayen (1929); De Potter en Thiry (1931)) begon hij kwaadaardige stammen, zijn „stammen Gent”, op konijnen over te enten. Daarna liet hij de testis-syphilomen die ze verwekten, zoo ook menselijke primaire en secundaire syphilitische letsels, plaatselijk den invloed van een reeks physische factoren ondergaan, zooals warme waterbaden, warme lucht, heete paraffine, infrarode stralen, lange en korte golven, waardoor een verwarming in die weefsels werd teweeggebracht (1929—1934). Door middel van thermo-electrische naalden en een „Tiefenthermometer” volgens Zondek, werd deze zorgvuldig gemeten.

¹⁾ Hieronder verstaan zij oorspronkelijk echte lues-treponemen die door gewenning op kunstmatige voedingsbodems hun typische eigenschappen verliezen (van kort, fijn en regelmatig worden zij lang, dik en onregelmatig terwijl zij ook vanaf het begin van hun ontwikkeling „in vitro” hun virulentie verliezen).

Uit de bereikte resultaten stelden zij vast, dat een temperatuur van 42° C gedurende 1 uur, of van 40° C gedurende 2 uren, of van enkele tienden minder dan 40° C gedurende verschillende uren, onder bepaalde voorwaarden in staat is om *Treponema pallidum* der uitwendige letsels van mensch en dier onmiddellijk in „vivo” avirulent te maken, zooals dit door overenting op daarvoor gevoelige dieren werd bewezen. Weldra verdwijnen de spirochaeten uit de weefsels, die dan spoedig genezen. De *Treponema pallidoïdes*, de verwekker der spontane konijnenspirochaetose, vertoonde vlg. Bessemans en De Potter (1928) dezelfde gevoeligheid. Voor de treponemen echter, die in de oppervlakkige klieren woekeren van het met syphilis besmette konijn, vonden Bessemans, Van Haelst en Thiry (1935) een grooter weerstandsvermogen, waaruit zij afleidden, dat zij hier met een bijzonder functioneele variëteit hadden te doen.

De Gentsche school bewees ten slotte, dat het alleen de warmte is, die hierbij het effect te weeg brengt.

Dit alles steunde de practische toepassing der physische antisymphilitische thermotherapie bij den mensch, voornamelijk bij primaire lues en bij dementia paralytica, zoozeer, dat heden zelfs bij deze laatste, de physicopyrexie de malariatherapie begint te vervangen (Neymann (1937); Bessemans (1938)).

Ook andere onderzoekers, zooals Weichbrodt en Jahnel (1919), Schamberg en Rule (1926), Frazier (1927), Richet en Dublineau (1932), Kolmer en Rule (1933), Levaditi en medewerkers (1934), hebben „in vivo” den invloed van warmte eveneens op den syphilisspirochaet nagegaan, dikwijls met resultaten die de boven vermelde bevindingen „in vivo” benaderden. De onderzoekingen, door Carpenter, Boak en Warren verricht in 1932, toonden aan dat dagelijksche kortdurende behandelingen van $41-42^{\circ}$ C met korte golven of één ononderbroken 6-urige van $41.5-42^{\circ}$ C het treponema bij konijnen met actieve luetische processen vernietigt. Simpson (1935) bevestigde deze resultaten en ook Beck (1938), die met syphilis besmette muizen aan een

behandeling met warme lucht onderwierp, kon deze besmetting volkomen genezen door middel van $13\frac{1}{2}$ uur algemeene hyperthermie van minstens 40° C.

„In vitro” werd de werking van de warmte op extracten van konijnen-testis-syphilomen door Carpenter, Boak en Warren (1932a), Richet en Dublineau (1932) en anderen bestudeerd. Ze stelden nl. vast, dat de Nichols-stam na 60 minuten op 41.5° C of na 120 minuten op 41° C gedood wordt; de Zinsser-Hopkins-stam na 60 minuten op 41° C of na 120 minuten op 40° C; de Truffi-stam reeds na 30 minuten op 41° C.

In aansluiting hieraan werd onlangs de studie van den invloed van warmte ook op talrijke andere microorganismen hervat. Op den *gonococcus* hebben onder meer de fundamenteele onderzoekingen van Carpenter, Boak, Mucci en Warren (1933) betrekking, welke bewijzen dat 99% van de stammen na 4—5 uren op 41° C worden gedood, terwijl de vernietiging van de overige 11—23 uren verwarming op eenzelfde temperatuur vergt. Voor den *meningococcus* stelt Moench vast (1937), dat ook de meeste stammen van deze bacterie na 8 uren verwarming op 41.5° C doodgaan. Volgens Thompson, Sheard en Larson (1936), doorstaan de *types I en II van den pneumococcus*, *Micrococcus catarrhalis*, *Brucella abortus*, de *coli-* en *typhusbacillen*, gedurende 24 uren een temperatuur van 41.6° C zonder te sterven. Ook *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans* en de *tuberkelbacil* zouden door temperaturen, die met het leven der hoogere dieren vereenigbaar zijn, niet worden aangetast: Duncan en Marriette (1935), Freund en Watts (1935). Omstandig werd ook de invloed der warmte bepaald op *staphylococcen* en *andere bacteriën* (zooals de spirillen), op *trypanosomen* en de *ultravirussoorten*: Neymann (1937), Richet, Surmont en Le Gô (1938).

Niettegenstaande vele van deze kiemen „in vitro” eerst gedood worden door een temperatuur, die schadelijk is voor het lichaam, gaf de thermotherapie bij de door hen verwekte

ziekten reeds veel aanleiding tot praktische toepassingen. Men beoogde niet zoozeer een „therapia sterilisans magna” te bereiken, maar wel een ondersteunen van de natuur in haar strijd tegen de binnengedrongen schadelijke kiemen. De warmte zou gunstig werken door vermindering van de vitaliteit der kiemen, vermeerdering van den weerstand van het organisme (leucocytose) en verhooging van de werking van chemische middelen door verandering in de permeabiliteit van de barrière vasculo-méningealis. (Richet, Surmont en Le Gô (1938)). Vooral in den laatsten tijd gewaagt men van de goede resultaten die men verkregen heeft met de warmtebehandeling door middel van korte- en ultrakorte golven bij catarrhale en purulente ontstekingen van acuten of chronischen aard, bij dementia paralytica en vele gewrichtsaandoeningen (vnl. gonorrhoeische arthritiden).

Het viel ons op, dat in deze richting de leptospiren nog maar weinig onderzocht werden, zoodat het ons interesseerde na te gaan of deze kiemen niet gevoelig zouden zijn voor een of anderen physischen invloed, die door den gastheer zonder schade verdragen zou kunnen worden. Mocht dit het geval zijn, dan zou deze misschien het uitgangspunt kunnen worden van een nieuwe behandeling der leptospirosen, waartegen, indien niet onmiddellijk wordt ingegrepen, de meeste onzer strijdmiddelen te kort schieten.

Wij hebben er ons nu hoofdzakelijk mede bezig gehouden, de warmte onder verschillende vormen op 4 verschillende stammen van leptospiren „in vitro” te laten inwerken. Drie dezer stammen werden eveneens „in vitro” aan enkele andere physische invloeden onderworpen. Ten slotte hebben wij getracht één van deze stammen, een voor de cavia pathogene, door middel van warmteverwekkende korte golven „in vivo” te bestrijden.

HOOFDSTUK II.

GESCHIEDKUNDIG OVERZICHT.

A. Leptospiren in het algemeen.

Ruim vijftig jaar geleden beschreef Weil (1886) bij den mensch een typisch ziektebeeld, dat zich kenmerkte door een acuut begin, koorts, miltzwelling, geelzucht en nierontsteking. Deze kwaal, door zijn opvolgers verder onderzocht, werd weldra „de ziekte van Weil” genaamd.

In 1911 beschreven Hecker en Otto zeven epidemieën ervan. Zij kwamen tot het besluit dat het om een kenmerkende besmetting ging, met waarschijnlijk een onzichtbaar virus als oorzaak.

In 1915 vonden Uhlenhuth — Fromme en Huebener — Reiter dat de verwekker een spirochaet was, welke de eerste twee *Spirochaeta icterogenes* en de laatste twee *Spirochaeta nodosa* noemden. Kort tevoren hadden ook Inada, Ido, Hoki, Kaneko en Ito (1916)¹⁾ dezelfde ontdekking gedaan, doch den naam *Spirochaeta icterohaemorrhagiae* eraan gegeven. Beide ontdekkingen geschieden onafhankelijk van elkaar. Later wijzigde Noguchi (1918) den genusnaam van bedoelden spirochaet in dien van *Leptospira*.

De ziekte, die tijdens den wereldoorlog veel aan de fronten werd waargenomen, stond spoedig in het midden der medische belangstelling. Daarbij gelukte het Huebener en Reiter (1915) een soortgelijke symptomatologie bij de cavia te weeg te brengen, door middel van een intraperitoneale inspuiting

¹⁾ De Japansche publicatie dateert van 1915.

van gedefibreerd bloed van een Weil-patiënt. De aetiologische spirochaeten waren bij het dier goed te zien in met zilver geïmpregneerde levercoupes; zoo ook in het donkerveld in versche preparaten.

De typische pathogene eigenschap van den Weilsprochaet voor de cavia is thans algemeen bekend. Ook voor de muis werd deze kiem, door Bessemans, Thiry en Tielliu (1933), als kwaadaardig gekenmerkt; hij geeft aanleiding tot het ontstaan van klinische symptomen, overeenstemmend met die welke men bij den mensch waarneemt.

Op het gebied van de morfologie van *L. icterohaemorrhagiae*, heeft vooral Zuelzer (1918) verdienstelijk werk verricht. Volgens haar is het een zeer fijne kiem zonder typische windingen, doch met enkele stijve kronkelingen en meestal haakvormig gebogen einden. De lengte bedraagt 12—15 μ , maar is sterk afhankelijk van het milieu, waarin de kweek geschiedt; de dikte is ongeveer 0,2 μ . Het lichaam schijnt uit helder lichtende korrels te bestaan; het werd trouwens door Reiter met een parelsnoer en door Inada met een rozenkrans vergeleken. Verder vertoont een levendig beweeglijke leptospira een snelle rechtlijnige voorwaartsche beweging.

Om reincultures te krijgen bezigden Inada c.s. (1916) denzelfden voedingsbodem dien Noguchi in 1912 voor recurrensspirochaeten gebruikte; ascitesbouillon met enkele druppels bloed of een stukje nier van een cavia erin; dit laatste om anaërobiose mogelijk te maken. Het resultaat was goed, echter nog onberekenbaar. Verbeteringen werden aangebracht door Ito en Matsuzaki (1916).

In 1916 kon Ungermann eveneens den verwekker kweeken. Zijn voedingsbodem bestond uit bloedwei, citraatbloedplasma of peritoneaalvocht, met een brokje nier- of leverweefsel. Het serum werd bij 58—60° C geïnactiveerd en de beënte vloeistof met paraffine-olie bedekt.

Verskillende voedingsbodems werden daarna beschreven door Reiter en Ramme (1916), Martin, Pettit en Vaudremer (1917) en anderen. Allen kwamen tot de

slotsom, dat konijnenserum tot 1/10 verdund met een 0,5 % zoutoplossing, de beste groeikansen biedt. Uhlenhuth (1917) toonde aan dat men het serum evengoed tot 1/30 met steriel leidingwater kan verdunnen. Manteufel (1921) kon zelfs door enten uit het bloed van besmette dieren, de leptospiren 3 weken lang op kiemvrij leidingwater in leven houden. Meer constante uitslagen verkreeg eindelijk Vervoort (1923) op een bepaalde serumverdunding met peptonwater, waarvan de pH op 7.2 werd gebracht; hij had opgemerkt, dat de reactie een groote rol speelt.

Betrekkelijk lage temperaturen worden door de meeste onderzoekers voor den groei aanbevolen: 22—25° door Inada c.s.; 30—35° door Uhlenhuth; 22—37° met 28—30° als optimum, door Haendel, Ungermann en Jaenisch; 25—33° door Vervoort. Het bedekken der cultures met een paraffinelaag is niet strikt noodzakelijk. De kiem leeft zoowel onder aërobe- als onder anaërobe condities: Manteufel (1923).

Alhoewel zij in den regel tegenover bacteriën zeer gevoelig is (Uhlenhuth en Fromme (1919)), is haar vermeerdering mogelijk in verontreinigde kweeken. Haar vermenigvuldiging geschiedt door dwarsdeeling (Uhlenhuth en Fromme, Inada c.s., Ungermann, Zuelzer e.a.). Soms begint de groei eerst na enkele weken, soms is hij reeds na 3 dagen duidelijk; is de kiem eenmaal aan het groeien, dan verloopt de vermenigvuldiging snel. „In vitro” kunnen de leptospiren lang in leven blijven en zelfs hun ziekmakende kracht bewaren. Buchanan vond een 8 maanden oude cultuur nog voor *caviae virulent*; Adamski en Martini konden nog met goed gevolg overenten, respectievelijk na 16- en na 6—11 maanden (Uhlenhuth en Fromme 1930). Reitano (1939) nam waar, dat op kamertemperatuur en in het donker bewaarde cultures na 12 tot 30 maanden nog in leven waren en de overentingen positief uitvielen, terwijl het zorgvuldig microscopisch onderzoek der cultures slechts granulaire vormen aantoonde. Meestal verliezen sterk verouderde cultures hun infectieus karakter en zijn niet meer in staat zich voort te planten.

De opzet van ons onderzoek legt de plicht op bijzondere aandacht te besteden aan de verschijnselen, waaronder de leptospirencultures te gronde gaan. In het microscopische beeld is het eerste teeken van verlies aan levenskracht het optreden van een sterker uitgesproken onderscheid in een lang middenstuk en twee eindhaken. De bewegingen worden trager en meestal doet zich een vorming van korrels voor. Deze laatste zijn sterk lichtbrekend en vormen na het uiteenvallen der leptospiren vaak hoopjes. Meirovsky (1916) spreekt van een granulaire stadium. Von Angerer, Baermann en Zuelzer en bijna alle schrijvers met hen, beschouwen deze korreltjes geenszins als ruststadia, maar wel als degeneratieproducten. (Uhlenhuth en Fromme (1930)).

De aanwezigheid van leptospiren werd ook bij verschillende dieren opgespoord. In 1916 vond Miyajima in de nieren van veldmuizen een spirochaet, die morfologisch niet te onderscheiden was van die van Weil en ook dezelfde immunologische eigenschappen had. In hetzelfde jaar vonden Inada c.s. leptospiren in de nieren van ratten. Dat deze, dragers en infectiebronnen van de ziekte van Weil zijn, wordt thans wel algemeen aangenomen. In België is vlg. Bessemans, Thiry en Tielliu (1933) meer dan 31 % der rioolratten besmet.

In 1925 beschreven Okell, Dalling en Pugh een Weil-epidemie onder jonge honden. In 1933 isoleerden Klarenbeek en Schüffner een stam uit een hond, die serologisch apart bleek te staan en dien zij *Leptospira canicola* noemden. Men vroeg zich toen af, of deze stam uit de Weil-stam was afgesplitst, dan wel of men met een nieuw in Nederland ingevoerde te doen had. Ook nam men een geval waar, waarbij de leptospira van een Weil-patiënt serologisch met de geïsoleerde hondenleptospira identiek bleek. De verspreiding onder de honden zou plaats vinden door rechtstreeksch contact gelijk Bessemans (1933) dit onder de witte muizen waarnam. In samenwerking met Thiry vond hij, dat er ook bij deze laatste diersoort een spontane leptospirose kan waargenomen worden (1929).

Bij de *canicola*-infectie der honden vond Klarenbeek in 3% der gevallen icterus, in 38% het beeld van een chronische uraemie en bij de rest: chronische anorexie, — polydypsie en — polyurie. De *Leptospirae icterohaemorrhagiae* daarentegen veroorzaken bij den hond meestal het ziektebeeld van icterus infectiosus met den mortaliteit van 90—95% (Klarenbeek, Aellig) en waarschijnlijk ook de z.g. „Stuttgarter Hundeseuche“. Het eerste beeld stemt overeen met de ziekte van Weil bij mensch en cavia en is ook acuut, terwijl het tweede meer als een chronische uraemie verloopt en geen of slechts een zeer geringen icterus geeft (Uhlenhuth en Zimmermann 1936). Behalve een serologisch, is er ook een biologisch verschil tusschen deze twee stammen, nl. hierin bestaande, dat de virulentie van den hondenstam voor de cavia gering is.

Een ander, op den Weil-leptospira volkomen gelijkende spirochaet, is de *Leptospira pseudoicterogenes*, die in allerlei water aangetroffen wordt en gewoonlijk niet pathogeen is. Waarschijnlijk hebben Wolbach en Binger haar in 1914 voor het eerst beschreven. Ook deze stam vertoont volgens Uhlenhuth en Zuelzer (1920) geen serologische verwantschap met *Leptospira icterohaemorrhagiae*. In 1922 scheen Zuelzer er in te zijn geslaagd een waterleidingstam in een Weil-stam te veranderen. Dit zou de eerste keer zijn dat een onschadelijke saprophyt proefondervindelijk werd veranderd in een kwaadaardige kiem. Een gelijksoortig overgaan van virulentie zouden ook Uhlenhuth en Groszmann (1926), zoowel als Baermann en Zuelzer (1927—1928) voor waterleptospiren bewerkstelligd hebben; ook in de waarnemingen van Bessemans en Thiry (1928) kan een argument gevonden worden ten gunste van den overgang van *aquicola*¹⁾ naar *icterohaemorrhagische* stammen.

Nochtans konden van Thiel (1927) en Schüffner (1928)

¹⁾ Bessemans en medewerkers verstaan onder *aquicola* of waterbewonende leptospiren niet een bepaalde soort zoals *L. pseudoicterogenes*, maar wel degene, essentieel saprophytisch, die uit water worden afgezonderd.

met reïncultures van *Leptospira pseudoicterogenes* geen pathogene werking voor caviae constateeren. Hetzelfde negatieve resultaat verkregen Kagaya (1929), Zimmermann (1929), Proehoeman (1930), Kirschner (1932), Basilewski (1933), Appelman (1934) en anderen. Ook de epidemiologische gegevens pleiten tegen de „Umwandlungstheorie” van Zuelzer. Zoo heeft Schüffner bv. voor Nederland vastgesteld (1932) dat de ziekte van Weil vnl. in het Westen van ons land voorkomt; *Leptospira pseudoicterogenes* in tegendeel in alle mogelijke wateren.

Sommige onderzoekers staan dus op het standpunt dat *Leptospira pseudoicterogenes* oorspronkelijk gelijk zou zijn aan *Leptospira icterohaemorrhagiae*, terwijl de meeste aannemen, dat beide spirochaeten alleen morphologisch indentiek zijn, maar de ééne pathogeen „ab ovo” en de andere steeds saprophytisch. De tegenstanders van de „Umwandlungstheorie” verklaren de positieve resultaten van de anderen met te veronderstellen, dat deze met mengcultures zouden gewerkt hebben, of dat er zich onder hun proefdieren enkele bevonden moeten hebben, die met *Leptospira icterohaemorrhagiae* latent geïnfecteerd waren, waarvan de symptoomlooze besmetting door een insputing met waterleptospiren tot een manifeste werd.

B. Invloed van physische factoren op leptospiren.

Betreffende het weerstandsvermogen „in vitro” van de Weil-spirochaeten tegenover uitwendige invloeden, hebben Uhlenhuth en Fromme in 1916 en 1919 uitgebreide proeven gedaan. Ze werkten zoowel met besmettelijk bloed als met infectieuze urine en reïncultures. Na hen werden enkele dergelijke onderzoekingen nog door anderen ingesteld.

Volgens Uhlenhuth en Fromme heeft een 48-, 35 $\frac{1}{2}$ - en zelfs 10 uren lang indrogen van besmettelijk bloed, in een dunne laag, het sterven van den kiem tengevolge. Door echter gedefibrineerd bloed van een Weil-patiënt, dat 8 dagen lang in de broedstroof was bewaard gebleven, bij een cavia

in te spuiten, konden Huebener en Reiter (1916) het dier nog aan de typische besmetting doen sterven.

In urina bleven de leptospiren onder gunstige omstandigheden tot 10 dagen lang in leven. Zelfs vermeerderden zij zich, wanneer serum werd toegevoegd (Ungermann 1918). In zure urine echter leefden zij niet langer dan één dag (Noguchi (1918), Uhlenhuth en Zuelzer (1920))¹⁾.

Een verwarming gedurende 30 minuten doodde de spirochaeten in bloed bij 45° C niet, maar wél bij 50—55° C (Uhlenhuth en Fromme (1916)). Later konden dezelfde schrijvers door een 2 uren lange verwarming bij 56° C de smetstof in bloed en leverbrei doden. Bij gekweekte leptospiren stelden Haendel, Ungermann en Jaenisch vast (1918) dat in een waterbad van 40° C de beweeglijkheid, de levensvatbaarheid en de pathogene eigenschap na 3 uren onveranderd blijven. Volgens hen werd na 10 minuten bij 45° en 50° C de beweeglijkheid van de meeste spirochaeten sterk beperkt, alhoewel een intraperitoneale inspuiting van 0.5 cc aldus behandelde cultuur, een cavia nog kon besmetten.

¹⁾ Uhlenhuth en Fromme (1916) en Zuelzer (1917) vonden dat de Weilspirochaeten na 10—15 minuten onbeweeglijk en opgelost worden in een cultuur, waarmee een evengroote hoeveelheid zoutzuur van 1:1000 werd gemengd. Ook vrijzoutzuurbevattend maagsap van den mensch in gelijke hoeveelheid aan een infectieus leverextract toegevoegd, nam hiervan de pathogene werking weg na 30 minuten; hetzelfde gebeurde met rein-cultures reeds na 5 minuten, doch zoutzuurvrij maagsap was onwerkzaam (Uhlenhuth en Fromme (1919)). Bessemans en Thiry (1930) namen waar, dat waterbewonende leptospiren en leptospiren uit de urine van witte muizen, die een spontane leptospirose vertoonden, gedurende 15 dagen en meer in gedestilleerd water in leven blijven, dat zij eveneens langen tijd weerstaan aan 10 en 20 % saponinen, doch dat ze spoedig lyseeren in urine, zuivere ossengal en oplossingen van 10—20 % galzouten. De weerstand van leptospiren tegenover een verschillende pH werd ook, na anderen, door Thiry en Van Meirhaeghe onderzocht (1932). Zij kwamen tot het besluit dat de leptospiren der Muridae eerst dan hun schadelijke werking op den mensch kunnen uitoefenen, wanneer de urine der besmette dieren zeer spoedig na het loozen met den mensch in aanraking komt, of terecht komt in water, dat niet zuur is en zeer zoutarm.

Dit laatste was niet meer mogelijk wanneer de verwarming $\frac{1}{3}$ uur op 45° à 50° C of 10 minuten op 60° C had plaats gehad.

De leptospiren bleken koude doorgaans goed te weerstaan. Wel werd een cultuur avirulent na 16 uren bij -4° C, doch virulent bloed echter niet na 4 uren bij -18° C; bij deze temperatuur gingen eveneens cultures na $2\frac{1}{2}$ uur niet te gronde (Uhlenhuth en Fromme (1916)). Na 4 periodische behandelingen van elk 2 uren met een temperatuur tot -18° C bleven volgens Zuelzer, ook cultuurleptospiren in leven. Na een 10 dagen lange bevrozing bij -10° tot -15° C, werd virulent bloed onschadelijk (Uhlenhuth en Fromme (1919)).

Voor het dooden van een dunne laag cultuur door directe zonnestrallen was bijna 2 uren noodig, terwijl een zeer dunne laag virulent bloed door indrogen in het zonlicht, reeds na 25—27 min. onwerkzaam werd (Uhlenhuth en Fromme (1919)).

De kunstmatige hoogtezon (ultraviolette stralen) vernietigde een dunne laag pathogene cultuur binnen 1 minuut op een afstand van 33 cm en remde den groei na 3 minuten op een afstand van 50 cm (Shiga (1924)). De waterleptospiren zouden resistenter zijn.

Al deze gegevens over physische invloeden zijn afkomstig van Uhlenhuth en Fromme (1930).

HOOFDSTUK III.

EIGEN ONDERZOEKINGEN.

De 4 leptospirenstammen, die wij voor onze proeven hebben gebezigd, waren de volgende:

1. *L. icterohaemorrhagiae* of Weil-leptospira „Kroesen”, afkomstig van Rodhain te Antwerpen, die ze zelf kreeg van Schüffner te Amsterdam (deze stam was niet meer virulent);

2. *L. canicola* of hondenleptospira „Wubbling”, afgezonderd door Schüffner en afkomstig van een zieke die waarschijnlijk door zijn hond was besmet geworden;

3. *L. pseudoicterogenes* of waterleptospira „Gent V”, afgezonderd door Wittebolle en De Borchgrave uit het stroomende leidingwater van de stad Gent (niet gepubliceerde bevinding);

4. *L. Bangkinang*, een voor de cavia virulente stam, welke ons in Juni door Schüffner werd opgezonden, afkomstig was uit Bangkinang (Midden-Sumatra) en afgezonderd werd door Slot en Van der Walle.

Deze 4 stammen hebben wij onderhouden op Vervoort II, waarvan de samenstelling was als volgt: oplossing van 1‰ pepton Chapeautaut en 0,5‰ NaCl in gedestilleerd water, steriliseeren gedurende 15 minuten bij 110° C toevoegen van 5—10‰ van de op pH 7.2 ingestelde Sörensche fosphaatbuffer-oplossing, opnieuw steriliseeren, filtreeren, verdeelen in buisjes en nogmaals steriliseeren, ten slotte toevoegen aan

elk buisje van enkele druppels kiemvrij opgevangen en niet verwarmd konijnenserum.

Voor den kweek werden de geënte buisjes met een laag steriele paraffine-olie bedekt, op 30° C geplaatst en tegen het licht beschermd. Om de 3 à 4 weken werd regelmatig gecontroleerd en overgeënt. In den regel was de ontwikkeling overvloedig. Enkele malen trad er volkomen lysis op in sommige buisjes. De leptospiren behielden maandenlang hun levensvatbaarheid. Een verschil in gedragingen op de kweekbodems tusschen de 4 gebezigde stammen werd niet waargenomen.

We zijn begonnen met onze eerste drie stammen den invloed „in vitro” te doen ondergaan van zuivere warmte en koude. Den Weil-stam hebben wij verder „in vitro” onderworpen aan de werking van electricisch licht, infrarode stralen, kunstmatig ultravioletlicht (hoogtezon), zonlicht en korte golven. Toen aldus bleek in welke mate de zuivere warmte voor deze leptospiren schadelijk was, hebben wij ook dezen physischen factor tegenover onzen eenigen virulenten stam, de Bangkingang beproefd; dit zoowel „in vivo” als „in vitro”.

A. Proeven „in vitro”.

1. Techniek.

De proeven met *zuivere warmte* werden gedaan, voor hooger dan 37° C in een electricisch waterbad, dat zich automatisch regelde, voor 37° C in een broedstoof, voor 30° C in een broedkamer en voor $\pm 20^\circ$ C bij de gewone kamertemperatuur. Op bepaalde tijden vonden microscopische contrôles plaats. Bij de meeste hoogere temperaturen werd tot volkomen lysis verwarmd. Waar noodig, werden contrôle-cultures op gewone kamertemperatuur gehouden.

De *afkoeling* der cultures geschiedde in een koelkamer bij + 5° C, of in een ijskast bij — 5° en — 10° C. De contrôle vond hier twee maal plaats, nl. rechtstreeks na het uithalen

en verder na een verblijf van 30 minuten bij 30° C. In geval van bevriezing, hetgeen alleen voorkwam bij -10° C, moesten wij ze voor het eerste onderzoek even wat laten ontdooien.

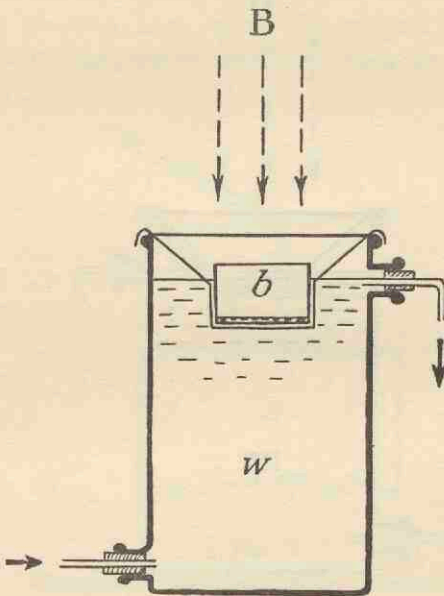


Fig. 1.

Opstelling voor de bestraling met het open bakje.

- B = bestraling.
 b = open bakje.
 w = afkoelend water.

Electrisch licht werd verkregen door middel van een kooldraadlamp van ongeveer 50 Watt, die omgeven was door een koepelvormigen aluminium reflector. Hieronder (fig. 1) werd een 25 cm hoge, open, cilindrische glazen bak geplaatst; de bovenrand droeg door middel van vier metalen bandjes een kleiner, open, cilindrisch glazen bakje met een diameter van 8 cm en een hoogte van 4 cm; hierin werd een ± 5 mm hoge cultuurlaag gebracht. De groote bak was van boven en onder voorzien van een zijdelingsche opening, waardoor

water in- en uitstroomen kon op zulk een wijze, dat de kleine bak tot dichtbij zijn bovenrand in het water gedompeld was.

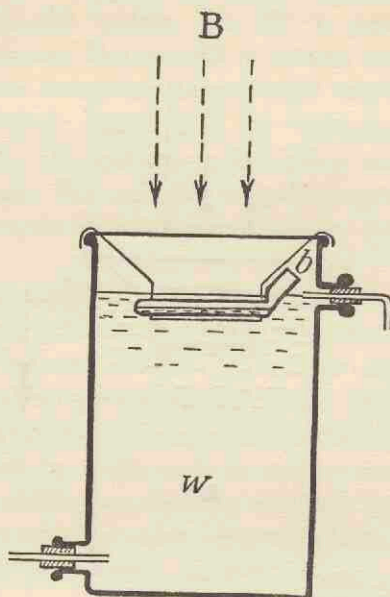


Fig. 2.

Opstelling voor de bestraling met het gesloten bakje.

B = bestraling

b = gesloten bakje.

w = afkoelend water.

De rand van den lampreflector liep parallel aan dien van den grooten en kleinen bak. Door afkoeling met het stroomende water kon het warmte-effect van de gloeilamp tegengewerkt worden. Onmiddellijk voor de microscopische contrôle der cultuur, werd deze met een thermometer doorengeroerd, die tevens voor het aanwijzen der temperatuur diende. Eénmaal werd het open glazen bakje door een ander vervangen dat geheel gesloten was, met uitzondering van een zijdelingschen toevoer, waarlangs de cultuur kon ingebracht en uitgehaald

worden en de warmtegraad bepaald (fig. 2); gedurende de proef lag de bovenwand van dit gesloten bakje op een diepte van ± 1.5 mm volkomen onder de wateroppervlakte, zoodat het licht alvorens de cultuur te bereiken eerst door een dunne water- en glaslager heen moest. De afstand tusschen de lamp en de cultuuroppervlakte verschilde volgens de proeven.

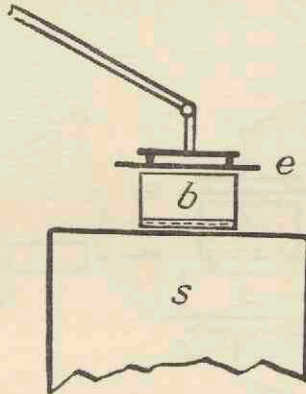


Fig. 3.

Monopolaire opstelling van het „Diathermax”.

e = electrode.

b = open bakje.

s = glazen statief.

Voor de proeven met *infrarode stralen* werd dezelfde opstelling gebruikt als voor het elektrisch licht (open bakje); doch op den grooten glazen bak rustte een donker glazen mangaanoxyde-filter, omgeven door een breeden rand karton om de zijdelingsche bestraling uit te schakelen, waardoor het ultraviolette- en het geheele zichtbare spectrum werden geabsorbeerd.

Bij de bestraling met *ultraviolet licht* was de opstelling dezelfde als bij de infrarode. Hier was echter de lichtbron een kwikzilverkwarts-lamp van 220 Volt en 2.5 Ampère. Om *Wood-licht* te krijgen werd dezelfde lamp gebezigd, doch

op den grooten bak werd een met kartonnen rand voorziene Wood-filter geplaatst, waardoor enkel een bundel met een golflengte van 4020 \AA tot 3650 \AA de cultuur beïnvloeden kon.

De werking van het zonlicht hebben wij onderzocht in de maand Juli om half twee, bij blauwen hemel, lichten wind en een zon die een hoek van $\pm 30-40^\circ$ met de vertikaal maakte.

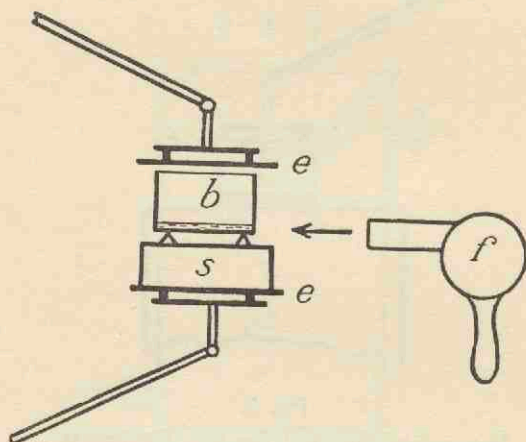


Fig. 4.

Bipolaire opstelling van het „Diathermax”.

- e = electrode.
- b = open bakje.
- s = glazen statief.
- f = Föhn-apparaat.

Ten slotte werden de proeven met *korte golven* onder twee vormen uitgevoerd, eenerzijds door middel van het „Diathermax” van de „Compagnie générale de radiologie” te Parijs, anderzijds met het „Inductotherm” van „The General Electric X-Ray Corporation” te Chicago. Naar Bessemans, Rutgers en Van Thielen (1935) zullen wij het eerste toestel „electrisch” en het tweede „magnetisch” noemen. Bij het eerste schrijven zij: „wordt het te behandelen voorwerp tusschen

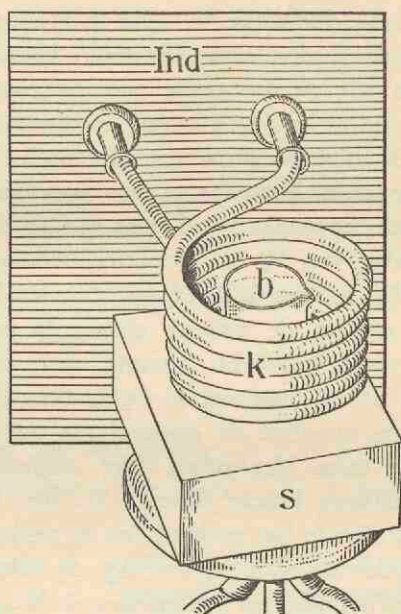


Fig. 5.

Opstelling van den kabel van het „Inductotherm“.

k = kabel.

b = open bakje.

s = glazen statief.

twee condensatorplaten gebracht, waarop een hoogfrequente wisselspanning van ongeveer 18 meter golflengte verwezenlijkt wordt, zoodat, indien het voorwerp een bepaald electrisch geleidingsvermogen bezit, de aangelegde wisselspanning electrische stroomen erin zal verwekken, die ter plaatse hun Joule'sche warmte zullen ontwikkelen". Bij het tweede toestel integendeel „bevindt zich het voorwerp in de onmiddellijke nabijheid van een metalen kabel, die men tot allerlei vormen omplooiën kan en waardoor een hoogfrequentie-wisselstroom van circa 25 meter golflengte wordt gedreven; door het voorwerp loopen alsdan magnetische krachtlijnen, die in aantal en richtingszin de wisselingen van den stroom in den kabel

volgen, terwijl, bij dergelijke wisselende magnetische krachtlijnen, volgens de theorie van *Maxwell*, elektrische krachtlijnen behooren, die de magnetische in cirkels omsluiten, met het gevolg dat, indien het voorwerp een elektrisch geleidingsvermogen heeft, ditmaal circulaire elektrische stroomen erin ontstaan welker Joule-effect alweer het voorwerp verwarmt".

Het elektrisch apparaat werd monopolair en bipolair opgesteld (electroden van 10 cm diameter) telkens met 15 Volt en respectievelijk 235 en 180 M.A. Het straks beschreven glazen bakje, waarin de cultuur alweer in een dunne laag van ± 5 mm werd gebracht, bevond zich onder één der electroden (fig. 3), of tusschen de beide (fig. 4), met een afstand van 7,5 cm tusschen de oppervlakte der cultuur en de bovenste of de twee electroden. Het magnetisch apparaat werkte met maximale kracht (stand 15); het bakje met de cultuur bevond zich in het midden van de zes kabelwindingen, elk met een middellijn van 15 cm (fig. 5). De werking der velden werd met neonbuisjes gecontroleerd. Voor het bepalen van de temperatuur der cultuur werd de stroom even onderbroken. Om haar stijging te belemmeren, werd koude lucht door middel van elektrische Föhn-apparaten tegen en onder het glazen bakje geblazen.

2. Uitslagen.

Deze werden eenerzijds in het donkerveld bepaald, nl. met een Leitz-microscoop (Huygens oculair 4, immersie-objectief Leitz $\frac{1}{12}$, Kardiodcondensor Zeiss, tubuslengte 170) en een booglamp van Zeiss; anderzijds werden zij steeds gecontroleerd door overenting op versche milieus. Alhoewel men zich theoretisch de vraag mag stellen of ook de leptospiren niet langer in leven blijven dan het voortplantingsvermogen aangeeft, zoo hebben wij toch, van een praktisch standpunt uit, onze kiemen als dood beschouwd, zoodra zij volkomen onbeweeglijk waren geworden; immers juist van dit oogenblik af

verliep hun overenting negatief. Meestal lyseerden de spirochaeten eerst na hun dood; soms werd bij verschillende dezer kiemen reeds voor het niet meer overentbaar zijn, een begin van lysis waargenomen. Steeds hebben wij opgemerkt, dat, zoodra de lysis duidelijk was, er korrelvormen te voorschijn kwamen, alsof de lyseerende leptospiren zich tot deze elementen zouden omvormen.

Al onze resultaten staan samengevat in de hierbijgaande tabellen.

Als verkortingen werden gebezigd:

voor het aantal der leptospiren:

+++	beteekent:	zeer veel	per gezichtsveld.
++	„	veel	„ „
+	„	weinig tot enkele	„ „
±	„	sporadisch voorkomend.	
—	„	volkomen lysis.	

voor de intensiteit der beweging:

+++	beteekent:	zeer levendig.
++	„	levendig.
+	„	traag.
±	„	zeer traag.
—	„	onbeweeglijk.

TABEL 1.

a. Zuivere warmte.

Op 20° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
1. <i>L. icterohaemorrhagiae</i>						
15 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 maand	+++		+++		+++	
2 maanden . . .	+++		+++		+++	
3 maanden . . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2. <i>L. canicola</i>						
15 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 maand	+++		+++		+++	
2 maanden . . .	+++		+++		+++	
3 maanden . . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3. <i>L. pseudoicterogenes</i>						
15 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 maand	+++		+++		+++	
2 maanden . . .	+++		+++		+++	
3 maanden . . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++

TABEL 2.

a. Zuivere warmte.

Op 30° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
1. <i>L. icterohaemorrhagiae</i>						
15 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 maand	+++		+++		+++	
2 maanden . . .	+++		+++		+++	
3 maanden . . .	+++		+++		+++	
4 maanden . . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2. <i>L. canicola</i>						
15 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 maand	+++		+++		+++	
2 maanden . . .	+++		+++		+++	
3 maanden . . .	+++		+++		+++	
4 maanden . . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3. <i>L. pseudoicterogenes</i>						
15 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 maand	+++		+++		+++	
2 maanden . . .	+++		+++		+++	
3 maanden . . .	+++		+++		+++	
4 maanden . . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++

TABEL 3.

a. Zuivere warmte.

Op 37° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
1. <i>L. icterohaemorrhagiae</i>						
2 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5 dagen	+++		+++		++	
10 dagen	+++		+++		+++	
1 maand	+++		+++		+++	
2 maanden	+++		+++		+++	
3 maanden	+++	+++	+++	+++	++	+++
2. <i>L. canicola</i>						
2 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5 dagen	+++		+++		++	
10 dagen	+++		+++		+++	
1 maand	+++		+++		+++	
2 maanden	+++		+++		+++	
3 maanden	-	+++	-	+++	-	+++
3. <i>L. pseudoicterogenes</i>						
2 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5 dagen	+++		+++		+++	
10 dagen	+++		+++		+++	
1 maand	+++		+++		+++	
2 maanden	+++		+++		+++	
3 maanden	+++	+++	+++	+++	+++	+++

TABEL 4.
a. Zuivere warmte.

Op 41° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
1. <i>L. icterohaemorrhagiae</i>						
1 u.	++	++	++	++	++	++
2 "	++		++		++	
3 "	++		++		++	
4 "	++	++	++	++	+	++
5 "	++		+		+	
6 "	++		+		±	
7 "	+	++	-	++	-	++
2. <i>L. canicola</i>						
1 u.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2 "	+++		+++		+++	
3 "	+++		+++		+++	
4 "	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5 "	+++		+++		+++	
6 "	+++		+++		++	
7 "	+++	+++	++	+++	++	+++
8 "	++		++		+	
9 "	++	+++	-	+++	-	+++
3. <i>L. pseudoicterogenes</i>						
1 u.	++	++	++	++	++	++
2 "	++		++		++	
3 "	++		++		++	
4 "	++	++	++	++	++	++
5 "	++		+		+	
6 "	++		+		±	
7 "	+	++	-	++	-	++
4. <i>L. Bangkinang</i>						
1 u.	++	++	++	++	++	++
2 "	++		++		++	
3 "	++		++		++	
4 "	++		++		++	
5 "	++	++	++	++	++	++
6 "	++		++		+	
7 "	++		+		+	
8 "	++		+		±	
8 " 30 m.	++	++	-	++	-	++

TABEL 5.

a. Zuivere warmte.

Op 42° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan bewegelijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
<i>1. L. icterohaemorrhagiae</i>						
15 min.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
25 "	+++		+++		+++	
40 "	+++		++		++	
1 u. 20 m.	+++		+		+	
2 " 40 "	+++	+++	+	+++	+	+++
3 " 15 "	++		-		-	
4 " 15 "	++	+++	-	+++	-	+++
<i>2. L. canicola</i>						
20 min.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
35 "	+++		++		++	
50 "	+++		++		±	
1 u. 35 m.	+++		+		±	
2 " 30 "	+++	+++	+	+++	±	+++
3 " 30 "	++		+		±	
4 " 15 "	+	+++	-	+++	-	+++
<i>3. L. pseudoicterogenes</i>						
15 min.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
30 "	+++		+++		+++	
45 "	+++		++		+	
1 u. 30 m.	+++		++		±	
2 " 40 "	+++	+++	+	+++	±	+++
3 "	+++		-		-	
3 " 30 "	++		-		-	
24 "	±	+++	-	+++	-	+++
<i>4. L. Bangkinang</i>						
30 min.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1 u.	+++		++		++	
1 " 30 m.	+++		++		+	
2 "	+++	+++	++	+++	+	+++
3 "	++		++		+	
3 u. 30 m.	++		+		±	
4 "	+	+++	-	+++	-	+++

TABEL 6.
a. Zuivere warmte.

Op 45° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
1. <i>L. icterohaemorrhagiae</i>						
10 min.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
20 "	+++		+++		+++	
40 "	+++		+++		++	
1 u. 5 m.	+++		++		+	
1 " 40 "	+++		+		±	
2 " 10 "	+++		+		±	
2 " 40 "	+++	+++	-	+++	-	+++
3 " 10 "	++		-		-	
4 " 10 "	++		-		-	
7 " "	+		-		-	
9 " 40 "	-	+++	-	+++	-	+++
2. <i>L. canicola</i>						
20 min.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
40 "	+++		+++		+++	
1 u. 10 m.	+++		++		+	
1 " 40 "	+++		+		±	
2 " 20 "	+++	+++	-	+++	-	+++
3 " 20 "	+++		-		-	
4 " 20 "	++		-		-	
7 " 20 "	+		-		-	
10 " 35 "	+	+++	-	+++	-	+++
3. <i>L. pseudoicterogenes</i>						
20 min.	+++	+++	+++	+++	++	+++
40 "	+++		+++		++	
1 u. 10 m.	+++		++		±	
1 " 40 "	+++		+		±	
2 " 20 "	+++	+++	-	+++	-	+++
3 " 20 "	+++		-		-	
4 " 20 "	+		-		-	
7 " 20 "	-	+++	-	+++	-	+++

TABEL 7.

a. Zuivere warmte.

Op 46° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
1. <i>L. icterohaemorrhagiae</i>						
15 min.	+++	+++	+++	+++	++	+++
30 "	+++		+++		+	
45 "	+++		+++		+	
1 u.	+++		+++		±	
1 " 30 m.	+++		++		±	
2 "	+++	+++	-	+++	-	+++
2. <i>L. canicola</i>						
15 min.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
30 "	+++		+++		+	
45 "	+++		+++		+	
1 u.	+++		+++		±	
1 " 30 m.	+++		+		±	
2 "	+++	+++	-	+++	-	+++
3. <i>L. pseudoicterogenes</i>						
15 min.	+++	+++	+++	+++	++	+++
30 "	+++		+++		++	
45 "	+++		+++		++	
1 u.	+++		+++		+	
1 " 30 m.	+++		+		±	
2 "	+++	+++	-	+++	-	+++

TABEL 8.
a. Zuivere warmte.

Op 47° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
1. <i>L. icterohaemorrhagiae</i>						
15 min.	+++	+++	++	+++	+	+++
30 "	+++		+		±	
45 "	+++		+		±	
1 u.	+++	+++	-	+++	-	+++
2. <i>L. canicola</i>						
15 min.	+++	+++	++	+++	±	+++
30 "	+++		+		±	
45 "	+++		+		±	
1 u.	+++	+++	-	+++	-	+++
3. <i>L. pseudoicterogenes</i>						
15 min.	+++	+++	++	+++	+	+++
30 "	+++		+		±	
45 "	+++		+		±	
1 u.	+++	+++	-	+++	-	+++

TABEL 9.
a. Zuivere warmte.

Op 48° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
1. <i>L. icterohaemorrhagiae</i>						
15 min.	+++	+++	++	+++	+	+++
30 "	+++		+		±	
45 "	+++	+++	-	+++	-	+++
2. <i>L. canicola</i>						
15 min.	+++	+++	++	+++	±	+++
30 "	+++		+		±	
45 "	+++	+++	-	+++	-	+++
3. <i>L. pseudoicterogenes</i>						
15 min.	+++	+++	++	+++	+	+++
30 "	+++		+		±	
45 "	+++	+++	-	+++	-	+++

TABEL 10.

a. Zuivere warmte.

Op 55° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
<i>1. L. icterohaemorrhagiae</i>						
5 min.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10 "	+++		++		++	
15 "	+++		++		±	
20 "	+++		-		-	
40 "	+++	+++	-	+++	-	+++
1 u. 10 m.	++		-		-	
2 "	+		-		-	
4 "	+	+++	-	+++	-	+++
6 "	±		-		-	
8 " 35 m.	-	+++	-	+++	-	+++
<i>2. L. canicola</i>						
5 min.	+++	+++	+	+++	±	+++
10 "	+++		-		-	
15 "	+++		-		-	
30 "	+++		-		-	
55 "	++	+++	-	+++	-	+++
2 u.	+		-		-	
3 "	+		-		-	
5 "	±	+++	-	+++	-	+++
7 "	±		-		-	
9 " 5 m.	-	+++	-	+++	-	+++
<i>3. L. pseudoicterogenes</i>						
5 min.	+++	+++	+	+++	±	+++
10 "	+++		-		-	
15 "	+++		-		-	
30 "	++		-		-	
1 u.	+	+++	-	+++	-	+++
3 "	+		-		-	
5 "	±	+++	-	+++	-	+++
7 "	±		-		-	
8 " 35 m.	-	+++	-	+++	-	+++

TABEL 11.

a. Zuivere warmte.

Op 55° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
1. <i>L. icterohaemorrhagiae</i>						
5 min.	+++	+++	—	+++	—	+++
15 "	+++	+++	—	+++	—	+++
30 "	++	+++	—	+++	—	+++
1 u.	+	—	—	—	—	—
2 "	+	—	—	—	—	—
3 "	+	+++	—	+++	—	+++
4 "	+	—	—	—	—	—
4 " 50 m.	—	+++	—	+++	—	+++
2. <i>L. canicola</i>						
5 min.	+++	+++	—	+++	—	+++
10 "	+++	—	—	—	—	—
20 "	++	—	—	—	—	—
35 "	+	+++	—	+++	—	+++
1 u.	+	—	—	—	—	—
2 "	+	—	—	—	—	—
3 "	+	+++	—	+++	—	+++
4 "	+	—	—	—	—	—
4 " 40 m.	—	+++	—	+++	—	+++
3. <i>L. pseudoicterogenes</i>						
5 min.	+++	+++	—	+++	—	+++
15 "	+++	—	—	—	—	—
30 "	+++	+++	—	+++	—	+++
1 u. 5 m.	++	—	—	—	—	—
2 "	++	—	—	—	—	—
3 "	++	+++	—	+++	—	+++
4 "	+	—	—	—	—	—
5 "	—	+++	—	+++	—	+++

TABEL 12.

Zuivere warmte: overzicht.

Duur van het overleven				
Temperatuur in °C	<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	<i>L. canicola</i>	<i>L. pseudo-icterogenes</i>	<i>L. Bangkinang</i>
20	maanden	maanden	maanden	
30	maanden	maanden	maanden	
37	maanden	3 maanden	maanden	
41	7 uren	9 uren	7 uren	8 u. 30 m.
42	3 u. 20 m.	4 u. 10 m.	2 u. 55 m.	4 uren
45	2 u. 45 m.	2 u. 25 m.	2 u. 25 m.	
46	2 uren	2 uren	2 uren	
47	1 uur	1 uur	1 uur	
48	45 min.	45 min.	45 min.	
50	20 min.	10 min.	10 min.	
55	5 min.	5 min.	5 min.	

a. *Zuivere warmte* (tabellen 1 tot 12).

Op 37° C en lager, bleven al de door ons gebezigde leptospirencultures maanden lang in leven. Op 41° C werden zij reeds door de warmte aangetast, zoozeer, dat hun dood intrad na 7 uren (*L. icterohaemorrhagiae* en *L. pseudoicterogenes*) tot 9 uren (*L. canicola*). Bij verhooging van temperatuur werd de schadelijke werking der verwarming geleidelijk sterker zoodat de spirochaeten bleken te sterven na 2 u. 55 m. tot 4 u. 10 m. op 42° C, na 2 u. 25 m. tot 2 u. 45 m. op 45° C, na 2 u. op 46° C, na 1 uur op 47° C, na 45 min. op 48° C, na 10 tot 20 min. op 50° C en na 5 min. op 55° C. Praktisch gedroegen al de stammen zich op dezelfde wijze. Een cavia, die met een Bangkinang-cultuur werd geënt, welke microscopisch als dood werd bevonden na 4 uren verwarming op 42° C bleef leven, terwijl de contrôle-dieren met dezelfde hoeveelheid van de niet verwarmde cultuur behandeld, na enkele dagen aan typische leptospirose omkwamen.

Graphisch worden deze resultaten in fig. 6 afgebeeld. Aldus wordt het duidelijk dat, zoodra op de leptospiren een warmte wordt uitgeoefend van 42° C of meer, hun vitaliteit spoedig

afneemt. Wij zouden dus deze temperatuur, in verband met het leven der leptospiren, het kritische punt van het warmte-weerstandsvermogen kunnen noemen.

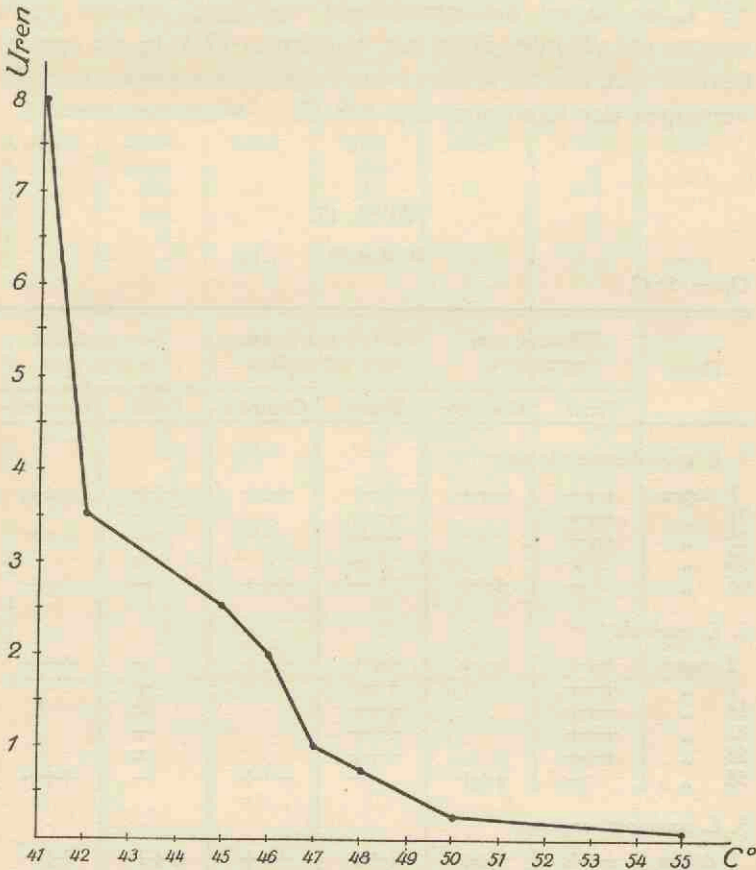


Fig. 6.

Graphische voorstelling van de gemiddelde levensduur der leptospiren bij verschillende, door zuivere verwarming verwekte temperaturen.

Wat de lysis betreft, die door verwarming wordt veroorzaakt, toont het omstandig nagaan der tabellen aan, dat bij

de hogere temperaturen (d.w.z. op 45° C en hooger), het begin van dit verschijnsel slechts ná den dood kon waargenomen worden, n.l. wanneer de verwarming voortgezet werd. Daarentegen begon bij minder hoge temperaturen (n.l. op 42° C en lager) het verschijnsel van lysis meestal reeds eenigen tijd vóór den dood van de cultuur. Ook in dit opzicht bevindt zich dus het kritische punt van het warmteverstandsvermogen der leptospiren op 42° C.

TABEL 13.

b. Koude.

Op + 5° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
1. <i>L. icterohaemorrhagiae</i>						
7 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
21 "	+++		+++		+++	
35 "	+++		+++		++	
58 "	+		+		±	
65 "	-	+++	-	+++	-	+++
2. <i>L. canicola</i>						
2 dagen	+++	+++	+++	+++	+	+++
7 "	+++		+++		+	
14 "	+++		+++		±	
21 "	+++		+++		±	
35 "	+++		+++		±	
58 "	-	+++	-	+++	-	+++
3. <i>L. pseudoicteroogenes</i>						
2 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
7 "	+++		+++		++	
21 "	+++		+++		++	
35 "	+++		+++		+	
58 "	+		-		-	
65 "	-	+++	-	+++	-	+++

TABEL 14.

b. Koude.

Op -5° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
<i>1. L. icterohaemorrhagiae</i>						
2 dagen	+++	+++	+++	+++	++	+++
3 "	+++		++		+	
4 "	++		++		++	
9 "	++		++		+	
17 "	±		-		-	
20 "	-	+++	-	+++	-	+++
<i>2. L. canicola</i>						
2 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3 "	+++		++		+	
4 "	++		++		+	
9 "	++		++		±	
17 "	+		+		±	
20 "	-	+++	-	+++	-	+++
<i>3. L. pseudoicterogenes</i>						
3 dagen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
9 "	+++		+++		++	
17 "	+++		+++		+	
24 "	+++		+		++	
26 "	+		-		-	
28 "	-	+++	-	+++	-	+++

TABEL 15.

b. Koude.

Op -10° C.

Duur	Rijkdom aan leptospiren		Rijkdom aan beweeglijke leptospiren		Intensiteit der bewegingen	
	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle	Proef	Contrôle
1. <i>L. icterohaemorrhagiae</i>						
3 dagen	+++	+++	+++	+++	+	+++
7 "	+++		+		±	
10 "	-	+++	-	+++	-	+++
2. <i>L. canicola</i>						
3 dagen	+++	+++	+++	+++	+	+++
7 "	+++		+++		±	
10 "	-	+++	-	+++	-	+++
3. <i>L. pseudoicterogenes</i>						
3 dagen	+++	+++	+++	+++	±	+++
7 "	+++		++		±	
10 "	-	+++	-	+++	-	+++

TABEL 16.

Koude: overzicht.

Temperatuur in $^{\circ}$ C	Duur van het overleven		
	<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	<i>L. canicola</i>	<i>L. pseudoicterogenes</i>
5	65 dagen	58 dagen	58 dagen
-5	17 "	20 "	26 "
-10	10 "	10 "	10 "

b. Koude (tabellen 13 tot 16).

Wij hebben slechts kunnen afkoelen tot -10° C. De cultures bleven nog vloeibaar bij -5° C, hetgeen wel toegeschreven moet worden aan de vriespuntverlaging, veroorzaakt door de in de cultuur aanwezige organische- en anorganische stoffen. De beweeglijkheid der kiemen was altijd minder levendig

onmiddellijk of enkele oogenblikken na het uithalen uit de koelruimten dan na een verblijf gedurende 30 min. bij 30° C. Duidelijk was ook waar te nemen dat leptospiren, onbeweeglijk bij het eerste onderzoek, beweeglijk werden bij het tweede.

Voor het overige werd vastgesteld dat de drie stammen die wij bezigden, stierven na 58 tot 65 dagen op 5° C, na 17 tot 26 dagen op -5° C en na 10 dagen op -10° C. Hier ook deed zich praktisch geen onderscheid tusschen de verschillende stammen voor. Steeds was hier de lysis bij den dood reeds aanwezig; soms zelfs trad zij vroeger op, d.w.z. voordat de cultuur steriel werd.

Onze resultaten, met afkoeling verkregen, moeten worden vergeleken met die van Laveran en Mesnil met trypanosomen (1912), van Turner met syphilis- en framboesia-spirochaeten (1936) en van Jahnél met syphilis-treponemen, recurrens-spirochaeten, sodoku-spirillen en trypanosomen (1937, 1938, 1938a). Door deze schrijvers werd bewezen dat genoemde en doorgaans toch zoo gevoelige kiemen, na uren of soms dagen niet gedood worden en ook hun virulentie niet verliezen in vloeibare lucht (-192° C), in vloeibare stikstof (-196° C) en zelfs in vloeibaar helium (-269.5° C tot -271.5° C, d.i. nog slechts 1.7° C van het absolute nulpunt verwijderd). Wel is waar zouden volgens Jahnél (1937) recurrens-spirochaeten en trypanosomen -10 en -15° C slechter verdragen dan de zeer lage temperaturen.

TABEL 17.

c. *Electrisch licht* (L. icterohaemorrhagiae).*Rechtstreeksche bestraling zonder afkoeling.*

Duur	Temperatuur in °C	Rijkdom aan leptospiren	Rijkdom aan beweeglijke leptospiren	Intensiteit der bewegingen
<i>1e proef (op 24.8 cm afstand).</i>				
15 min.	45	+++	+++	+++
30 "	45	+++	+++	+++
45 "	45	+++	+++	+
1 uur	45	+++	+++	±
1 u. 15 m.	45	+++	+	±
1 " 30 "	45	+++	-	-
Controle:		+++	+++	+++
<i>2e proef (op 22.1 cm afstand).</i>				
15 min.	48	+++	+++	+
30 "	48	+++	-	-
Controle:		+++	+++	+++

TABEL 18.

c. *Electrisch licht* (L. icterohaemorrhagiae).*Rechtstreeksche bestraling met afkoeling.*

Duur	Temperatuur in °C	Rijkdom aan leptospiren	Rijkdom aan beweeglijke leptospiren	Intensiteit der bewegingen
<i>1e proef (op 27.8 cm afstand).</i>				
1 u.	26.5	+++	+++	+++
2 " 30 m.	28	+++	+++	+++
4 " 30 "	29.5	+++	+++	+++
7 " 30 "	30	+++	+++	+++
Controle:		+++	+++	+++
<i>2e proef (op 14.3 cm afstand).</i>				
1 u. 30 m.	32	+++	+++	+++
3 "	32	+++	++	+
4 " 30 "	31	+++	+	+
6 "	32	+++	-	-
Controle:		+++	+++	+++

TABEL 19.

c. **Electrisch licht** (*L. icterohaemorrhagiae*).*Bestraling door een dunne water- en glaslaag heen, op 14.3 cm afstand.*

Duur	Temperatuur in °C	Rijkdom aan leptospiren	Rijkdom aan beweeglijke leptospiren	Intensiteit der bewegingen
3 uren	32	+++	+++	++
5 "	30	+++	+++	++
7 "	26	+++	+++	++
Controle:		+++	+++	++

TABEL 20.

Electrisch licht: overzicht.

Temperatuur in °C	Afstand in cm	Bestraling	Duur van het overleven	
			Zonder afkoeling	Met afkoeling
45	24.8	Rechtstreeks	1 u. 30 min.	—
48	22.1	"	30 min.	—
tot 30	27.8	"	—	minstens 7 u. 30 m.
" 32	14.3	"	—	6 uren
" 32	14.3	Door glas en water	—	minstens 7 uren

c. *Electrisch licht* (tabellen 17 tot 20).

Volgens de beschreven techniek op blz. 23, hebben wij eerst de kiemen rechtstreeks bestraald, zoowel zonder als met afkoeling en ook door een dunne water- en glaslaag heen. Voorafgaande controleproeven met cultures werden telkens ingesteld, om zooveel mogelijk den afstand te bepalen tusschen de lichtbron en de oppervlakte van de cultuurlaag, waarbij de temperatuur zou ontstaan, die wij ons voorstelden te bereiken, hetgeen niet wegnam, dat gedurende de beslissende proef, de werkelijke warmtegraad zorgvuldig werd gemeten.

Bij rechtstreeksche bestraling zonder afkoeling (tabel 17), stierven de Weil-leptospiren na 1 u. 30 m. op een afstand van 24,8 cm en na 30 min. op een afstand van 22,1 cm,

hetgeen respectievelijk overeenstemde met 45° en 48° C.

Toen eenzelfde bestraling werd toegepast op afstanden van 27,8 cm en 14,3 cm en door afkoeling met koud stroomend water de temperatuur belet werd te stijgen (tabel 18), bleven in het eerste geval dezelfde leptospiren na 7 u. 30 m. nog blijkbaar ongewijzigd. In het andere geval stierven ze eerst na 6 uren. Zoo komt het ons voor dat de waargenomen kiemdoodende werking van het electricisch gloei-licht, zoo niet uitsluitend, dan wel hoofdzakelijk aan de zuivere verwarming moest worden toegeschreven, die er door werd teweeggebracht.

Bij bestraling door een dunne water- en glaslaag heen (tabel 19), behoefde men het omgevende water niet te laten stroomen om de temperatuur der cultuur ver beneden het kritische punt van het warmteweerstandsvormogen van de Weil-leptospiren te houden, zoodat alleen door de opstelling van het gesloten bakje, nog na uren niet meer dan 37° C werd bereikt.

Onder deze voorwaarden trad er in de Weil-cultuur geen waarneembare verandering op na 3-, 5- en zelfs niet na 7 uren (afstand: 14,3 cm). Hierdoor scheen bewezen, dat in de kiemdoodende werking van de rechtstreeksche bestraling, met of zonder afkoeling, voor een klein deel ook het ultraviolet een rol speelde: van genoemde werking immers was niets meer te bespeuren, wanneer door het bezigen van het gesloten glazen bakje, zoowel het ultraviolet als de warmte uitgeschakeld werd.

TABEL 21.

d. Infrarode stralen (*L. icterohaemorrhagiae*).

Zonder afkoeling op 22,8 cm afstand.

Duur	Temperatuur in ° C	Rijkdom aan leptospiren	Rijkdom aan beweeglijke leptospiren	Intensiteit der bewegingen
15 min.	48	+++	+++	++
30 „	48	+++	—	—
Controle:		+++	+++	+++

TABEL 22.

d. Infrarode stralen (*L. icterohaemorrhagiae*).*Met afkoeling op 15.3 cm afstand.*

Duur	Temperatuur in °C	Rijkdom aan leptospiren	Rijkdom aan beweeglijke leptospiren	Intensiteit der bewegingen
1 uur	25	+++	+++	+++
3 uren	26	+++	+++	+++
5 "	27	+++	+++	+++
7 "	27	+++	+++	+++
Controle:		+++	+++	+++

d. *Infrarode stralen* (tabellen 21 en 22).

Werd met infrarode stralen en zonder afkoeling op een afstand van 22,8 cm gewerkt (tabel 21), dan ontstond weldra in de cultuur een temperatuur van 48° C en gingen de Weil-leptospiren na 30 min. te gronde.

Werd met dezelfde stralen doch met afkoeling gewerkt, evenals bij het elektrische licht (tabel 22), dan bleven zelfs op een afstand van 15,3 cm dezelfde leptospiren minstens 7 uren lang ongewijzigd, zoodat hierdoor bleek dat infrarode stralen voor deze kiemen alleen schadelijk zijn vanwege de verwarming die zij deze laatste doen ondergaan. Trouwens men ziet in tabel 9 dat bij verwarming in het waterbad tot dezelfde temperatuur de Weil-leptospiren eveneens na 30 min. grotendeels gestorven zijn.

TABEL 23.

e. Ultraviolette stralen (L. icterohaemorrhagiae).

Op 30 cm afstand.

Duur	Tempera- tuur in ° C	Rijkdom aan leptospiren	Rijkdom aan be- weeglijke leptos- spiren	Intensiteit der bewegingen
3 min.	19	+++	+++	+++
8 "	22	+++	+++	+++
15 "	22.5	+++	+++	+
25 "	23	+++	++	±
35 "	24	+++	+	±
45 "	24	+++	—	—
Controle:		+++	+++	+++

TABEL 24.

e. Ultraviolette stralen (L. icterohaemorrhagiae).

Op 6 cm afstand.

Duur	Tempera- tuur in ° C	Rijkdom aan leptospiren	Rijkdom aan be- weeglijke leptos- spiren	Intensiteit der bewegingen
1e. Zonder afkoeling				
10 min.	> 45	+++	—	—
2e. Met afkoeling				
10 min.	31	+++	—	—
Controle:		+++	+++	+++

e. Ultraviolette stralen (tabellen 23 en 24).

Met de reeds vermelde kwikzilverkwarts-lamp steeg de temperatuur op een afstand van 30 cm maar weinig (tabel 23). Alhoewel hier de cultuur 24° C niet te boven ging, stierven de Weil-leptospiren na 45 min. Zoo werd op hen de kiemdoodende werking van het ultraviolet duidelijk, die zich reeds in de proeven van tabel 18 eenigszins afgeteekend had, hetgeen niet te verwonderen is, aangezien de U.V. kracht van de aangewende lichtbron veel grooter was.

Op 6 cm afstand deed dezelfde U.V. lamp de temperatuur

der cultuur reeds na 10 min. tot 45° C stijgen, zoodat moest afgekoeld worden om de werking der warmte uit te schakelen (tabel 24). Mèt zoowel als zónder afkoeling werden de Weil-leptospiren na dien korten tijd gedood, hetgeen in beide gevallen wees op een nog sterkere U.V. werking dan in de proeven van tabel 23 het geval was. Bij zuivere verwarming op 45° C (tabel 6) waren 2 u. 40 m. noodig om dezelfde leptospiren te dooden.

TABEL 25.

f. Wood-licht (L. icterohaemorrhagiae).

Op 30 cm afstand.

Duur	Temperatuur in $^{\circ}$ C	Rijkdom aan leptospiren	Rijkdom aan beweeglijke leptospiren	Intensiteit der bewegingen
10 min.	19	+++	+++	+++
30 "	21	+++	+++	+++
1 u.	24	+++	+++	+++
3 "	22,5	+++	+++	+++
5 "	23	+++	+++	+++
7 " 30m.	23	+++	+++	+++
Controle:		+++	+++	+++

f. Wood-licht (tabel 25).

Zooals uit tabel 25 blijkt kon het Wood-licht (d.i. ultraviolet licht door een filter van Wood) onze Weil-leptospiren na 7 u. 30 m. nog niet doen sterven. De temperatuur, die in de cultuur werd vastgesteld, varieerde tusschen 19 en 23° C. Aangezien de dood onder de reeds genoemde voorwaarden door het volledige ultravioletspectrum wél werd veroorzaakt, volgt uit deze proeven, dat de schadelijke invloed van dit spectrum op de leptospiren slechts moet toegeschreven worden aan golflengten, die niet in het Wood-licht voorkomen.

Wanneer wij nagaan dat het meest werkzame gedeelte van het ultraviolette licht gelegen is tusschen 3200 en 2900 Å, dat wij gewerkt hebben met een kwikzilverkwarts-lamp, die U.V.-stralen tot ± 1500 Å kan voortbrengen en met een Wood-

filter, dat slechts golflengten tusschen 4020 en 3650 Å laat passeeren, dan is het begrijpelijk dat deze laatste geheel buiten de meest werkzame golflengten gelegen zijn en derhalve géén- of een zeer geringe werking zullen uitoefenen.

Verder werd bij het bezigen van het Wood-licht, noch in den voedingsbodem, noch in de cultuur een fluorescentie opgemerkt. Nochtans hadden wij op dit punt onze bijzondere aandacht gevestigd sedert wij lazen dat Gassul en Žolkevič (1927) dit verschijnsel hadden vastgesteld bij cultures van verschillende bacillen uit de coli-typhusgroep, van „*Bacterium dysenteriae Shiga*”, tuberkelbacillen en andere zuurvaste bacteriën.

TABEL 26.
g. Zonlicht (L. icterohaemorrhagiae).

Duur	Temperatuur in °C	Rijkdom aan leptospiren	Rijkdom aan beweeglijke leptospiren	Intensiteit der bewegingen
15 min.	39	+++	+++	+++
30 "	40	+++	+++	++
45 "	41.5	+++	+++	+
1 uur	40.5	+++	++	±
1 " 15 m.	38	+++	++	±
1 " 30 "	37	+++	+	±
1 " 45 "	38.5	+++	—	—
Controle:		+++	+++	+++

g. Zonlicht (tabel 26).

In deze tabel zagen wij den dood van de Weil-leptospiren intreden na 1 u. 45 m, terwijl de temperatuur niet hooger was dan 41.5° C. Vergelijken wij dit resultaat met dat uit tabel 7, dan zien wij dat deze zelfde kiemen door een zuivere verwarming van 42° C, hetgeen hooger is dan de in onze proef met zonlicht bereikte temperatuur, eerst na 2 u. 45 m. sterven. Rekening houdend hiermee, schijnen dus eenigszins de warmte-, doch hoofdzakelijk de ultraviolette stralen een rol te spelen.

TABEL 27.

h. Korte golven (L. icterohaemorrhagiae).

Diathermax met monopolaire opstelling.

Duur	Tempera- tuur in ° C	Rijkdom aan leptospiiren	Rijkdom aan be- weeglijke leptospiiren	Intensiteit der bewegingen
10 min.	20	+++	+++	+++
20 "	20	+++	+++	+++
45 "	23	+++	+++	+++
1 uur	24	+++	+++	+++
3 uren	25.5	+++	+++	+++
4 " 30 m.	26.5	+++	+++	+++
Contrôle:		+++	+++	+++

TABEL 28.

h. Korte golven (L. icterohaemorrhagiae).

Diathermax met bipolaire opstelling.

Duur	Tempera- tuur in ° C	Rijkdom aan leptospiiren	Rijkdom aan be- weeglijke leptospiiren	Intensiteit der bewegingen
1e. Zonder afkoeling				
15 min.	34.5	+++	+++	+++
30 "	37	+++	+++	+++
45 "	39	+++	+++	+++
1 u. 15 m.	40.5	+++	+++	++
2 " 15 "	42	+++	+	+
2 " 45 "	42	+++	+	+
3 " 15 "	42	+++	-	-
Contrôle:		+++	+++	+++
2e. Met afkoeling				
1 uur	23	+++	+++	++
2 uren	23.5	+++	+++	++
3 "	23.5	+++	+++	++
4 "	23.5	+++	+++	++
5 "	23.5	+++	+++	++
Controle:		+++	+++	++

TABEL 29.

h. Korte golven (L. icterohaemorrhagiae).

Inductotherm.

Duur	Temperatuur in ° C	Rijkdom aan leptospiren	Rijkdom aan beweeglijke leptospiren	Intensiteit der bewegingen
30 min.	23.5	+++	+++	+++
1 uur	25.5	+++	+++	+++
2 uren	28	+++	+++	+++
3 „	29	+++	+++	+++
4 „	29.5	+++	+++	+++
Contrôle:		+++	+++	+++

TABEL 30.

Korte golven: overzicht.

Toestel en opstelling	Afkoeling	Temperatuur in ° C	Duur van het overleven
<i>Diathermax</i>			
Monopolaire	zonder	tot 26.5	minstens 4 u. 30 min.
Bipolaire	zonder	„ 42	3 u. 15 min.
Bipolaire	met	„ 23.5	minstens 5 uren
<i>Inductotherm</i>	zonder	„ 29.5	„ 4 „

h. Korte golven (tabellen 27 tot 30).

Bij de monopolaire aanwending van het electrisch apparaat (tabel 27) steeg de temperatuur na 4 u. 30 m. niet hooger dan 26.5° C; daardoor trad geen wijziging op in onze Weilcultuur.

Met de bipolaire opstelling van hetzelfde toestel en zonder afkoeling (tabel 28), werd in de cultuur na 2 u. 15 m. een maximale temperatuur van 42° C waargenomen; de kiemen stierven na 3 u. 15 m. Werd op dezelfde wijze gewerkt doch met afkoeling, waardoor de waarmtegraad belet werd 23.5° C te overschrijden, dan bleven na 5 uren de kiemen ongewijzigd.

Hetzelfde gebeurde bij gebruik van het magnetisch apparaat;

hierbij steeg de temperatuur na 4 uren niet boven 29.5° C.

Wanneer men deze resultaten onderling vergelijkt (tabel 30) en ook met degene die in tabel 7 staan, dan valt het op dat de korte golven wel in staat zijn de Weil-leptospiren te dooden, doch uitsluitend wegens de zuivere warmte-ontwikkeling, die hun electriche werking vergezelt.

3. Besluiten der proeven „in vitro”.

Onze uitslagen „in vitro” staan samengevat in tabel 31.

Men ziet dat verschillende physische factoren in staat zijn zoowel pathogene als saprophytische leptospiren te dooden. Deze factoren zijn: zuivere warmte, koude, electriche gloei-licht, infrarode stralen, ultraviolette stralen, zonlicht, en korte golven. De kiemdoodende werking van electriche gloei-licht, ultraviolette stralen en zonlicht berustte op een samenwerking van warmte- en ultraviolette stralen.

Verder valt op te merken, dat bij infrarode stralen en korte golven, het sterven der leptospiren achterwege blijft zoodra door middel van afkoeling het uitsluitend thermisch effect wordt weggenomen. Hier komt dus alles neer op een inwerking van zuivere warmte.

De proeven met korte golven stemmen overeen met de resultaten die Bessemans en medewerkers onder gelijke omstandigheden verkregen hebben, toen zij syphilis-spirochaeten, trypanosomen, bacteriën en proefondervindelijke gezwellen met korte golven bestraalden (Bessemans (1934); Bessemans, Janssens en Van Meirhaeghe (1937); Bessemans en Van Meirhaeghe (1937); Bessemans en Asaert (1936)).

TABEL 32. Proeven „in vivo” op *Cavia*s met *Bangkinang*-stam besmet.

Volnummer en groep (proefdiër P of Contrôle C)	Eerste dagen na de enting (D = Dood)										Later											
	1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e	9e	10e												
1 — P	2 u. op 41°				D																	
2 — C					D																	
3 — P			1 u. op 42°			2 u. op 41,3° D																gezond na 70 dagen
4 — C																						
5 — P			1 u. op 42°									D										
6 — C																						
7 — P	1 u. op 42°									1 u. op 42°												
8 — C																						
9 — P																						
10 — C			2 ¹ / ₄ u. op 41,1°									1 u. op 42°										gezond na 60 dagen
11 — P																						
12 — C		2 u. op 40,5°																				
13 — P										1 u. op 42°												
14 — C																						
15 — P																						
16 — C				2 u. op 41,2°																		gezond na 55 dagen

B. Proeven „in vivo”.

Deze proeven werden uitgevoerd op cavia's van ongeveer 300 gr met onze eenige virulente stam, de *Bangkinang*.

Voor iedere proef werden twee dieren, elk met 0.5 cc van een versche cultuur intraperitoneaal ingespoten, waarna één ervan met de korte golven van het vroeger beschreven magnetisch apparaat (blz. 28) werd behandeld. Daarvoor werd het dier, de kop inbegrepen, binnen in een houten kast geplaatst, waarvan de lucht door een electricch Föhn-apparaat in circulatie en op een temperatuur van 42° C werd gebracht, terwijl de kabel van het „Inductotherm” beneden, doch dicht tegen den bodem verliep, zoodat het dier zich heelemaal in het gevormde en hoofdzakelijk magnetische veld bevond. Het gevolg hiervan was, zooals trouwens door vroegere metingen met thermo-electrische naalden reeds werd vastgesteld, dat de huidtemperatuur niet zooals in gewone omstandigheden ver beneden de rectale bleef, maar dat deze laatste ongeveer door alle, dus ook de uitwendige deelen van het lichaam, werd bereikt.

Onder deze omstandigheden kon bij een normale cavia de rectale temperatuur, die als regel $\pm 39^{\circ}$ C bedraagt, stijgen tot 42° en soms zelfs tot 43° C zonder dat de dood direct intrad. Zoodra echter deze hooge temperaturen gedurende 1 u. of meer werden voortgezet, zag men weldra duidelijke symptomen van onrust en dyspnoe optreden, die spoedig den dood ten gevolge zouden kunnen hebben. Het weerstandsvermogen der cavia's tegenover deze algemeene hyperthermie was individueel verschillend.

Men vindt in tabel 32 de uitslagen die door acht dubbele proeven (16 dieren) werden opgeleverd. Hieruit blijkt dat van de acht contrôles zes stierven na 5 tot 9 dagen, terwijl de twee andere contrôles nog na 60 dagen gezond waren. Men ziet tevens, dat van de acht proefdieren welke op verschillende tijdstippen na de besmetting één- of twee-keer maximaal verwarmd werden, zes cavia's stierven na 5 tot 10 dagen, terwijl de twee andere proefdieren nog na 55 en 70 dagen geen ziekteverschijnselen vertoonden.

De dood was steeds te wijten aan een typische leptospirose: geelzucht en orgaanbloedingen. In alle onderzochte gevallen konden wij in het donkerveld-preparaat van orgaanemulsies of door overenting op voedingsbodems levende leptospiren aantoonen in lever, nier, hartbloed, long of urine.

Het overleven van twee op acht, zoowel bij de contrôle als bij de verwarmde dieren, moet waarschijnlijk toegeschreven worden aan hun individueel weerstandsvermogen tegenover de ontvangen besmetting.

Uit onze proeven schijnt dus te blijken, dat niettegenstaande de thermolabiliteit der leptospiren „in vitro”, een physiotherapeutische behandeling bij de cavia praktisch niet in aanmerking kan komen. Het was ons inderdaad niet mogelijk om zonder nadeelige gevolgen de algemeene temperatuur bij het dier op deze wijze hoog genoeg op te voeren en gedurende langen tijd te behouden, zoodat de kiemen rechtstreeksch gedood werden. Alhoewel de leptospiren reeds door de verwarming een gedeeltelijke verzwakking moeten hebben ondergaan, was een activeering van het verdedigingsvermogen onder den invloed der verwarming niet voldoende om de leptospiren te overwinnen.

Immers blijkt uit onze proeven „in vitro” met zuivere warmte (tabel 5), dat na 1 uur, het aantal zoowel als de beweeglijkheid der Bangkinang-leptospiren is verminderd. Bij de Weil-leptospiren was dit verschijnsel reeds na 40 min. zichtbaar. In tabel 28 zagen wij verder bij de bipolaire opstelling van het Diathermax zonder afkoeling, de vitaliteit dezer laatste na 1 u. 15 m. afnemen, terwijl de maximale temperatuur slechts 40.5° C bedroeg; werd met de bestraling nog 1 uur voortgegaan, waardoor de temperatuur tot 42° C steeg, dan was wederom het aantal zoowel als de beweeglijkheid dezer kiemen, duidelijk afgenomen.

Een beter resultaat ware dus wel te verwachten, aangezien volgens de onderzoekingen van Bessemans, Neymann e.a. sommige ziekteverwekkers zooals syphilis-spirochaeten, door activeering van het weerstandsvermogen van het lichaam

onder invloed der warmte vernietigd kunnen worden door een temperatuur die, afzonderlijk beschouwd, daartoe onvoldoende was.

Wij stellen ons daarom voor, dat ook bij de leptospirosen der menschen, het proces op dezelfde wijze zou verlopen, m.a.w. dat er ter bestrijding dezer ziekten over het algemeen niet veel te verwachten is van een behandeling door physio-pyrexie, zelfs wanneer deze van af het begin der besmetting maximaal wordt aangewend.

HOOFDSTUK IV.

ALGEMEENE BESLUITEN.

1. Verschillende leptospirenstammen te weten, *Leptospira icterohaemorrhagiae* „Kroesen”, *Leptospira canicola* „Wubbling”, *Leptospira pseudo-icterogenes* „Gent V” en *Leptospira Bangkinang* werden onder bepaalde voorwaarden aan den invloed van verschillende physische factoren „in vitro” blootgesteld, zonder dat een noemenswaardig verschil in het weerstandsvermogen van deze stammen werd opgemerkt.

2. Wanneer zuivere warmte (waterbad, broedkamer en broedstoof) werd aangewend, deden temperaturen van 42° C of meer de vitaliteit der leptospiren snel afnemen; onder denzelfden invloed werden deze kiemen gedood na 8 uren op 41° , na 3 uren 30 m. op 42° , na 2 uren 30 m. op 45° , na 2 uren op 46° , na 1 uur op 47° , na 45 min. op 48° , na 15 min. op 50° en na 5 min. op 55° C, terwijl zij op 20° , 30° en 37° C maanden lang in leven bleven.

3. Werd de verwarming na den dood der kiemen voortgezet, dan werd volkomen lysis verkregen; gedeeltelijke lysis kwam reeds tot stand bij 45° C en hooger ná, bij 42° C en lager meestal vóór den dood van de cultuur: in de gelyseerde cultures traden talrijke korrelvormen op die den indruk gaven door het uiteenvallen der leptospiren te zijn ontstaan.

4. Temperaturen van 5° , -5° en -10° C deden de leptospiren sterven na respectievelijk 60, 20 en 10 dagen; door deze koude onbeweeglijk geworden spirochaeten konden soms opnieuw hun beweeglijkheid terugkrijgen wanneer zij weer op kamertemperatuur werden gebracht.

5. De infrarode stralen waren slechts schadelijk door hun warmtewerking, aangezien de leptospiren onveranderd bleven wanneer deze werking werd uitgeschakeld.

6. Zoowel met als zonder afkoeling werden de leptospiren snel door de ultraviolette stralen gedood; hier trad naast de warmte het specifiek effect van het U.V. sterk op den voorgrond.

7. Electricch gloei-licht werkte eveneens doodend; deze werking berustte hoofdzakelijk op de zuivere verwarming en in mindere mate op de ultraviolette bestraling, zooals uit de proeven met afkoeling bleek.

8. Bij bestraling met Wood-licht werd na 7 uren geen zichtbare wijziging verkregen en trad geen fluorescentie op; de leptospirocide werking van het ultraviolet spectrum is dus van de golflengte afhankelijk.

9. Rechtstreeksch zonlicht was in staat de leptospiren te dooden na 1 uur 45 m.; hierbij domineerde de U.V. werking, terwijl de zuivere warmte slechts een ondergeschikte rol speelde.

10. Werd er bij het aanwenden der korte golven geen verwarming veroorzaakt, zooals in het geval met het magnetische en met het monopolair opgestelde electriche apparaat, dan bleven de leptospiren in leven; ze stierven daarentegen, wanneer voldoende warmte ontstond, nl. onder den invloed der bipolaire electriche bestraling zonder afkoeling, zoodat een specifiek athermisch effect der korte golven niet waar te nemen was.

11. Met de Bangkinang-stam doodelijk besmette cavia's konden door middel van een physico-pyrexie, die de maximaal door de cavia verdraagbare grens bereikte, niet aan den noodlottigen afloop hunner ziekte onttrokken worden, hoewel men temperaturen bereikt die „in vitro” reeds werkraam zijn; van een behandeling van deze en waarschijnlijk ook van andere leptospirosen is dus blijkbaar niet veel goeds te verwachten.

HOOFDSTUK V.

LITERATUUR.

- Appelman, J. M. (1934) Acad. proefschrift, Leiden.
- Aristowsky, W. en Hoeltzer, R. (1925) *Klin. Wochenschr.*, No. 42, 2016.
- Baermann, G. en Zuelzer, M. (1927) *Klin. Wochenschr.*, 1ste Halbj., 979.
- (1927—1928) *Zentralbl. f. Bakt., Orig. I*, 105, 345.
- Basilewsky, B. G. (1930) *Zentralbl. f. Bakt., Orig. I*, 116, 173.
- (1933) *Zentralbl. f. Bakt., Orig. I*, 129, 502.
- Bauer, Th. (1924) *Zentralbl. f. Bakt., Ref.*, 76, 184.
- Beck, A. (1938) *Brit. Journ. vener. Dis.*, 14, 221.
- Bessemans, A. (1929) *Bruxelles—Médical*, No. 41, 1130.
- (1934) *Rapports (Masson, Paris)*, 4, 187.
- (1937) *Rev. belge Sciences méd.*, 9, 569.
- (1938) *Geneesk. Bladen uit België*, 6, 118.
- en Asaert, L. (1936) *Ann. Inst. Pasteur*, 57, 516.
- en De Geest, B. (1928) *C. R. Soc. Biol.*, 99, 1877.
- en De Geest, B. (1929) *C. R. Soc. Biol.*, 100, 193.
- , Van Haelst, J. en Thiry, U. (1935) *C. R. Soc. Biol.*, 120, 505.
- , Janssens, P. en Van Meirhaeghe, A. (1937) *Rev. belge Sciences méd.*, 9, 168.
- en Van Meirhaeghe, A. (1937) *Bull. Acad. Méd.*, 118, 263.
- en De Potter, Fr. (1928) *C. R. Soc. Biol.*, 99, 1616.
- , De Potter, Fr. en Thiry, U. (1931) *Acta brevia neerland.*, 1, 115.
- , Rutgers, A. en Van Thielen, E. (1935) *Vl. Geneesk. Tijdschr.*, No. 50, 997.
- en Thiry, U. (1928) *C. R. Soc. Biol.*, 99, 1881.
- en Thiry, U. (1929) *C. R. Soc. Biol.*, 101, 486.
- en Thiry, U. (1930) *C. R. Soc. Biol.*, 103, 519.
- en Thiry, U. (1933) *Bull. Acad. méd. Belgique*, 13, 64.
- , Thiry, U. en Tielliu, G. (1933) *Acta brevia neerland.*, 3, 1.
- en Vlaeyen, N. (1929) *Arch. intern. Méd. expér.*, 4, 471.
- en De Wilde, H. (1935) *C. R. Soc. Biol.*, 118, 1232.
- , Wittebolle, P. en De Borchgrave, O. (1938) *C. R. Soc. Biol.*, 129, 906.
- Burge, W. E. (1916) *Journ. Franklin Inst.*, 182, 264.
- Carpenter, C. M., Boak, R. A. en Warren, S. L. (1932a) *Journ. exper. Med.*, 56, 741.

- Carpenter, C. M., Boak, R. A. en Warren, S. L. (1932) *ibid.*, 751.
 —, Boak, R. A., Mucci, L. A. en Warren, S. L. (1933) *J. Lab. a. Clin. Med.*, **18**, 981.
- Collingwood, F. (1921) *Brit. med. Journ.*, **1**, 812
- Daan, A. (1938) De specifieke werkingen der korte golven.
- Dahmen, H. (1935) *Tierärztl. Rundschau*, 689.
- David, H. (1925) *Zentralbl. f. Bakt., Orig. I*, **96**, 81.
- Duncan, G. R. en Marriette, E. S. (1935) *Abstr. Papers a. Disc., Fifth annual Fever Conference, Dayton, Ohio*, 1.
- Eidinow, A. (1927) *Lancet*, **2**, 963.
- Fabian, F. W. en Graham, H. P. (1933) *Journ. inf. Dis.*, **53**, 76.
- Frazier, C. N. (1927) *Arch. Dermat. a. Syphilol.*, **16**, 445.
- Freund, H. A. en Watts, F. B. (1935) *Fifth annual Fever Conference*, 86.
- Friedberger, E. en Pfeiffer, R. (1919) *Lehrbuch der Mikrobiologie*, **2**, 973.
- Fritsch, E. en Schubart, M. (1935) *Einführung in die Kurzwellentherapie, Behandlungstechnik und Indikationen*.
- Gale, C. G. en Miller, D. (1935) *Journ. Lab. a. Clin. Med.*, **71**, 31.
- Gassul, E. en Žolkevič, A. (1927) *Zentralbl. f. Bakt., Orig. I*, **104**, 503.
- Gay, F. P. en Clark, A. R. (1934) *Journ. of Bact.*, **27**, 175.
- Grober, J. (1934) *Physikalische therapie*.
- Haase, W. en Schliephake, E. (1931) *Strahlentherapie*, **40**, 133.
- Halphen, A., Auclair en Dreyfus (1936) *Presse médicale*, 198.
- Hasché, E. (1937) *Zeitschr. f. ärztl. Fortbild.*, 594.
- Hecker en Otto (1911) *Deutsche med. Wochenschr.*, 1ste Halbj, **8**, 820.
- Hicks, R. A. en Szymanowski, W. P. (1932) *Journ. infect. Dis.*, **50**, 1.
- Hückel, R. (1926) *Zeitschr. f. Hyg.*, **106**, 730.
- Huebener en Reiter (1915) *Deutsche med. Wochenschr.*, **41**, 1275.
- Inada, R., Ido, Y., Hoki, R., Kaneko, R. en Ito, H. (1916) *Journ. exper. Med.*, **23**, 377.
- Internationaler Kongresz für Kurzwellen in Physik, Biologie und Medizin. Wien (1937).
- Ito, H. en Matzuzaki, H. (1916) *Journ. exper. Med.*, **23**, 557.
- Jahnel, F. (1937) *Klin. Wochenschr.*, No. **38**, 1304.
 — (1938) *Zeitschr. f. Imm. Forsch.*, **94**, 328.
 — (1938a) *Klin. Wochenschr.*, No. **24**, 836.
- Janssens, P. (1935) *Proefschrift, Gent*.
- Jerace, F. (1938) *Zentralbl. f. Bakt., Ref.*, **132**, 315.
- Kagaya, K. (1929) *Jap. Journ. exper. Med.*, **7**, 393.
- Kirschner, (1932) *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.*, **113**, 48.
- Klarenbeek, A. (1935) *Tijdschr. v. Diergeneesk.*, *Dl.* **62**, afl. 6.
 — (1938) *Acta Conventus Tertii de Tropicis Atque Malariae Morbis*, **1**, 381.
 — en Schüffner, W. (1933) *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, **3**, 4271.
- Kolmer, J. A. en Rule, A. M. (1933) *Arch. Dermat. a. Syphilol.*, **27**, 660.

- Korthof, G. (1937) *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, **81**, 4571.
- Laveran, A. en Mesnil, F. (1912) *Trypanosomes et trypanosomiases* (Masson, Paris).
- Lentze, F. A. (1932) *Zentralbl. f. Bakt., Orig. I*, **126**, 508.
- Levaditi, C., Auclair, J. en Vaisman, A. (1932) *C.R. Soc. Biol.*, **109**, 84.
- , De Rothschild, H., Auclair, J., Haber, P., Vaisman, A. en Schoen, R. (1934) *Ann. Inst. Pasteur*, **52**, 23.
- , Vaisman, A. en Paic, M., (1934) *C.R. Soc. Biol.*, **117**, 357.
- Liebesny, P. (1935) *Kurz- und Ultrakurzwellen, Biologie und Therapie*.
- , Wertheim, H. en Scholz, H. (1933) *Klin. Wochenschr.*, No. **4**, 141.
- Lippelt, H. en Heller, C. (1934) *Klin. Wochenschr.*, No. **49**, 1745.
- Manteufel, P. (1921) *Deutsche Med. Wochenschr.*, **47**, 461.
- (1923) *Zentralbl. f. Bakt., Orig. I*, **89**, 266.
- Martin, L., Pettit, A. en Vaudremer, A. (1917) *C.R. Soc. Biol.*, **80**, 197.
- Martini, E. (1928) *Zentralbl. f. Bakt., Orig. I*, **105**, 402.
- Meirowsky, (1916) *Med. Klin.*, **45**, 1181.
- Meyer, H. (1925) *Lehrbuch der Strahlentherapie*, **1**.
- Miyajima, (1916) *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus u. Uhlenhuth* (1930), **7**, 555.
- Mochtar, A. (1927) *Acad. proefschrift, Amsterdam*.
- Moench, U. (1937) *First intern. Fever Conference, New-York*.
- Nagell, H. en Berggreen P. (1933) *Med. Welt*, 692.
- Neumann, F. (1929) *Klin. Wochenschr.*, No. **45**.
- Neymann, C. (1937) *Artificial fever produced by physical means, its development and application*.
- Noguchi, H. (1912) *Journ. exper. Med.*, **16**, 199.
- (1918) *Journ. exper. Med.*, **27**, 575.
- Von Oettingen, (1931) *Strahlentherapie*, **41**, 251.
- Okell, C., Dalling P. en Pugh L. (1925) *Brit. med. Journ.*, **1**, 266.
- Ozzano, T. en R. (1938) *Zentralbl. f. Bakt., Ref.*, **128**, 440.
- Porcelli—Titone, F. (1915) *Zentralbl. f. Bakt., Orig. I*, **76**, 54.
- Prochoeman, S. (1930) *Acad. proefschrift, Amsterdam*.
- Reitano, Ugo (1939) *Pathologica*, No. **573**, 287.
- Reiter, H. (1916) *Deutsche med. Wochenschr.*, No. **42**, 1282.
- Richet, Charles fils en Dublineau, J. (1932) *Bull. Acad. Méd. Paris*, **108**, 1682.
- Richet, Ch., Surmont, J. en Le Gô, P. (1938) *Pyrétotherapie* (Masson, Paris).
- Schamberg, J. en Rule, A. (1926) *Arch. Dermat. a. Syphilol.*, **14**, 243.
- Schliephake, E. (1936) *Kurzwellentherapie* (Dritte Auflage).
- Schüffner, W. (1928) *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, **13**, 1552.
- (1932) *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, No. **49**, 5548.
- (1938) *Acta Conventus Tertii de Tropicis Atque Malariae Morbis*, **1**, 407.
- Simpson, W. (1935) *Abstr. Papers a. Disc., Fifth annual Fever Conference, Dayton, Ohio*, 110.

- Slot, G. en Van der Walle, N. (1932) Tijdschr. v. Nederl.-Indië, Afl. 23, Dl. 72, 1579.
- Van Thiel, P. (1927) Nederl. Tijdschr. v. Hyg., Microbiol. en Serol., Dl. 2, 70.
- Thompson, L., Sheard, C. en Larson, N. (1936) Proc. Mayo Clin., 11, 319.
- Thiry, U. en Van Meirhaeghe, A. (1932) Rev. belge Sciences méd., No. 6, 441.
- Timmerman, W. (1927) Acad. proefschrift, Utrecht.
- Turner, Th. (1936) Journ. Clin. Invest., 15, No. 4.
- Uhlenhuth, P. (1917) Deutsche med. Wochenschr., 43, 1553.
- (1938) Acta Conventus Tertii de Tropicis Atque Malariae Morbis, 1, 357.
- en Fromme, W. (1915) Med. Klin., 44, 1202.
- en Fromme, W. (1930) Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus u. Uhlenhuth, 7, 487.
- en Groszmann, H. (1926) Klin. Wochenschr., 5, 1113 u. 1163.
- en Zimmermann, E. (1936) Deutsche med. Wochenschr., No. 22, 891.
- en Zuelzer, M. (1920) Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus u. Uhlenhuth (1930), 7, 575.
- Ungermann (1916): zie Uhlenhuth en Fromme (1930).
- Vervoort, (1923) Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië, Dl. 63, 800.
- De Voogt, J. (1916) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., 81, 63.
- Walch—Sorgdrager, B. en Bohlander, H. (1939) Nederl. Tijdschr. v. Hyg., Microbiol. en Serol., Dl. 5, No. 2.
- en Schüffner, W. (1938) Zentralbl. f. Bakt., Orig. I, 141, 97.
- Van der Walle, N. (1938) Acta Conventus Tertii de Tropicis Atque Malariae Morbis, 1, 420.
- Weichbrodt, R. en Jahnel, F. (1919) Deutsche med. Wochenschr., 45, 483.
- Weil, A. (1886) Deutsche Arch. f. klin. Med., 39, 209.
- Wolff, J. W. (1924) Acad. proefschrift, Amsterdam.
- Zimmermann, E. (1929) Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg., 33, Beiheft 3, 267
- Zuelzer, M. (1918) Arb. Kais. Ges. A., 51, 159.
- (1920) Zentralbl. f. Bakt., Orig. I, 85, 154.
- (1922) Zentralbl. f. Bakt., Orig. I, 89, 171.

INHOUD.

	Blz.
Hoofdstuk I. Inleiding	9
Hoofdstuk II. Geschiedkundig overzicht	13
A. Leptospiren in het algemeen	13
B. Invloed van physische factoren op leptospiren .	18
Hoofdstuk III. Eigen onderzoekingen	21
A. Proeven „in vitro”	22
1. Techniek	22
2. Uitslagen	28
a. Zuivere warmte	30
b. Koude	42
c. Electricch licht	46
d. Infraroodde stralen	48
e. Ultraviolette stralen	50
f. Wood-licht	51
g. Zonlicht	52
h. Korte golven	53
3. Besluiten der proeven „in vitro”	55
B. Proeven „in vivo”	58
Hoofdstuk IV. Algemeene besluiten	61
Hoofdstuk V. Literatuur	63

STELLINGEN

I.

Van een physicopyretische behandeling der leptospirosen met korte golven is blijkbaar weinig goeds te verwachten.

II.

De spiervezels van den M. ciliaris en den M. dilatator pupillae zijn musculeus en fibreus met elkaar verbonden.

III.

De bepaling van de verhouding euglobuline tot pseudoglobuline in het bloed, is een bijdrage tot het vaststellen van den graad van activiteit van tuberculose bij kinderen.

IV.

Dat trachoom een Rickettsiose is, staat nog niet vast.

V.

Bij het neussnuiten zorgt men er voor den neusuitgang niet te vernauwen.

VI.

Tetanische epilepsie kan zonder manifeste tetanische verschijnselen optreden.

VII.

Voor het verwijderen van seniele staar geeft de intracapsulaire lensextractie met kleine basaaliridectomie de beste uitslagen.

VIII.

Het doorschijnend worden van bloed voor bepaalde infrarode stralen worde als diagnostisch hulpmiddel voor het aantoonen eener al of niet aanwezige koolmonoxyde-intoxicatie toegepast.

IX.

Bij het isoleeren van lepralijders neme men de grootst mogelijke soepelheid in acht.

X.

Het is gewenscht, het trachoomonderzoek te Paramaribo tot alle scholen uit te breiden.

U
19