



Encephalitis bij den hond : een vergelijkend-pathologisch onderzoek naar de aetiologie van de z.g. post-infectieuze encephalitides

<https://hdl.handle.net/1874/344815>

A. qu. 192, 1939.

ENCEPHALITIS BIJ DEN HOND

EEN VERGELIJKEND-PATHOLOGISCH ONDER-
ZOEK NAAR DE AETIOLOGIE VAN DE Z.G.
POST-INFECTIEUZE ENCEPHALITIDES

J. D. VERLINDE

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT

ENCEPHALITIS BIJ DEN HOND.
EEN VERGELIJKEND-PATHOLOGISCH ONDERZOEK
NAAR DE AETIOLOGIE VAN DE ZOGENAAMDE
POST-INFECTIEUZE ENCEPHALITIDES.

Diss. Utrecht, 1939

ENCEPHALITIS BIJ DEN HOND

EEN VERGELIJKEND-PATHOLOGISCH ONDERZOEK NAAR DE AETIOLOGIE VAN DE Z.G. POST-INFECTIEUZE ENCEPHALITIDES

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE VEEARTSENJKUNDE AAN
DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
Prof. Dr. Th. M. VAN LEEUWEN, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER VEEARTSENJKUNDE TE
VERDEDIGEN OP DONDERDAG 1 JUNI 1939,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR,

DOOR

JACOBUS DIRK VERLINDE

DIERENARTS TE OEGSTGEEST,

GEBOREN TE SPIJKENISSE.



N.V. BOEK- EN STEENDRUKKERIJ EDUARD IJDO. — LEIDEN.

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

*Dit proefschrift is bewerkt met subsidie
van de Prof. Dr. D. A. de Jong-Stichting,
aan het Instituut voor Praeventieve Ge-
neeskunde te Leiden (Dir. J. P. Bijl).*

AAN MIJN OUDERS.
AAN MIJN VERLOOFDE.

Bij het verschijnen van dit proefschrift zij het mij vergund allen, die aan mijn wetenschappelijke vorming hebben medegewerkt, hartelijk dank te zeggen.

Hooggeleerde De Blicck, Hooggeachte Promotor, U ben ik grooten dank verschuldigd voor de warme belangstelling welke Gij voor dit onderzoek hebt getoond.

Geleerde Bijl, onder Uw bezielende leiding heb ik dit proefschrift mogen bewerken. Dat Gij, ondanks Uw overstelpende werkzaamheden voortdurend gelegenheid hebt willen vinden om mij met Uw raadgevingen terzijde te staan, stemt mij tot groote dankbaarheid.

Allen, die mij op eenigerlei wijze hun medewerking verleenden bij de totstandkoming van dit proefschrift, betuig ik mijn welgemeenden dank.

I N H O U D.

HOOFDSTUK I.

Inleiding	Blz. 1
---------------------	--------

HOOFDSTUK II.

Literatuuroverzicht	6
<i>a.</i> Algemeen overzicht betreffende de bij mensch en dier voorkomende encephalitides	6
<i>b.</i> Encephalitis bij honden	15

E I G E N O N D E R Z O E K.

HOOFDSTUK III.

Spontane encephalitis bij honden	25
<i>a.</i> Kliniek	25
<i>b.</i> Histopathologie	34
<i>c.</i> Epidemiologie	47
<i>d.</i> Het aantoonen van een virus in de hersenen	51
<i>e.</i> Serie-overentingen met het encephalitisvirus	61

HOOFDSTUK IV.

Encephalitis en leververanderingen	72
--	----

HOOFDSTUK V.

Het virus van de idiopathische encephalitis	79
<i>a.</i> Eigenschappen	81
<i>b.</i> Virusdragers en immuniteit	85
<i>c.</i> Identiteit	87

HOOFDSTUK VI.

Experimenteele hondenziekte-encephalitis	Blz. 88
--	---------

HOOFDSTUK VII.

Experimenteele post-vaccinale encephalitis	94
--	----

HOOFDSTUK VIII.

Therapie	105
--------------------	-----

HOOFDSTUK IX.

Beschouwingen	112
Samenvatting	121
Summary	125
Résumé	128
Zusammenfassung	132
Literatuur-opgaven	136
Stellingen	141

A. INLEIDING EN LITERATUUROVERZICHT.

HOOFDSTUK I.

INLEIDING.

Gedurende de laatste decennien wordt uit alle deelen van de wereld steeds meer melding gemaakt van infectieuze, niet-etterige aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, zoowel bij den mensch als bij verschillende diersoorten. Een deel dezer ziekten moet opgevat worden als idiopathische encephalitides, doch bij een ander deel is een virus-infectieziekte aan de nerveuze stoornissen voorafgegaan, waarom men deze laatste z.g. post-infectieuze (resp. para-infectieuze) encephalitides noemt.

Tot de eerste groep rekent men o.a. hondsdolheid, poliomyelitis, ziekte van Aujeszky. Van de meeste dezer ziekten is het oorzakelijke virus bekend, histologisch treedt aandoening van de grijze stof op den voorgrond, neuronophagie wordt als regel waargenomen.

Bij encephalitis-vormen van de tweede groep wordt als regel geen virus waargenomen, histologisch blijkt de witte stof gewoonlijk het sterkst te zijn aangetast, gliwoekeringen en demyelinisatie zijn typische kenmerken (myelinoclastische encephalomyelitis).

De indeeling is niet scherp. De post-infectieuze encephalitides treden soms op in het beloop van een uiterst licht verloopende

virusziekte en de vraag is dus gerechtigd of b.v. de angina, die vóór het begin van poliomyelitis veelal wordt waargenomen, niet de virusziekte is, in wier beloop soms een para-infectieuze complicatie, de poliomyelitis, kan optreden. Ook bij andere als genuïne bekend staande encephalitides, b.v. de ziekte van Pette-Redlich, de ziekte van Economo, zou men een dergelijke veronderstelling kunnen maken.

De epidemiologie pleit hier niet tegen. Het is een vaststaand feit dat poliomyelitis-infecties wel meer voorkomen dan uit de klinische gevallen zou zijn op te maken. De bron van besmetting bij encephalitis lethargica is slechts zelden aan te toonen. Infectie met het lethargica-virus heeft blijkbaar bij uitzondering encephalitis ten gevolge. Injectie van lyssa-vaccin geeft algemeene ziekteverschijnselen, slechts in bijzondere gevallen treedt daarna paralyse op.

Bij verscheidene genuïne encephalitides is een virus gevonden, dat als het oorzakelijke is te beschouwen. Wordt bij een post-infectieuze encephalitis (post-vaccinale) een virus gevonden (vaccine), dan zijn vele onderzoekers van meening dat dit virus niet het oorzakelijke is. Bij een genuïne encephalitis, als de ziekte van Economo, bestaat ook geen zekerheid dat het virus van Levaditi de verwekker der ziekte is.

Histologisch is de indeeling niet zoo scherp als op het eerste gezicht lijkt. Overgangsvormen komen zeker voor.

Wat de aetiologie der post-infectieuze encephalitis betreft, moge in herinnering gebracht worden dat vooral twee hypothesen steun vinden: de ziekte zou ontstaan, doordat een of ander latent aanwezig encephalitogeen virus door de infectieziekte geactiveerd wordt, of de encephalitis zou door het virus dezer infectieziekte zelf veroorzaakt worden. De argumenten welke voor en tegen beide theorieën pleiten, kunnen hier buiten beschouwing blijven.

Zooals wij gezien hebben, moet de mogelijkheid onder de oogen gezien worden, dat ook de z.g. genuïne encephalomyelitides in

wezen para-infectieuze aandoeningen zijn. Wij zouden dan moeten aannemen dat de infectie met een virus aanleiding geeft tot ziekte. In een grooter of kleiner percentage dezer ziektegevallen geeft dat virus dan, onder omstandigheden die nog niet bekend zijn, aanleiding tot het ontstaan van encephalitis. Treedt de oorspronkelijke ziekte onder typische verschijnselen op (pokken, mazelen, griep) dan spreekt men van post-infectieuze encephalitis; treedt de oorspronkelijke ziekte onder nauwelijks waarneembare of atypische verschijnselen (lichte angina) op, dan spreekt men van genuïne encephalitis. In beide gevallen zou het virus der oorspronkelijke ziekte tevens verwekker der encephalitis zijn. Het klinische en histologische beeld der encephalitis is dan afhankelijk van den aard van het virus.

Voor het onderzoek naar de aetiologie der encephalitides is het verrichten van experimenten op dieren van groot gewicht. Daartoe is evenwel noodig dat men beschikt over een diersoort die gevoelig is voor het virus van een bij menschen voorkomende encephalitis. Van de genuïne encephalitides is het virus der poliomyelitis voor apen pathogeen, dat van lyssa voor honden. Van typische virusziekten, in wier beloop een encephalitis kan voorkomen, zijn er slechts enkele infectieus voor dieren, b.v. vaccinia voor konijnen. Men heeft dan ook een experimenteel onderzoek naar het ontstaan van postvaccinale encephalitis gebruikt, niet alleen om de aetiologie van deze encephalitis maar om de post-infectieuze encephalitis in het algemeen te bestudeeren.

Pogingen om bij konijnen na niet-intracerebrale infectie met vaccine encephalitis op te wekken, kunnen, behoudens een enkele uitzondering, evenwel als mislukt beschouwd worden.

De vraag doet zich daarom voor of het probleem niet van een andere zijde te benaderen zou zijn.

De tot nog toe verrichte onderzoekingen zijn uitgegaan van de menschelijke pathologie, het dier werd daarbij voor experiment gebruikt, enkel en alleen omdat met menschen nu eenmaal geen

experimenten genomen kunnen worden. Het probleem der post-infectieuze encephalitis is evenwel een vraagstuk dat zich ver buiten de menselijke pathologie uitstrekt en bij de vergelijkende pathologie thuis behoort. Het experimenteele onderzoek naar de aetiologie der post-infectieuze encephalities zou dus misschien meer kans op succes hebben, indien niet de postvaccinale encephalitis van den mensch, maar een post-infectieuze, bij dieren voorkomende encephalitis als prototype genomen werd. Men weet dan tevens dat het proefdier waarbij de ziekte spontaan kan voorkomen ook het geschiktste proefdier is.

Tot de bij dieren voorkomende post-infectieuze encephalities neemt de encephalitis in het beloop van hondenziekte een eerste plaats in. De complicatie is zoo frequent dat wel eens van den nerveuzen vorm van de ziekte van Carré gesproken wordt. In plaats van de post-vaccinale encephalitis is daarom de encephalitis na hondenziekte in studie genomen.

De eerste vraag die beantwoord moest worden was, of het virus van Carré steeds in de hersenen der zieke honden aan te toonen is (bij post-vaccinale encephalitis is het pokkenvirus bijna nooit aan te toonen) en de tweede vraag is, of een ander virus is aan te toonen. Vele onderzoekers toch zijn van meening dat post-infectieuze encephalities door activeering van een latent aanwezig encephalitogeen virus veroorzaakt wordt.

In de literatuur wordt herhaaldelijk vermeld dat bij de ziekte van Carré het virus van die ziekte in de hersenen aanwezig is. Ook vindt men vermeld dat bij honden-encephalitis geen enkel virus in de hersenen is aangetoond, doch dat deze encephalitis beslist niet in verband met hondenziekte stond, ja, zelfs bij honden die immuun waren tegen hondenziekte, kan voorkomen (L a i d l a w en D u n k i n; P e r d r a u & P u g h). Deze laatste ondervindingen zouden er op kunnen wijzen, dat de hondenziekte-encephalitis veroorzaakt wordt door activeering van een ander virus dan dat van Carré, of wel daarop dat meerdere

vira in staat zijn bij honden encephalitis op te wekken. Hiervoor pleit dat het begrip hondenziekte klinisch omschreven is en dat men dikwijls den indruk krijgt dat iedere encephalitis bij honden beschouwd wordt als gevolg van de ziekte van Carré, welke ziekte dan soms symptomloos zou zijn verlopen of maanden geleden zou zijn voorgekomen.

HOOFDSTUK II.

LITERATUUR-OVERZICHT.

a. Algemeen overzicht van de bij mensch en dier voorkomende encephalitides.

Behalve de reeds langen tijd bekende hondsdolheid is de kennis van de overige niet-etterige encephalitides van betrekkelijk recenten datum. In 1916 en 1917 nam Von Economo (27) in Weenen 11 gevallen waar van de door hem genoemde encephalitis lethargica (epidemica). Vrij zeker was dit geen nieuwe ziekte, maar hij was de eerste die haar als een encephalitis sui generis opvatte, zonder eenig verband met andere infectieziekten, i.e. griep.

Min of meer analoog aan de encephalitis lethargica zijn de epidemische encephalitides in Japan en te St. Louis (Amerika) en de z.g. Australische X-ziekte. Al deze encephalitisvormen verschillen echter onderling in aetiologische en immunologische opzichten.

Ook de poliomyelitis breidde zich sinds het begin dezer eeuw sterk uit, hoewel ze reeds sinds 1840 (Heine) bekend is. De eerste groote epidemieën werden echter pas na 1887, o.a. door Medin in Stockholm waargenomen.

In 1894 heerschte een hevige epizoötie onder de paarden in de stad Borna, welke encephalitisvorm sindsdien Borna'sche ziekte genoemd wordt. Zij bleef aanvankelijk beperkt tot Duitschland, doch later kwamen ook epizoötieën voor in ver-

schillende andere landen, o.a. Rusland, Hongarije, België, Frankrijk. Sinds 1915 komt een dergelijke aandoening ook voor in Japan en in Amerika (Kansas, Argentinië), echter eenigszins afwijkend van de klassieke Borna'sche ziekte.

Eveneens afwijkend is de door *Moussu* en *Marchand* (84) beschreven encéphalite enzoötique du cheval.

Kleinere encephalitis-epidemieën komen bij tal van andere dieren voor, doch deze zijn tot nu toe vrij plaatselijk gebleven (louping-ill en nevraxite enzoötique du mouton bij schapen, encephalitides bij runderen, varkens, zilvervossen, ziekte van *Aujeszky*).

Sommige encephalitiden zijn, wat betreft hun klassieke vorm, in den loop der jaren scherp omljnde begrippen geworden, b.v. poliomyelitis, lyssa, ziekte van *Aujeszky*. Daartegenover staan andere die niet zoo scherp begrensd zijn, in dien zin, dat men a. h. w. steeds weer varianten tegenkomt van een bepaalde ziekte, doch waarbij toch eenige aetiologische en immunologische verschillen blijken te bestaan. Het sterkst komt dit wel uit bij de encephalitis epidemica en bij de Borna'sche ziekte met hun verschillende typen. Juist bij die scherp begrensde encephalitides is het met zekerheid bekend, dat zij veroorzaakt worden door een ultravirus. Het Borna-virus is ook wel bekend, maar hier zijn, al naar de landstreek waar de ziekte voorkomt, waarschijnlijk belangrijke verschillen in stam en immuniteit aanwezig. Zoo zijn er uitgesproken verschillen tusschen het klassieke Borna-virus en het virus van de Amerikaanse equine encephalomyelitis (16). Volgens *Zwiek*, *Seifried* en *Witte* (124) veroorzaakt het klassieke Borna-virus een ziekte bij schapen, die volkomen identiek is met de Borna'sche ziekte van het paard. Of er nu ook een al of niet onderlinge verwantschap bestaat tusschen het Borna-virus en de vira van louping-ill en nevraxite enzoötique du mouton is niet bekend. Door sommigen wordt ook verwantschap gezocht tusschen het Borna-virus en dat van de enzoëtische

runderencephalitis en van de boosaardige catarrhaalkoorts (Ernst en Hahn) (30).

De aetiologische en immunologische verschillen tusschen de virussoorten van de verschillende typen van encephalitis bij den mensch zijn duidelijker, althans voorzoover het betreft de ziekte van Von Economo, de Japansche en de St. Louis-encephalitis. De aetiologie van de ziekte van Von Economo is nog niet op geheel bevredigende wijze opgelost. Dit ligt voor een deel in het feit, dat deze ziekte zoo moeilijk op proefdieren is over te brengen. Vrij algemeen neemt men wel aan dat een virus de oorzaak is, maar het is nog de groote vraag of het een specifiek neurotroop virus is.

Nadat de ziekte door middel van intracerebrale injectie van menschenhersenen op konijnen overgeënt kon worden door Levaditi en Harvier (66) vestigden Blanc (4) en Perdreau (91) de aandacht op de analogie tusschen het herpes- en het epidemica-virus, wat betreft de histologische veranderingen die zij in konijnenhersenen veroorzaakten, terwijl Doerr en Schnabel (22) aantoonde dat er wederkerige immuniteit na infectie met een van beide virussoorten bestond. Het herpesvirus werd door Levaditi, Harvier en Nicolau (67) in het speeksel van gezonde personen gevonden, terwijl zij tevens de neurotrope affiniteit daarvan aantoonde. Om deze redenen wordt door Levaditi e.a. het epidemica-virus als identiek met het herpesvirus beschouwd, en hij formuleert zijn theorie over de aetiologie van de ziekte van Von Economo aldus: Bij bepaalde personen bevatten neuskeelholte en speeksel een specifiek virus, welks virulentie sterk wisselend is. Buiten epidemieën veroorzaakt dit virus bij deze personen voorbijgaande ziekten, als herpes febrilis, herpes-angina, herpes-keratitis, enz. Op een bepaald oogenblik, door stijging van de virulentie, grijpt het virus het centrale zenuwstelsel aan, via een banaal ontstekingsproces in de neuskeelholte. Het epithelio-

trope herpesvirus wordt dan neurotroop (64). Intusschen is dit slechts een theorie, waar wel veel voor te zeggen is, doch die nog niet afdoende bewezen is juist te zijn.

Het virus van de Japansche encephalitis is volgens Japansche onderzoekers (cit. Levaditi) (63), niet identiek met het herpesvirus, evenmin als met het virus van de St. Louis encephalitis.

Omtrent de aetiologie van de post-infectieuze encephalities tast men nog in het duister. De voornaamste, tot deze groep behorende ziekten, zijn de postvaccinale encephalitis en de encephalities welke kunnen optreden in het beloop van variola, griep, mazelen, varicella, herpes zoster, parotitis epidemica, anti-rabische vaccinatie, borstziekte van het paard, runder- en varkenspest, boosaardige catarrhaalkoorts, varkensinfluenza, ziekte van Carré bij honden en vossen. Van sommige bij dieren voorkomende post-infectieuze encephalities is het niet zeker of zij wel werkelijk post-infectieus zijn, en omgekeerd is het bij sommige idiopathische encephalities niet zeker of zij wel werkelijk „idiopathisch” zijn, b.v. de encephalitis van Pette—Redlich. Te dezen opzichte heerscht nog een min of meer chaotische toestand, wat betreft het al of niet bestaan van eenig verband tussehen de verschillende vormen van de Bornasche ziekte in Europa, Amerika en Japan, boosaardige catarrhaalkoorts en de borstziekte-encephalitis van het paard.

Het prototype van de post-infectieuze encephalitis is wel die, welke bij kinderen na de vaccinatie met koepokstof kan optreden. Hierover zijn dan ook talrijke onderzoekingen verricht, niet het minst vanwege het groote sociale belang dat een gevaarlooze vaccinatie heeft. Tot op heden is men er nog niet op overtuigende wijze in geslaagd de oorzaak van deze encephalitis op te sporen. Bijna nooit is een of ander ziekmakend agens, hetzij een virus, een bacterie of een toxine, in de hersenen van aan post-vaccinale encephalitis gestorven kinderen gevonden. In de zeer zeldzame

gevallen, dat dit wel gelukte, werd het vaccinevirus aangetroffen (Cit. Bijl) (9).

Men is nog niet verder gekomen dan tot het opstellen van enkele theorieën omtrent de aetiologie van de post-infectieuze encephalitis. De beide voornaamste van deze theorieën zijn:

- 1°. het virus van de oorspronkelijke ziekte is de oorzaak van de post-infectieuze encephalitis (vaccinevirus-theorie bij post-vaccinale encephalitis).
- 2°. een latent aanwezig neurotroop virus wordt door het virus van de oorspronkelijke ziekte geactiveerd (activerings-theorie).

Een derde theorie, die de oorzaak in toxinen zoekt, is vrijwel geheel verlaten, o.a. na de negatieve resultaten die Bijl verkreeg met het inspuiten van orgaanextracten bij proefdieren.

T. a. v. de postvaccinale encephalitis is zeer veel geëxperimenteerd om een van deze theorieën aannemelijk te maken, doch bewezen is er nog niets. Ongetwijfeld bestaat er causaal verband tusschen de vaccinatie en het ontstaan van encephalitis, daar de incubatietijd vrij constant is en het aantal gevallen van post-vaccinale encephalitis vermeerderde, naarmate het aantal vaccinaties toenam. Wanneer het vaccinevirus de oorzaak is, moet dit dus neurotrope eigenschappen verkregen hebben en dit zou volgens Gorter en van N ed e r v e e n (85, 101) gebeurd zijn, nadat men bij de pokstofbereiding een konijnpassage had ingevoerd, waardoor de pokstof spontaan de eigenschappen van neurovaccine gekregen zou hebben, of wel dat zij besmet zou zijn met het virus van de spontane konijnenencephalitis.

In Spanje vaccineerde men echter met neurovaccine Gallardo, zonder dat zich ooit encephalitis openbaarde, terwijl eenzelfde stam in Nederland 10 gevallen van encephalitis op 30.000 vaccinaties veroorzaakte.

Een groot aantal proeven zijn verricht om post-vaccinale encephalitis

phalitis bij dieren op te wekken, echter zonder overtuigende resultaten; het gelukte Bijl (8) eenmaal bij konijnen door cutane enting met neurovaccine. Eckstein (25), (26), verkreeg de ziekte bij apen door intracarotide infectie met vaccinevirus en gelijktijdige verstoring van de bloedliquorbarriere, terwijl Rasseners (102) post-vaccinale encephalitis bij honden kon opwekken door cutane enting met neurovaccine, nadat ze wekenlang een overmaat keukenzout door hun voedsel gekregen hadden. Deze laatste experimenten konden door v. d. Schaaf (109) en later ook door mij niet bevestigd worden.

Het aantonen van een latent neurotroop virus, waarbij speciaal gedacht werd aan het herpes-encephalitisvirus van Levaditi, of aan het poliomyelitisvirus, is steeds mislukt. Het is bekend, dat beide virussoorten in het speeksel van gezonde personen kunnen voorkomen (6) (31) en daar een saprophytisch bestaan leiden, zoodat het niet zoo onwaarschijnlijk is, dat ze in de hersenen zouden kunnen dringen van een door een voorafgaande ziekte verzwakt persoon.

Aldershoff (1) meent, dat bij sommige kinderen het poliomyelitisvirus op de huid voorkomt, welk virus dan bij de vaccinatie door middel van de scarificaties in de bloedbaan gebracht wordt.

Dat men nu in den regel geen enkel virus vindt bij een bij den mensch voorkomende post-infectieuze encephalitis, wil niet zeggen, dat de encephalitis niet door een virus veroorzaakt is geworden. De hersenen blijken n.l. het vermogen te bezitten om kleine hoeveelheden virus te vernietigen, welk verschijnsel Levaditi, Sanchis—Bayarri en Schoen (69) „neuroinfection mortelle autostérilisable” noemden.

Bovendien moet men, om zoo'n virus aan te toonen, dieren ermee kunnen infecteeren. De ziekten, welke bij den mensch aanleiding kunnen zijn tot het optreden van post-infectieuze encephalides, komen echter niet spontaan bij dieren voor en zijn niet

experimenteel te veroorzaken. Wil men dus nader ingaan op de aetiologie van de post-infectieuze encephalitides van den mensch, dan moet men analoge ziekten bij dieren bestudeeren. Hierbij heeft men tenminste het voordeel, dat men infectieproeven bij individuën van dezelfde soort kan verrichten. Om praktische redenen is de hond wel het meest geschikte dier hiervoor. Bij dit dier komt een vrijwel over de geheele wereld verspreide infectieziekte voor, de ziekte van Carré, waarbij in sommige gevallen ook een post-infectieuze encephalitis optreedt, waarvan het histologische beeld veelal aan post-vaccinale encephalitis doet denken. Het histologische beeld van het centrale zenuwstelsel bij de post-infectieuze encephalitides is in het algemeen afwijkend van dat bij de idiopathische. Bij voorkeur is de witte, doch ook wel de grijze substantie aangetast. De perivasculaire infiltraten bestaan voor een klein deel uit lymphocyten en plasmacellen, daaromheen echter bevinden zich ophooping van gliacellen, veelal manchetvormig om de vaten gerangschikt. De gliaprolieratie is veel intensiever, terwijl de gangliëncellen weinig veranderd zijn. De meest op den voorgrond tredende verandering is wel de demyelinisatie, waarom men deze encephalitides wel myelinoklastische encephalitides noemt, in tegenstelling met de z.g. polio-encephalitides. Soms is bij idiopathische encephalitides ook wel eens eenige demyelinisatie aanwezig, doch deze is dan van zeer ondergeschikte beteekenis. Bij de idiopathische encephalitides is de gliaprolieratie veel minder sterk; gliamanchons ontbreken; hier bevinden zich om de vaten alleen infiltraten, bestaande uit lymphocyten, monocyten en eventueel eenige leucocyten. Gewoonlijk is de grijze substantie sterker aangetast dan de witte. Voorkeurslocalisaties treft men aan in de middenhersenen bij encephalitis epidemica en Bornasche ziekte, terwijl bij poliomyelitis in de eerste plaats het ruggemerg aangetast is. Bij de ziekte van Aujeszky komt het zelden tot een encephalitis; vaak zijn alleen bloedingen en degeneratieve veranderingen aanwezig.

Nu moet men zich evenwel niet voorstellen, dat op grond van een histologisch preparaat direct uit te maken is met welke soort van encephalitis men te doen heeft; daarvoor zijn de variaties in het histologische beeld van een bepaalde encephalitisvorm te veelvuldig. Kliniek, epidemiologie en pathologische anatomie zijn ook hier onafscheidelijk met elkaar verbonden. Er zijn ook post-infectieuze encephalitides die misschien niet tot het myelinoklastische type behooren, n.l. sommige nog betrekkelijk weinig onderzochte dierlijke post-infectieuze encephalitides, o. a. die na borstziekte van het paard.

Omgekeerd zijn er encephalitides, die als idiopathisch worden beschouwd, doch die tot het myelinoklastische type behooren, b.v. de bij den mensch door Pette en Redlich beschreven acute gedissemineerde encephalitis en de bij den mensch en aap (88) voorkomende encephalitis periaxialis diffusa (Schilder); Levaditi, Lépine, Bazin en Schoen (68) beschreven een encephalitis-epizoötie onder zilvervossen, die vrij zeker idiopathisch is, doch die tot het myelinoklastische type behoort, evenals de ziekte van Green (39), (40), welke echter vermoedelijk een post-infectieuze encephalitis (na hondenziekte) is.

Kiest men voor een experimenteel onderzoek een bepaald proefdier, dan moet men eerst goed weten welke ziekten van denzelfden aard als de te onderzoeken ziekte, spontaan bij die diersoort kunnen voorkomen. Nu voor dit onderzoek de hond als proefdier gekozen wordt, dient eerst nagegaan te worden, welke encephalitides bij dit dier kunnen voorkomen. Dit zijn dan: hondsdoelheid, ziekte van Aujeszky en een encephalitis die gewoonlijk de „nervuze vorm van hondenziekte” wordt genoemd. Een verwarring met beide eerstgenoemde ziekten behoeft niet op te treden, daar de smetstoffen hiervan zeer pathogeen voor konijnen zijn. De eenige in Nederland frequent voorkomende encephalitisvorm bij honden is de op blz. 15 te bespreken hondenziekte-encephalitis.

Verband tusschen humane en dierlijke encephalitides.

Het is nog niet met zekerheid vastgesteld of de bij dieren voorkomende encephalitides, met uitzondering van hondsdolheid, op den mensch kunnen overgaan, en omgekeerd.

In de literatuur wordt meermalen gewezen op het somtijds gelijktijdig voorkomen van poliomyelitis bij den mensch en encephalitides bij dieren, i. e. hondenziekte-encephalitis [Laidlaw (57), Velde (116), Hofmann en Frauchiger (46)]. Een dergelijk verband is ook gezocht tusschen Borna'sche ziekte enerzijds en poliomyelitis en encephalitis epidemica anderzijds. Door middel van kruisneutralisatieproeven toonden Cox en Fite (16) en Howitt (48) aan, dat er, althans voorzoover het betreft poliomyelitis, St. Louis-encephalitis en equine encephalomyelitis geenerlei aanleiding bestaat om te denken aan een onderlinge verwantschap tusschen deze virussoorten. Behalve bij apen [Goldmann (37), Lindsay (73)] is nog bij geen enkel dier een spontaan geval van de ziekte van Heine-Medin vastgesteld.

Volgens zeer recente publicaties schijnt de mensch echter wel gevoelig te zijn voor het virus van bepaalde dierencephalitides. Tuneman Zekai Muammer (115) beschreef twee gevallen van een laboratorium-infectie met het virus van de ziekte van Aujeszky, Eklund en Blumstein (28) en Wesselhoeft, Smith en Branch (120) vermelden eenige gevallen, waarbij boeren geïnfecteerd zijn met het virus van de equine encephalomyelitis, tijdens epizootieën onder paarden in den zomer van 1937 en 1938. Het bloedserum van een patiënt bezat neutraliseerende eigenschappen t. o. v. het paardenvirus en dit virus is ook gevonden in de hersenen van 4 patiënten.

Silberstein (110) meende, op grond van kruisneutralisatieproeven bij het konijn, dat een in de neuskeelholte van honden aangetoond encephalitogeen virus identiek was met het virus van de ziekte van Von Economo.

Tenslotte is gebleken uit neutralisatieproeven met de bloedsera van 400 verschillende dieren, dat het virus van de Japansche encephalitis sterk verbreid onder de dieren voorkomt (113).

b. Post-infectieuze encephalitis bij honden.

Frequentie: In tegenstelling met de procentsgewijs weinig voorkomende post-infectieuze encephalities bij den mensch, is de hondenziekte-encephalitis een frequent optredende complicatie van de ziekte van Carré. Men spreekt zelfs, naast de catarrhale en de exanthematische, van de nerveuze vorm van hondenziekte.

Incubatietijd: Deze is bij de humane post-infectieuze encephalities vrij constant (9).

Primaire infectieziekte.

Incubatietijd v. d. encephalitis:

Vaccinia.

11—12 (uitersten 2 en 34) dagen.

Mazelen.

15—20 dagen na infectie en 3—7 dagen na het begin v. h. exantheem.

Variola.

1—8 dagen na het begin v. d. eruptie.

Varicella.

2—17 „ „ „ „ „ „ „

Parotitis epidemica.

8—10 „ „ „ „ „ „ „ ziekte.

Antirabische vaccinatie.

2—4 weken „ „ „ „ „ „ „ behan-
deling.

Griep.

In het beloop van kwaadaardige gevallen.

Geheel anders is het bij de hondenziekte-encephalitis. Hierbij worden de meest uiteenlopende incubatietijden opgegeven, b.v. 28—35 dagen (Lebailly) (60); 33—65 dagen (Gallego) (33), na de infectie met het virus van Carré. Soms gaat zelfs de encephalitis aan den catarrhalen vorm van hondenziekte vooraf (Weighton) (119).

Symptomen. Afhankelijk van de localisatie, hetzij in de meningen, de hersenen of het ruggemerg, of wel de combinatie van twee

of drie dezer organen, treden excitatieverschijnselen, epileptiforme aanvallen, krampen, ataxieën, paresen en (of) paralyzen op. De prognose is ongunstig, doch het verloop is niet altijd letaal. Dan blijven toch veelal restverschijnselen achter, b.v. epilepsie, parese, tics, dwangbewegingen.

In dit verband noem ik ook de z.g. vreesziekte, een momenteel als een op zichzelf staande aandoening van het centrale zenuwstelsel beschouwde ziekte. Zij wordt door sommigen gerangschikt onder de neurosen. Of er echte neurosen, d.w.z. ziekten van het centrale zenuwstelsel, zonder anatomische afwijkingen, bij dieren voorkomen, is een vraag op zichzelf. Nissl (85) beschreef zoo'n geval, doch hij vond wel degelijk een diffuse encephalitis, hetgeen D e x l e r (18) als hondenziekte-encephalitis opvatte.

Zoo zijn ook door W r i g h t (112), bij honden die geleden hadden aan vreesziekte, veranderingen gevonden, die wezen op het bestaan van encephalitis.

Path. Anat. Ook het histologische beeld kan verschillen van dat, hetwelk men bij de humane post-infectieuze encephalitides aantreft. De hondenziekte-encephalitis is eigenlijk een overgangsvorm tussehen de idiopathische en de post-infectieuze encephalitides (M a r i n e s c o, D r a g a n e s c o & S t r o e s c o (81)). Een bepaalde voorkeurslocalisatie, hetzij voor de grijze, hetzij voor de witte substantie, bestaat niet. Over 't algemeen zijn beide substanties in gelijke mate aangetast.

De macroscopische veranderingen van het centrale zenuwstelsel zijn niet karakteristiek. Hersenen, ruggemerg en meningen zijn hyperaemisch en op doorsnede ziet men roode punten (Flohstich-encephalitis) of streepen, d.z. overvulde bloedvaten of soms ook bloedingen. De hoeveelheid liquor kan vermeerderd en de ventrikels kunnen gedilateerd zijn.

Het histologische beeld is zeer gevarieerd en wisselt volgens G a l l e g o (33) van hyperaemie tot een gedissemineerde meningo-

encephalomyelitis. Meestal is geen echte ontsteking aanwezig, zoodat men dus zou mogen spreken van encephalopathie. Perdrau & Pugh en Marinesco, Dragenesco en Stroesco (81) vonden de meeste veranderingen in de hersenbasis, de minste in de schors.

De eventueel te vinden afwijkingen kunnen voorkomen aan de volgende weefseldeelen:

- 1°. bloedvaten,
- 2°. neuroglia,
- 3°. gangliëncellen,
- 4°. mergscheeden en ascylinders.

Veranderingen van de bloedvaten. Hyperaemie ontbreekt vrijwel nooit. Omtrent het voorkomen van bloedingen zijn de meeningen verdeeld. Dexler (17) legde er den nadruk op, dat deze bij den hond nooit voorkomen. Gallego (33) vond ze zelden, doch Cerletti (14) en Laidlaw (58) vonden ze dikwijls. In acute gevallen vond Laidlaw alleen hyperaemie, bloedingen, en eenige, soms in groepjes liggende, mononucleaire cellen. Perivasculaire infiltraten zag hij nooit, terwijl Marinesco c.s. (81) deze als primair beschouwen. Ook Cerletti zag ze zeer vroegtijdig optreden. Gallego daarentegen vond ze slechts bij 2 van de 20 onderzochte honden. Ze bestaan volgens Marinesco c.s. uit lymphocyten en plasmacellen; de eerste vooral om de grootere vaten; de laatste vooral om de capillairen.

Veranderingen van de glia. Deze varieeren van lichte hypertrophie en hyperplasie tot sterke gliawoekeringen (Cerletti) (14). In acute gevallen treden meer de veranderingen van de microgliacellen, in chronische gevallen meer die van de macrogliacellen op den voorgrond (Perdrau & Pugh) (94). Vaak is de mobilisering van de microglia de eenige verandering, doch ook wanneer andere afwijkingen aanwezig zijn, spelen deze cellen een belangrijke rol. Terwijl de macroglia- en de gangliën-

cellen van ectodermalen oorsprong zijn, zijn de microgliacellen afkomstig van het mesoderm.

Gallego noemt ze de macrophagen van het centrale zenuwstelsel, en ze maken waarschijnlijk deel uit van het R. E. S. In tegenstelling met de regressief veranderde macrogliacellen, vertoonen de microgliacellen meer progressieve veranderingen (Hortegacellen). Ze proliferereeren en gaan vaak in groepen bijeen liggen, veelal ook perivasculaire en subependymaire (Marchand, Petit en Coquot (78), Lewy, Fraenkel en Kuttner) (71). Intusschen verrichten zij hun phagocytair arbeid en worden tot amoëboïde cellen, korrelcellen en staafjes-cellen (Cerletti) (13). Als bijzondere bevinding beschreef Cerletti nog scherp omschreven haarden, waarin, behalve gliaproliferatie ook hypertrophie en hyperplasie van de endotheel- en adventitiacellen van de vaatwanden voorkomen, zoodat de capillairen en kleine venen als dikke celrijke strengen voor den dag komen (cellig-proliferatieve haarden).

Veranderingen van de gangliëncellen. Meestal zijn deze gedegeneerd. Verschillende vormen van degeneratie kunnen voorkomen, doch volgens Gallego is deze meestal vacuolaire, gepaard met verval van de kern en tigrolysis. In verschillende deelen van de grijze substantie kan neuronophagie plaats hebben.

Veranderingen van de mersgcheeden. Demyelinisatie wordt door de meeste latere onderzoekers beschreven, hoewel zij niet zoo opvallend als bij de humane post-infectieuze encephalitides schijnt te zijn. Volgens Perdrau & Pugh (94) is zij primair, doch Marinesco c.s. (81) meenen dat zij volgt op de ontwikkeling van perivasculaire infiltraten.

Samengevat komt het histologische beeld dus op het volgende neer: een gedissemineerde encephalomyelopathie in beide substanties, gepaard met meningitis, hyperaemie, al of geen bloe-

dingen, weinig neiging tot vorming van perivasculaire infiltraten, gewoonlijk een sterke woekering van de microglia, verval van gangliëncellen en demyelinisatie. Op grond van de laatste verandering, behoort deze encephalitis zeker tot het myelinoklastische type, waarbij ook de sterke mesodermale reactie regel is. Een sterk verval van gangliëncellen komt echter bij dit type niet zoozeer voor.

Cel-inclusies. Door sommige onderzoekers zijn in de hersenen van honden, lijdende aan hondenziekte-encephalitis, celinsluitsels gevonden, die wel in aetiologisch verband met de ziekte van Carré worden gebracht (*Sinigaglia*) (111). Anderen, o.a. *Lenz* (61) en *Standfuss* beschouwen ze als degeneratieproducten van de kern. Het laatste woord over den aard van insluitsels (*Ludford*) (74) die bij verschillende virusziekten zijn gevonden, is nog niet gesproken.

De lichaampjes van *Lenz* zijn rond of ovaal, structuurloos en gelegen in gedegeneerde gangliëncellen van de Ammonshoorn, groote en kleine hersenschors, pons en ruggemerg. De lichaampjes van *Sinigaglia* bevatten vacuolen en gelijken op Negrische lichaampjes, waarom hij ze *negria canis* noemde. Hij vond ze in intacte gangliëncellen van ruggemerg en kleine hersenen en in de ependymeellen, echter nooit in de ammonshoorn. *Sanfelicce* (108) en *Nicolaou* (86) vonden ze ook in allerlei andere weefsels, n.l. lymphklieren, milt, conjunctiva, neusslijmvlies, bronchiaalepitheel, longalveolen, pancreas, darm, beenmerg, rete Malpighi van de huid (bij den exanthematischen vorm van hondenziekte), bijnier, ovarium en in het zenuwstelsel in de glia-, gangliën- en infiltraatcellen.

Manouelian en *Viala* (76) beschreven spoelvormige, soms vacuolen bevattende lichaampjes, omgeven door een helderen hof, in het centrale zenuwstelsel en in de speekselklieren.

Hoewel niet tot de celinclusies behoorend, maar toch in aetio-

logisch verband met de ziekte van Carré gebracht, is een op encephalitozoon cuniculi gelijkende parasiet, door Kantorowicz en Lewy (52) in de hersenschors gevonden. Andere onderzoekers hebben deze parasiet nooit gevonden, waarom zij aannemen, dat er een accidenteele infectie in 't spel is geweest (Dunkin & Laidlaw) (24).

Aetiologie. Nemen wij bij de bespreking hiervan als uitgangspunt de beide in het vorige hoofdstuk genoemde algemeene theorieën over het ontstaan van de post-infectieuze encephalities, dan staan t.o.v. de hondenziekte-encephalitis tegenover elkaar:

- a. het virus van Carré is de oorzaak;
- b. een latent neurotroop virus is de oorzaak.

Hondenziektevirustheorie.

Tegen de hondenziektevirustheorie en voor de activeerings-theorie pleiten de volgende feiten:

Het is alleszins begrijpelijk dat in het beloop van den catarrhalen vorm van hondenziekte, wanneer het virus in het bloed aanwezig is, dit, evenals in de milt en in de lever, in de hersenen kan dringen en daar aanleiding geeft tot het optreden van de in dit hoofdstuk beschreven veranderingen, die klinisch de bekende nerveuze verschijnselen veroorzaken. Het komt echter herhaalde malen voor, dat een hond na langen tijd volledig hersteld van den catarrhalen vorm geweest te zijn, plotseling verschijnselen van encephalitis vertoont. Dit kan eenige weken of eenige maanden na het herstel van den catarrhalen vorm zijn, doch in de literatuur zijn zelfs nog na eenige jaren, gevallen beschreven (Cerletti (14), Dexler (18), Marchand, Petit & Coquot (78)). Dergelijke honden mag men wel als volledig immuun tegen het virus van Carré beschouwen. Ook Laidlaw en Dunkin (59) zagen encephalitis optreden bij honden en fretten, die, hetzij na een natuurlijke infectie, hetzij na een actieve immunisatie, immuun waren tegen het hondenziektevirus. Dit

was voor hen een aanleiding om na te gaan of het centrale zenuwstelsel geen of pas veel later deel kreeg aan de algemeene immuniteit. Bij deze proeven bleek echter dat het centrale zenuwstelsel tegelijk met de overige organen immuun wordt. Op grond hiervan hebben Laidlaw & Dunkin, en Perdrau & Pugh de meening geuit dat deze encephalitis door een ander „agens” veroorzaakt zou worden.

Argumenten ten gunste van de hondenziektevirusstheorie zijn het veelvuldig voorkomen van de encephalitis in het beloop van ernstige gevallen van de ziekte van Carré en het feit dat het soms gelukt is in de hersenen van dergelijke patiënten het virus van Carré aan te toonen. Bovendien toonde Cerletti (14) aan, dat in de hersenen van honden, die leden aan catarrhale hondenziekte, dergelijke veranderingen als bij klinisch waarneembare encephalitis aanwezig waren, echter met gradueele verschillen.

Toch moet men, op grond van de immuniteitsproeven van Laidlaw en Dunkin, m.i. een scheiding maken tussehen:

- 1°. honden, die encephalitis krijgen in het beloop van de hondenziekte,
- 2°. honden, die encephalitis krijgen, nadat ze immuun geworden zijn tegen het virus van Carré.

Voor eerstgenoemde categorie is de hondenziektevirusstheorie, voor de laatste is de activeeringstheorie de meest aannemelijke.

Activeeringstheorie.

Behalve Laidlaw en Dunkin, en Perdrau en Pugh die geen oordeel uitspreken omtrent de identiteit van het „latente” agens, denken Montané (83) en Marchand, Basset en Pécard (77) aan een mogelijke infectie met het lyssavirus. De klinische verschijnselen doen echter noch aan het lyssa-, noch aan het Aujeszkyvirus denken.

Deze virussoorten zijn dan ook nooit aangetoond geworden, evenmin als typische Negri-sche lichaampjes. Dat intussehen het

lyssavirus afwijkende eigenschappen kan hebben, is sinds kort bekend, toen gebleken is dat de in Zuid-Amerika voorkomende mal de Caderas, welke steeds beschouwd werd als te zijn veroorzaakt door trypanosomen, een vorm van lyssa is (Cit. Lépine) (62). Dat er een ander, tot dusver onbekend virus in het spel is, is niet bewezen, maar er zijn wel eenige aanwijzingen voor, dat er een bij honden voorkomt.

Fuchs (32) had waargenomen dat honden, waarbij een Eck'sche fistel was aangelegd, vaak encephalitis kregen, als zij met vleesch gevoed werden, hetgeen hij opvatte als een guanidinevergiftiging, ontstaan door vleeschvoeding bij uitschakeling van de lever. Hij meende dat de aldus ontstane encephalitis een zuiver toxische was. Bij katten kon Levaditi (Cit. Hauduroy) (41) inderdaad een op gezonde katten overentbare encephalitis veroorzaken, na injectie van guanidineverbindingen. Hij beschouwt het encephalitogene agens als een normaal voorkomend, niet-pathogeen virus dat geactiveerd kan worden. Of dit virus reeds in de hersenen aanwezig is, moet betwijfeld worden, maar misschien wel in de neuskeelholte, zooals er bij den mensch herpes- en poliomyelitisvirusdragers gevonden zijn (66, 31). In het speeksel van honden, ratten en paarden vonden Blane, Caminopetros en Melanidi (5) een virus, dat evenals het herpesvirus een keratitis bij het konijn veroorzaakt. Dit virus is echter niet encephalitogeen en het geeft geen immuniteit tegen herpesvirus. Zoo zijn ook onder talrijke menschen en dieren, dragers van het Japansche encephalitisvirus gevonden (13).

Het is wellicht mogelijk, dat deze „saprophytisch” levende virussoorten onder bepaalde omstandigheden pathogeen worden.

Daar bij sommige encephalitides weleens leververanderingen gevonden worden, ging Silberstein (110) na, of er causaal verband bestond tusschen het optreden van encephalitis en functioneele stoornissen van de lever. Wanneer hij bij honden

een Eck'sche fistel aanlegde en hen 14 dagen na de operatie met vleesch ging voeden, trad na een incubatietijd van 4 dagen encephalitis op, waaraan ze binnen 4 dagen stierven. Zoowel met gefiltreerde als met ongefiltreerde emulsies van deze hersenen waren honden en konijnen subduraal en corneaal te infecteeren. Het virus was zelfs in passages over te enten en steeds ontstond encephalitis. Sommige honden met een Eck'sche fistel kregen geen encephalitis en deze hersenen waren ook niet infectieus. Doordat de lever bij de honden met de Eck'sche fistel uitgeschakeld is, dus geen ontgiftende werking op de door de vleeschvoeding ontstane intermediaire stofwisselingsproducten kan uitoefenen en tevens haar rol bij de waterhuishouding niet kan spelen, worden de vaatwanden meer permeabel en dit bevordert het binnendringen van een virus. Hij toonde bij 2 van de 11 honden een encephalitogeen virus in de neuskeelholte aan. Dit virus veroorzaakte encephalitis bij andere honden, door intralumbale en corneale infectie, na een incubatietijd van 10—13 dagen. De infectieuze aard van deze encephalitis konden Baló en Korpássy (2) niet bevestigen.

Lewy, Kantorowicz en Fraenkel (72) isoleerden 2 virusstammen uit hersenen van honden die leden aan encephalitis. Een stam daarvan veroorzaakte na subdurale infectie steeds hondenziekte; de andere steeds encephalitis. Toch beschouwen zij de laatste als een variant van het virus van Carré.

De aetiologie van vreesziekte is ook onbekend. Sommigen denken aan dieetfouten, o.a. voeding met hondencakes. Door dieetverandering zou dan genezing optreden. Hewetson (45) geeft een heele rij oorzaken aan, n.l. infectie (eventueel met het virus van Carré), dieetfouten, digestiestoornissen, deficiënties, alimentaire toxaemie, ingewandsparasieten, allergie, circulatiestoornissen, hormonale stoornissen, invloed van de omgeving, irritaties (o.a. door ectoparasieten), sterk warmteverlies. Het merkwaardige is, dat de ziekte soms endemisch kan optreden,

zoals beschreven is door Wright (122). Hierbij vertoonden de goedaardige gevallen niet veel meer dan angst, excitatieverschijnselen en epileptiforme aanvallen. Er kwamen echter ook tal van gevallen voor, waarbij klinisch een echte encephalitis aanwezig was, welke diagnose hij door histologisch onderzoek kon bevestigen. Elk volgend jaar breidde de ziekte zich uit en de letaal verloopende gevallen namen in aantal toe. Toen hij in 1927 zijn onderzoekingen publiceerde, bedroeg de letaliteit 58 %.

Op grond van bovengenoemde bevindingen is het wel waarschijnlijk dat bij honden een encephalitogeen virus voorkomt, dat eventueel een rol zou kunnen spelen bij de totstandkoming van de hondenziekte-encephalitis.

Gang van het onderzoek.

Alvorens een vergelijkend-pathologisch onderzoek, gesteund op proefnemingen op honden, te beginnen, moet eerst het wezen en den aard van de post-infectieuze encephalitis bij dat dier bekend zijn. De literatuurgegevens zijn hiervoor niet voldoende, daar het voornaamste punt, de aetiologie, nog niet met zekerheid bekend is. Om deze vraag te beantwoorden is in de eerste plaats een studie gemaakt over de kliniek, de pathologische histologie en de epidemiologie van de bij den hond spontaan voorkomende encephalitisvormen. Vervolgens is getracht een smetstof in de hersenen van deze dieren aan te toonen en daarmee de ziekte experimenteel op te wekken. Ook de experimenteele encephalitis is klinisch en histologisch bestudeerd en vergeleken met de spontane ziekte.

Verder is getracht een bij den mensch voorkomende post-infectieuze encephalitis, n.l. de postvaccinale, experimenteel bij honden op te wekken.

Tenslotte is, zoowel bij de spontane, als bij enkele experimenteele gevallen, de werking van een therapeuticum tegen deze ziekte nagegaan.

B. EIGEN ONDERZOEK.

HOOFDSTUK III.

SPONTANE ENCEPHALITIS BIJ HONDEN.

a. Kliniek.

Het klinische beeld is bestudeerd bij 92 honden die leden aan spontane encephalitis.

De *verschijnselen* daarvan zijn bekend genoeg, zoodat ik er niet uitvoerig op zal ingaan. Hoewel deze sterk wisselend kunnen zijn, komt men toch steeds weer bepaalde syndromen tegen, die eenige aanwijzing kunnen geven omtrent de localisatie van de afwijkingen. Zoo zijn n.l. de volgende vormen te onderscheiden:

- 1^o. cerebrale,
- 2^o. spinale,
- 3^o. gemengde,
- 4^o. atypische,
- 5^o. abortieve.

Het meest komen de *cerebrale vormen* voor, waarbij excitatieverschijnselen, epileptiforme aanvallen, convulsies, dwangbewegingen, ataxieën en spastische paresen of paralyzen voorkomen. Veelal gaan hier stoornissen van psyche en zintuigfunctie aan vooraf.

Klinisch is er geen duidelijk onderscheid tusschen cerebrale en gemengde vormen. Dikwijls is er een bepaalde volgorde in de

symptomen waar te nemen en wel zoo, dat de volgende stadia na elkaar verschijnen:

- a. stadium excitationis en (of) epilepticum,
- b. „ convulsivum,
- c. „ paralyticum.

Eerst treden excitatieverschijnselen en (of) epileptiforme aanvallen op, welke al of niet gepaard met ataxieën, gevolgd worden door convulsies. Zoodra convulsies aanwezig zijn, volgt meestal reeds denzelfden dag paralyse. De convulsies blijven echter bestaan, zoodat de paralyse een spastische is. De tonisch-klonische krampen zijn in hoofdzaak zichtbaar aan de extremiteiten. Echter kunnen ook de nekspieren er aan deelnemen en soms zoo heftig, dat aanhoudend opisthotonus bestaat. Krampen van de kaakspieren zijn in vele gevallen mede aanwezig. Wanneer de spieren van het hoofd op een zoodanige wijze aan de convulsies deelnemen, is ook steeds nystagmus op te merken. Een belangrijk symptoom is ook de veelal rijkelijke speekselvloed.

Dit symptomeneocomplex, dat vrijwel uitsluitend door de convulsies beheerscht wordt, verloopt als regel acuut, soms zelfs peracuet doodelijk, n.l. binnen eenige uren tot eenige dagen.

De *spinale vormen* doen niet zoo verontrustend aan, daar de convulsies ontbreken. Het eerste verschijnsel is ataxie van de achterbeenen, gevolgd door parese en paralyse. Dit is in tegenstelling met de spastische bij de cerebrale en gemengde vormen, een slappe paralyse. Zij grijpt tenslotte ook over op de voorbeenen, is dus ascendeerend (paralyse van Landry). Psychische stoornissen komen bij deze vormen niet voor. Het verloop is langduriger dan bij de cerebrale vormen en de prognose behoeft aanvankelijk niet absoluut ongunstig gesteld te worden. Perifere paralysen komen weinig voor. Hond 162 o.a. vertoonde in het verloop van de ziekte een radialisparalyse.

Atypische vormen.

Een geval, dat zich aanvankelijk voordeed als een niet zeer ernstige gemengde vorm (psychische stoornissen, spastische parese), vertoonde na eenige dagen een beeld, dat eenigszins deed denken aan encephalitis epidemica. Het dier verviel n.l. in een \pm drie weken aanhoudende lethargie. Wanneer het etenstijd was, moest het dier wakker gemaakt worden, wat gemakkelijk ging. Het nam dan eenig voedsel tot zich, doch viel daarna oogenblikkelijk weer in slaap. Na drie weken was het dier blijkbaar uitgeslapen en het herstelde daarna betrekkelijk snel. Dergelijke lethargische vormen zijn ook door P u g h (97) beschreven.

Of een geval van automutilatie, gepaard gaande met psychische stoornissen, ook op encephalitis berustte, kon ik niet nagaan, daar geen sectie verricht kon worden. Marchand, Basset en P é c a r d (77) namen een dergelijk geval waar, dat wel op encephalitis berustte.

Abortieve vormen, waarbij de symptomen beperkt blijven tot psychische stoornissen, voorbijgaande epileptiforme aanvallen, ataxieën en lichte, kort durende paresen, komen voor. Veelal zullen paresen niet opgemerkt worden, vooral wanneer het spieren betreft, die niet voor de locomotie dienen, b.v. spieren aan het oog. Het komt n.l. zeer vaak voor, dat een der eerste symptomen van encephalitis een trage en spoedig geheel uitblijvende pupilreactie is. Deze kan echter van voorbijgaanden aard zijn, zonder dat zich verdere verschijnselen voordoen. Evenzoo kan een vroeg symptoom van encephalitis het optreden van psychische stoornissen als angst, hallucinaties, kwaadaardigheid, ongehoorzaamheid, verminderde visus, eventueel gepaard met excitatieverschijnselen zijn. Wanneer speciaal bij aanwezigheid van excitatieverschijnselen geen duidelijke encephalitis, maar herstel volgt, noemt men dat syndroom: vreesziekte. Dit is een van de redenen waarom ik een

zeker aantal gevallen van vreesziekte in verband met deze encephalitis meen te moeten brengen.

Incubatielijd van de encephalitis.

Bij 34 honden was de encephalitis ontstaan in het beloop van een ernstige vorm van catarrhale hondenziekte, en wel gemiddeld 1—3 weken na het optreden van de eerste ziekteverschijnselen. Het lijdt geen twijfel dat hier sprake was van een echte post-infectieuze encephalitis. Hiertoe moet ook gerekend worden een geval van encephalitis, dat optrad 10 dagen na de actieve immunisatie tegen hondenziekte volgens de methode van Laidlaw en Dunkin. Ongetwijfeld vertoont dit geval een frappante overeenkomst met post-vaccinale encephalitis. Helaas kon geen verder onderzoek plaats hebben, daar een obductie niet toegestaan werd.

In lever, milt en hersenen werd het virus van Carré gevonden bij 3 daarop onderzochte honden. Anders was het bij de overige 59 honden. Hierbij waren de volgende groepen te onderscheiden:

1°. 16 honden hadden nog geen hondenziekte doorstaan en daarbij traden soms plotseling, soms na een lichte ziekte nerveuze symptomen op. De verschijnselen van deze lichte ziekte waren niet karakteristiek voor hondenziekte, n.l. eenige dagen durende digestiestoornissen zonder koorts. Pas bij het optreden van de nerveuze symptomen kregen de dieren temperatuursverhoging, doch de curve was niet typisch voor hondenziekte. De leeftijd van deze dieren was steeds beneden 6 maanden. Nu wordt wel beweerd, dat bij zeer jonge honden de nerveuze vorm van hondenziekte domineert over de catarrhale. Bij mijn infectieproeven met het hondenziektevirus heb ik, zelfs op zeer jonge honden (2 maanden), daar niets van kunnen merken. Steeds traden de catarrhale, en niet de nerveuze symptomen op. Ook Carré (12) schrijft, dat hij gedurende 20 jaar waarin hij met het honden-

ziektevirus experimenteerde, nooit nerveuze verschijnselen zag optreden.

Post-mortem werden geen afwijkingen gevonden aan de inwendige organen, behalve een septische miltzwellling en leverdegeneratie. Dit kunnen echter ook bij acuut doodelijk verloopende gevallen van hondenziekte de eenige bevindingen zijn.

Van 4 honden (Nos. 8, 20, 78 en 154) werden suspensies van milt en lever bij gezonde honden ingespoten. Deze proefdieren hebben geen ziekteverschijnselen vertoond, zoodat tot afwezigheid van het Carré-virus mag worden besloten.

2°. 7, niet tegen hondenziekte immune honden, vertoonden verschijnselen van vreesziekte. Eén daarvan werd gedood op een leeftijd van 6 maanden. Ook hierbij kon het virus van Carré niet aangetoond worden.

3°. 12 honden, op een leeftijd varierende tusschen 1 en 11 jaar, en waarbij onzekerheid bestond over de vraag of de dieren al dan niet een hondenziekte-infectie hadden doorgemaakt, kregen meestal plotseling, soms na een eenige dagen durend prodromaal-stadium, bestaande uit een lichte algemeene ziekte (tonsillitis, digestie-stoornissen, zonder noemenswaardige koorts), nerveuze symptomen. Deze verschijnselen begonnen met ataxie, parese of vreesziekte, spoedig gevolgd door een volledig ontwikkelde encephalitis (epileptiforme aanvallen, convulsies, paralyzen, speekselvloed).

Ook hierbij werden lever en milt op de aanwezigheid van het virus van Carré onderzocht (bij de Nos. 5, 38 en 152), doch met negatief resultaat.

4°. 17 honden, die immuun waren tegen hondenziekte na doorkomen van de natuurlijke infectie, kregen op verschillende tijden, na volledige genezing daarvan, encephalitis. Dit waren de volgende dieren:

TABEL I.

Hond No.	Leeftijd	Leeftijd, waarop hondenziekte voorkwam
7	1½ jaar	6 maanden
32	1 jaar	10 maanden
45	7 maanden	5 maanden
46	4½ jaar	6 maanden
57	6 jaar	± 1 jaar
60	1 jaar	10 maanden
65	8 jaar	± 1 jaar
77	3 jaar	6 maanden
114	2 jaar	1 jaar
151	4 jaar	1 jaar
162	1 jaar	6 maanden
165	10 jaar	± 1 jaar
166	7 maanden	4 maanden
174	3 jaar	2 jaar
183	5 jaar	1 jaar
210	4½ jaar	6 maanden
222	3 jaar	1 jaar

Deze categorie moet wel met eenige reserve beoordeeld worden, daar ik voor een groot deel afhankelijk was van de mededeelingen van den eigenaar over het al of niet doorstaan hebben van hondenziekte. Bij de oudere dieren is de waarschijnlijkheid wel groot, dat zij op de een of andere wijze een immuniteit tegen deze ziekte verkregen hebben.

De Nos. 7 en 32 zijn op de aanwezigheid van het virus van Carré onderzocht, doch met negatief resultaat. No. 32 was een hond, die slechts sinds 2 maanden hersteld was van hondenziekte. Bij de meeste dieren van deze rubriek was dit al veel langer geleden.

5°. 7 honden, die immuun waren na actieve immunisatie vol-

gens Laidlaw en Dunkin, kregen nerveuze stoornissen op de volgende tijden na de virusinfectie:

No. 54	na 3½ jaar.
No. 55	na 9 maanden.
No. 56	na 9 maanden.
No. 82	na 3½ jaar.
No. 195.....	na 3 maanden.
No. 196.....	na 4 maanden.
No. 252.....	na 2 jaar.

No. 196 is onderzocht op de aanwezigheid van het virus van Carré; dit kon echter niet aangetoond worden.

Uit al deze gegevens blijkt dus, dat het virus van Carré alleen aangetoond kan worden in lever, milt en hersenen van honden die encephalitis krijgen na het beloop van hondenziekte. Ontstaat encephalitis na volledige genezing van hondenziekte, m.a.w. bij immune honden, dan is dit virus niet aan te toonen en de ziekte is dus niet te beschouwen als recidiveerende hondenziekte. Dit komt dus overeen met de waarnemingen van Laidlaw en Dunkin (59).

Intusschen is het op klinische gronden dikwijls moeilijk, hondenziekte uit te sluiten, daar de encephalitis nog al eens voorafgegaan wordt door lichte catarrhale verschijnselen, tonsillitis, digestiestoornissen. Ook kan het voorkomen, dat deze verschijnselen tegelijk met de encephalitis optreden. Een aanvankelijk aanwezige pericorneale vaatinjectie kan plotseling overgaan in een hevige purulente conjunctivitis, eventueel kerato-conjunctivitis. Zonder proefdierenting is in dergelijke gevallen niet uit te maken of er al dan niet hondenziekte bestaat. In 't algemeen kan wel gezegd worden dat de catarrhale symptomen bij hondenziekte en de in het beloop daarvan optredende encephalitis altijd primair zijn en sterk domineeren. Bij de later optredende encephalitis zijn zij meestal niet primair, domineeren gewoonlijk niet, ja, blijven soms zelfs geheel uit.

Zijn er meerdere honden bij elkaar, dan is, tengevolge van de sterke contagiositeit van de hondenziekte wel op epidemiologische gronden uit te maken of de encephalitis al dan niet het gevolg is van de ziekte van Carré.

Restverschijnselen. In de weinige gevallen, dat een niet ernstige encephalitis in het beloop van hondenziekte geneest, blijven toch vrijwel altijd eenige nerveuze symptomen in meerdere of mindere mate bestaan, b.v. epileptiforme aanvallen, ties, perifere paresen, dwangbewegingen, psychische afwijkingen. Zeer bekend zijn de honden die lijden aan chronische epilepsie, waarbij Cerletti (14) in de groote hersenschors kleine haardjes van geprolifereerd gliaweefsel en gedegenererde gangliëncellen vond. Op den duur verdwijnen de zenuwelementen ter plaatse geheel, waarna gliouze sclerose in de plaats treedt.

Staat de encephalitis niet in direct verband met hondenziekte, dan is de prognose gunstiger en slechts zelden blijven restverschijnselen achter.

Diagnose.

Wanneer eenmaal duidelijk nerveuze verschijnselen aanwezig zijn, levert de diagnose geen moeilijkheden op. Voor een later te bespreken therapie is een vroege diagnose van het grootste belang.

Een goed neurologisch onderzoek stuit bij deze dieren op tal van bezwaren. Terecht zegt Wester (130): „Nergens meer dan „bij het onderzoek van neurologische afwijkingen, gevoelt de vee-„arts het bezwaar van het feit, dat de dieren niet kunnen spreken”. Daar een groot aantal encephalitides beginnen met stoornissen van de psyche en van de zintuigfuncties, is het van belang deze zoo spoedig mogelijk te onderkennen. Reeds Dexler (18) stelde een schema op voor dit onderzoek. Met de beoordeeling van deze functiestoornissen moet men uiterst voorzichtig zijn, evenals met de beoordeeling van de reflexen. Afleiding, angst, verzet, e. d.

spelen bij deze dieren maar een al te groote rol. De meeste reflexen zijn zelfs bij normale honden niet constant aanwezig. Het beste zijn nog te beoordeelen de cornea-, pupil-, tusschenteenen- en patellareflexen. Vooral de pupilreflex kan een waardevol diagnostisch hulpmiddel zijn. Bij een beginnende encephalitis is de pupil meestal wijd, soms eenzijdig, soms beiderzijds en reageert dan niet op lichtindrukken met vernauwing. Omgekeerd komt het ook voor, doch veel minder vaak, dat de pupil nauw is en zich niet verwijdt in het donker.

Bij den mensch (126) treden bij encephalitides veelal bepaalde reflexen op, die onder normale omstandigheden niet aanwezig zijn. Normaal volgt op bestrijken van de voetzool een buiging van de teenen (reflex van Strümpell). Dit is bij rustige honden ook wel eens waar te nemen. Bij aandoeningen van de pyramidebanen is deze reflex afwezig en juist het omgekeerde is er voor in de plaats getreden, n.l. strekking van de teenen (reflex van Babinski). Deze reflex heb ik bij honden nooit waargenomen. Misschien speelt de geringe beteekenis van de pyramidebanen bij dieren hierbij een rol. Van meer beteekenis bij dieren zijn de extra-pyramidale (rubrospinale) banen, en in verband hiermee kunnen de stellreflexen afwijkingen vertoonen. Terwijl deze bij het normale dier niet opvallen, kunnen ze bij sommige encephalitides verhoogd zijn. De kleine hersenen remmen deze reflexen, dus bij aantasting daarvan kan die remming opgeheven zijn, waardoor ze sterker aan den dag treden. Hetzelfde kan voorkomen door prikkeling van de betreffende centra in de nucleus ruber in het mesencephalon en de nucleus caudatus, en door prikkeling van de geleidingsbanen (Wester) (130). Dwangbewegingen en voorover vallen zijn hiervan meestal de verschijnselen.

Van belang kan het onderzoek van de liquor zijn (zie ook Lewy, Fraenkel en Kuttner (71) en Vuillaume (118). Lumbaalpunctie is bij groote honden wel te doen, doch gemakkelijker is cysternepunctie.

Hiertoe wordt de naald, bij voorover gebogen kop, door de membrana atlanto-occipitalis gestoken. Het is van beteekenis, dat het dier rustig is, dus een lichte narcose is aan te bevelen. Na de sterke weerstand van huid, spieren en membrana atlanto-occipitalis, schiet de naald ineens in de subarachnoïdeale ruimte, wat men mede bemerkt aan het direct te voorschijn komen van liquor. Wordt de naald te diep ingestoken, dan bestaat de kans op een laesie van vitale centra in het verlengde merg.

Vaak is de liquor onveranderd, zij kan echter soms troebel, zelfs haemorrhagisch zijn, met celvermeerdering. Voor een chemisch onderzoek (zouten, eiwit, suiker) was ik niet in de gelegenheid). Bij niet-etterige encephalitis is de liquor bacterieel steriel.

In tabel II *a*, *b*, *c* en *d* worden niet genoemd de steeds aanwezige meningeale hyperaemie, de leverdegeneratie en de bijna steeds aanwezige miltzwelling. De met een * geteekende honden zijn onderzocht op de aanwezigheid van het virus van Carré, wat in geen der gevallen aangetoond kon worden.

b. Histopathologie.

Het *macroscopische sectiebeeld* van hondenziekte met afwijkingen aan de verschillende organen van borst- en buikholte, is vanzelfsprekend aanwezig bij de gevallen van encephalitis in het beloop van hondenziekte.

Bij de niet in direct verband met hondenziekte staande encephalitides, wordt alleen als regel een eenigszins gezwollen milt, een gedegeneerde lever en soms ook een pleksgewijze roodheid van den darm gevonden. Macroscopisch is de lever dan gezwollen, te licht van kleur en grauw gevlekt. Microscopisch is een albumineuze degeneratie aanwezig.

De macroscopische afwijkingen van het centrale zenuwstelsel bestaan uit hyperaemie van de meningen, van de hersenen en meestal ook van het ruggemerg. Op doorsnede ziet men bijna

TABEL IIa.

Encephalitis, niet ontstaan in het beloop van hondenziekte.
Honden, die nog geen hondenziekte hebben doorstaan.

No.	Ras	Leef- tijd	Prodomaal symptomen	Nerveuze symptomen	Verloop	Sectie
4	Kees	6 m.	digest. stoorn.	Convulsies	letaal	negatief
8*	Kees	4 "	geen	Psych. stoorn. epilepsie, con- vulsies spast. par.	letaal	negatief
20*	Fox-terr.	5 "	catarrh. sympt.	spast. par.	letaal	darm- catarrh.
44	Whippet	6 "	geen	vreesziekte	letaal	negatief
72	Bouvier	4 "	geen	vreesziekte	genezen	—
78*	Spaniel	2 "	geen	epilepsie	letaal	pneum.
79	Spaniel	2 "	geen	epilepsie	letaal	negatief
80	Spaniel	2 "	geen	epilepsie	letaal	negatief
81	Spaniel	2 "	geen	epilepsie	letaal	negatief
105	D. Herder	1 jaar	geen	vreesziekte	genezen	—
131	Schnauzer	1 "	geen	epilepsie	genezen	—
154*	Spaniel	3 m.	geen	epilepsie spast. par.	letaal	pneum.
155	Sealyham terr.	7 "	geen	psych. stoorn. vreesziekte ataxie	genezen	—
156	Schotsche terr.	2 "	geen	epilepsie	letaal	negatief
173	Airedale terr.	8 "	geen	vreesziekte epilepsie	genezen	—
182	Holl. Herder	8 "	tonsillitis	ataxie, sl. par.	genezen	—
206	Bouvier	6 "	digest. st.	vreesziekte epilepsie	letaal	geensect.
233	Poedel	3 "	digest. st.	vreesziekte	genezen	—
246	Dwergpinscher	3 "	geen	epilepsie, con- vulsies	letaal	negatief
247	Airedale terr.	8 "	geen	epilepsie, parese	genezen	—
249	Fox-terr.	6 "	geen	epilepsie, parese	letaal	negatief
257	Dwergpinscher	4 "	geen	convulsies, parese	genezen	--
258	Bedlingt. terr.	4 "	geen	epilepsie	genezen	—

TABEL IIb.

Encephalitis bij honden, waarbij geen zekerheid bestond omtrent het al of niet immuun zijn tegen hondenziekte.

No.	Ras	Leef- tijd	Prodromaal- symptomen	Nerveuze symptomen	Verloop	Sectie
1*	Fox-terr.	5 jaar	geen	Psych. stoorn. vreesziekte convulsies spast. par.	letaal	geensect.
5*	Schotsche terr.	1½ „	geen	ataxie, epi- lepsie, parese	letaal	negatief
38*	Fox-terr.	3 „	geen	ataxie, vrees- ziekte, convulsies	letaal	negatief
61	Malthezer	3 „	geen	vreesziekte ataxie	genezen	—
66	Malthezer	3 „	geen	vreesziekte	genezen	—
92	Eng. bulld.	3 „	geen	vreesziekte ataxie	genezen	—
98*	D. herder	5 „	tonsillitis	ataxie, sl. par.	letaal	negatief
144	H. herder	5 „	dig. st. tonsillitis	spast. par.	letaal	geensect.
152*	Teckel	1½ „	dig. st. tonsillitis	psych. stoorn. spast. par.	letaal	pneu- mon
231	Pekingees	1 „	dig. st. tonsillitis	opisthotonus, parese	genezen	
232	Kees	11 „	geen	vreesziekte, convulsies, par.	letaal	
261	Pekingees	1½ „	dig. stoorn.	vreesziekte	genezen	

TABEL IIc.

Encephalitis bij honden, die immuun waren tegen hondenziekte, na doorstaan van de natuurlijke infectie. (Zie ook Tabel I).

No.	Ras	Leef-tijd	Prodromaal symptomen	Nerveuze symptomen	Verloop	Sectie
7*	Fox-terr.	1½ jaar	geen	ataxie, spast. par.	letaal	negatief
32*	Fox-terr.	1 „	digest. stoorn.	vreesziekte, parese, epilepsie, daarna bleef lichte parese over; na 4 mnd. recidive m. psych. stoorn. en convulsies	letaal	verweeringshaarden in de hersenen
45*	Schotsche terr.	7 m.	geen	epilepsie; convulsies	letaal	negatief
46	Spaniel	4½ jaar	digest. stoorn. catarrhale symptomen	convulsies lethargie	genezen	—
57	Iersche Setter	6 „	catarrhale symptomen	convulsies spast. par.	letaal	geen sectie
60	Malthezer	1 „	geen	vreesziekte, convulsies	letaal	geen sectie
65	Dobermann	8 „	geen	ataxie, slappe par.	letaal	geen sectie
77	D. staande	3 „	geen	vreesziekte ataxie	genezen	geen sectie
114	Fox-terr.	2 „	tonsillitis	vreesziekte ataxie, spast. par.	genezen	—
151	Pekingees	4 „	geen	ataxie; parese	genezen	—
162	Spaniel	1 „	tonsillitis	ataxie, epilepsie par.	genezen	—

TABEL IIc (Vervolg).

No.	Ras	Leef-tijd	Prodromaal symptomen	Nerveuze symptomen	Verloop	Sectie
165	Fox-terr.	10 „	digest. stoorn.	epilepsie, convulsies	letaal	negatief
166	D. Herder	7 m.	geen	vreesziekte	genezen	—
174	Airedale terr.	3 jaar	tonsillitis	slappe par.	genezen	—
183	Kees	5 „	geen	epilepsie, convulsies, par.	letaal	negatief
210	Fox-terr.	4½ jaar	digest. stoorn.	ataxie; convulsies, par.	letaal	negatief
222	D. Herder	3 „	geen	vreesziekte	genezen	negatief

TABEL II d.

Encephalitis bij honden, die actief geïmmuniseerd waren tegen hondenziekte.

No.	Ras	Leef-tijd	Prodromaal-symptomen	Nerveuze symptomen	Verloop	Sectie
54	Iersche setter	4 jaar	geen	psych. stoorn. auto-mutilatie	letaal	geensect.
55	Sealyham-terr.	1 „	geen	vreesziekte epilepsie	genezen	—
56	Sealyham-terr.	1 „	digest. stoorn. catarrhale symptomen	vreesziekte epilepsie, parese	genezen	—
82	Bouvier	4 „	catarrhale symptomen	ataxie, parese	genezen	—
195	Poedel	8 m.	geen	vreesziekte	genezen	—
196	Chow-chow	7 „	geen	convulsies	letaal	geensect.
252	Bedlington terrier	2½ j.	geen	epilepsie	genezen	—

altijd roode punten of strepen (verwijde bloedvaten; soms zelfs bloedingen). Deze kunnen diffuus door het geheele centrale zenuwstelsel verbreid voorkomen, zonder een bepaalde voorkeurs-localisatie; in andere gevallen is speciaal de hersenbasis hiermee doorzaaid. De ventrikels kunnen verwijd en overvuld met liquor zijn.

Een afwijkend beeld vertoonde hond No. 32. Dit dier herstelde aanvankelijk van een acute encephalitis, doch als restverschijnsel bleef een nauwelijks zichtbare parese van de achterbeenen over. Vier maanden na de acute phase trad recidive op, die zoo heftig verliep dat het dier gedood moest worden. Hierbij waren aan de meningen, behalve hyperaemie en haemorrhagische gedeelten, uitgebreide macroscopisch zichtbare ontstekingsveranderingen aanwezig; vooral aan de hersenbasis was de pia sterk verdikt en vertoonde een eenigszins gegrannuleerd aspect, zooals bij tuberculeuze meningitis gezien wordt (caviaproef, cultuur en Ziehl-Neelsenpreparaat negatief). De hersenen waren grauwgeel van kleur en in de frontaalkwabben bevonden zich eenige verweekingshaardjes. De laterale ventrikels waren sterk verwijd. In thalamus opticus en nucleus caudatus bevonden zich bloedpunten. Het verdere sectiebeeld was behalve miltzwellling en leverdegeneratie, negatief.

Histologisch onderzoek van het centrale zenuwstelsel is verricht bij 23 honden, die leden aan spontane encephalitis (zie ook tabel II).

Voor dit onderzoek zijn de coupes gekleurd volgens onderstaande methoden:

- 1°. haematoxyline-eosine,
- 2°. toluidineblauw (Nissl),
- 3°. mergscheedekleuring volgens Weigert-Pal,
- 4°. kleuring volgens Heidenhain,
- 5°. kleuring volgens Mann (celinclusies).

Hond 4. Na eenige dagen lichte digestiestoornissen (geen eetlust, braken) gehad te hebben treden plotseling convulsies op, waaraan het dier binnen 2 dagen sterft.

Hyperaemie. Geringe meningitis. Talrijke diffuus door de hersenen verspreide kleine perivasculaire infiltraten. Vaatwanden eenigszins geïnfilteerd. Gliareactie minimaal. Sterke degeneratie van gangliëncellen en neuronophagie. In de groote hersenschors talrijke plaatsen waar geen of nauwelijks eenige gangliëncellen meer zijn.

Hond 5. Zonder een bepaald prodromaalstadium ontwikkelt zich een geleidelijk toenemende ataxie en tevens treden epileptiforme aanvallen (1 à 2 maal per dag) op. Nadat deze verschijnselen 11 dagen hebben bestaan, wordt het dier plotseling zeer somnolent en wordt in comateuzen toestand gedood. Hyperaemie; meningitis. Talloze geïnfilteerde vaatwanden, perivasculaire infiltraten komen nauwelijks voor. Matige gliaproliferatie. Sterke neuronophagie.

Hond 7. Plotseling treedt ataxie op; deze verergert geleidelijk en na 1 week zijn de achterbeenen verlamd, echter met behoud van de spiertonus en soms zijn geringe klonische krampen op te merken. Daarna geraken ook de voorbeenen verlamd en het dier wordt gedood na een ziekte duur van 12 dagen.

Hyperaemie, meningitis; matige gliaproliferatie. Sterke neuronophagie.

Hond 8. Wordt geleidelijk kwaadaardig, ongehoorzaam, herkent eigenaar niet meer. Dan ploseling epileptiforme aanvallen, gevolgd door hevige tonisch-klonische krampen en spastische paralyse. Dan ontstaat ook conjunctivitis en een ulcus corneae. Dood na 5 dagen.

Hyperaemie. Meningitis; haardsgewijs sterk geïnfilteerde vaatwanden, soms omgeven door perivasculaire infiltraten. Tamelijk sterke gliareactie. Duidelijke neuronophagie.

Hond 20. Gedurende 14 dagen bestaan catarrhale symptomen (conjunctivitis, rhinitis, braken, diarrhee), waarna een zich snel ontwikkelende spastische paralyse ontstaat. Na 3 dagen wordt de hond gedood.

Hyperaemie. Meningitis. In de groote hersenschors hier en daar kleine rondecellige infiltraten (microgliahaardjes van Dexler) (18). Enkele bloedingen, en tusschen de roode bloedcellen liggen vrij veel lymphocyten en leucocyten (beginnende haemorrhagische ontsteking). In de witte substantie van de groote hersenen talrijke gliahaardjes, eenige perivasculaire infiltraten en soms gliamanchons om de vaten. Sterke subependymaire infiltraten. Sterke neuronophagie, vooral in de thalamus opticus.

Hond 22. Paralyse plotseling opgetreden in het beloop van ernstige hondenziekte. Daarna gedood.

Hyperaemie en eenige bloedingen. In de grijze substantie van de groote hersenen geringe perivasculaire infiltraten; in de witte substantie begin van manchonvorming om de vaten. Sterke gliaproliferatie; haardsgewijze opeenhooping, vooral in de thalamus opticus. Weinig neuronophagie.

Hond 32. Ruim 1 maand na volledige genezing van licht verloopende hondenziekte, houdt de eetlust op en het dier gaat braken. De volgende dag treden aanvallen van vreesziekte op (zinloos heen en weer rennen; stoot zich herhaaldelijk tegen voorwerpen die hij niet of te laat ziet; gillen; angstige en verwilderde blik; ongehoorzaam; reageert niet op aanroepen). Daags daarna epileptiforme aanvallen en parese van de achterhand, aanvankelijk verergerend, na 2 weken snel minder wordend. Daarna treedt nog conjunctivitis op. Behoudens een nauwelijks merkbare parese van de achterbeenen herstelt het dier. 4 Maanden later wordt het dier steeds kwaadaardiger, weer ongehoorzaam en plotseling treden convulsies op, weer gepaard met hevige conjunctivitis, waarna hij gedood wordt.

Hyperaemie; meningitis; diffuus verspreide perivasculaire infiltraten, vooral in de witte substantie. Ook kleine gliamanchons. Matige gliaproliferatie. Groote lympho- en monocyttaire infiltraten in de pons en rondcellig-proliferatieve haarden in de groote hersenschors, omgeven door een breede rand met sterke perivasculaire en interstitieele infiltraten. Ter plaatse is de pia buitengewoon sterk geïnfilteerd en de epitheelcellen zijn gezwollen. Ook in de diepere schorslagen liggen cellig-proliferatieve haarden en talrijke microgliahaardjes. De sterkste veranderingen bevinden zich in de frontaalkwabben.

Hond 38. Plotseling treden ataxie en verhoogde Stell-reflexen op, tegelijk met aanvallen van vreesziekte, na een week gevolgd door convulsies, waaraan het dier acuut sterft. Ziekte duur 17 dagen.

Sterke hyperaemie; meningitis, van waaruit door lymfocyten en eenige leucocyten omgeven bloedvaten diep in het hersenweefsel dringen. Diffuus verspreide perivasculaire infiltraten, zoowel in de witte als in de grijze substantie. Vrijwel geen gliareactie. Degeneratieve verschijnselen aan de cellen van Purkinje (achromatose; vervloeiing).

Hond 44. Plotseling aanvallen van vreesziekte, gevolgd door typische epileptiforme aanvallen. Volgende dag gedood.

Matige hyperaemie; in de pons eenige bloedingen; microgliahaardjes in de buitenste schorslagen. Alleen in de hersenbasis nogal gliaprolieratie en neuronophagie. Sterke subependymaire infiltratie en eenige perivasculaire infiltraten.

Hond 45. Eenige maanden na een lichte hondenziekte-infectie plotseling epileptiforme aanvallen en convulsies. Dood binnen 24 uur.

Sterke hyperaemie. Talrijke kleine perivasculaire infiltraten in de groote hersenschors. Eenige gliareactie en sommige manchons in de witte substantie. Sterke neuronophagie.

Hond 71. In het beloop van hondenziekte (10 dagen na de eerste symptomen) wordt het dier kwaadaardig en na een paar dagen treedt een ascendeerende paralyse op; 4 dagen daarna wordt het dier moribund afgemaakt.

Sterke hyperaemie en bloedingen, soms met eenige monocytten. Meningitis. Geringe perivasculaire infiltraten in de kleine hersenschors. Sterke gliaprolieratie en manchons. Sporadisch microgliahaardjes in de groote hersenschors. Weinig neuronophagie.

Hond 73. In het beloop van ernstige hondenziekte treedt ataxie en een paar dagen later kaakkrampen en speekselvloed op. Op den zesden dag stierf het dier plotseling.

Hyperaemie en enkele kleine bloedingen. Meningitis. Geïnfilteerde vaatwanden. Gliaprolieratie, vooral in de

thalamus opticus, met manchons. Microgliahaardjes in de schors. Neuronophagie alleen in de thalamus.

Honden 78, 79, 80 en 81. 4 jonge honden uit hetzelfde nest kregen allen binnen 1 week epileptiforme aanvallen (bij één ontstond ook een *ulcus corneae*), waaraan ze na 2—4 dagen stierven.

Hyperaemie. Geringe meningitis. Subependymaire infiltraten. Eenige perivasculaire infiltraten dringen vanuit de ontstoken pia in het hersenweefsel, vooral in de kleine hersenen. Gliahaarden in de witte substantie, zoowel van groote als van kleine hersenen. Microgliahaardjes in de groote hersenschors. Neuronophagie.

Hond 98. Nadat gedurende 14 dagen tonsillitis bestaan heeft, treedt somnolentie en parese op, welke spoedig overgaat in slappe paralyse, die eerst na 6 weken met den dood eindigt.

Hyperaemie. Gliahaarden. Lichte meningitis, aan de hersenschors met van daaruit in het hersenweefsel dringende perivasculaire infiltraties. Deze zijn ook in de kleine hersenen aanwezig. In de groote hersenschors microgliahaardjes. Hier bevinden zich ook haarden, waarin de vaatwanden sterk verdikt zijn door proliferatie van de vaatwandcellen, doch mede door infiltratie met monocyten en eenige leucocyten. Om deze vaten sterke perivasculaire infiltraten. Neuronophagie vooral in de hersenbasis.

Hond 99. Epileptiforme aanvallen in het beloop van hondenziekte.

Hyperaemie en bloedingen. Meningitis. Microgliahaardjes in de groote hersenschors. Sterke gliaprolieratie. Lichte perivasculaire infiltraten.

Hond 152. Sinds 10 dagen tonsillitis; weinig eetlust en af en toe braken. Daarna treedt lichtschuwheid op; wijde pupillen; geen pupilreactie. Somnolentie en spastische parese van de achterhand volgen, en binnen een week sterft het dier.

Hyperaemie. Microgliahaardjes in de groote hersenschors. Gliaprolieratie in de witte substantie. Lichte meningitis. Haardsgewijs sterk verdikte en geïnfiltreerde vaatwanden omgeven door perivasculaire infiltraten in de groote hersenschors. Overal sterke neuronophagie.

Hond 154. Plotseling epileptiforme aanvallen; dezelfde dag gevolgd door paralyse. Sterft na 6 dagen.

Hyperaemie en bloedingen. Overal in de hersenen verdikte en geïnfilteerde vaatwanden met kleine perivasculaire infiltraten. In de witte substantie gliahaarden en eenige manchonvorming. Monoocytaire infiltraten in de kleine hersenen. Subependymaire infiltratie.

Hond 156. Gedurende 2 weken af en toe epileptiforme aanvallen, die tenslotte letaal verloopden.

Hyperaemie. Meningitis. Ependymitis. In de hersenbasis eenige perivasculaire infiltraten, waaromheen duidelijk gliamanchons. Sterke gliaproliferatie. Microgliahaardjes in de groote hersenschors.

Hond 165. Sinds eenige dagen geen eetlust; hevig braken en diarrhee, gevolgd door epileptiforme aanvallen, aanvankelijk sporadisch, na een week veelvuldiger en spoedig overgaande in voortdurend tonisch-klonische krampen. Dood na 10 dagen.

Hyperaemie. Meningitis. Haardsgewijs verdikte en geïnfilteerde vaatwanden omgeven door breede perivasculaire infiltraten. Matige gliaproliferatie. Sterke neuronophagie.

Hond 183. Plotseling ataxie; epileptiforme aanvallen en convulsies op één dag. Na 3 dagen verminderen de convulsies, doch een spastische paralyse is ontstaan die spoedig overgaat in een slappe. Na 8 dagen snelle verbetering; het dier kan weer loopen, zij het dan nog atactisch. 2 dagen later instorting, waarna het dier sterft.

Hyperaemie. Meningitis. Diffuus verspreide geïnfilteerde vaatwanden en talrijke perivasculaire infiltraten. Minimale gliareactie. Neuronophagie.

Hond 210. Sinds eenige dagen geen eetlust, soms braken. Daarna geleidelijk verergerende parese, verminderd gezichtsvermogen. Op den 7en dag treden convulsies op, gevolgd door spastische paralyse. Volgende dag dood.

Hyperaemie. Meningitis. Eenige diffuus verspreide gliahaardjes. Neuronophagie.

In het kort zijn de gevonden histologische veranderingen de volgende:

Hyperaemie zoowel van de meningen als van hersenen en ruggemerg. Dit is wel de verandering die het eerste opvalt. In enkele gevallen was zelfs bloed buiten de vaten getreden en wel speciaal bij de encephalitis, die was ontstaan in het beloop van hondenziekte. Deze bloedingen kunnen zich op twee wijzen voordoen:

- 1°. direct om het bloedvat, doch nog binnen de meso-ectoderm-membraan, bevindt zich een circulaire bloeding; dat zijn de z.g. intramurale bloedingen.
- 2°. de bloeding strekt zich ook uit buiten de meso-ectoderm-membraan en straalt diffuus in het hersenweefsel uit.

Tweemaal (n.l. bij No. 20 en 71) bevonden zich ontstekingscellen in de doorbloede zône, zoodat hier min of meer een haemorrhagische ontsteking aanwezig was, evenals Cadéac (cit. D e x l e r) (17) soms vond. Meningitis kwam bijna steeds voor, in mindere of meerdere mate; slechts in 4 gevallen niet.

Perivasculaire infiltraten zijn gewoonlijk klein en weinig opvallend. Alleen onder het ependym van de laterale ventrikels zijn dikwijls infiltraten zoowel interstitieel als perivasculaair aanwezig. Geringe infiltraten moeten niet verward worden met de normaal voorkomende gliaverdichting op deze plaatsen. Vooral bij zeer jonge honden (beneden 2 maanden) kunnen deze in vrij groote uitgestrektheid aanwezig zijn, analoog aan de z.g. encephalitis congenitalis, zooals die bij kinderen en jonge kalveren (Q u e r i d o) (100) voorkomt. Bij encephalitis echter dringen deze infiltraten meer of minder ver in het hersenweefsel door en de vaten zijn sterk overvuld met bloed en eventueel ook met ontstekingscellen.

Ook verdikte vaatwanden komen nog al eens voor, doch slechts in 6 gevallen waren zij sterk in het oog loopend. Hierbij zijn

de adventitia- en endotheelcellen sterk gezwollen; de kernen zijn rond inplaats van langgerekt. In den wand worden dan ook soms wel monocytten en soms leucocyten gevonden. Dergelijke vaten zijn omgeven door breede lympho- en monocytaire infiltraten. Plasmacellen en leucocyten worden slechts sporadisch aangetroffen. Deze veranderingen doen zich soms diffuus verspreid, doch meestal haardsgewijs voor. Dit zijn de door Cerletti (14) beschreven cellig-proliferatieve haarden. Deze zijn niet gevonden bij de in het beloop van hondenziekte opgetreden encephalitis.

De gliaproliferatie is niet bijzonder sterk. In de witte substantie liggen meestal meerdere gliahaarden, hetzij als langgerekte, hetzij als ronde opeenhooping van gliacellen. Een veel voorkomende afwijking is de opeenhooping van microglia-cellen tot kleine ronde hardjes in de groote hersenschors. Deze hardjes kunnen in alle lagen van de schors voorkomen, doch meestal in de tweede.

Geringe manchonvorming kan voorkomen in de witte substantie. Het sterkst was deze aanwezig bij de honden die encephalitis kregen in het beloop van hondenziekte.

Neuronophagie ontbreekt vrijwel nooit. De eenige honden waarbij geen of weinig neuronophagie gevonden is, zijn die, welke de encephalitis in het beloop van hondenziekte kregen.

Demyelinisatie is bij geen enkele hond op overtuigende wijze vastgesteld kunnen worden.

De meeste veranderingen worden ongetwijfeld gevonden in de groote hersenen en in de geheele hersenbasis. Kleine hersenen en ruggemerg vertoonen gewoonlijk veel minder intensieve afwijkingen.

Er is niet altijd samenhang tusschen den duur van de ziekte en den aard van de verschijnselen eenerzijds, en het histologische beeld anderzijds. Zoo vertoonde hond 44, die gedood werd, na slechts een dag verschijnselen van vreesziekte te hebben gehad, ongeveer dezelfde afwijkingen als hond 7, welke een geheel ander

klinisch beeld te zien gaf. Verder zijn b.v. de cellig-proliferatieve haarden gevonden bij oudere honden, die langdurig ziek zijn geweest (No. 32, 98), doch ook bij een dier dat binnen 24 uur stierf (No. 154).

In het bijzonder wil ik nog de aandacht vestigen op de geheel met encephalitis overeenkomende veranderingen, die gevonden zijn bij de honden, welke als eenig symptoom vreesziekte of epilepsie vertoonden.

Celclusies werden bij geen enkel geval van spontane encephalitis gevonden.

c. **Epidemiologie.**

Vóórkomen.

Gedurende het sinds 1936 hieromtrent ingestelde onderzoek bleek, dat het aantal encephalitisgevallen in Leiden en omgeving stijgende was. Daar over het vóórkomen van deze ziekte geen statistische gegevens bestaan, werd door het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde in het najaar van 1938 een enquête onder een 150-tal dierenartsen (waarvan ruim 50 antwoorden inzonden), over het geheele land verdeeld, ingesteld om aldus bij benadering een indruk te krijgen over de uitbreiding.

Uiteraard zijn van het platteland geen belangrijke gegevens verzameld kunnen worden, doch wel uit verschillende steden en grootere villadorpen, waar veel honden zijn.

Het is nu gebleken dat de encephalitis vrij frequent voorkomt en in sommige plaatsen is gedurende de laatste jaren een meer of minder belangrijke toeneming van het aantal gevallen te constateeren, o.a. in Amsterdam, Rotterdam, Den Haag, Leiden, Arnhem, met hun omstreken. Vooral in Rotterdam schijnt de toename wel heel sterk te zijn sinds eenige jaren. Het maakt den indruk alsof in deze stad de epidemieën elk jaar ernstiger vormen gaan aannemen. Er komen n.l. steeds meer gevallen van

„vreesziekte” voor, die niet meer van encephalitis zijn te onderscheiden en dus dienovereenkomstig veelal doodelijk verloopen. Bovendien komen zeer veel gevallen onafhankelijk van hondenziekte voor. Eenzelfde verschijnsel dus als door Wright in Amerika is beschreven (zie hoofdstuk II).

In verschillende andere steden echter is van eenige toename blijkbaar niets te bespeuren; in sommige zelfs afname.

De encephalitis schijnt het meest voor te komen in Zuid- en Noord-Holland, Utrecht en Gelderland.

Seizoensinvloeden. Vrijwel het geheele jaar komt de ziekte voor, doch de meeste dierenartsen berichten dat in den winter het hoogtepunt bereikt wordt.

De verdeeling over de verschillende maanden was bij de 93 door mij onderzochte gevallen als volgt: (zie blz. 49)

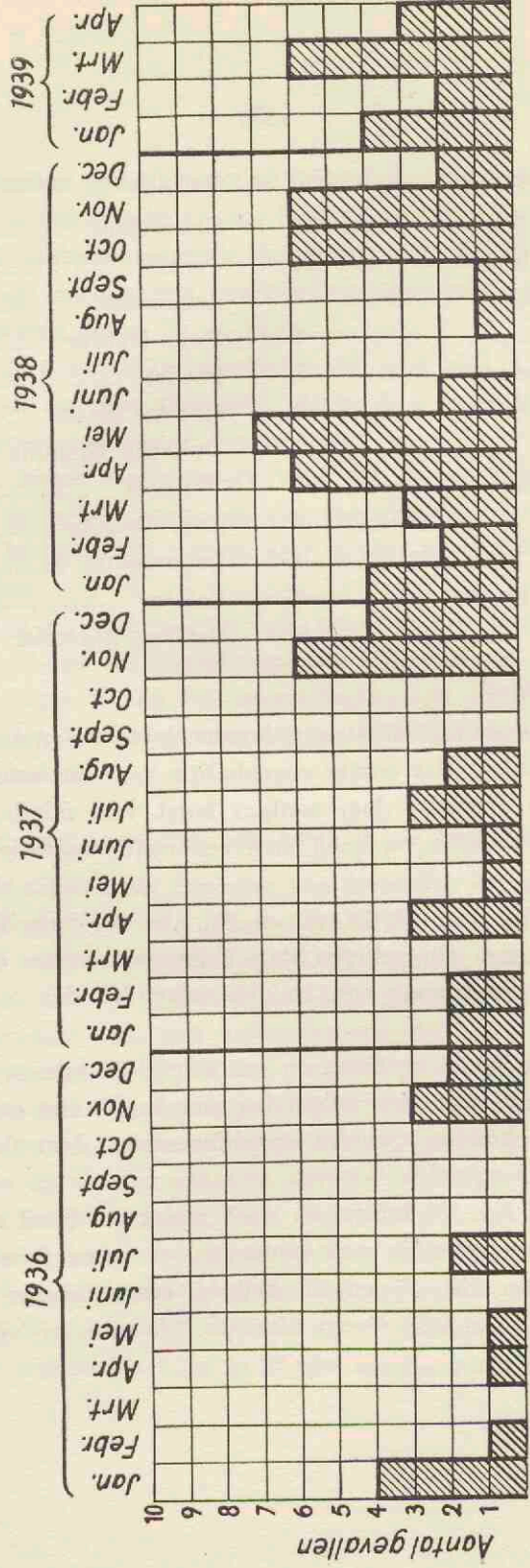
Ook volgens deze statistiek komt de ziekte het meest voor in de wintermaanden, met de hoogtepunten in voor- en najaar.

Leeftijd. Encephalitis komt op alle leeftijden voor, doch wanneer zij in het beloop van hondenziekte optreedt, uiteraard het meest bij jonge honden.

De leeftijdsverdeeling bij de 93 onderzochte honden is als volgt:

Jonger dan 3 maanden	6 honden.
3 maanden—1 jaar	38 honden.
1—2 jaar	28 honden.
2—3 jaar	2 honden.
3—4 jaar	6 honden.
4—5 jaar	5 honden.
Ouder dan 5 jaar	8 honden.

Geslacht. Uit het feit dat encephalitis voorkwam bij 71 mannelijke en 22 vrouwelijke dieren, moet wel geconcludeerd worden dat de eerste gevoeliger zijn dan de laatste.



Ras. Encephalitis kwam bij de verschillende rassen aldus voor:

Foxterrier	16	Chow-chow	3
Duitsche Herder	10	Teckel	3
Cocker Spaniel	7	Schnauzer	2
Bouvier	8	Holl. Herder	2
Airedale-terrier	5	Poedel	2
Sealyham-terrier	4	Iersche Setter	2
Kees	4	Duitsche Staande	2
Dwergpinscher	4	Whippet	1
Pekingees	3	Eng. Bulldog	1
Bastaarden	4	Dobermann	1
Schotsche Terrier	3	Pointer	1
Maltheser	3	Bedlington-terrier	2

Contagiositeit.

De sterke contagiositeit van hondenziekte zal wel niemand in twijfel trekken. Dat echter encephalitis van den eenen hond op den andere overgaat door contact komt veel minder voor. Er zijn echter gevallen, waarbij men een contactinfectie moet aannemen, b.v.:

1°. Honden No. 78, 79, 80 en 81, alle uit hetzelfde nest en nog bij elkaar. Op zekeren dag krijgt één ervan encephalitis, twee dagen later weer een, en den volgenden dag ook de beide andere.

2°. Hond No. 8 vertoont op een dag de eerste verschijnselen van encephalitis en den volgenden dag begint het ook bij hond No. 61. De honden speelden dagelijks samen daar de eigenaars naast elkaar woonden.

3°. Hond No. 183 krijgt een week nadat een hond uit dezelfde straat aan encephalitis was gestorven, eveneens deze ziekte.

4°. Honden No. 55 en 56 krijgen eenige dagen na elkaar encephalitis. Het zijn dieren uit hetzelfde nest en behooren aan één eigenaar.

Praedispositie. Een geval dat doet denken aan erfelijke praedispositie, is het volgende: een Sealyham-terrier, teef, werpt gedurende 3 achtereenvolgende jaren een nest pups, waarvan er steeds eenige encephalitis kregen, ook twee tegen hondenziekte geïmmuniseerde (Nos. 55 en 56).

2°. In de noordelijke provincies van ons land komt, blijkens de ingestelde enquête, bijna geen encephalitis voor; in de centraal gelegen provincies echter des te meer.

3°. Het kwam eenige malen voor dat in een huis twee jaren achtereen de hond tengevolge van encephalitis stierf.

4°. Op het platteland komt veel minder encephalitis voor dan in de steden.

Moet men in deze laatste drie gevallen een locale dispositie aannemen of zijn de besmettingskansen niet overal gelijk? Wat dit laatste betreft zijn de besmettingskansen in plaatsen waar veel honden gehouden worden uit den aard der zaak grooter dan op het platteland.

d. Het aantoonen van een virus in de hersenen.

Daar als regel in de hersenen van menschen die gestorven zijn tengevolge van post-infectieuze encephalitis, geen smetstof wordt gevonden, werd nagegaan hoe dit bij honden was.

Bijl e. a. zijn van meening dat het niet-vinden van een virus in de hersenen van aan post-vaccinale encephalitis gestorven kinderen, gelegen is in het feit dat het misschien wel aanwezig geweest is, doch dat het onder invloed van het auto-sterilisatievermogen van de hersenen, verdwenen is. Het is ook bekend dat bij honden die aan encephalitis sterven, veelal geen virus is aan te toonen, hetgeen mogelijk op hetzelfde principe berust. Door honden, hetzij hun natuurlijken dood te doen sterven, hetzij door hen op verschillende tijden na het optreden van de eerste encephalitisverschijnselen kunstmatig te doodden, kan een indruk verkregen worden over het al of niet aanwezig zijn van een smet-

stof in de hersenen. 15 honden zijn onderzocht op de aanwezigheid van smetstof in het centrale zenuwstelsel, bloed, lever, milt en neuskeelholte.

Voor een steriele verwijdering van de organen werden de secties op aseptische wijze verricht. Het centrale zenuwstelsel bleek, na enting in bouillon, druivensuikerbouillon en Tarozzibouillon steeds bacterieel steriel te zijn.

Hond 1¹⁾ wordt sinds 10 dagen steeds kwaadaardiger, terwijl het tevoren altijd een vriendelijk dier was geweest. Af en toe treden excitatieverschijnselen op, en op zekeren dag plotseling paralyse, gepaard met convulsies en speekselvloed. Tegelijk hiermee ontstaat purulente conjunctivitis en een ulcus corneae. De tot nu toe normale temperatuur stijgt tot 40°,6. Denzelfden dag treedt de dood in. Obductie kon niet verricht worden.

Eenige uren voor den dood is het dier bloed afgenomen, hetwelk subcutaan bij een hond wordt ingespoten. Dit dier reageert hierop met geen enkel ziekteverschijnsel.

Hond 5. Afgemaakt nadat de nerveuze symptomen 11 dagen hebben bestaan. Geen virus van Carré in de milt. Direct daarna is sectie verricht en zijn een hond en een fret subcutaan ingespoten met leveremulsie, echter zonder resultaat.

Met deelen van het centrale zenuwstelsel zijn de volgende dieren ingespoten:

- a. hersenemulsie, intracerebraal²⁾: 2 konijnen, 1 cavia en 9 muizen,

¹⁾ Voorzover niet hierbij beschreven, zie voor ziektegeschiedenissen en path.-anat. bevindingen, hoofdstuk IIIb en Tabel IIa.

²⁾ De ingespoten hoeveelheid bedraagt bij konijnen ,cavia's en fretten 0,1—0,2 cc., bij honden 0,5—1 cc. van een geconcentreerde waterige (physiol. NaCl of aq. dest.) emulsie.

- b. hersenemulsie subcutaan: 1 hond¹⁾, 1 fret en 3 muizen.
- c. Liquor intracerebraal: 3 muizen.
- d. Liquor subcutaan: 3 muizen.

Geen dezer dieren heeft ooit enig ziekteverschijnsel vertoond.

Hond 7. Afgemaakt 12 dagen na het optreden van de eerste nerveuze verschijnselen. Geen virus van Carré in de milt.

Met hersenemulsie zijn een fret en 5 muizen intracerebraal ingespoten met negatief resultaat.

Hond 8. Gedurende 14 dagen bestaan lichte nerveuze symptomen (schuwheid; angst), daarna plotseling epileptiforme aanvallen, gevolgd door een stadium convulsivum. Dit verloopt binnen 5 dagen letaal. Geen virus van Carré in de milt. De hersenen worden nu niet direct voor infectieproeven gebruikt, daar het een bekend feit is dat een infectie met verse hersenen vaak niet of moeilijk aanslaat (Perdrau) (91). Door de hersenen eenigen tijd in glycerine in de ijskast te bewaren, zou de kans daarop toenemen. Levaditi denkt n.l. dat er in verse hersenen een antistof voorkomt, die door glycerine gedeutereerd wordt, waardoor een eventueel aanwezige smetstof vrijkomt.

Dienovereenkomstig zijn vervolgens infectieproeven verricht met hersenen die bewaard zijn in 50—80 % glycerine.

Hiermee zijn de volgende proeven genomen:

1°. **Hond 9.** Intracerebraal geïnfecteerd met emulsie van hersenen die 24 uur in glycerine bewaard zijn. 16 dagen na de infectie sterft het dier nadat het de eetlust verloren had en sterk vermagerd is. Nerveuze symptomen kwamen niet voor.

Sectie: Meningeale hyperaemie. Verder macroscopisch

¹⁾ De leeftijd van de meeste proefdieren varieert tusschen 2 en 4 maanden, terwijl geen immuniteit tegen hondenziekte bestaat, tenzij dit vermeld is.

geen afwijkingen. Hersenen bacterieel steriel. Histopathologie van het centrale zenuwstelsel: Hyperaemie, bloedingen, subependymaire infiltraten; gliahaarden in de witte substantie. Sterke neuronophagie in thalamus opticus en groote hersenschors.

Hond 10. Infectie als 9. Dood na 22 dagen, eveneens zonder nerveuze symptomen vertoond te hebben.

Sectie: Pneumonische haard. Meningeale hyperaemie. Hersenen bacterieel steriel. Histopathologie: hyperaemie, bloedingen, begin van perivasculaire infiltraten; microgliahaarden in de groote hersenschors; verder weinig gliareactie. Sterke neuronophagie.

Hond 11. Infectie als 9. Dood na 18 dagen; geen nerveuze symptomen.

Sectie als 9. Histopathologie: hyperaemie; neuronophagie in hippocampus en thalamus opticus.

Hond 18. Intracerebrale infectie met emulsie van hersenen die 11 dagen in glycerine bewaard zijn. 12 dagen p.i. ontstaat parese van de achterbeenen, die geleidelijk verergert en eenigszins spastisch wordt. Het dier loopt met opgebogen rug; valt telkens om, en kan zich daarna niet dan met groote moeite oprichten. Deze toestand blijft verder constant en de dood treedt eerst 96 dagen p.i. in.

Sectie: hyperaemie en oedeem van hersenen en meningen. Hersenen bacterieel steriel.

Histopathologie: hyperaemie, kleine bloedingen; geringe meningitis. Matige gliaproliferatie; sterke neuronophagie.

Fret 18. Subduraal emulsie van hersenen die 71 dagen in glycerine bewaard zijn. Negatief.

Fret 19. Intranasaal zelfde emulsie als fret 18. Negatief.

Hond 20. Afgemaakt 3 dagen na het optreden van de eerste nerveuze symptomen. Geen virus van Carré in de milt.

Infectieproeven:

Hond 21. Subduraal hersenemulsie (41 dagen in glycerine). Geen ziekteverschijnselen. 102 dagen p.i. afgemaakt.

Sectie: alleen meningeale hyperaemie. Hersenen bacterieel steriel. Histopathologie: Hyperaemie; kleine perivasculaire infiltraten diffuus verspreid. Neuronophagie in de hippocampus.

Hond 25. Intracerebraal hersenemulsie (41 dagen in glycerine). Na 8 dagen parese van de achterbeenen. Afgemaakt 12 dagen p. i.

Sectie: Meningeale hyperaemie; hersenen bacterieel steriel. Histopathologie: Hyperaemie; meningitis; gliawoekering; neuronophagie in de groote hersenschors.

Hond 28. Intracerebraal hersenemulsie (78 dagen in glycerine). Na 11 dagen parese van de achterbeenen. Afgemaakt 21 dagen p. i.

Sectie: meningeale hyperaemie; hersenen bacterieel steriel. Histopathologie: hyperaemie, gliaproliferatie, neuronophagie.

Fret 5. Hersenemulsie intranasaal (41 dagen in glycerine). Negatief.

Hond 22. Afgemaakt op den dag dat de eerste nerveuze symptomen (convulsies) optreden. Virus van Carré in de milt aangetoond. Sectie: uitgebreide purulent-haemorrhagische bronchopneumonie. Fibrinopurulente pleuritis en pericarditis. Sterk gezwollen milt; vette leverdegeneratie. Catarrhale gastroenteritis. Meningeale hyperaemie. Talrijke bloedpunten in de hersenen.

Fret 4. Intracerebraal met deze hersenen geïnfecteerd, krijgt na 6 dagen catarrhale hondenziekte, na 2 dagen gevolgd door encephalitis

Hond 32. Recidive (of acute opflikkering) van encephalitis, 4 maanden na de eerste ziekte afgemaakt. Geen virus van Carré in de milt.

Infectiepoeven:

Hond 93. Direct cerebraal geïnfecteerd met hersenen. Na 15 dagen nog geen verschijnselen en nu nogmaals op dezelfde wijze ingespoten, nadat de hersenen gedurende dien tijd in glycerine zijn bewaard. 13 dagen na de tweede infectie ontstaat parese van de achterbeenen. Het dier wordt den volgenden dag afgemaakt. Sectie: meningeale hyperaemie. Darmcatarrh. Hersenen bacterieel steriel.

Histopathologie: hyperaemie, subependymaire infiltraten, geïnfilteerde vaatwanden omgeven door kleine perivasculaire infiltraten, vooral in de schors en hersenbasis. Microgliahaardjes in de groote hersenschors. In de witte substantie gliahaarden en soms geringe manchonvorming. Meningitis. Neuronophagie in pons en thalamus opticus.

Hond 85. Intracerebrale infectie van hersenen die 15 dagen in glycerine bewaard zijn. Na 13 dagen parese van de achterbeenen. Afgemaakt 17 dagen p. i.

Sectie: meningeale hyperaemie. Hersenen bacterieel steriel.

Histopathologie: hyperaemie. Eenige gliaproliëratie. Neuronophagie in de voorste hoorns van het ruggemerg.

Konijn 171. Intracerebrale infectie met hersenen die een dag in glycerine zijn bewaard; zelfde infectie herhaald na 14 dagen. Twee maanden na de laatste infectie worden de achterbeenen paretisch. Dan wordt het dier afgemaakt.

Sectie: negatief. Hersenen bacterieel steriel. Encephalitozoon cuniculi afwezig. Geen histologische afwijkingen.

Cavia 11. Subcutane infectie met hersenen negatief.

Hond 90. Bij de eerste symptomen van de recidive wordt bloed van hond 32 afgenomen en intracerebraal ingespoten, doch zonder resultaat.

Hond 91. Intranasale infectie met keelveegsel. Negatief.

Hond 38. Gestorven 17 dagen na het optreden van de eerste nerveuze verschijnselen. Geen virus van Carré in de milt.

Een hond is direct intracerebraal ingespoten en 1 hond, 2 cavia's, 2 konijnen en 6 muizen, nadat de hersenen 73 dagen in glycerine hadden gestaan. Geen der dieren is ziek geworden.

Hond 71. Zes dagen na het begin van de nerveuze symptomen wordt het dier moribund afgemaakt.

Sectie: Catarrhale bronchopneumonie, enteritis, leverdegeneratie, sterke meningeale hyperaemie, bloedpunten in de hersenen; virus van Carré in de milt aangetoond.

Infectieproeven:

Honden 49, 51 en 74 worden direct met hersenemulsie geïnfecteerd, resp. intranasaal, subcutaan en intracerebraal. Bij alle dieren ontwikkelde zich na een incubatietijd van 4 dagen de catarrhale vorm van hondenziekte, bij de laatste gevolgd door encephalitis op den 7en dag.

Hond 73. Gestorven 6 dagen na het begin van de nerveuze symptomen.

Sectie: pneumonie, leverdegeneratie, miltzwelling, meningeale hyperaemie. Verwijde met liquor overvulde ventrikels. Hersenen doorzaaid met bloedpunten. Virus van Carré in de milt aangetoond.

Infectieproeven:

Hond 33. Intranasaal geïnfecteerd met hersenemulsie. Hierop volgt de catarrhale vorm van hondenziekte.

Hond 35. Intracerebraal geïnfecteerd met hersenemulsie. Ook dit dier krijgt de catarrhale vorm van hondenziekte, welke echter niet gevolgd wordt door encephalitis.

Hond 78. Gestorven drie dagen na het begin van de nerveuze symptomen. Geen virus van Carré in de milt.

Infectieproeven:

Hond 101. Intracerebraal geïnfecteerd met hersenen die 7 dagen in glycerine bewaard zijn. Na 11 dagen ontstaat parese van de achterbeenen. Daags daarna wordt dit dier afgemaakt.

Sectie: meningeale hyperaemie. In de hersenen veel bloedpunten. Hersenen bacterieel steriel.

Histopathologie: Hyperaemie. Microgliahaardjes in de groote hersenschors. Neuronophagie.

Hond 84. Infectie intracerebraal met hersenen die 11 dagen in glycerine bewaard zijn. Na 6 dagen ontstaat parese van de achterbeenen en 's avonds treedt een epileptiforme aanval op. De volgende dag is een spastische paralyse van de achterbeenen en parese van de voorbeenen aanwezig. Wijde pupillen; geen pupilreflex. Op dezen dag wordt het dier gedood.

Sectie: meningeale hyperaemie. Hersenen bacterieel steriel.

Histopathologie: hyperaemie, meningitis. Duidelijke perivasculaire infiltraten. Gliahaarden in de kleine hersenen en in de witte substantie van de groote hersenen. Groote subependymaire infiltraten. In de groote hersenschors rondcellig-proliferatieve haarden, waarin ook eenige leucocyten. Neuronophagie in pons en groote hersenschors.

Hond 85. Corneale infectie met hersenen die 11 dagen in glycerine zijn bewaard. Geen reactie.

Hond 98. Gestorven 40 dagen na het begin van de nerveuze symptomen.

In milt, centrale zenuwstelsel en keelveegsel kon geen smetstof worden aangetoond.

Hond 99. Ongeveer 2 weken na de eerste symptomen van hondenziekte trad encephalitis op (epileptiforme aanvallen). Het dier werd direct gedood en zoowel in de milt als in de hersenen was het virus van Carré aanwezig.

Hond 152. Gestorven 7 dagen na het begin van de nerveuze verschijnselen. Geen virus van Carré in de lever gevonden.

Hond 168. Intracerebraal geïnfecteerd met hersenen die 14 dagen in glycerine bewaard zijn. Na 19 dagen treedt parese van de achterbeenen op. Het dier wordt nog dienselfden dag gedood. Hersenen bacterieel steriel.

Hond 154. Gestorven 6 dagen na het begin van de nerveuze verschijnselen. In geen enkel orgaan kon een virus worden aangetoond.

Bij deze 15 honden kon dus in een aantal gevallen een smetstof worden aangetoond. Deze smetstof was bij 4 dieren (No. 22, 71, 73 en 99) het virus van Carré, en dit was aanwezig zoowel in de lever, als in de milt, als in de hersenen. Bij 5 honden (No. 8, 20, 32, 78 en 152) werd alleen in de hersenen een smetstof gevonden en niet in de overige organen. Bacteriën zijn er in deze hersenen niet gevonden, zoodat de smetstof vermoedelijk een ultravirus is, dat verschillend is van het virus van Carré. Het hondenziektevirus n.l. dat in de hersenen van drie honden aangetoond is, veroorzaakte bij gezonde honden en fretten, op welke wijze de infectie ook geschiedde, steeds het klassieke beeld van hondenziekte (catarrhale vorm). Bijzondere neurotrope eigenschappen vertoonde het virus niet, daar behalve na intracerebrale infectie, nooit encephalitis optrad. Zelfs na intracerebrale infectie ontstond altijd eerst de catarrhale vorm van hondenziekte en pas na eenige dagen de nerveuze vorm. Wanneer het hondenziektevirus in de hersenen gevonden werd, bleek het ook steeds in lever en milt aanwezig te zijn. De encephalitis was dan ook in alle gevallen in het beloop van hondenziekte ontstaan, en wel 10—14 dagen nadat de eerste verschijnselen opgetreden waren.

Bij de andere honden is dus blijkbaar geen hondenziekte in het spel geweest, daar het virus van Carré in geen enkel orgaan kon worden aangetoond. Weliswaar deed het klinische beeld bij sommige honden (No. 20, 152) aan hondenziekte denken, doch het niet vinden van het virus maakt deze diagnose zeer onwaarschijnlijk, temeer daar het virus in het zieke dier nog lang virulent blijft. Het verdwijnt wel spoedig uit het bloed (106), doch in de milt kon ik het nog 1 maand na de infectie aantoonen, bij experimenteel besmette honden.

Met het in de hersenen van de 5 genoemde honden aangetroffen virus was alleen door intracerebrale en subdurale infectie bij honden een encephalitis op te wekken. Andere symptomen traden niet op, dus het is niet identiek met het virus van Carré en het verloop van de infectieproeven wettigt de veronderstelling dat het een specifiek neurotroop virus is, dat alleen aanwezig is in het centrale zenuwstelsel (verder encephalitisvirus genoemd).

Wat betreft het vinden van een virus bij de 8 honden welke hun natuurlijke dood stierven, kan het volgende worden opgemerkt:

No.	Duur van de nerv. sympt.	Virus aangetoond	Direct of na bewaren in glycerine
1	10 dagen	geen	—
8	19 dagen	encephalitis	glycerine
38	17 dagen	geen	—
73	6 dagen	hondenziekte	direct
78	3 dagen	encephalitis	glycerine
98	40 dagen	geen	—
152	7 dagen	encephalitis	glycerine
154	6 dagen	geen	—

Driemaal kon dus het encephalitisvirus worden aangetoond, nadat de hersenen eenigen tijd in glycerine bewaard waren.

De honden No. 9, 10 en 11, die geïnfecteerd zijn met hersenen van hond No. 8, vertoonden geen verschijnselen; hond No. 18 echter wel. Mogelijk ligt dit verschil in het feit, dat de drie eerstgenoemde honden besmet zijn met hersenen die slechts 24 uur in glycerine hadden gestaan, terwijl hond No. 18 besmet is met hersenen die 11 dagen met glycerine in aanraking zijn geweest.

Het hondenziektevirus is eenmaal, en reeds door directe overenting aangetoond kunnen worden.

7 Honden zijn in het verloop van de encephalitis kunstmatig gedood.

No.	Afgemaakt na optreden van de nerv. sympt.	Virus aangetoond	Direct of na bewaren in glycerine
5	11 dagen	geen	—
7	12 dagen	geen	—
20	3 dagen	encephalitis	glycerine
22	1 dag	hondenziekte	direct
32	4 maanden	encephalitis	glycerine
71	6 dagen	hondenziekte	direct
99	1 dag	hondenziekte	direct

Zoowel bij de gestorven als bij de kunstmatig gedooide dieren, kon in 4 van de 8, resp. 5 van de 7 gevallen een virus in de hersenen worden aangetoond en wel het virus van Carré door directe overenting, en het encephalitisvirus niet dan nadat de hersenen eenigen tijd in aanraking waren geweest met glycerine.

e. Serie-overentingen met het encephalitisvirus.

Wanneer de van het Carré-virus verschillende encephalitogene smetstof inderdaad een specifiek encephalitis-verwekkend virus is, moet het gedurende meerdere passages in serie overgeënt kunnen worden. Het moet in staat zijn bij de proefdieren een encephalitis te verwekken, die klinisch en pathologisch-anatomisch overeenkomt met die, welke ontstaat na de natuurlijke infectie. De eerste infectieproeven zooals die in het vorige onderdeel beschreven zijn, doen vermoeden dat de smetstof niet zeer virulent, en daarbij nog inconstant van werking is.

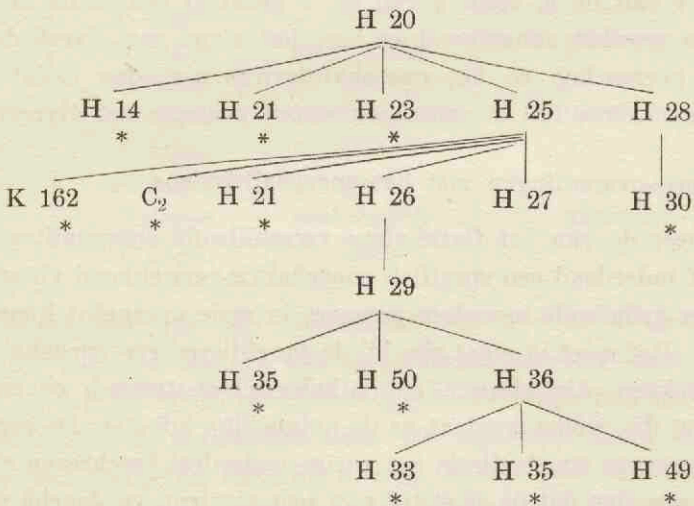
Honden No. 9, 10 en 11 vertoonden klinisch geen afwijkingen van het centrale zenuwstelsel. De nadien geïnfecteerde honden kregen slechts parese van de achterbeenen; eenmaal traden epi-

leptiforme aanvallen op. De incubatietijd varieerde van 6 tot 19 dagen, doch bedroeg gemiddeld 11—12 dagen.

Door het virus gedurende meerdere passages in serie over te enten langs intracerebralen weg, is nu getracht een virus met meer constante eigenschappen, een virus fixe te verkrijgen, om hierbij de eigenschappen beter te kunnen bestudeeren. Deze proeven zijn verricht met virus uit de hersenen van de honden No. 20, 32 en 78 (vgl. Tabel II en blz. 54, 55 en 57).

1°. **Hond 20.** De overentingen geschieden volgens onderstaand schema:

H = Hond.
K = Konijn.
C = Cavia.
Fr = Fret.
A = Aap.



* beteekent geen virus meer aan te toonen.

Na 4 passages was het virus onwerkzaam geworden; dit in tegenstelling met het virus van Carré, dat volgens Puntoni

(cit. Laidlaw en Dunkin) (59) door intracerebrale passages nog in virulentie toeneemt. Zoowel in deze als in de volgende passageproeven werd elke passage gecontroleerd op de aanwezigheid van het hondenziektevirus door subcutane of intranasale infectie van een hond of een fret, met milt- of leversuspensie. Eenmaal, n.l. bij de tweede passage, van het virus afkomstig van hond No. 32, bleek een pas aangekochte hond besmet te zijn met het virus van Carré. Toen bleek maar al te duidelijk het verschil in contagiositeit tusschen het virus van Carré en het encephalitisvirus. In een minimum van tijd hadden alle honden de onmiskenbare symptomen van hondenziekte en het eenige middel om uit deze besmetting te geraken was het afmaken van de honden, een grondige desinfectie van de hokken en het eenige maanden uitstellen van verdere proeven.

Protocollen (zie voor de dieren van de eerste passage Hoofdstuk III d):

Konijn 162 (2e passage) negatief.

Cavia 2 (2e passage) negatief.

Hond 21 (2e passage) negatief.

Hond 26 (2e passage). Na 28 dagen parese; 2 dagen later paralyse van de achterbeenen. Afgemaakt 39 dagen p.i.
Sectie: negatief.

Histologie: Hyperaemie. Glihaardjes in de witte substantie. Neuronophagie.

Hond 27 (2e passage). Na 22 dagen parese van de achterbeenen, gevolgd door paralyse van de achterbeenen en parese van de voorbeenen.

Vermagering en atrophie van de achterhand treden op.
Dood 69 dagen p.i.

Sectie: negatief. Hersenen bacterieel steriel.

Histologie: Hyperaemie en bloedingen. Neuronophagie.

Hond 30 (2e passage). Plotselinge dood 18 dagen p. i.

Sectie: meningeale hyperaemie. Bloedpunten in de hersenen. Hersenen bacterieel steriel.

Histologie: Hyperaemie. Bloedingen. Subependymaire infiltraten. Gliaproliferatie. In de groote hersenschors eenige neuronophagie.

Hond 29 (3e passage). Na 23 dagen parese van de achterbeenen; stijve gang; somnolentie; vervolgens paralyse. Afgemaakt 38 dagen p. i.

Sectie: meningeale hyperaemie. Hersenen bacterieel steriel.

Histologie: Hyperaemie. Gliaproliferatie. Neuronophagie.

Hond 35 (4e passage) negatief.

Hond 50 (4e passage) negatief.

Hond 36 (4e passage). Immuun tegen hondenziekte. 13 dagen p. i. parese, gevolgd door paralyse van de achterbeenen. Afgemaakt 22 dagen p. i.

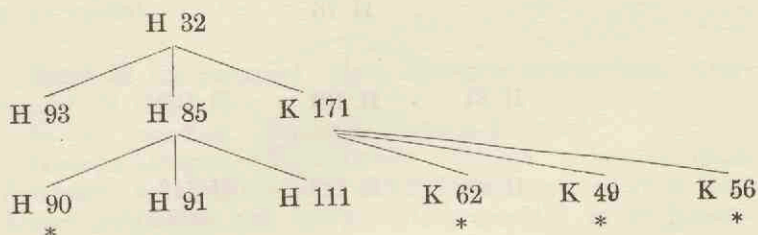
Sectie: meningeale hyperaemie. Bloedpunten in de hersenen, vooral in de pons en in de witte substantie van de groote hersenen. Hersenen bacterieel steriel.

Histopathologie: hyperaemie. Kleine perivasculaire infiltraten (ook in het ruggemerg). Gliahaarden. Microgliahaardjes in de groote hersenschors. Neuronophagie. In de vijfde passage is de infectie niet meer gelukt.

De proeven doen vermoeden dat het virus zwak virulent is, of dat de hersenen van volkomen gezonde honden het onschadelijk kunnen maken. De gemiddelde incubatietijd wordt bij elke volgende passage langer in plaats van korter, totdat na de 4e passage in 't geheel geen nerveuze verschijnselen meer optreden doordat het virus verdwenen is.

De korte incubatietijd van hond No. 36 hangt waarschijnlijk samen met de omstandigheid dat het dier eerst sinds 14 dagen genezen was van hondenziekte.

2°. Hond 32.



Bij de honden van de 2e passage ontstond 2 dagen p. i. hondenziekte, als gevolg van de eerder genoemde infectie die door een pas aangekochte hond was ingebracht. Deze dieren zijn in hun geheel vernietigd.

Konijn 62 negatief, na tweemaal geïnfecteerd te zijn.

Konijn 49 negatief.

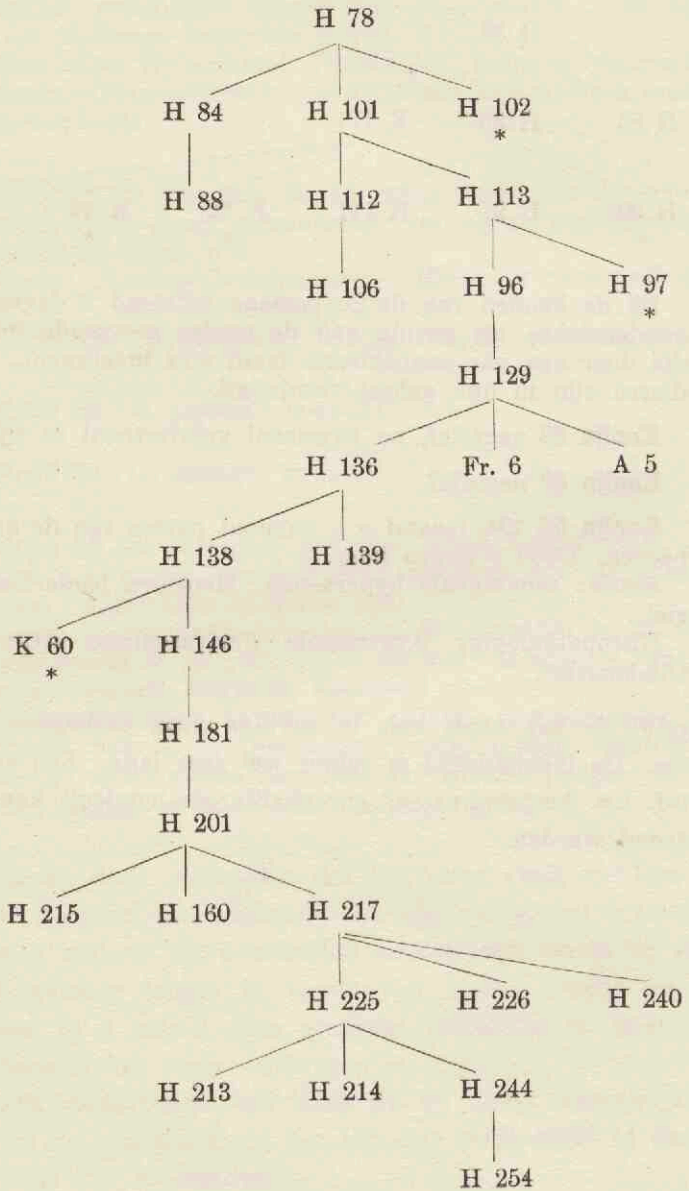
Konijn 56. 2½ maand p. i. ontstaat parese van de achterbeenen. Dood 6 dagen later.

Sectie: meningeale hyperaemie. Hersenen bacterieel steriel.

Histopathologie: Hyperaemie. Perivasculaire infiltraten. Gliahaarden.

Mogelijk is het virus ook in geringe mate pathogeen voor konijnen. De incubatietijd is echter wel zeer lang. Een andere smetstof, i. e. herpesvirus, of encephalitozoön cuniculi kon niet aangetoond worden.

3°. Hond 78.



Dit virus is bij de 13e passage nog werkzaam en wordt nu nog verder overgeënt.

Hond 88 (2e passage). Geen nerveuze symptomen. Afge-
maakt 28 dagen p. i.

Sectie: negatief. Hersenen bacterieel steriel.

Histopathologie: hyperaemie. Eenige gliaproliferatie. Sommige vaatwanden zijn geïnfiltreerd en omgeven door kleine infiltraten van lymphocyten, speciaal in de hersenbasis.

Hond 112 (2e passage). Plotseling gestorven zonder nerveuze symptomen vertoond te hebben.

Sectie: meningeale hyperaemie. Bloedpunten in de hersenen. Hersenen steriel.

Histopathologie: hyperaemie. Subependymaire infiltraten. Microgliahaardjes in de groote hersenschors. Neuronophagie in de hersenbasis.

Hond 113 (2e passage). 6 dagen p. i. plotseling gestorven. Sectie: negatief. Hersenen steriel.

Histopathologie: hyperaemie; matige gliaproliferatie; microgliahaardjes in de groote hersenschors. Subependymaire infiltraten.

Hond 106 (3e passage). 6 dagen p. i. treedt parese van de achterbeenen op. Dood na 2 dagen.

Sectie: darmcatarrh (ascariden). Leverdegeneratie. Hersenen steriel.

Histopathologie: meningitis. Gliaproliferatie in de hersenbasis. Microgliahaardjes in de groote hersenschors.

Hond 96 (3e passage). Plotseling dood na 16 dagen.

Sectie: negatief. Hersenen steriel.

Histopathologie: hyperaemie; subependymaire infiltraten. Microgliahaardjes in de groote hersenschors.

Hond 97 (3e passage) negatief.

Hond 129 (4e passage). Parese van de achterbeenen na 16 dagen. Drie dagen later ataxie van de voorbeenen en

atactische hoofdbewegingen. Verhoogde Stellreflexen. Afgemaakt 20 dagen p. i.

Sectie: meningeale hyperaemie. Verwijde ventrikels. Hersenen steriel.

Histopathologie: hyperaemie. Meningitis. Geinfiltreerde vaatwanden en perivasculaire infiltraten, vooral in de groote, iets minder in de kleine hersenen; sterker in de grijze dan in de witte substantie.

Hond 136 (5e passage). 6 dagen p. i. parese van de achterbeenen. Direct afgemaakt.

Sectie: meningeale hyperaemie. Oedeem van hersenen en meningen. Hersenen steriel.

Histopathologie: hyperaemie; microgliahaardjes in de groote hersenschors. Eenige subependymaire infiltraten.

Fret 6 (5e passage): negatief.

Aap 5 (5e passage). Afgemaakt 5 dagen na de infectie; geen ziekteverschijnselen gehad.

Sectie: meningeale hyperaemie. Bloedpunten in de hersenen. Hersenen steriel.

Histopathologie: hyperaemie. Eenige geinfiltreerde vaatwanden. Enkele gliahaarden. Weinig neuronophagie.

Ook bij deze proeven is de incubatietijd nog zeer wisselend (6—16 dagen), terwijl soms in 't geheel geen nerveuze symptomen optreden.

Bij sommige encephalitides van mensch en dier die niet zonder meer op proefdieren waren over te brengen, hebben verschillende onderzoekers getracht de resistentie van het centrale zenuwstelsel kunstmatig te verminderen om aldus een infectie beter te doen aanslaan. C h l u s z o w, P o n o m a r e w en R a s t e g a j e w a (15) konden konijnen gemakkelijk intraveneus met het virus van de Bornasche ziekte infecteeren door na de infectie herhaalde malen de liquor af te tappen. Door deze handelingen wordt n.l. de bloedliquorbarrière verstoord. Hetzelfde doel hadden de in Hoofdstuk II genoemde proeven van

Eckstein (25, 26). Deze proeven zijn bij 5 honden herhaald, zonder het minste succes.

Verder is getracht om bij 3 honden een verzwakking van het zenuwstelsel te verkrijgen door hen eenige dagen achtereenvolgens, twee- of driemaal onder aethernarcose te brengen. Ook hiervan kon geen invloed op de symptomen en op den incubatietijd worden waargenomen.

Hond 138 en 139 (6e passage) werden intracerebraal geïnfecteerd met hersenemulsie gemengd met een 2% amyllum-oplossing. De incubatietijd was 16 dagen en de dood trad 21 resp. 17 dagen p.i. in. De eenige symptomen waren vermagering en parese. Bij beide honden werden meningeale hyperaemie en bloedpunten in de hersenen gevonden.

Histologisch was het volgende aanwezig: hyperaemie; meningitis; subependymaire infiltraten; geïnfiltreerde vaatwanden; sommige perivasculaire infiltraten (in de kleine hersenen). Neuronophagie.

Hond 146 (7e passage). Parese van de achterbenen. 22 dagen p.i. Zelfde dag afgemaakt.

Sectie: sterke meningeale hyperaemie. Geringe miltzwellings; hersenen bacterieel steriel.

Histopathologie: hyperaemie. In de witte substantie van de groote hersenen geïnfiltreerde vaatwanden. Kleine perivasculaire infiltraten in de hersenbasis.

Konijn 60 (7e passage) negatief.

Hond 181. (8e passage). 17 dagen p.i. ontstaat een spastische gang; ataxie; parese. Dood na 3 dagen.

Sectie: meningeale hyperaemie. Bloedpunten in de hersenen. Klein pneumonisch haardje. Hersenen steriel.

Histopathologie: hyperaemie. Meningitis. Gliahaardjes in de witte substantie. Vaatwanden geïnfiltreerd. Eenige perivasculaire infiltraten in de kleine hersenen. Neuronophagie.

Hond 201 (9e passage). 6 dagen p.i. ataxie; 2 dagen later somnolentie en spastische paralyse, direct gevolgd

door speekselvloed en convulsies. Op dezen dag wordt het dier gedood.

Sectie: meningeale hyperaemie; miltzwelling.

Histopathologie: hyperaemie, meningitis. In de witte substantie gliahaarden en eenige manchons. In de ammonshoorn een kleine cellig-proliferatieve haard. Microgliahaardjes in de groote hersenschors.

Hond 215 (10e passage). Geïmmuniseerd tegen hondenziekte. 14 dagen p. i. epileptiforme aanvallen, speekselvloed; volgende dag parese. Gestorven 16 dagen p. i.

Sectie: meningeale hyperaemie. Hersenen steriel.

Histopathologie: hyperaemie, meningitis. Geringe perivasculaire infiltraten. Neuronophagie.

Hond 160 (10e passage) negatief. Geïmmuniseerd tegen hondenziekte.

Hond 217 (10e passage). Geïmmuniseerd tegen hondenziekte. 8 dagen p. i. spastische paralyse, volgende dag krampen, speekselvloed, hyperaesthesie. Dood 10 dagen p. i. (Infectie met Seitzfiltraat).

Sectie: meningeale hyperaemie. Leverdegeneratie. Hersenen steriel.

Histopathologie: perivasculaire infiltraten in de grijze substantie. Hyperaemie. Sterk geïnfiltreerde vaatwanden. Sterke neuronophagie.

Hond 225 (11e passage). Geïmmuniseerd tegen hondenziekte. 11 dagen p. i. excitatieverschijnselen, daags daarna gevolgd door spastische parese en speekselvloed. Afgemaakt 13 dagen p. i. (Infectie met Seitzfiltraat).

Sectie: meningeale hyperaemie.

Histopathologie: hyperaemie, meningitis. Subependymaire infiltraten. Sterke neuronophagie, vooral in de hersenbasis.

Hond 226 (11e passage). Geïmmuniseerd tegen hondenziekte.

Infectie, symptomen en histopathologie als No. 225.

Het is dus mogelijk het encephalitisvirus door cerebrale passages in serie op honden over te enten, zoowel met gefiltreerde als met ongefiltreerde hersensuspensie.

Celinclusies zijn niet met zekerheid aangetoond kunnen worden. Bij hond No. 244 (12e passage hersenen hond No. 78) echter werden in meer of minder vervallen gangliëncellen van de groote hersenschors en van de ammonshoorn, vormsels gevonden, die zeer sterk aan celincludies doen denken. In paraffinecoupes, gekleurd volgens de methode van Mann, bevond zich in het cytoplasma van meerdere gangliëncellen een meestal rond, soms eenigszins eivormig lichaam, helderrood van kleur en scherp contrasteerend met het zwak rose gekleurde protoplasma en met de blauwgekleurde kern. Het ligt gewoonlijk dicht tegen de kern aan, veelal is zelfs de kern ter plaatse ingebocht. Het is omgeven door een membraan, en in de eosinophile inhoud zijn soms eenige zeer kleine, donker gekleurde korreltjes waar te nemen. De lichaampjes zijn gewoonlijk iets grooter dan een erythrocyt, en gelijken m. i. het meest op de door Sinigaglia beschreven negria canis. Een gangliëncel bevat echter nooit meer dan één lichaampje, terwijl Sinigaglia er meerdere in één cel aantrof. De laatste zijn ook kleiner en omgeven door een heldere hof. Ik vond deze meermalen bij hondenziekte-encephalitis.

HOOFDSTUK IV.

ENCEPHALITIS EN LEVERVERANDERINGEN.

De symptomen, welke optraden na intracerebrale infectie van het encephalitisvirus, bestonden in hoofdzaak uit slappe en soms spastische paresen en paralyzen, vooral van de achterbeenen. Een aantal verschijnselen, die gewoonlijk bij de spontane gevallen waargenomen worden, ontbrak meestal, o.a. excitatieverschijnselen, epileptiforme aanvallen, convulsies. Het is ook nog niet gelukt de encephalitis op te wekken langs een meer natuurlijken weg dan de intracerebrale of subdurale. Er moet dus nog een factor ontbreken die een algeheele overeenkomst met de spontane gevallen vormt. Bij de obducties van honden, die afgemaakt of hun natuurlijken dood gestorven zijn, nadat zij intracerebraal geïnfecteerd waren, werden alleen in het centrale zenuwstelsel afwijkingen aangetroffen, hoogstens ook een min of meer gezwollen milt. De leverdegeneratie, die bij de spontane ziekte nooit ontbreekt, werd bij deze proefhonden slechts in geringe mate aangetroffen. Mede in verband met de genoemde onderzoekingen van Silberstein (110) dient de vraag, of de leverafwijkingen in causaal verband met de encephalitis staan, beantwoord te worden. Deze vraag kan gesplitst worden in de volgende punten:

- 1°. Hoe ontstaat de leverdegeneratie?
- 2°. Is deze degeneratie primair of secundair?

Uit de voorgaande proeven is gebleken, dat noch door intracerebrale, noch door injectie van het encephalitisvirus op andere wijze een dusdanige leverdegeneratie is op te wekken, zooals die

bij de spontane gevallen voorkomt. Het is dus niet waarschijnlijk dat het encephalitisvirus alleen voor deze veranderingen aansprakelijk gesteld moet worden. De proeven van Silberstein geven eerder aanleiding tot de veronderstelling, dat de degeneratie primair is en dat hierdoor de resistentie van het centrale zenuwstelsel dermate wordt verminderd, dat een infectie door een neurotroop virus veel gemakkelijker aanslaat dan wanneer de leverfunctie normaal is. Hij bewees immers, dat dit inderdaad het geval is wanneer hij de lever haar ontgiftende functie ontnam door met behulp van de Eck'sche fistel het portale bloed om de lever heen te leiden, waardoor toxische intermediaire stofwisselingsproducten in de lichaamscirculatie geraakten. Hij meende dat deze intoxicatie moet worden toegeschreven aan guanidine en inderdaad kon Levaditi (cit. Hauduroy) (41) door parenterale toediening van deze stof een overentbare encephalitis opwekken. Zoo'n encephalitis zou dus ontstaan door de samenwerking van een virus en een toxische stof. Dat men bij de encephalitis van den hond reeds aan toxische invloeden heeft gedacht, beschreef o.a. Cerletti (14). Deze onderzoeker wijst er op dat de cellig-proliferatieve haarden ook gevonden worden bij toxische hersenaandoeningen (diphterie, loodintoxicatie) en verder bij dementia paralytica.

Invloed van de guanidine op het organisme.

Alvorens over te gaan tot infectieproeven, gecombineerd met injecties van guanidine, moest eerst nagegaan worden welke veranderingen guanidine alleen, bij normale honden veroorzaakt.

Daartoe werden bij een aantal honden verschillende doses guanidine op verschillende wijzen toegevoerd.

Bij 2 honden (gewicht \pm 2 K.G.) werd 250 mg. van een 20 % waterige oplossing van het rhodaanzure guanidine in de buikholte gespoten. Na 5 minuten traden braken en eenige onrust op, welke symptomen direct weer verdwenen. Vijf dagen later

kregen beide dieren 500 mg., subcutaan, welke injectie, behalve een oogenblik pijn en subcutane necrose, geen verdere symptomen veroorzaakte. Daags daarna werd nogmaals 500 mg. subcutaan ingespoten. Na eenige uren vertoonde een hond krampen, die van voorbijgaanden aard waren. Eenige dagen later werden beide honden afgemaakt en bij de sectie werd de typische albumineuze leverdegeneratie gevonden, zooals die bij spontane encephalitisgevallen aanwezig is. Microscopisch werd in de hersenen alleen een sterke hyperaemie waargenomen.

Twee andere honden kregen 14 dagen achtereen dagelijks een stijgende dosis guanidine subcutaan toegediend. Begonnen werd met 100 mg., welke dosis opgevoerd werd tot 500 mg. Deze dieren vermagerden sterk en kregen diarrhee, doch nerveuze symptomen traden niet op.

Sectiebevindingen dezelfde als bij de vorige honden.

Twee honden kregen ineens 500 mg. subcutaan. Een er van stierf binnen enkele uren onder krampen; de andere bleef gezond. Encephalitis was niet aanwezig bij histologisch onderzoek. Per os toegediend veroorzaakt guanidine een haemorrhagische enteritis, doch nerveuze symptomen treden niet op, zelfs bij een gift van 2 gram per dag.

De dosis welke na subcutane injectie van guanidine een acuut doodelijk verloopende intoxicatie veroorzaakt, gepaard met een \pm 1 uur durend convulsief stadium, bedraagt dus voor honden van 2 K.G. minstens 500 mg., d. i. dus 250 mg. per K.G. lichaamsgewicht. (Zie ook Minot en Dodd (82)).

De hersenen van zulke dieren bevatten geen virus, dat op andere honden is over te brengen.

Guanidine blijkt in staat te zijn een stuwing en een hevige albumineuze degeneratie van de lever te veroorzaken, die zeer spoedig (binnen 3 dagen) optreedt, na injectie van geringe doses (100 mg.). In de hersenen worden geen ontstekingsveranderingen, doch wel een sterke hyperaemie veroorzaakt.

Infectieproeven en Guanidine-toevoer.

1°. Intrasanaal.

Hond 148. Gedurende een week werd dagelijks een virushoudende hersenemulsie in den neus gedruppeld en tevens 100 mg. guanidine subcutaan ingespoten. 12 dagen p. i. trad paralyse van de achterbeenen, diarrhee en conjunctivitis op. Het dier werd direct gedood. Zoodra nerveuze symptomen optraden werden steeds de guanidine-injecties gestaakt.

Sectie: meningeale hyperaemie. Catarrhale enteritis. Leverdegeneratie. Hersenen steriel. Virus van Carré afwezig.

Histopathologie: hyperaemie en eenige bloedingen. Geïnfiltreerde vaatwanden. Subependymaire infiltraten. Eenige gliaproliferatie en manchons. Neuronophagie.

Bloed, milt, lever en hersenen worden intracerebraal ingespoten bij 4 honden; alleen de met hersenemulsie geïnfecteerde hond krijgt encephalitis.

Hond 149. Infectie en guanidine-injecties als bij No. 148. Paralyse 11 dagen p. i. Sterft op den volgenden dag.

Sectie: meningeale hyperaemie en bloedpunten in de hersenen. Leverdegeneratie. Submuceuze bloedingen in de darm.

Histologie: hyperaemie en eenige bloedingen in de hersenbasis. Gliahaardjes vooral in de witte substantie. Geïnfiltreerde vaatwanden. Fraaie neuronophagie in de thalamus opticus en ammonshoorn, minder in de groote hersenschors.

2°. Per os.

Twee honden zijn per os geïnfecteerd door virushoudende hersenen door het eten te mengen. Bij één ervan werd guanidine eveneens per os, bij den ander subcutaan toegediend. Deze proef verliep negatief.

3°. Contactinfectie.

Hond 153. Tijdens den geheelen ziekte duur van een aan spontane encephalitis lijdenden hond (No. 152) heeft dit dier in hetzelfde hok vertoefd. Dagelijks werd 100 mg. guanidine ingespoten. Op den 9den dag treedt paralyse op, gepaard met aanvalsgewijze lichte tonisch-klonische krampen van de

extremiteiten. Het dier is zeer angstig en bij aanraken treden excitatieverschijnselen op. De hond wordt denzelfden dag afgemaakt.

Sectie: meningeale hyperaemie. Leverdegeneratie. Miltzwellung. Hersenen steriel. Virus van Carré afwezig (milt). De hersenen bevatten het encephalitisvirus.

Histopathologie: hyperaemie. Cellig-proliferatieve haarden in de frontaalkwabben. Meningitis. Subependymaire infiltraten. Gliahaarden in de witte substantie. Neuronophagie in de groote hersenschors.

4°. Corneaal.

Hond 165. Hersenemulsie van hond No. 153 werd op de gescarificeerde cornea gewreven en tevens dagelijks 100 mg. guanidine ingespoten. Na 3 dagen ontstond een lichte keratitis. Verder bleef het dier gezond.

Deze proeven brengen eenig licht in het vraagstuk van de natuurlijke infectie, welke op grond hiervan hoogstwaarschijnlijk langs nasalen weg zal geschieden. De volgende vraag is nu: op welke wijze wordt het virus door een zieken hond uitgescheiden en welke se- of excreta zijn infectieus?

De spontane encephalitis gaat dikwijls gepaard met rhinitis, conjunctivitis en tonsillitis. Zijn de hierbij gevonden afscheidingsproducten infectieus?

1°. Afkrabsel van neusschelpjes en zeefbeen, in den neus van een hond gedruppeld, welke tevens op de gewone wijze met guanidine werd behandeld, veroorzaakte geen ziekteverschijnselen.

2°. Eenzelfde infectieproef met conjunctivaalsecretum verliep eveneens negatief.

3°. **Hond 159** werd intrasanaal besmet met keelveegsel van hond No. 153 en tevens dagelijks met 100 mg. guanidine ingespoten. 11 dagen na de infectie werden de achterbeenen paretisch. Geleidelijk verergerde de parese en op den 24den dag was paralyse, gepaard met tonisch-klonische

krampen en speekselvloed aanwezig, waarna het dier binnen 24 uur stierf.

Sectie: meningeale hyperaemie. Bloedpunten in de hersenen. Leverdegeneratie. Miltzwellling. Kleine pneumonische haard. Hersenen steriel. Virus van Carré afwezig (milt, hersenen), encephalitisvirus wel in de hersenen aanwezig.

Histopathologie: Hyperaemie. Meningitis. In de groote hersenen en hersenbasis sommige geïnfilterde vaatwanden en perivasculaire infiltraten en eenige microgliahaardjes. Gliahaarden in de witte substantie van groote en kleine hersenen. Gliamanchons. Overal neuronophagie.

Hieruit blijkt wel dat het virus bij zieke honden in de neuskeelholte kan voorkomen en dat het daarin afgescheiden secretum al of niet vermengd met speeksel, een belangrijke bron voor de natuurlijke infectie kan vormen.

Op grond van de in dit hoofdstuk beschreven proeven moet men wel aannemen dat de lever een belangrijke rol speelt bij het tot stand komen van deze encephalitis.

Bij de bespreking van de pathogenese kom ik nader hierop terug.

Met gebruikmaking van dit toxische hulpmiddel als resistentieverminderende stof voor het centrale zenuwstelsel is het encephalitisvirus in staat, langs een weg die voor de natuurlijke infectie zeker in aanmerking komt, een encephalitis te veroorzaken, die zoowel klinisch als histopathologisch vrijwel met de spontaan optredende overeenkomt.

Bij een drietal konijnen gelukte het niet om met behulp van guanidine-injecties een intracerebrale infectie te doen aanslaan.

Aap 9 (*Macacus rhesus*) werd intraperitoneaal geïnfecteerd met 100 cc. van een dunne hersenemulsie (8e passage hond 78), terwijl dagelijks 100 mg. guanidine werd ingespoten. 13 dagen p. i. stierf het dier, vermoedelijk tengevolge van de hevige koude (22 Dec. 1938). Nerveuze symptomen zijn niet waargenomen. Het encephalitisvirus was echter in

de hersenen aanwezig en kon op 2 honden (No. 218 en 219) teruggeënt worden. Na 6 resp. 7 dagen openbaarde zich bij deze dieren encephalitis. De virus-suspensie was sterk verdund en gefiltreerd, dus het maakt den indruk dat de virulentie door de aappassage is toegenomen.

Sectie aap 9: meningeale hyperaemie. Leverdegeneratie. Miltzwelling.

Histopathologie: hyperaemie. Meningitis. In de groote hersenschors geïnfiltreerde vaatwanden en kleine perivasculaire infiltraten. In de bloedvaten talrijke ontstekingscellen. In de hersenbasis, vooral in de thalamus opticus, groote perivasculaire infiltraten. Gliahaarden in de witte substantie. In de groote hersenschors talrijke microgliahaardjes, waarin neuronophagie. Fraaie neuronophagie in hersenbasis en ruggemerg.

Ook de aap blijkt dus gevoelig te zijn voor het encephalitisvirus.

HOOFDSTUK V.

HET VIRUS VAN DE IDIOPATHISCHE ENCEPHALITIS VAN DEN HOND.

Uit de in de laatste twee hoofdstukken beschreven proeven, is wel gebleken dat bij honden een encephalitis voorkomt, die niet door het virus van Carré wordt veroorzaakt, en die dan ook in geenerlei verband met hondenziekte behoeft te staan. De oorzaak van deze encephalitis is een smetstof, die bij gezonde honden alleen na intracerebrale infectie eenzelfde encephalitis kan veroorzaken.

Voor een infectie langs een natuurlijken weg, met name de nasale, is nog een andere factor noodig, die de resistentie van het centrale zenuwstelsel vermindert, om het virus gelegenheid te geven in de hersenen te dringen.

Deze factor is een gif, dat vermoedelijk in den darm gevormd, en door de lever niet ontgift wordt, waardoor het in de circulatie blijft. De lever kan zijn ontgiftende functie niet uitoefenen tengevolge van een albumineuze degeneratie.

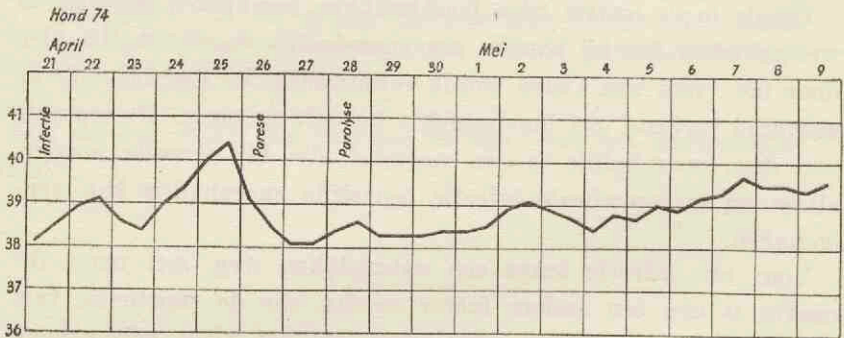
Het is niet onmogelijk dat ook nog andere toxische producten als guanidine (darmgiften, toxinen van darmbacterieën en -parasieten) een dergelijke invloed op lever en centrale zenuwstelsel uitoefenen.

Zoowel klinisch als histologisch komt de experimenteel met dit virus en gif opgewekte encephalitis overeen met de spontane. De soms aanwezige catarrhale symptomen, welke dikwijls aan hondenziekte doen denken, kunnen ook bij de experimenteele encephalitis optreden. Behalve de voor hondenziekte niet typische

temperatuurcurve levert de afwezigheid van het virus van Carré in de organen het duidelijkste bewijs dat deze ziekte niet identiek is met hondenziekte. Bovendien kan encephalitis voorkomen bij honden, welke immuun zijn tegen hondenziekte. De temperatuur loopt gewoonlijk niet zoo hoog op als bij hondenziekte en de curve is niet karakteristiek.

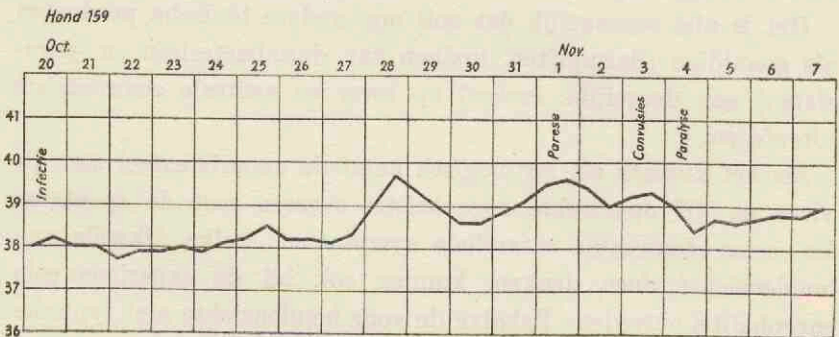
Ter vergelijking volgen hieronder de temperatuurlijsten van:

1°. Hond 74, na intracerebrale infectie met het virus van Carré:



Na een intracerebrale infectie is in den regel een of twee dagen later een stijging van de temperatuur waar te nemen, die echter slechts een dag duurt.

2°. Hond 159, na intranasale infectie met keelveegsel en dagelijksche guanidine-injecties.



Eigenschappen van het virus.

a. Pathogeniteit.

Behalve honden bleken ook apen gevoelig te zijn voor het virus. Fretten en konijnen waren niet op overtuigende wijze te infecteeren. Bij cavia's en muizen gelukte de infectie in het geheel niet.

b. Filtreerbaarheid.

De eerste proeven hierover verliepen volmaakt negatief. Van verschillende honden werd een hersenemulsie gefiltreerd door Seitz-E. K. filters. Aanvankelijk was het virus weinig virulent, daar zelfs een infectie met een dikke, ongefiltreerde suspensie niet altijd gelukte. Een dergelijke suspensie laat zich ook niet filtreeren. In hooge verdunningen bleek het filtraat onwerkzaam te zijn.

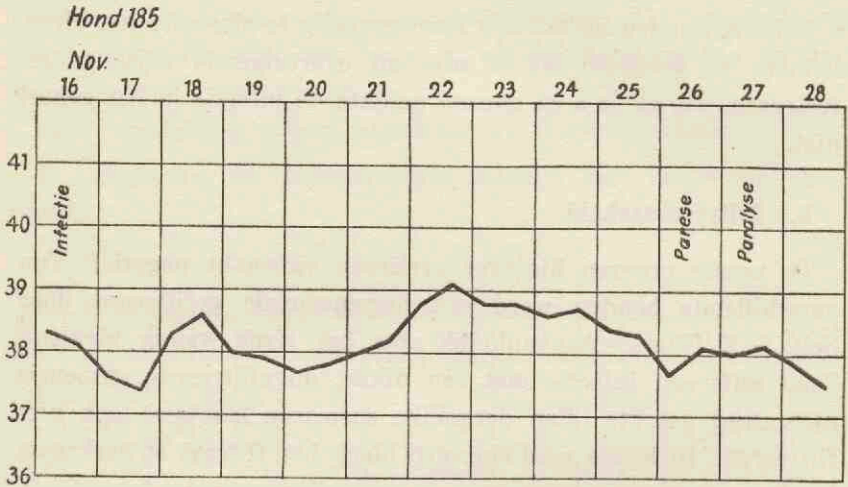
Het streven was nu om de virulentie door passage-overentingen dermate te doen toenemen, dat, ondanks het virulentieverlies door de filtratie, een werkzaam filtraat kon worden verkregen.

Na de achtste passage van het uit de hersenen van hond No. 78 verkregen virus werden de nerveuze verschijnselen intensiever en de incubatietijd meer constant, zoodat van een virus fixe gesproken kan worden.

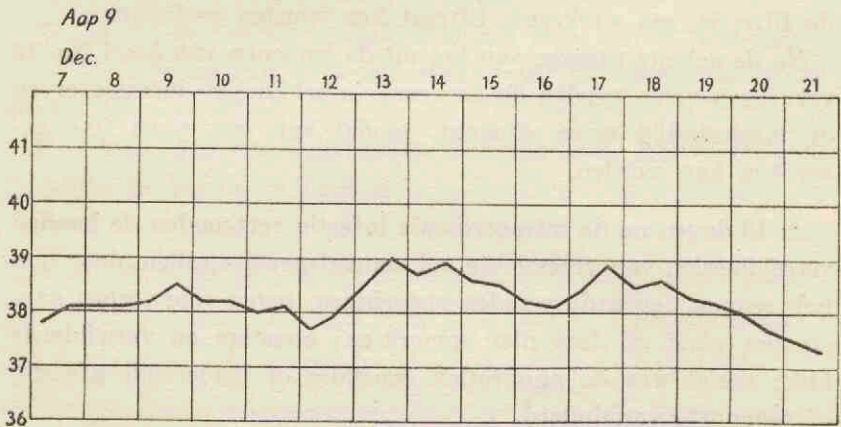
± 10 dagen na de intracerebrale infectie vertoonden de honden verschijnselen van vreesziekte, n.l. aanvalsgewijze gillen, door hun hok rennen, tegen de wanden opspringen, tegen voorwerpen aanstooten, alsof zij deze niet opmerkten; angstige en verwilderde blik; veelal was de pupilreflex eenzijdig of beiderzijds afwezig of tenminste verminderd.

Deze toestand werd spoedig gevolgd door typische epileptiforme aanvallen, ataxie, neervallen, tonisch-klonische krampen en schuimspeekselen. Soms volgde hierop nog een stadium convul-

3°. Hond 185 na intracerebrale infectie met virulente ruggermergsuspensie.



4°. Aap 9, na intraperitoneale infectie:



sivum, gepaard met rijkelijke speekselvloed. De symptomen eindigden in het stadium paralyticum letaal.

1°. Van de hersenen van hond No. 201 werd een dunne emulsie gemaakt, welke eenige minuten op laag toerental werd gecentrifugeerd. De bovenstaande troebele vloeistof werd door een Seitz E. K.-filter gefiltreerd en intracerebraal ingespoten bij hond No. 217. Ten overvloede werd dit dier dagelijks nog 100 mg. guanidine subcutaan ingespoten. Na 8 dagen ontstond encephalitis (krampen, spastische paralyse), welke binnen 2 dagen letaal verliep.¹⁾

2°. Op dezelfde wijze werden de hersenen van aap No. 9 verwerkt en bij twee honden (No. 218 en 219) cerebraal ingespoten, nu zonder guanidine-injecties. Bij deze dieren ontstond na 6 resp. 7 dagen encephalitis (vreesziekte, krampen, paralyse), welke na 2 resp. 3 dagen letaal verliep.¹⁾

3°. Gefiltreerde hersenemulsie von hond No. 217 werd cerebraal bij de honden No. 225 en 226 ingespoten. Hond No. 225 kreeg bovendien nog 100 mg. guanidine per dag toegediend. Bij dit dier traden de nerveuze symptomen 8 dagen p. i. op; bij No. 226 11 dagen p. i.¹⁾.

Ter controle werd bij hond No. 223 phys. NaCl in de hersenen en 100 mg. guanidine per dag subcutaan ingespoten. Dit dier bleef volkomen gezond.

De filtratie is dus blijkbaar met weinig virulentieverlies gepaard gegaan. Uit de tweede filtratieproef blijkt dat het virus uit de apenhersenen wel zeer virulent is.

De derde proef doet vermoeden dat de guanidine-injecties den incubatietijd verkorten.

In de milt van hond No. 217 kon weer geen virus worden aangetoond. Een intracerebraal met gefiltreerde miltsuspensie geïnfecteerde hond vertoonde geen ziekteverschijnselen.

¹⁾ Zie voor het histologisch onderzoek van de hersenen hoofdstuk III.

c. Resistentie.

1°. *Glycerine*. Reeds bij de eerste infectieproeven bleek, dat het aanvankelijk onwerkzame virus na eenige dagen in 50—80 % glycerine bewaard te zijn, zijn werkzaamheid herkreeg. Op deze wijze geconserveerd, had het uit de hersenen van hond No. 20 geïsoleerde virus na 78 dagen nog geen merkbaar virulentieverlies geleden.

Hond No. 28, die met een suspensie hiervan intracerebraal werd geïnfecteerd, vertoonde 11 dagen daarna de eerste nerveuze verschijnselen.

2°. *Lage temperatuur*.

Het virus werd steeds in de ijskast bewaard bij een temperatuur van -4° C. Bij kamertemperatuur wordt het na ongeveer een week onwerkzaam.

3°. *Drogen*. Hersenen van hond No. 85 werden in een dunne laag uitgestreken op den bodem van een Petrischaal, en gedroogd in een vacuumexsiccator boven zwavelzuur en phosphorpenoxyde. Mits de phosphorpenoxyde tweemaal daags ververscht wordt, zijn de hersenen na 2 dagen voldoende droog om in een mortier tot poeder verwreven te worden. Bewaard in ampullen bij ijskasttemperatuur, blijft de virulentie niet langer dan 4 dagen behouden.

4°. *Formaline*. Bij een virulente hersensuspensie (van hond No. 201) werd zooveel formaline toegevoegd tot de totale formaline-concentratie 1‰ bedroeg. Nadat de formaline gedurende tien minuten op de virussuspensie had ingewerkt, werd hond No. 220 hiermee intracerebraal geïnfecteerd. Na een inwerking van 20 minuten werd hond No. 221 evenzoo geïnfecteerd, terwijl dit dier tevens dagelijks 100 mg. guanidine werd ingespoten.

Controlehond No. 215 werd intracerebraal geïnfecteerd met dezelfde emulsie die 20 minuten bij kamertemperatuur had gestaan, doch zonder dat formaline was toegevoegd. Alleen dit dier stierf

tengevolge van encephalitis; beide andere dieren bleven volkomen gezond.

Het encephalitisvirus blijkt dus tamelijk resistent te zijn tegen glycerine en lage temperatuur; minder resistent tegen drogen en kamertemperatuur en niet resistent tegen 1^o/_{oo} formaline.

Virusdragers en Immuniteit.

Op dezelfde wijze als aangetoond kan worden dat een aan encephalitis lijdende hond het virus met het speeksel uitscheidt, is mij gebleken, dat er ook gezonde virusdragers kunnen voorkomen. Bij de epidemiologie beschreef ik een Sealyhamterrier, die gedurende drie achtereenvolgende jaren jongen ter wereld bracht, waarvan er steeds eenige encephalitis kregen.

Op overeenkomstige wijze als in het keelveegsel van hond No. 153 het encephalitisvirus kon worden aangetoond, gelukte dit ook bij deze Sealyhamterrier. Dit dier was dus virusdraagster zonder zelf ziek te zijn. De eigenaar kon niet meedeelen of het dier ooit aan encephalitis had geleden. Wel had hij opgemerkt, dat de hond, nadat hij haar gekocht had, angstig en schrikachtig was, doch deze verschijnselen waren spoedig verdwenen. Mogelijk heeft het dier een eventueel abortief verlopen encephalitis doorgemaakt en hier bood zich een goede gelegenheid om na te gaan of het bloedserum misschien neutraliseerende eigenschappen t.o.v. het virus bezat.

Bloedserum van deze hond werd vermengd met virushoudende hersenemulsie, welk mengsel 4 uur bij kamertemperatuur bleef staan.

Ter controle werd eenzelfde mengsel van hersenemulsie en phys. NaCl onder dezelfde omstandigheden bewaard.

Hond No. 160 werd intranasaal geïnfecteerd met het virus-serum-mengsel en een controlehond met het virus-NaCl-mengsel. Beide dieren ontvingen dagelijks 100 mg. guanidine subcutaan. No. 160

bleef gezond en de controlehond kreeg na 13 dagen encephalitis.

Inderdaad was de Sealyhamterrier dus immuun tegen het encephalitisvirus.

Men vraagt zich nu af, waarom de jongen eerst op een leeftijd van 3 maanden tot 1 jaar encephalitis kregen. Misschien is dit te verklaren doordat zij bij de geboorte een passieve immuniteit meegekregen kunnen hebben, welke tijdens den zoogtijd onderhouden is (wanneer tenminste de antilichamen in de melk overgaan), doch daarna geleidelijk afgenomen en tenslotte geheel verdwenen is. Dit is ook bij poliomyelitis waargenomen door **K r a m e r**.

Misschien staat hiermede het feit, dat de infectie bij sommige jonge honden niet aanslaat, in verband. Het is herhaalde malen gebleken dat, wanneer een hond niet reageert op een infectie, hij dit in de toekomst ook nooit weer doet. Sommige honden zijn zoo volkomen refractair, dat het mij niet gelukte hen na een driemaalige intracerebrale infectie, encephalitis te bezorgen.

Recidiven van encephalitis heb ik nog niet waargenomen. Hond No. 32 (zie Tabel IIa) is wel als recidive beschreven, doch ik meen dit meer te moeten beschouwen als een acute opflikkering van een chronisch proces; de histologische bevindingen wezen daar dan ook op.

Tweemaal is het voorgekomen, dat een experimenteel geïnfecteerde hond genas, nadat de dieren gedurende eenige dagen verschijnselen van encephalitis vertoond hadden. Daarna bleken beide dieren volkomen immuun te zijn, zelfs tegen intracerebrale infectie.

Hond No. 220, welke intracerebraal werd geïnfecteerd met een virulente hersenemulsie (9e passage hond No. 78) die voorbehandeld was met formaline, kreeg geen encephalitis. Drie weken na deze infectie werd het dier nogmaals intracerebraal geïnfecteerd, doch nu met hersenen welke niet voorbehandeld waren met formaline. Ook deze infectie veroorzaakte geen ziekteverschijnselen, zoodat aangenomen mag worden dat het dier immuun was.

Identiteit van het virus.

De vraag of het encephalitisvirus in eenige relatie staat tot een der bekende neurotrope vira, is nog niet opgelost, daar nog geen kruisinfectie- en immunisatieproeven genomen zijn. De niet, of althans zeer weinig pathogene eigenschappen voor het konijn sluiten een identiteit met het herpes-, lyssa-, Aujeszky- en Bornavirus vrijwel uit. Celinefusies werden niet gevonden (Negri'sche lichaampjes). Daar wel gedacht wordt aan een mogelijke verwantschap tussehen de encephalitis van den hond en poliomyelitis, zijn de proeven op apen genomen. De hierbij verkregen resultaten versterken het vermoeden wel, doch zijn geenszins bewijzend.

De verschillen met het virus van Carré blijken o.a. op de volgende punten:

Virus van Carré	Encephalitisvirus
weinig neurotroop	sterk neurotroop
zeer contagieus	weinig contagieus
exp. infectie langs allerlei wegen mogelijk	exp. infectie alleen mogelijk langs intracerebrale weg; na verzwakking van het centrale zenuwstelsel ook langs intranasale
virus aanwezig in alle organen	virus alleen in het centrale zenuwstelsel
incubatielijd \pm 4 dagen	incubatielijd \pm 10 dagen

Geen wederkerige immuniteit.

HOOFDSTUK VI.

EXPERIMENTEELE HONDENZIEKTE-ENCEPHALITIS.

Dat bij honden, welke nerveuze verschijnselen krijgen, in het beloop van hondenziekte het virus van Carré in de hersenen kan voorkomen, is beschreven in Hoofdstuk III. Ten aanzien van de aetiologie van hondenziekte-encephalitis is deze bevinding een krachtig argument ten gunste van de hondenziektevirusstheorie. Het aantonen van het andere virus, het encephalitisvirus dus, bij het meerendeel van de onderzochte honden was echter weer een aanwijzing voor het aannemen van de activeeringstheorie. Nu evenwel gebleken is dat het encephalitisvirus geheel zelfstandig in staat is een encephalitis te veroorzaken zonder dat het door het virus van Carré geactiveerd behoeft te worden, moeten beide encephalitides wel als onafhankelijk van elkaar kunnende optreden, beschouwd worden.

Uit vergelijkend-pathologisch oogpunt interesseert ons nu de vraag: Wat is de oorzaak en hoe is de pathogenese van de post-infectieuze encephalitis bij den hond?

Wanneer deze vraag opgelost kan worden door proefnemingen op deze diersoort, dan zijn hieruit wellicht bepaalde conclusies te trekken t.o.v. het ontstaan van dergelijke encephalitides, welke bij den mensch voorkomen.

Een aantal proeven werd verricht om een bewijs, hetzij voor de activeeringstheorie hetzij voor de hondenziektevirusstheorie te leveren.

Voor een juiste beoordeeling van het histologische beeld moest

eerst onderzocht worden of er inderdaad reeds bij den catarrhalen vorm van hondenziekte de door Cerletti (14) beschreven veranderingen in het centrale zenuwstelsel aanwezig waren.

De volgende, subcutaan of intracerebraal met het virus van Carré geïnfecteerde honden zijn daarop onderzocht.

TABEL V.

Hond No.	Afgemaakt of gestorven p. i.	Histopathologie:
42	11 dagen	Gliaproliferatie in de witte substantie
49	28 „	Hyperaemie; gliaproliferatie en eenige neuronophagie
68	30 „	Geen afwijkingen
69	18 „	Hyperaemie en minimale gliaproliferatie
70	17 „	Geen afwijkingen
109	14 „	Eenige gliaproliferatie

Er kunnen dus afwijkingen in de hersenen voorkomen, tijdens den catarrhalen vorm van hondenziekte, doch deze zijn zeer gering.

Activeeringstheorie.

Acht honden werden subcutaan of intranasaal geïnfecteerd met het virus van Carré. Zoodra de eerste temperatuurtop verseheen, werd bij alle dieren om den anderen dag een virulente hersensuspensie (encephalitisvirus) in den neus ingedruppeld. Geen enkele hond heeft nerveuze verschijnselen vertoond, doch alleen de catarrhale vorm van hondenziekte (zie tabel VI).

Celinclusies, overeenkomende met die, welke door Sinigaglia zijn beschreven, werden gevonden bij de Nos. 117 en 119. Zij bezitten geen duidelijke membraan, de inhoud is min of meer

TABEL VI.

Histopathologie.

Hond No.	Afgemaakt of gestorven p. i.	Histopathologie:
88	13 dagen	Hyperaemie en gliaproliferatie
89	22 „	Geen afwijkingen
102	20 „	Geen afwijkingen
106	8 „	Eenige gliaproliferatie in de hersenbasis
117	11 „	Hyperaemie; gliaproliferatie; neuronophagie
118	14 „	Geen afwijkingen
119	15 „	Geen afwijkingen
125	7 „	Geringe gliaproliferatie

gekorreld, en zij bevinden zich in de gangliëncellen, gliacellen en endotheelcellen van de vaatwanden, terwijl sommige ook buiten de cellen liggen.

De afwijkingen komen overeen met die, welke bij den catarrhalen vorm van hondenziekte gevonden zijn. Dus noch op klinische noch op histologische gronden vindt de activeeringstheorie eenigen steun.

Hondenziektevirustheorie.

1°. Intracerebrale infectie met het uit de milt of de lever afkomstige virus van Carré.

Hond 87. Na een incubatietijd van 4 dagen ontwikkelt zich het gewone beeld van catarrhale hondenziekte. 10 dagen p. i. wordt het dier afgemaakt zonder bepaalde hersenverschijnselen vertoond te hebben.

Histopathologie: hyperaemie, sterke gliaproliferatie.

Hond 116. 6 dagen p. i. zijn hevige catarrhale symptomen aanwezig, n.l. purulente rhinitis en conjunctivitis, braken, diarrhee, gepaard gaande met hooge temperatuur (tot 41°). Op den 7den dag treedt paralyse van de achterbeenen op. 's Avonds wordt het dier moribund afgemaakt.

Histopathologie: hyperaemie. Geringe meningitis. Eenige kleine perivasculaire infiltraten. Zeer sterke gliaproliferatie.

2°. Intracerebrale infectie met het uit de hersenen afkomstige virus van Carré.

Hond 51. Eerst ontstaat catarrhale hondenziekte en 13 dagen p. i. treedt een epileptiforme aanval op. Nog eenige malen herhalen deze aanvallen zich en het dier sterft 18 dagen p. i.

Histopathologie: hyperaemie. Sterke gliaproliferatie en manchons in de witte substantie. De endotheelcellen van sommige bloedvaten zijn gezwollen. Lichte meningitis. Eenige neuronophagie in de groote hersenschors.

Hond 86. 6 dagen p. i. treden catarrhale symptomen en ataxie op, welke verschijnselen geleidelijk verergeren. Het dier sterft 16 dagen p. i.

Histopathologie: hyperaemie. Meningitis. Gliahaarden en eenige manchons in de witte substantie.

Hond 104. Catarrhale symptomen treden na 6, ataxie na 7 dagen op. Het dier sterft 12 dagen p. i.

Histopathologie: hyperaemie en bloedingen. Gliaproliferatie.

Evenals het encephalitisvirus is het virus van Carré in staat een encephalitis te veroorzaken na intracerebrale infectie. Steeds gaat echter een hevige catarrhale vorm van hondenziekte aan de nerveuze verschijnselen vooraf.

Het virus is zoowel in de hersenen als in de lever en in de milt aanwezig.

Hoe ontstaat echter de hondenziekte-encephalitis na de natuurlijke infectie?

Wellicht oefent ook hierbij guanidine een zekeren invloed uit op het centrale zenuwstelsel, waardoor dit meer ontvankelijk voor het virus wordt.

3°. Subcutane of intracerebrale infectie met het virus van Carré gepaard met dagelijksche guanidine-injecties van 100 mg.

Aldus werden 5 honden geïnfecteerd en met guanidine behandeld.

Hond 161. Afgemaakt 13 dagen p. i. zonder nerveuze verschijnselen vertoond te hebben.

Histopathologie: hyperaemie. Gliahaarden en manchons voornamelijk in de witte substantie van groote en kleine hersenen. Subependymaire infiltraten. Alleen in de hersenbasis eenige neuronophagie. Microgliahaardjes in de groote hersenschors.

Hond 184. 12 dagen p. i. is het dier somnolent; loopt met opgebogen rug; den volgenden dag is ataxie (verhoogde Stellreflexen) en nog een dag later paralyse aanwezig. Dood 15 dagen p. i.

Histopathologie: hyperaemie. Meningitis. Microgliahaarden in de groote hersenschors. In de hersenbasis de sterkste gliaproliferatie. In de bloedvaten veel ontstekingscellen. Diffuus verspreid kleine perivasculaire infiltraten. In ammonshoorn en hersenbasis cellig-proliferatieve haarden. Sterke subependymaire infiltraten. Neuronophagie in de hersenbasis.

Hond 191. Geen nerveuze symptomen.

Hond 192. 8 dagen p. i. treden verschijnselen van vreesziekte op. Daags daarna wordt het dier afgemaakt.

Histopathologie: hyperaemie. Eenige perivasculaire infiltratie in de schors. Gliahaarden en manchons in de witte substantie. Subependymaire infiltratie. Neuronophagie in de pons.

Hond 193. Vreesziekte 12 dagen p. i. Volgende dag parese, gevolgd door spastische paralyse. Dood 14 dagen p. i.

Histopathologie: hyperaemie. Sterke gliawoekeringen en manchons in de hersenbasis en witte substantie van groote en kleine hersenen. Meningitis van waaruit perivasculaire infiltraten in de kleine hersenschors dringen. Vrijwel geen neuronophagie.

Het virus van Carré werd aangetoond in de hersenen van de honden Nos. 161, 184, 192 en 193.

Uit deze proeven blijkt dat het virus van Carré na de natuurlijke infectie, in samenwerking met guanidine, encephalitis kan veroorzaken. Zoowel klinisch als histologisch gelijkt deze encephalitis sterk op de spontaan voorkomende hondenziekte-encephalitis. De nerveuze verschijnselen traden 8—12 dagen p. i. op.

De guanidine-injecties schijnen dus ook hier het centrale zenuwstelsel te praedisponeren, in dit geval voor de inwerking van het virus van Carré.

Evenals bij de humane post-infectieuze encephalitides, blijkt de incubatietijd van de hondenziekte-encephalitis dus wel vrij constant te zijn, in tegenstelling met de literatuurgegevens. De encephalitides die optraden na een zeer lange incubatietijd (t. o. v. hondenziekte), zooals herhaalde malen beschreven is, moeten dus zeer waarschijnlijk berust hebben op infectie met het encephalitisvirus en hebben geen enkel verband met hondenziekte gehad.

HOOFDSTUK VII.

EXPERIMENTEELE ENCEPHALITIS POSTVACCINALIS.

Nu het gelukte om met behulp van guanidine een door het virus van Carré veroorzaakte post-infectieuze encephalitis bij honden op te wekken, werd hetzelfde getracht met het vaccinevirus.

Om niet het gevaar van een infectie met het virus van Carré te loopen, werden alle proefhonden van tevoren geïmmuniseerd tegen hondenziekte. Tegen het encephalitisvirus immuniseeren gaat nog niet, maar de hersenen van sommige gestorven of afgemaakte honden zijn op de aanwezigheid daarvan onderzocht en steeds met negatief resultaat.

De vaccinatie geschiedde door de koepokstof in de geschoren en gescarificeerde huid op de schoft te wrijven. De na ongeveer 5—7 dagen optredende reactie is niet bijzonder sterk, doch gewoonlijk zijn de pokpuisten duidelijk zichtbaar. Soms worden zij door de dieren zelf weggeschuurd tegen de wanden van het hok.

Tegelijk met de vaccinatie of soms reeds eenige dagen daarvoor, werd met de guanidine-injecties begonnen.

Hond 171. Matige reactie op de vaccinatie. 12 dagen na de vaccinatie treden excitatieverschijnselen op, twee dagen daarna een epileptiforme aanval. Zeer schrikachtig. Bij geringe prikkel is een epileptiforme aanval op te wekken. Het dier loopt stram en met opgebogen rug en is atactisch (wankelen, pooten veel te hoog opgeheven). Nadat deze verschijnselen 18 dagen hebben geduurd treedt de dood in.
Sectie: geringe albumineuze leverdegeneratie en milt-

zwellung. Meningeale hyperaemie. Bloedpunten vooral in de hersenbasis.

Histopathologie: hyperaemie. Meningitis. Infiltratie van vaatwanden in de schors. Gliamanchons in de witte substantie. Weinig neuronophagie.

Hond 172. Duidelijke reactie. Plotseling dood 11 dagen na de vaccinatie.

Sectie: Leverdegeneratie. Geringe miltzwellung. Meningeale hyperaemie. Eenige bloedpunten in de hersenen.

Histopathologie: hyperaemie. Sterke gliawoekeringen en manchons in de witte substantie, vooral in de hersenbasis. Meningitis van waaruit perivasculaire infiltraten in de kleine hersenen dringen. In de hersenbasis eenige neuronophagie.

Hond 186. Matige reactie. Parese van de achterbeenen na 10 dagen. Volgende dag paralyse en wordt dan afgemaakt.

Sectie: leverdegeneratie, miltzwellung, meningeale hyperaemie.

Histopathologie: hyperaemie. Geringe meningitis. In de schors en hersenbasis perivasculaire infiltraten. Flinke gliahaarden en manchons in de witte substantie. Subependymaire infiltratie. Zeer weinig neuronophagie.

Hond 187. Matige reactie. Na 11 dagen ataxie, opgebogen rug. Sterft daags daarna.

Sectie: leverdegeneratie, geringe miltzwellung, meningeale hyperaemie, bloedpunten in de hersenen.

Histopathologie: hyperaemie. Meningitis. Gliahaarden en eenige manchons in de witte substantie. Microgliahaardjes in de schors. Diffuus verspreide, geïnfiltreerde vaatwanden. Geringe neuronophagie in de groote hersenschors.

Hond 188. Matige reactie. Ataxie 11 dagen na de vaccinatie. Volgende dag dood.

Sectie: leverdegeneratie, geringe miltzwellung, meningeale hyperaemie.

Histopathologie: Gliahaarden en eenige manchons in de witte substantie. Hyperaemie. Subependymaire infiltraten. Eenige neuronophagie in de hersenbasis en sommige gedeelten van de groote hersenen.

Hond 189. Ataxie na 11 dagen, dood 3 dagen later.

Sectie: leverdegeneratie, miltzwellling, catarrhale enteritis, meningeale hyperaemie. Bloedpunten in de hersenen.

Histopathologie: hyperaemie. Meningitis, met daarvan in het hersenweefsel dringende perivasculaire infiltraten. Sterke gliaproliferatie. Microgliahaardjes in de groote hersenschors. Subependymaire infiltratie. Geringe neuronophagie in de hersenbasis.

Hond 190. Somnolentie na 13 dagen; dood 3 dagen later.

Sectie: leverdegeneratie, miltzwellling, meningeale hyperaemie.

Histopathologie: hyperaemie, gliahaarden, geringe neuronophagie in de hersenbasis.

Hond 197. Na 8 dagen parese. 8 dagen later genezen.

Hond 198. Na 7 dagen parese. Geen pupilreflex. Dood 2 dagen later.

Sectie: leverdegeneratie, miltzwellling, sterke meningeale hyperaemie.

Histopathologie: hyperaemie, meningitis, gliahaarden en manchons in de witte substantie; neuronophagie in de hersenbasis.

Hond 199. Na 7 dagen Somnolentie; parese; wijde pupillen; geen pupilreflex; volgende dag gestorven.

Sectie: leverdegeneratie, meningeale hyperaemie.

Histopathologie: hyperaemie, geringe meningitis, gliahaarden in de witte substantie. Eenige neuronophagie in de hersenbasis.

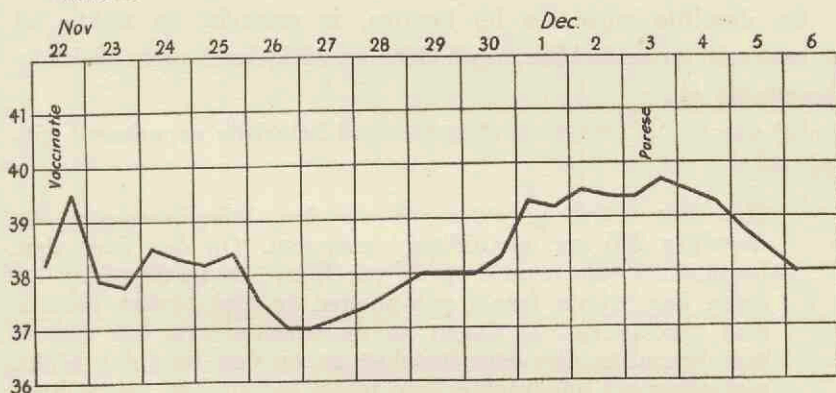
Hond 160. Na 15 dagen spastische en ataetische gang. 4 dagen later genezen.

De 11 gevaccineerde en met guanidine behandelde honden kregen bijna allen nerveuze symptomen. Alleen No. 172 stierf plotseling op den 1en dag na de vaccinatie, zonder verschijnselen van encephalitis vertoond te hebben. De incubatietijd varieerde van 7 tot 15 dagen, doch bedroeg gemiddeld 11 dagen.

Aan de nerveuze verschijnselen ging steeds een 1—2 dagen durende lusteloosheid met verlies van eetlust vooraf, terwijl de temperatuur steeg (zie curve).

De nerveuze verschijnselen bestaan in hoofdzaak uit ataxie en parese, gepaard met meningeale symptomen (opgebogen rug, soms eenige opisthotonus. De dieren zijn zeer pijnlijk bij aanraken. Epileptiforme aanvallen kwamen slechts bij 1 hond voor (No. 171). Somnolentie kan in verschillende graden optreden. Alle nerveuze symptomen ontstaan gewoonlijk op 1 dag, in tegenstelling met die welke bij idiopathische- en hondenziekte-encephalitis optreden.

Hond 189



De dood volgt meestal 1—3 dagen na het begin der nerveuze verschijnselen.

Bij hond No. 171 duurde de ziekte 18 dagen alvorens de dood intrad. 2 honden zijn genezen (Nos. 160 en 197).

De pathologisch-anatomische bevindingen bestaan uit een albumineuze leverdegeneratie, leverstuwings en een meer of minder sterk gezwollen milt. De meningen zijn hyperaemisch soms haemorrhagisch. In de hersenen zijn op doorsnede bloedpunten te zien.

Bij het histologisch onderzoek valt direct de zeer sterke glia-reactie op. De gliahaarden in de witte substantie zijn vrij groot

en talrijk. Perivasculaire glia-ophoopingën in den vorm van manchons komen voor. Verder zijn hyperaemie en gewoonlijk een geringe meningitis aanwezig. Perivasculaire infiltraten kunnen voorkomen, doch zijn weinig opvallend. Neuronophagie is meestal aanwezig, doch in geringe mate en practisch alleen in de hersenbasis.

Demyelinisatie is echter niet duidelijk aanwezig.

Deze bij den hond opgewekte post-vaccinale encephalitis stemt dus zoowel klinisch als pathologisch-anatomisch in vele punten overeen met de bij kinderen voorkomende encephalitis na koepok-inenting.

Op dezelfde wijze als bij honden, is getracht de ziekte bij 2 konijnen op te wekken, doch deze proef leverde geen positieve resultaten op.

Bij aap No. 8 (*Macacus rhesus*) werd hetzelfde experiment uitgevoerd.

Het dier werd gevaccineerd op den linkerbovenarm en dagelijks 200 mg. guanidine ingespoten. Op den 5den dag begon de locale reactie op de vaccinatie en op den 7den en 8sten dag waren fraaie pok-puisten te zien, welke daarna snel verdwenen. 14 dagen na de vaccinatie is het anders zeer levendige dier zeer lusteloos en op den 15en dag blijkt plotseling het linkerachterbeen totaal verlamd en het rechter paretisch te zijn. Den volgenden dag sterft het dier.

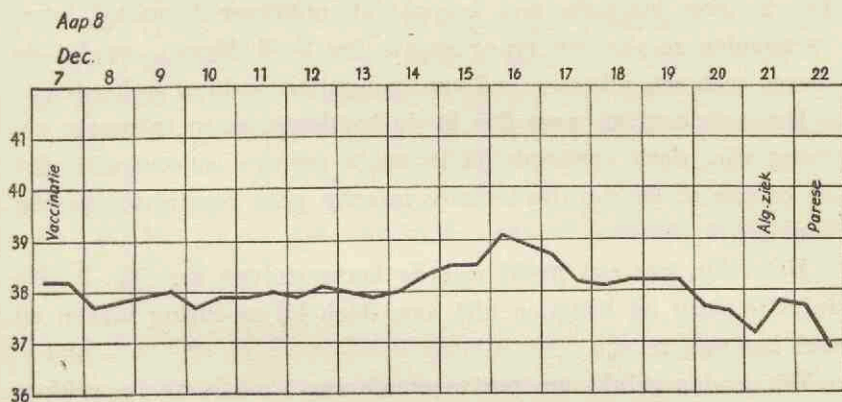
Sectie: leverdegeneratie. Miltzwellling. Meningeale hyperaemie. Bloedpunten in de hersenen.

Histopathologie: hyperaemie, gliahaarden en kleine manchons. In de groote hersenschors geïnfiltreerde vaatwanden. Sommige kleine perivasculaire infiltraten diffuus door alle deelen van de hersenen verspreid. Geringe neuronophagie in hippocampus en hersenbasis.

Hoewel deze op honden en een aap verrichte proeven een positieve uitkomst hadden, werd nog een experiment gedaan waarbij de bedoeling was om met behulp van een allergische toestand postvaccinale encephalitis op te wekken, zonder gebruikmaking van guanidine.

Daartoe werden 2 honden met runderserum ingespoten om hen allergisch te maken t. o. v. rundereiwit. Na de vaccinatie zijn de dieren uitsluitend met rundvleesch gevoed. Beide dieren bleven volkomen gezond.

Om na te gaan of een leverdegeneratie alleen, dus zonder guanidine-injecties, in staat is het centrale zenuwstelsel gevoelig te maken voor het vaccinevirus, is aan 2 honden vanaf het tijdstip van de vaccinatie, dagelijks een arsenicumpreparaat (liquor arsenicalis Fowleri) toegediend. Nerveuze symptomen traden niet op. Bij de sectie, 20 dagen na de vaccinatie, was echter een



sterke leverdegeneratie aanwezig. Microscopisch waren in de hersenen geen duidelijke afwijkingen aanwezig, behalve eenige reactie van de glia, die inderdaad eenigszins deed denken aan die, welke bij postvaccinale encephalitis wordt gevonden.

Hieruit blijkt wel dat een leverdegeneratie op zichzelf niet voldoende is om bij een geïnfecteerd dier een post-infectieuze encephalitis te veroorzaken. Wanneer dit zoo was, zouden er veel meer gevallen van post-infectieuze encephalitis moeten zijn, daar de leverdegeneratie tenslotte een symptoom van sepsis is, en bij elke infectieziekte, waar de smetstof gedurende een zekeren tijd in het bloed voorkomt, aangetroffen wordt.

Aantoonen van vaccinevirus in de hersenen.

De hersenen van 8 honden zijn onderzocht op de aanwezigheid van vaccinevirus, door cutane of intratesticulaire enting van konijnen. Slechts bij één hond (No. 189) kon het vaccinevirus direct worden aangetoond, na intratesticulaire enting van konijn No. 49. Vier dagen p. i. was de testikel sterk gezwollen en hierin kon door cutane, corneale en intratesticulaire enting van 3 andere konijnen, het virus eveneens aangetoond worden. De overige 7 konijnen vertoonden geen reactie op de infectie. Bij na-enting van 5 dezer konijnen met koepokstof, ongeveer 1 maand later, vertoonden ze alle een vroeg-reactie (na 2—3 dagen), zoodat de dieren toch een zekere graad van immuniteit hadden verkregen.

Het vaccinevirus moet dus in de hondenhersenen aanwezig geweest zijn, doch vermoedelijk in zoo'n geringe concentratie, dat de cutane of de intratesticulaire infectie geen reactie tot gevolg had.

Hetzelfde was het geval met de hersenen van aap No. 8. De infectie sloeg bij konijnen niet aan, doch bij na-enting bleken zij wel immuun te zijn.

Het is dus gelukt om postvaccinale encephalitis op te wekken bij honden en een aap na cutane vaccinatie, gepaard met guanidine-injecties. Het vaccinevirus is in de hersenen aanwezig, doch in zoo'n geringe concentratie dat directe konijntingen in den regel geen reactie opleveren. Bij na-enting met de dermo-vaccine blijken zulke konijnen echter wel immuun te zijn.

Bij even zoovele controlehonden, die alleen gevaccineerd zijn, zonder dat er verdere kunstgrepen op toegepast werden, kwam slechts eenmaal encephalitis voor. Juist bij dezen hond werden bij de sectie eenige bevindingen aangetroffen die bij de andere controlehonden niet voorkwamen. Dit dier, No. 224, 4 maanden oud, werd op de gewone wijze cutaan gevaccineerd, met de bedoeling om eerst op den tienden dag met guanidine te worden

TABEL VII.

No.	Incub. tijd	Gestorven of afgemaakt	Konijn-enting	Resultaat	Naenting
H. 171	12 dagen	gest. na 30 d.	geen	—	—
H. 172	11 "	" " 11 d.	cutaan	negatief	—
H. 186	10 "	afgem. " 11 d.	"	"	vroegreactie
H. 187	11 "	gest. " 12 d.	"	"	"
H. 188	11 "	" " 12 d.	testic.	"	"
H. 189	11 "	" " 14 d.	"	positief	—
H. 190	13 "	" " 16 d.	geen	—	—
H. 197	8 "	genezen	—	—	—
H. 198	7 "	gest. na 9 d.	testic.	negatief	vroegreactie
H. 199	7 "	" " 8 d.	"	"	"
H. 160	15 "	genezen	—	—	—
A. 8	15 "	gest. na 16 d.	cut. en testic.	negatief	vroegreactie

ingespoten. En juist op dezen tienden dag, zonder dat het dier ooit met guanidine was behandeld, treden excitatieverschijnselen en epileptiforme aanvallen op, gepaard met meningeale prikkelingsverschijnselen (opisthotonus). Den volgenden dag is een duidelijke ataxie aanwezig. De beenen worden veel te hoog opgetild, de rug is opgebogen en de gang is wankelend. Op dezen dag wordt de hond afgemaakt.

Sectie: meningeale hyperaemie, met haemorrhagische gedeelten. Leverdegeneratie. Miltzwellig. Op de miltoppervlakte bevinden zich een drietal juist zichtbare grijswitte hardjes. In den pleks-gewijs met roode ontstoken gedeelten bedekten darm, worden 5 exemplaren van een lintworm (*Dipylidium Caninum*) aange-troffen.

Histopathologie: Hyperaemie. Meningitis. Perivasculaire milt-

traten diffuus verspreid. Vrij sterke gliaproliferatie en vorming van manchons.

Nu is het bekend, dat toxinen, welke afkomstig zijn van darm-parasieten, nerveuze verschijnselen kunnen veroorzaken. Men zou dus in dit geval een toxinewerking door de lintwormen zonder meer kunnen aannemen. Het zou echter wel buitengewoon toevallig zijn, wanneer die toxische werking zich precies op den 10den dag na de vaccinatie openbaarde, terwijl de taeniae misschien al weken lang in den darm huizen.

Onwillekeurig moet men wel gaan zoeken naar eenig verband tusschen de nerveuze symptomen in aansluiting aan de vaccinatie, en de lintwormtoxinen. Het is b.v. zeer wel mogelijk, dat deze toxinen, evenals guanidine een resistentie-verminderenden invloed op het centrale zenuwstelsel uitoefenen, waardoor het vaccinevirus gelegenheid krijgt er in te dringen en veranderingen te veroorzaken. Onderzoek van het bloed ¹⁾ op de aanwezigheid van guanidine, leverde een negatief resultaat op.

Hoewel vermoedelijk ectotoxinen door de lintwormen afgescheiden worden, werd toch een proef verricht, waarbij een gevaccineerde hond (No. 235) dagelijks subcutaan werd ingespoten met een waterig extract van de fijngewreven lintwormen. Om het extract niet al te zeer bacterieel verontreinigd te doen zijn en toch eventueel thermolabiele toxinen te doen bevatten, werd het een half uur in een waterbad van 56° geplaatst.

Een andere hond (No. 234) werd na de vaccinatie dagelijks subcutaan ingespoten met een op dezelfde wijze gemaakt extract van den darmwand. Beide dieren stierven plotseling, na sterke vermagering, 7 resp. 8 dagen na de vaccinatie. Nerveuze symptomen zijn niet waargenomen.

¹⁾ Dit onderzoek werd verricht in het Pathologische Laboratorium (Dir.: Prof. Dr. G. O. E. Lignac) der Rijks-Universiteit te Leiden, door Dr. W. L. C. Veer.

Intusschen is konijn No. 79 intratesticulaire geënt met de hersenen, doch hierdoor kon het vaccinevirus niet aangetoond worden.

Konijn No. 67 is op de gescaarificeerde cornea geënt met een milthaardje, doch eveneens zonder resultaat. De milthaardjes waren dus geen gevolg van een vaccinia generalisata.

Tenslotte is hond No. 236 intracerebraal geïnfecteerd met een hersenemulsie, daar ook met de mogelijkheid van een besmetting met het encephalitisvirus rekening gehouden moest worden. Ook deze infectieproef verliep negatief.

Hoewel de proeven met de honden No. 234 en 235 geen recht geven eenig oordeel uit te spreken omtrent den invloed die lintwormtoxinen eventueel op het ontstaan van postvaccinale encephalitis kunnen uitoefenen, is het toch van belang nadere aandacht aan dit vraagstuk te schenken.

Nerveuze symptomen hebben deze dieren niet vertoond, doch de sectie-bevindingen benaderden die, welke bij postvaccinale encephalitis worden aangetroffen, n.l. geringe leverdegeneratie; geringe miltzwelling en geringe hyperaemie van de meningen, terwijl ook het histologische beeld sterk in die richting wees.

Mogelijk waren in de extracten van de lintwormen en van den darmwand stoffen aanwezig, welke op een of andere wijze den vroegtijdigen dood hebben veroorzaakt.

Intracerebrale infectie met het vaccinevirus.

Zowel bij de idiopathische als bij de hondenziekte-encephalitis van den hond is nagegaan de reactie, welke het betreffende virus veroorzaakte, wanneer het direct in de hersenen gebracht werd.

Dienovereenkomstig werd ook een hond (No. 223) intracerebraal geïnfecteerd met het vaccinevirus. Het dier heeft hierop niet gereageerd. 14 dagen p.i. werd de hond afgemaakt.

De sectie was negatief, en in de hersenen kon het vaccinevirus

niet meer aantgetoond worden. De hersenen van een hond bezitten dus het vermogen om een kleine hoeveelheid vaccinevirus onwerkzaam te maken (neuro-infection autostérilisable). Deze bevinding komt overeen met hetgeen Herzberg (cit. Bijl) bij konijnen waarnam.

Encephalitis na revaccinatie.

Een tweetal honden werden ruim een maand na de eerste vaccinatie gerevaccineerd. Het gelukte niet, bij deze dieren, met behulp van guanidine, een encephalitis op te wekken.

HOOFDSTUK VIII.

THERAPIE.

Aanvankelijk was de behandeling bij den hond voorzoover daartoe overgegaan werd, een zuiver symptomatische, hoofdzakelijk bestaande in de toediening van sedativa, analeptica, derivantia, al naar het voorkomen van excitatie- of depressieverschijnselen. In een aantal gevallen kunnen deze pharmaca inderdaad goede diensten bewijzen, b.v. bij het onderdrukken van epileptiforme aanvallen en bij vreesziekte. Wanneer echter een duidelijke encephalomyelitis aanwezig is, is de therapeutische waarde van die stoffen vrijwel nihil.

In den laatsten tijd zouden gunstige werkingen waargenomen zijn, o.a. van urotropine, pyrifera (53).

Het feit dat bij p. v. e. zelden of nooit vaccinevirus in de hersenen gevonden wordt, wijst er op dat van een tegen het virus gerichte therapie geen heil is te verwachten. Het aangrijpingspunt moet dus ergens anders gezocht worden. Twee feiten zijn dienaangaande van beteekenis:

- 1°. dat bij het ontstaan van de experimenteele encephalitis bij den hond een intermediair stofwisselingsproduct een rol speelt,
- 2°. dat bij pernicieuze anaemie van den mensch, eveneens afwijkingen in de hersenen ontstaan die in sommige opzichten aan p. v. e. doen denken (demyelinisatieprocessen).

Uit therapeutisch oogpunt is het dus de vraag of er een middel bekend is waardoor de histologische afwijkingen beïnvloed kunnen worden.

Het is bekend dat de afwijkingen die in het beloop van pernecieuze anaemie in het e. z. kunnen optreden, gunstig beïnvloed worden door het specifieke antianaemisch werkende leverpreparaat: pernaemon.

Pernaemon is in twee verschillende vormen in den handel, n.l.:

- 1°. pernaemon pro-injectione,
- 2°. pernaemon forte.

Behalve met deze twee vormen, zijn proeven genomen met pernaemon forte charge R. 549 $\frac{1}{2}$, dat naast de antiperneciosa-factor nog de volgende bestanddeelen bevat:

Fractie C van Jacobson & Subarrow (purine)	2 mg.
l-tyrosine	1 mg.
Nicotinezuur	4 mg.
Aneurine (Vit. B ₁)	1 mg.
Lactoflavine	20 λ

„Organon” was zoo vriendelijk een groote hoeveelheid pernaemon ter beschikking te stellen. In den loop der jaren zijn de navolgende proeven verricht:

TABEL VIII.

a. Idiopathische Encephalitis.

No.	Behandeld met:	Resultaat:
4	Pernaemon pro inject.	—
7	id.	—
32	id.	—
45	id.	—
46	id.	+
55	id.	+
56	id.	+
57	id.	—
82	Pernaemon forte	+
98	id.	—
114	id.	+
131	id.	+
151	Pernaemon R. 549½	+
152	id.	—
154	id.	—
162	id.	+
174	id.	+
182	id.	+
183	id.	—
206	id.	—
247	id.	+
252	id.	—
257	id.	—
258	id.	+
261	id.	+

b. Hondenziekte-encephalitis.

No.	Behandeld met:	Resultaat:
3	Pernaemon pro inject.	—
24	id.	—
48	id.	±
53	id.	—
58	id.	—
62	id.	±
71	id.	—
73	id.	—
75	id.	—
255	Pernaemon R. 549½	—
256	id.	—

+ volledige genezing.

— geen genezing.

± onvolledige genezing; overblijving van restverschijnselen.

Van de 25 met pernaemon behandelde, aan idiopathische encephalitis lijdende honden zijn er 13, dus 52 %, volledig hersteld.

Van de 11 behandelde honden, waarbij de encephalitis in het beloop van hondenziekte optrad, genazen er slechts 2, dus 18 %, waarbij nog restverschijnselen achterbleven, welke niet met pernaemon waren te beïnvloeden.

Pernaemon forte heeft ongetwijfeld een gunstiger werking op de encephalitis, dan pernaemon pro injectione.

De meeste kans op succes bestaat wanneer de behandeling zoo vroegtijdig mogelijk wordt begonnen en wanneer de symptomen niet te heftig inzetten.

Epileptiforme aanvallen, ataxieën en paralyzen zijn prognostisch het gunstigst te beoordeelen, doch bij patiënten met chronische

epilepsie, hetwelk veelal als een restverschijnsel van hondenziekte-encephalitis is op te vatten, is niet veel succes te verwachten.

Hevige, plotseling inzettende convulsies bleken niet te reageren op de behandeling met pernaemon pro injectione en pernaemon forte. Bij hond No. 183, een der dieren welke het eerst met pernaemon R. 549 werd behandeld, hielden echter de convulsies na twee injecties op en na twee weken was het dier, behoudens een geringe ataxie, hersteld. Doch eenige dagen later volgde een instorting, waarbij de pernaemoninjecties vruchteloos bleken te zijn. Dit was echter een reden om na te gaan of een der aan de leverfractie toegevoegde stoffen, waaruit pernaemon R. 549 bestaat, deze aanvankelijk opvallend gunstige wending kon hebben veroorzaakt.

Afzonderlijk zijn op hun genezende werking bij encephalitis onderzocht, Vitamine B₁, purine, nicotinezuur en tyrosine (44, 112).

Hierbij bleek Vitamine B₁ niet de minste invloed op het verloop van de ziekte te hebben. Met purine zijn de honden Nos. 231 en 232 behandeld. Bij No. 231 verdween de opisthotonus, doch de parese was er niet mee te beïnvloeden. De uiteindelijke genezing werd verkregen met pernaemoninjecties. Bij No. 232 hielden de convulsies op, na 2 injecties met purine. Desondanks trad paralyse op, welke noch door purine, noch door pernaemon was te beïnvloeden.

Twee honden zijn behandeld met nicotinezuur per os (stijgende doses van 20 tot 200 mg. per dag), zonder resultaat. Ook tyrosine bleek geen therapeutisch effect te bezitten.

De uitkomsten met pernaemon forte, zonder deze toevoegingen, geven wel het recht tot de conclusie, dat het leverpraeparaat zelf, het belangrijkste therapeuticum is.

Toepassing en doseering van pernaemon forte.

Al naar den ernst van de symptomen en de grootte van den hond, worden dagelijks of om den anderen dag 1—2 cc. intra-

musculair of subcutaan ingespoten. Bij verbetering van den algemeen toestand kunnen de injecties met steeds grooter tusschenpoozen gegeven worden.

De werking van Pernaemon.

Kossel (cit. Fuchs) (32) ontdekte dat perssap van een gezonde lever, guanidine kan splitsen, waarbij o.m. het niet-giftige arginine wordt gevormd, onder inwerking van het ferment arginase. Volgens een persoonlijke mededeeling van de N.V. „Organon”, bevat pernaemon dit ferment echter niet. Vermoedelijk werkt pernaemon hier dus als substitutietherapie. Het neemt dus de functie van de gedegeneerde lever over en ontgift in haar plaats de producten die het centrale zenuwstelsel praedisponeren voor de invasie van het virus. Dit is dan ook vermoedelijk de reden, dat de injecties slechts dan resultaat hebben, wanneer de virusconcentratie in de hersenen nog geen hoogen graad bereikt heeft. Wanneer in zulke gevallen de praedisponerende factoren opgeheven worden, zal het in hoofdzaak van het virulicide vermogen van het weefsel en zijn vochten afhangen of de infectie overwonnen kan worden. Een chemotherapeutische werking kan immers van het praeparaat niet verwacht worden.

Experimenteele therapie met pernaemon.

Vier honden, waarbij experimenteele postvaccinale encephalitis was opgewekt, werden met pernaemon behandeld, vanaf het tijdstip waarop de eerste nerveuze symptomen optraden. Twee dieren Nos. 160 en 197 (zie tabel V), genazen binnen een week, de beide andere reageerden niet op de behandeling.

Het feit, dat alle gevaccineerde en met guanidine behandelde honden een doodelijk verlopende encephalitis kregen, terwijl 2 van de 4 met pernaemon behandelde dieren genazen, bewijst dat

pernaemon de experimenteele postvaccinale encephalitis bij den hond gunstig kan beïnvloeden. Een reden dus om de werking van dat onschadelijke praeparaat ook na te gaan bij kinderen, die lijden aan postvaccinale encephalitis.

Hieruit volgt dat, al mag men nooit van een geneesmiddel spreken, pernaemon toch een gunstige invloed heeft bij sommige post-infectieuze aandoeningen van het e. z. s.

HOOFDSTUK IX.

BESCHOUWINGEN.

Pathogenese.

Het encephalitisvirus geeft bij honden alleen na intracerebrale injectie encephalitis. De vraag deed zich nu voor of het mogelijk is door het op andere wijze ingebrachte virus, op de een of andere wijze een encephalitis te doen ontstaan.

Eenige jaren geleden heeft Silberstein medegedeeld dat het hem gelukt was bij honden met een Eck'sche fistel een overentbare encephalitis op te wekken, welke veroorzaakt wordt door een virus, dat door het intermediaire stofwisselingsproduct guanidine, geactiveerd zou worden. Ook Levaditi heeft door guanidine-injecties activeering van een encephalitis-virus kunnen verkrijgen.

Aan deze proeven schijnt nooit de noodige aandacht te zijn geschonken en ik heb daarom getracht met het door mij geïsoleerde virus een encephalitis op te wekken door een hond niet-intracerebraal te infecteeren.

Het bleek hierbij dat honden intranasaal geïnfecteerd, encephalitis kregen indien een op zich zelf niet dodelijke dosis guanidine werd toegediend. In de hersenen werd dan weer het virus aangetoond. Hiermede was dus bewezen, dat een encephalitogeen virus dat na niet-intracerebrale injectie geen aanleiding geeft tot het optreden van encephalitis, dit wel doet wanneer guanidine wordt ingespoten.

Hoe werkt de guanidine?

De met guanidine behandelde honden vertoonen een sterke leverdegeneratie. Is een leverdegeneratie de eigenlijke oorzaak waardoor het virus in staat is encephalitis te veroorzaken?

Ten einde dit na te gaan is een leverdegeneratie op andere wijze tot stand gebracht, n.l. door toediening van liquor Fowleri. Ondanks het feit dat de daarmee vergiftigde honden een duidelijke leverdegeneratie vertoonden, kregen ze na infectie geen encephalitis. Niet de leverdegeneratie is dus de oorzaak van het tot stand komen der encephalitis, maar de guanidine als zoodanig. Proeven om na te gaan welke stoffen nog meer daartoe in staat zijn en hoe het mechanisme is, zijn in gang, maar kunnen thans buiten beschouwing blijven.

Het feit blijft evenwel belangrijk, dat een injectie met een virus, dat onder gewone omstandigheden niet tot het ontstaan van encephalitis aanleiding geeft, dit wel doet indien een vergiftiging met een product der intermediaire stofwisseling plaats vindt. Een idiopathische encephalitis kan dus onder invloed van een dergelijk product ontstaan.

Kan een infectie met een ander virus dan het encephalitisvirus ook tot encephalitis aanleiding geven, indien guanidine wordt ingespoten?

Inderdaad bleken ook het virus van Carré en het vaccinevirus met behulp van guanidine een encephalitis te veroorzaken.

Echter niet bij alle diersoorten leidt guanidine en virus-infectie tot het optreden van encephalitis. Bij een hond leidt de combinatie van guanidine en encephalitisvirus resp. virus van Carré, resp. vaccinevirus tot encephalitis. Maakt de virusziekte dat de hersenen door de guanidine geprikkeld worden, of maakt de guanidine dat de hersenen door het virus in ontsteking geraken?

2 Honden werden met vaccinevirus cutaan geënt. Indien de vaccine de hersenen vatbaar maakten voor guanidine-vergiftiging, zou encephalitis ontstaan indien de dieren den 1sten dag met guanidine vergiftigd werden. Dit bleek niet het geval te zijn.

De honden kregen geen encephalitis. Dit wijst er dus op dat bij een virusziekte bepaalde omstandigheden kunnen leiden tot het ontstaan van encephalitis veroorzaakt door het oorspronkelijke virus. Dat de guanidine bij het ontstaan der encephalitis geheel geen rol zou spelen, mag hieruit niet geconcludeerd worden (zie therapie).

Indien dit het geval is, mag men aannemen, dat althans in een aantal der gevallen het virus in de hersenen is aan te toonen. Zooals bekend is wordt bij de post-vaccinale encephalitis van den mensch slechts uiterst zelden vaccinevirus in de hersenen gevonden. De voorstanders der vaccinevirustheorie schrijven dit toe aan de autosterilisatie van Levaditi. Kon men de hersenen der patiënten in het begin der ziekte onderzoeken, dan zou, zoo redeneerde hij, het virus wel zijn aan te toonen.

Bij de proefhonden was echter in een groot aantal der gevallen het virus der oorspronkelijke ziekte in de hersenen aan te toonen.

Ook pleit dit er dus voor, dat het oorspronkelijke virus de verwekker der encephalitis was.

De voorstanders der activeeringstheorie zullen evenwel de mogelijkheid opperen dat ook nog een ander virus in de hersenen aanwezig kan zijn. Het feit dat alle met guanidine behandelde honden, die met vaccine geïnfecteerd waren, encephalitis kregen, terwijl de alleen met guanidine behandelde dieren geen encephalitis kregen en dat van de met vaccine geïnfecteerde en niet met guanidine behandelde honden slechts 1 (onder zeer bijzondere omstandigheden) encephalitis kreeg, pleit reeds sterk tegen de geopperde mogelijkheid.

Ten einde zeker te zijn, zijn van honden lijdende aan encephalitis na virus Carré- of vaccine-infectie de hersenen op de aanwezigheid van een ander encephalitogeen virus onderzocht. Nooit is dit gevonden.

Alle waarnemingen pleiten er dus voor dat post-infectieuze encephalitis ontstaat doordat het virus onder bepaalde omstandig-

heden, b.v. vergiftiging met een intermediair stofwisselingsproduct, de hersenen aantast.

Zooals in hoofdstuk VII betoogd is, is het niet waarschijnlijk dat de leverdegeneratie zelf de oorzaak is, dat het virus in de hersenen dringt, maar dat de hersenen gepraedisponneerd worden voor de inwerking van het virus, door een of meer uit het darmkanaal afkomstige toxische producten, die, tengevolge van de stoornissen van de leverfunctie, zonder ontgift te zijn, in de bloedbaan circuleeren. Aangetoond is, dat guanidine één van deze stoffen is en dat zij ook in staat is een leverdegeneratie te veroorzaken. Vermoedelijk bestaat er dus bij de pathogenese van de experimenteele gevallen een kringproces, n.l. zoowel het virus als de guanidine doen de lever degenereren, waardoor de lever in steeds geringere mate in staat is, de toxische producten te ontgiften, welke stoffen op hun beurt het hunne er toe bijdragen, om de degeneratie nog verder te doen voortschrijden. Dientengevolge zullen steeds grootere hoeveelheden toxine circuleeren, welke de hersenen gevoelig maken voor de inwerking van het virus.

Guanidine $\text{NH}_2 - \overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}} - \text{NH}_2$ komt voor in belangrijke biologische substanties, o.a. kreatine (methylguanidine-azijnzuur), arginine (α -amino- δ -guanidine-valeriaanzuur). Eenerzijds bestaat de mogelijkheid dat het onder invloed van micro-organismen gevormd wordt (Hoffa, cit. Fuchs) (32), anderzijds bewezen Minot en Dodd (82) dat het guanidine-gehalte van het bloed toeneemt, wanneer destructie en dehydratie van weefsels aanwezig is. Experimenteel toonden zij dit bij honden aan, door injecties van hypertoonische zoutoplossing. Onwillekeurig denkt men hierbij aan de proeven van Rassers (102), die immers post-vaccinale encephalitis kon opwekken, wanneer hij honden een overmaat keukenzout door het voedsel verstrekke en hen daarna vaccineerde. Dan zou niet, zooals Rassers meent, een ver-

schuiving in het Ca/Na-evenwicht de praedispositie voor encephalitis scheppen, doch de aldus veroorzaakte hyperguanidinaemie.

Dodd en Minot (21) en Dodd, Minot en Casparis (20) toonden aan, dat bij kinderen een latente hyperguanidinaemie kan optreden, hetgeen zij in verband brachten met de oorzaken van tetanie. Slechts onder bepaalde omstandigheden, n.l. langdurige hyperguanidinaemie, te laag calciumgehalte van het voedsel, treden klinische verschijnselen op, als braken, diarrhee en soms ook convulsies. Op grond hiervan moet het niet als uitgesloten worden geacht dat het centrale zenuwstelsel van kinderen, die tijdens een latente hyperguanidinaemie gevaccineerd worden, gevoelig is voor de inwerking van het vaccinevirus. Dit vermoeden wordt versterkt door mijn proeven op honden, waarbij immers gebleken is dat normale dieren geen nerveuze verschijnselen na de vaccinatie vertoonen, doch honden waarbij een latente hyperguanidinaemie veroorzaakt is, wel. Wanneer deze proeven bevestigd kunnen worden, zou dit de consequentie met zich brengen, het bloed van elk te vaccineeren kind op het gehalte aan guanidine te onderzoeken. Dit is echter in de praktijk slechts in bijzondere omstandigheden uitvoerbaar, zeker niet bij massa-ientingen, ten eerste wegens de onvermijdelijke venapunctie (10 cc. bloed is noodig) en ten tweede wegens de omslachtige en niet volledig betrouwbare (colorimetrische) methode ter bepaling van het guanidine-gehalte. Men zal dus op andere wijze moeten nagaan of al of niet een hyperguanidinaemie te verwachten is. Uit de waarnemingen van Minot en Dodd weet men dat deze toestand bij bepaalde ziekteprocessen aanwezig kan zijn, maar dan vaccineert men toch al niet.

Het zou echter voorloopig nog te ver voeren hieromtrent bij gezonde kinderen, speciaal wat betreft de voeding, gevolgtrekkingen te maken.

Bij honden speelt de vleeschvoeding een groote rol bij het ontstaan van experimenteele encephalitis na het aanleggen van

een Eck'sche fistel (Silberstein) (110). Het is dus niet ondenkbaar dat het veelvuldig voorkomen van encephalitis bij honden mede in verband staat met een sterke vleeschvoeding. De leeftijd waarop kinderen het gevoeligst zijn voor postvaccinale encephalitis, valt juist samen met het tijdstip waarop de voeding belangrijke veranderingen ondergaat, o.a. wat betreft het opnemen van soortvreemd eiwit.

Behalve aan een eventueele invloed van guanidine, moet echter ook wel degelijk aandacht worden geschonken aan een allergischen toestand. Soortvreemd eiwit kan n.l. ook als zoodanig worden geresorbeerd, hetgeen aanleiding tot allergische ziekten (urticaria) kan zijn. De proef welke in deze richting bij twee honden genomen is, had weliswaar geen resultaat, doch bij het opsporen van allerlei factoren welke het centrale zenuwstelsel kunnen praedisponeren voor encephalitis, dient hieraan nogmaals de noodige aandacht besteed te worden.

Sommige virusziekten worden wel in verband gebracht met bepaalde vitamine-deficienties (B, C). Vitaminegebrek zou activerend op virussoorten kunnen werken. Petzold (95) toonde aan dat althans Vitamine B₁ geenerlei invloed had op het ontstaan, voorkómen en behandelen van hondenziekte.

Hetzelfde kon ik waarnemen bij de behandeling van encephalitis bij honden met Vitamine B₁ (zie hoofdstuk VIII). Deze voorloopige proeven wettigen echter wel het vermoeden, dat zich bij de stofwisseling processen kunnen afspelen, die van grooten invloed op het ontstaan van de drie besproken encephalitides kunnen zijn.

Welke deze processen zijn, onder welke omstandigheden zij zich afspelen, en welke producten, behalve guanidine, in aanmerking komen als praedisponerende oorzaken van encephalitis, zal nader onderzocht worden, niet alleen bij honden, doch ook bij apen, daar de stofwisseling van de laatsten meer analogieën met die van den mensch zal vertoonen, dan die van de honden.

Histologisch onderzoek.

Het histologisch onderzoek heeft plaats gevonden bij encephalitis veroorzaakt door 3 verschillende virussoorten: encephalitis virus, virus Carré en vaccinevirus. Van de beide eerstgenoemde is verder een onderscheid gemaakt tusschen encephalitis na cerebrale infectie en na guanidine-behandeling bij niet-cerebrale infectie.

De resultaten waren:

- 1a. Encephalitisvirus na intracerebrale infectie:
Duidelijke ontstekingsverschijnselen (perivasculaire infiltraten) en sterke degeneratieve veranderingen. Matige gliareactie.
- 1b. Encephalitisvirus na intranasale infectie en guanidine-toevoer:
Als 1a.
- 2a. Virus Carré na intracerebrale infectie:
Weinig ontstekingsverschijnselen; hoofdzakelijk degeneratieve veranderingen.
- 2b. Virus Carré na intranasale infectie en guanidine-toevoer:
Als 2a.
3. Vaccinevirus na cutane infectie (vaccinatie) en guanidine-toevoer:
Eenige ontstekingsverschijnselen (infiltraten), zeer sterke gliareactie.

Hieruit blijkt dus dat eenzelfde virus, onafhankelijk van de wijze van infectie, hetzelfde histologische beeld van encephalitis doet ontstaan. De verschillende virussoorten doen evenwel verschillende beelden ontstaan. Deze beelden vertoonen een geleidelijke overgang van een beeld dat de encephalitis lethargica nalaat, tot dat wat aan p. v. e. het meest doet denken.

Naar het histologische beeld, behoort de idiopathische encephalitis tot de groep van de polio-encephalitides, waartoe ook o.a. behooren de encephalitis epidemica, poliomyelitis, Bornasche ziekte e. a. (zie hoofdstuk I). De belangrijkste afwijkingen zijn n.l. perivasculaire infiltraten (bestaande uit lymphocyten, plasma-cellen, monocyten) en sterk verval van gangliëncellen; de gliareactie is betrekkelijk gering; demyelinisatie ontbreekt.

De hondenziekte-encephalitis is niet door zulke duidelijke afwijkingen gekarakteriseerd. Perivasculaire infiltraten komen sporadisch voor en zijn bovendien heel klein; de gliareactie is gewoonlijk iets sterker; verval van gangliëncellen is duidelijker aanwezig, doch in den regel niet zoo verbreid als bij de idiopathische encephalitis; demyelinisatie kan voorkomen, doch is niet bijzonder sterk.

Bij deze ziekte zijn dus niet zulke duidelijke ontstekingsverschijnselen aanwezig, zoodat de naam „encephalopathie” misschien beter op zijn plaats is dan „encephalitis”. Op grond hiervan zou den hondenziekte-encephalitis eigenlijk noch tot de myelinoklastische noch tot de polio-encephalitides behooren; het is meer een vorm, die tussehen de beide groepen in staat, zooals ook *Marinesco* c. s. beschreven.

De experimenteele postvaccinale encephalitis bij den hond ver-toont wel het type van de myelinoklastische encephalitis voor-zoover het betreft de sterke gliareactie en de vorming van gliaman-chons om de bloedvaten in de witte substantie. Alleen het geheel of nagenoeg geheel ontbreken van demyelinisatie is nog een bevinding die afwijkt van de bij kinderen voorkomende post-vaccinale encephalitis.

Nu is het nog zeer de vraag of een hond op precies dezelfde wijze zal reageeren op de vaccinatie als een kind. In elk geval is met het vaccineeren een encephalitis opgewekt kunnen worden, die de spontane ziekte, wat het klinische beeld betreft, voor een deel benadert.

De conclusie kan dus getrokken worden dat bij een virusziekte bijkomstige omstandigheden, b.v. vergiftiging met guanidine, tot het ontstaan van encephalitis aanleiding geven, doch dat het oorspronkelijke virus de encephalitis veroorzaakt en dat het histologische beeld der encephalitis daarvan afhankelijk is.

Er is geen reden om aan te nemen dat dit anders zou zijn bij specifiek menselijke ziekten, zooals poliomyelitis en vaccine-encephalitis. Ook hier moet men aannemen dat een infectie met een virus onder bepaalde omstandigheden aanleiding geeft tot het ontstaan van een aandoening van het centrale zenuwstelsel.

De strijd tegen deze ziekten moet dus niet, althans niet in de eerste plaats, gericht zijn tegen het virus, maar tegen de omstandigheden waaronder het virus encephalomyelitis doet ontstaan.

SAMENVATTING.

Ten behoeve van een vergelijkend-pathologisch onderzoek naar de aetiologie van de acute niet-etterige encephalitides, in het bijzonder van de post-infectieuze encephalitis, werd de hond als voornaamste proefdier gekozen, omdat bij dit dier een dergelijke aandoening van het centrale zenuwstelsel, n.l. de z.g. nerveuze vorm van hondenziekte, spontaan voorkomt.

Bij een 93-tal honden werd de spontane ziekte klinisch en epidemiologisch bestudeerd, terwijl bij een gedeelte hiervan de hersenen histologisch onderzocht zijn. Hierbij is gebleken, dat encephalitis niet alleen in het beloop van hondenziekte, doch ook geheel onafhankelijk daarvan en zelfs bij tegen het virus van Carré immune dieren, kan optreden.

15 honden zijn onderzocht op de aanwezigheid van een virus in het bloed, organen, se- en excreta. Bij drie daarvan, welke aan encephalitis in het beloop van hondenziekte leden, kon zoowel in de lever en in de milt, als in de hersenen het virus van Carré worden aangetoond. Bij 7 honden werd in het geheel geen virus aangetroffen. Bij 5 honden, waarbij encephalitis onafhankelijk van hondenziekte optrad, kon alleen in het centrale zenuwstelsel een virus worden aangetoond. Dit virus bleek alleen encephalitis te kunnen veroorzaken na intracerebrale infectie. Op welke andere wijze de smetstof ook in het lichaam gebracht werd, nooit ontstond eenig ziekteverschijnsel. Ook honden, die geïmmuniseerd waren tegen de ziekte van Carré, waren gevoelig voor het virus. Het gelukte nooit een infectie te doen aanslaan met versche, pas uit het lichaam genomen hersenen, doch wel nadat het eenigen tijd in 50—80 % glycerine bij 0—4° C. was bewaard.

Aanvankelijk bleek de virulentie zeer gering te zijn, daar het moeilijk of zelfs in het geheel niet op gezonde honden was over te brengen.

Bij overentingen op honden gedurende meerdere passages, verloren vier virusstammen vroeg of laat hun virulentie geheel. Bij een vijfde stam is het echter gelukt, de passages tot nu toe voort te zetten, waarbij de virulentie blijkbaar stijgende is. De incubatietijd is korter en meer constant (10—14 dagen) geworden, terwijl de klinische verschijnselen duidelijker werden. De 13e passage is nu bereikt en er is hoogstwaarschijnlijk een virus fixe verkregen. Het virus is filtreerbaar.

Bij spontane gevallen werd steeds een albumineuze leverdegeneratie aangetroffen en mede op grond van eenige literatuurgegevens werd nagegaan, of deze leverafwijking in enig verband stond met de encephalitis.

Met behulp van guanidine-injecties in zoo lage doseering dat zij voor normale honden onschadelijk zijn, gelukte het ook na intranasale infectie de encephalitis op andere honden over te brengen. Zoowel de hierdoor veroorzaakte klinische verschijnselen, als de pathologisch-anatomische en histopathologische bevindingen stemmen zeer sterk overeen met die, welke bij de spontane gevallen worden aangetroffen.

Door gebruikmaking van dezelfde kunstgreep kon ook met het virus van Carré, na intranasale infectie een encephalitis worden opgewekt, waarna het virus in de hersenen aangetoond kon worden.

Reeds het feit dat encephalitis zonder enig verband met hondenziekte kan voorkomen, deed het vermoeden rijzen, dat er bij de honden twee aetiologisch verschillende encephalitides kunnen voorkomen. Door experimenten is dit vermoeden bevestigd.

Er komt een idiopathische encephalitis voor, die veroorzaakt wordt door een specifiek neurotroop virus, dat alleen

in het centrale zenuwstelsel is aan te toonen, en een post-infectieuze encephalitis, die in het beloop van hondenziekte optreedt en die veroorzaakt wordt door het virus van Carré.

Vervolgens is met succes, eveneens met behulp van guanidine, een post-vaccinale encephalitis bij honden opgewekt kunnen worden.

Zoowel klinisch als histo-pathologisch bestond bij deze experimenteele ziekte een overeenkomst met de spontaan na de vaccinatie bij kinderen voorkomende.

Eenige andere diersoorten zijn ook voor deze proeven gebruikt, doch alleen bij apen zijn min of meer positieve resultaten bereikt.

Bij een aap kon na intraperitoneale infectie met het encephalitisvirus van den hond, gepaard met guanidine-injecties, dit virus in de hersenen aangetoond, en teruggeëent worden op honden. Klinisch vertoonde de aap geen verschijnselen, doch histologisch bleek wel een geringe encephalitis te bestaan.

Evenzoo kon bij een gevaccineerde aap, zoowel klinisch als histologisch, post-vaccinale encephalitis worden opgewekt.

De rol die de lever speelt bij de totstandkoming van deze drie encephalitides, blijkt wel zeer belangrijk te zijn. Tengevolge van de degeneratie van dit orgaan kan het in het darmkanaal gevormde guanidine, niet ontgift worden. Het komt dus in de lichaamscirculatie en schijnt het centrale zenuwstelsel gevoelig voor de betreffende virussoorten te maken. Zeer wel mogelijk kunnen ook andere toxische producten uit het darmkanaal een dergelijke praedispositie bewerkstelligen, hetgeen een belangrijk punt voor verder onderzoek vormt.

Met de 3 virussoorten (encephalitisvirus, virus van Carré en vaccinevirus) konden bij den hond histologisch verschillende typen van encephalitis opgewekt worden. De idiopathische encephalitis behoort op grond hiervan tot de groep van de polio-encephalitides; de post-vaccinale encephalitis behoort tot de

myelinoklastische encephalitides, de hondenziekte-encephalitis staat tusschen beide groepen in.

Als therapeuticum bleek pernaemon forte goede diensten te bewijzen bij de spontane idiopathische encephalitis van den hond en bij de experimenteele post-vaccinale encephalitis.

Bij hondenziekte-encephalitis waren de resultaten minder gunstig.

SUMMARY.

For a comparative pathological experiment of the aetiology of acute non-purulent encephalitis, principally that of post-infectious encephalitis, the dog was chosen as chief laboratory animal, as dogs are affected spontaneously by a similar disease of the central nervous system, the nervous form of distemper.

Clinical and epidemiological tests of the spontaneous disease were carried out on ninety-three dogs, whereas histological examinations of the brains of a number of these were also made. The results prove that encephalitis not only occurs in the course of distemper, but may also occur quite spontaneously and even in cases in which animals are immune to the virus of Carré.

Fifteen dogs were examined with regard to the presence of a virus in the blood, organs, secreta and excreta. In three of these dogs, which had, during an attack of distemper, suffered from encephalitis, the liver and the spleen, as well as the brain revealed traces of the virus of Carré. The virus was absent in the case of seven of the dogs. Five dogs that suffered from encephalitis quite independent of distemper, showed signs of a virus only in the central nervous system. This virus could only cause encephalitis after intra-cerebral inoculation. No symptoms were evident when the virus had been introduced into the body in any other way.

Dogs, too, which had been immunized against distemper were susceptible to the virus. An infection never proved successful on brains freshly removed from the body unless they had been left some time in 50—80 per cent. glycerine at 0—4 degr. C.

Virulency was at first very small, as it was sometimes even impossible or at least very difficult to transmit it to healthy dogs.

On inoculating dogs at several stages, four virus-strains lost virulency altogether. In the case of the fifth strain a continuation of the stages was achieved up to now, and consequently virulency is increasing.

The incubation-period has been reduced and is more constant, being 10 to 14 days, whereas clinical symptoms have become more distinct. Thus the thirteenth stage has been reached and in all probability a „virus fixe” has been obtained. The virus is filterable.

In spontaneous cases en albuminous degeneration of the liver was ascertained and on account of certain data available in the literature, endeavours were made to establish whether these affections of the liver were in any way connected with encephalitis.

With guanidine-injections administered in such small doses as to be harmless to normal dogs, transmission of encephalitis to other dogs was accomplished after intra-nasal infection.

The clinical symptoms, as well as the histo-pathological findings agree much with those met with in spontaneous cases.

By employing the same artifice encephalitis could also be engendered after intra-nasal inoculation with the virus of Carré, the virus afterwards becoming evident in the brains.

The fact alone that encephalitis may occur without any relation to distemper roused the suspicion that with dogs two aetiologically different encephalitis diseases exist. This suspicion was confirmed by experiments. An idiopathic encephalitis therefore exists which is caused by a specific neurotrope virus, which can only be found in the central nervous system, and a post-infectious encephalitis, which occurs in the course of distemper and which is caused by the virus of Carré.

Furthermore, a post-vaccinal encephalitis has been successfully engendered with dogs, also with the aid of guanidine.

Both the clinical and histo-pathological results of the experi-

mental disease showed signs in agreement with those of children affected after vaccination.

Several other specimens of animals were chosen for further laboratory experiments, but only in the case of monkeys results of a more or less positive nature were obtainable.

In the case of a monkey that had undergone an intraperitoneal inoculation aided by guanidine injections, the virus was prevalent in the brain and could be re-inoculated on dogs. Clinical tests revealed no symptoms, whereas an histological examination supported a lesser encephalitis. With a vaccinated monkey post-vaccinal encephalitis was engendered, as was supported both by clinical and histological tests.

The importance played by the liver in the conception of these three types of encephalitis is very great. On account of the degeneration of this organ, the guanidine formed in the intestinal canal cannot be neutralized. Therefore it enters the circulation of the system and apparently makes the central nervous system especially susceptible to the class of virus at issue.

Quite possibly other toxical products from the intestinal canal could create a similar predisposition, which then becomes a point of importance for further investigations.

With the three kinds of virus (viz. encephalitis virus, virus of Carré, and vaccinia virus) the dog could be engendered histologically with three separate types of encephalitis. The idiopathic encephalitis therefore belongs to the group of poliо-encephalitis; the post-vaccinal encephalitis to the myelinoclastic encephalitis, and the nervous form of distemper assumes a place between the two.

As a therapeutic pernaemon forte was found to yield good results in the case of spontaneous idiopathic encephalitis with dogs, and in the case of experimental post-vaccinal encephalitis. In the case of the nervous form of distemper the results were less satisfactory.

RÉSUMÉ.

Pour les besoins d'une observation pathologique comparée au sujet de l'étiologie des encéphalites aiguës non purulentes, et en particulier des encéphalites postinfectieuses, le chien a été choisi pour sujet principal d'expérience, parceque une affection analogue du système nerveux se développe spontanément chez ces animaux, notamment la forme nerveuse de la maladie de Carré.

Il a été fait chez 93 chiens une étude clinique et épidémiologique de la maladie spontanée et chez certains d'entre ceux-ci le cerveau a fait l'objet d'un examen histologique.

Il a été constaté que l'encéphalite peut se déclarer non seulement pendant le cours de la maladie de Carré, mais aussi tout à fait indépendante de celle-ci et même chez des animaux immunisés contre le virus de Carré.

15 Chiens ont été examinés quant à la présence d'un virus dans le sang, dans les organes, dans les produits de sécrétion et dans les excréments. Chez trois d'entre eux atteints d'encéphalite pendant le cours de la maladie de Carré, on a pu constater aussi bien dans le foie et dans la rate que dans le cerveau, la présence du virus de Carré. Chez 7 chiens on n'a trouvé aucune trace de virus. Chez 5 chiens chez lesquels l'encéphalite s'était déclarée indépendamment de la maladie de Carré, on n'a pu découvrir un virus que dans le système nerveux central. Ce virus ne semblait avoir pu provoquer l'encéphalite qu'à la suite d'une infection intracérébrale. Il n'a jamais pu être observé de symptômes de maladie soit le mode de pénétration du virus dans l'organisme. Les chiens immunisés contre la maladie de Carré étaient sensibles au virus.

On n'a jamais pu réussir à provoquer une infection du cerveau frais justement enlevé de la tête, mais bien cependant près que le cerveau ait été conservé pendant quelque temps dans de la glycérine de 50 à 80 % à la température de 4 degrés centigrade.

Au début la virulence s'est montrée très faible et il a été impossible de la transmettre à des chiens sains.

En revaccinant des chiens à diverses reprises, 4 familles de virus ont perdu tôt ou tard toute leur virulence. Une 5ème famille a cependant conservé sa virulence et la série a été continuée, ce qui a fait apparaître une virulence allant en augmentant. Le temps d'incubation a été plus court et est devenu plus constant (de 10 à 14 jours) tandis que les symptômes étaient plus accusés. On est arrivé à la 13ème reprise et on a obtenu très vraisemblablement alors un virus fixe. Ce virus est filtrable.

Dans des cas spontanés une dégénération albumineuse du foie put être constatée et en se basant sur certaines publications, on a recherché si cette anomalie avait quelque rapport avec l'encéphalite.

Au moyen d'injections de guanidine en doses tellement faibles qu'elles seraient inoffensives pour des chiens normaux, il a été possible, également par infection intranasale, de provoquer l'encéphalite chez d'autres chiens. Les symptômes cliniques alors observés autant que les constatations anatomo-pathologiques et histologiques correspondent nettement avec ceux qui ont été constatés dans les cas spontanés.

En employant le même procédé on a aussi pu provoquer après une infection intranasale avec le virus de Carré une encéphalite et à l'autopsie, ce virus a été reconnu dans le cerveau.

Déjà le fait que l'encéphalite peut se déclarer sans aucun rapport avec la maladie de Carré a fait supposer que 2 sortes d'encéphalites peuvent prendre naissance chez les chiens qui sont étiologiquement différentes. Cette supposition a été confirmée par des expériences.

Il y a donc une encéphalite idiopathique causée par un virus spécifiquement neurotrope qu'on ne retrouve que dans le système nerveux central et une encéphalite postinfectieuse qui se déclare dans le cours de la maladie de Carré et qui est provoquée par le virus de Carré.

Ensuite et de même avec succès on a pu provoquer chez les chiens au moyen de guanidine une encéphalite après vaccination.

Tant au point de vue clinique qu'histo-pathologique on a constaté dans cette maladie expérimentale une concordance avec l'affection spontanée qui peut survenir chez l'enfant après une vaccination.

D'autres espèces d'animaux ont aussi été utilisées pour ces expériences, mais ce n'est que chez le singe que des résultats plus ou moins positifs ont été obtenus.

Après infection intrapéritoneale avec le virus encéphalitique joint à des injections de guanidine ce virus fut décélé dans le cerveau d'un singe et inoculé à des chiens. Le singe en question ne présenta aucun symptôme clinique, mais histologiquement l'existence d'une encéphalite légère put être constatée.

Il fut de même possible de provoquer tant cliniquement qu'histologiquement chez un singe qui avait été déjà vacciné une encéphalite après vaccination.

Le rôle que joue le foie chaque fois qu'une ou l'autre de ces encéphalites s'est déclarée, semble être important. Comme conséquence de la dégénération de cette organe, la guanidine présente dans le canal intestinal ne peut perdre son caractère nocif. Elle pénètre alors dans la circulation de l'organisme et semble rendre le système nerveux central sensible aux espèces de virus en question. Il est très possible aussi que d'autres produits toxiques du canal intestinal puisse occasionner une telle prédisposition, ce qui serait un point important pour la suite des recherches.

Avec ces trois sortes de virus (virus encéphalitique, virus de

Carré et virus de vaccination) on a pu provoquer histologiquement chez le chien plusieurs types d'encéphalite. L'encéphalite idiopathique appartient d'après ce qui précède au groupe de poliencéphalites; l'encéphalite après vaccination ressort du groupe des encéphalites myelinoclastiques; l'encéphalite de la maladie de Carré doit être classée entre ces deux groupes.

Comme agent thérapeutique le pernaemon s'est montré pouvoir rendre des services dans l'encéphalite spontanée idiopathique du chien et dans l'encéphalite expérimentale après vaccination.

Par rapport à l'encéphalite de la maladie de Carré les résultats ont été moins favorables.

ZUSAMMENFASSUNG.

Für eine vergleichend-pathologische Untersuchung nach der Aetiologie der akuten, nicht-eitrigen Enzephalitiden, im besonderen der postinfektiösen, wurde der Hund als Versuchstier gewählt, weil bei diesem Tier eine derartige Krankheitserscheinung des Zentralnervensystems, nämlich die sogenannte nervöse Staupe spontan vorkommt.

Bei 93 Hunde wurde die spontane Enzephalitis klinisch und epidemiologisch beobachtet, während bei einem Teile derselben die Gehirne histologisch untersucht wurden. Hierbei ergab sich, dass Enzephalitis nicht allein im Verlauf der Staupe, jedoch auch vollkommen unabhängig davon un sogar bei gegen das Virus von Carré immunen Tieren auftreten kann.

15 Hunde wurden untersucht auf die Anwesenheit eines Virus im Blut, den Organen, Secreta und Excreta. Bei dreien derselben, die an Enzephalitis im Verlaufe der Staupe litten, konnte sowohl in der Leber und in der Milz wie auch im Gehirn das Virus von Carré nachgewiesen werden. Bei 7 Hunde wurde überhaupt kein Virus angetroffen. Bei 5 Hunde bei denen Enzephalitis unabhängig von der Staupe auftrat, konnte allein im Zentralnervensystem ein Virus nachgewiesen werden. Dieses Virus schien allein Enzephalitis nach intracerebraler Infektion verursachen zu können. Auf welche andere Weise der Ansteckungsstoff auch in den Körper gebracht wurde, niemals entstand irgend eine Krankheitserscheinung. Auch Hunde, die gegen die Carrésche Krankheit immunisiert waren, waren für das Virus empfänglich. Es gelang niemals eine wirksame Infektion mit frischem, dem Körper eben erst entnommenen Gehirn, doch wohl nachdem es einige Zeit in 50—80 % Glycerin bei 0—4° C bewahrt worden war.

Anfänglich schien die Virulenz sehr gering zu sein, da das Virus schwerlich auf gesunde Tiere zu übertragen war.

Bei Uebertragungen auf Hunde während mehrerer Passagen, verloren vier Virusstämme früher oder später ihre Virulenz vollkommen. Bei einem fünften Stamm ist es jedoch gelungen, die Passagen bis jetzt fortzusetzen, wobei die Virulenz anseheinend zunimmt. Die Inkubationsfrist ist kürzer und konstanter (10—14 Tage) geworden, während die klinischen Erscheinungen deutlicher wurden. Die 13. Passage ist jetzt erreicht, und es ist höchstwahrscheinlich ein *virus fixe* erzielt. Das Virus ist filtrierbar.

Bei spontanen Fällen wurde stets eine trübe Schwellung der Leber angetroffen und mit auf Grund einiger Literaturangaben wurde untersucht, ob diese Leberabweichung in irgend einem Zusammenhang mit der Enzephalitis stand.

Mit Hilfe von Guanidin-Injektionen in so niedriger Dosierung, dass sie für normale Hunde unschädlich sind, gelang es auch nach intranasaler Infektion, die Enzephalitis auf andere Hunde zu übertragen. Sowohl die hierdurch verursachten klinischen Erscheinungen wie auch die pathologisch-anatomischen und histopathologischen Befunde stimmen sehr stark mit denen überein, die bei spontanen Fällen angetroffen werden.

Durch Anwendung desselben Kunstgriffs konnte auch mit dem Virus von Carré nach intranasaler Infektion eine Enzephalitis erregt werden, wonach das Virus im Gehirn nachgewiesen werden konnte.

Bereits die Tatsache, dass Enzephalitis ohne irgend einen Zusammenhang mit der Staupe der Hunde vorkommen kann, liess die Vermutung entstehen, dass bei Hunden zwei ätiologisch verschiedene Enzephalitiden vorkommen können. Durch Experimente ist diese Vermutung bestätigt.

Es kommt also eine idiopathische Enzephalitis vor, die durch ein spezifisch neurotropes Virus verursacht wird, das nur im Zentral-Nervensystem nachweisbar ist und eine postinfektiöse

Enzephalitis, die im Verlauf der Hundestaupe auftritt, und die durch das Virus von Carré verursacht wird.

Weiterhin hat man mit Erfolg, ebenfalls mit Hilfe von Guanidin, eine postvakzinale Enzephalitis bei Hunde erregen können.

Sowohl klinisch wie histopathologisch zeigte diese experimentelle Krankheit eine gewisse Uebereinstimmung mit der spontanen, postvakzinalen Enzephalitis der Kinder.

Einige andere Tierarten sind auch für diese Versuche verwandt worden, jedoch allein beim Affen sind mehr oder weniger positive Resultate erzielt worden.

Bei einem Affen konnte nach intraperitonealer Infektion mit dem Enzephalitisvirus des Hundes, in Kombination mit Guanidin-Injektionen, dieses Virus im Gehirn nachgewiesen und auf Hunde rückgeimpft werden. Klinisch zeigte der Affe keine Symptome, doch histologisch schien wohl eine geringe Encephalitis zu bestehen.

Ebenso konnte bei einem vakzinierten Affen sowohl klinisch wie histologisch postvakzinale Enzephalitis erregt werden.

Die Rolle, welche die Leber bei dem Zustandekommen dieser drei Enzephalitiden spielt, scheint doch sehr wesentlich zu sein. Vielleicht könnte infolge der Degeneration dieses Organes das im Darmkanal gebildete Guanidin nicht entgiftet werden. Es kommt also in den Körperkreislauf und scheint das Zentralnervensystem empfänglich für die betreffenden Virusarten zu machen. Es ist sehr gut möglich, dass auch andere toxische Produkte aus dem Darmkanal eine derartige Praedisposition hervorrufen können, was eine wesentliche Entscheidung für weitere Untersuchungen bildet.

Mit den drei Virusarten (Enzephalitisvirus, Virus von Carré und Vakzinevirus) konnten beim Hund histologisch verschiedene Formen der Enzephalitis erregt werden. Die idiopathische Enzephalitis gehört auf Grund hiervon zu der Gruppe der Polio-Enzephalitiden; die postvakzinale Enzephalitis gehört zu den

myelinoklastischen Enzephalitiden; die Staupe-Enzephalitis steht zwischen beiden Gruppen.

Als Therapeutikum leistete Pernaemon forte bei der spontanen, idiopathischen Enzephalitis des Hundes und bei der experimentellen, postvakzinalen Enzephalitis gute Dienste.

Bei Staupe-Enzephalitis waren die Resultate weniger günstig.

LITERATUUR.

1. H. Aldershoff. „Encephalitis postvaccinalis en in Nederland voorkomende poliomyelitis door huidenting op apen overgebracht. 1932.
2. J. Baló, G. Korpássy, Arch. of Path. 1932, 13, 80.
3. J. Bertrand, H. Carré, F. Lucam. Rec. Méd. Vet. 1937, 10, 586.
4. G. Blanc. C. R. Ac. Sc. 1921, 172, 725.
5. G. Blanc, J. Caminopetros, C. Melanidi. C. R. Soc. Biol. 1922, 86, 557.
6. L. van Boeckel, A. Bessemans, C. Nelis. L'Encéphalite léthargique, 1923.
7. L. Bouman, S. T. Bok. Histopathologie des Zentralnervensystems, 1932.
8. J. P. Bijl. Versl. en Meded. Volksgezondh., 1927, 10—11.
9. J. P. Bijl. L'Encéphalite post-vaccinale et les encéphalites post-infectieuses, en général. (Uit: Levaditi—Lépine: Les Utravirus des Maladies Humaines, 1938, 1, 257).
10. J. P. Bijl, H. S. Frenkel. Over vaccinia generalisata bij het konijn, 1929.
11. H. Carré. C. R. Ac. Sc. 1905, 140, 689 en 1489.
12. H. Carré. Rev. gén. Méd. Vét., 1926, 35, 545.
13. U. Cerletti. Folia Neurobiologica, 1910, 3, 658.
14. U. Cerletti. Zschr. f. d. Ges. Neurol. & Psych. Orig. 1912, 9, 520.
15. Chluszow, Ponomarew, Rastegajewa. D. T. W. 1935, 452.
16. H. R. Cox, G. L. Fite. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1934, 31, 499.
17. H. Dexler. Monatschr. f. Psych. & Neurol. 1903, 13, 97 en 210.
18. H. Dexler. Monatschr. f. Psych. & Neurol. 1904, 16, 99.
19. H. Dexler. D. T. W. 1909, 22, 313.
20. K. Dodd, A. S. Minot, H. Casparis. Am. Journ. Dis. Childr. 1932, 43, 1.
21. K. Dodd, A. S. Minot. Am. Journ. Dis. Childr., 1934, 47, 958.
22. Doerr, Schnabel. Zschr. f. Hyg. 1921, 94, 29.
23. Doubrasa. Rev. Vét. Slave, 1934, 1, en Ann. Méd. Vét. 1936, 11.
24. G. W. Dunkin, P. P. Laidlaw. Journ. Comp. Path. & Ther. 1926, 39, 201 en 213.
25. A. Eckstein. Zschr. f. Hyg. 1931, 112.
26. A. Eckstein. Zschr. f. Hyg. 1932, 113.
27. C. v. Economo. Wien. klin. Woch. 1917, 30, 581.

28. C. M. Eklund, A. Blumstein. Journ. Am. Med. Ass. 1938, 111, 19.
29. W. Ernst. Ergebn. d. Hyg. 1931, 12.
30. Ernst, Hahn. Münch. Tierärztl. Woch. 1921, 16, 710.
31. S. Flexner, P. F. Clark, F. R. Fraser. Journ. Am. Med. Ass. 1913, 60, 201.
32. A. Fuchs. Wien. Med. Woch. 1921, 16, 710.
33. A. Gallego. Zschr. Inf.kr.h. d. Haust. 1928, 34, 38.
34. Gerlach. Rapp. XIIe. Int. Veeartsenijk. Congres New York, 1934.
35. H. A. Gins. Veröffentl. a. d. Geb. d. Med. Verwaltung, 34.
36. Gminder. B. T. W. 1934, 12.
37. H. Goldmann. B. T. W. 1935, 497.
38. J. E. Gordon. Journ. Am. Med. Ass. 1932, 99, 1043.
39. R. G. Green. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 1925, 22, 546.
40. R. G. Green. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 1926, 23, 679.
41. P. Hauduroy. Les Ultravirus, 1934.
42. S. Heringa. N. T. v. G., 1937, 760.
42. Herzberg. Zbl. f. Bakt. 1934, 131.
44. Het Hormoon. 1939,6, 115.
45. Hewetson. Vet. Rec. 1936, 41, 1202.
46. W. Hofmann, E. Frauchiger. Schweiz. Arch. Tierheilk. 1938, 78, 497.
47. B. F. Howitt. Journ. Immun. 1937, 33, 235.
48. B. F. Howitt. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 1931, 29, 118.
49. D. L. Hulst. N. T. v. G., 1938, 42.
50. Jaarversl. Rijksseruminr. 1932, 1933, 1934.
51. Jonnesco. Ann. Inst. Past. 1935, 554.
52. B. Kantorowicz, F. H. Lewy. Arch. wiss. & prakt. Tierheilk., 1923, 49, 137.
53. Ch. Karimoen. T. v. Diergeneesk. 1936, 18.
54. C. Kling, E. Wassén, J. Faahraeus. C. R. Soc. Biol. 1932, 109, 1340.
55. S. Koster. Ned. T. v. G., 1934, 17.
56. S. O. Kramer. Journ. Am. Med. Ass. 1932, 99, 1048.
57. F. W. Laidlaw. Journ. Am. Med. Ass. 1932, 99, 1053.
58. P. P. Laidlaw. Dog. Distemper. A system of bacteriology, 1930, 7, 232.
59. P. P. Laidlaw, G. W. Dunkin. Journ. Comp. Path. & Ther., 1928, 41, 1 en 209.
60. Ch. Lebailly. C. R. Ac. Sc. 1927, 185, 370.
61. O. Lenz. Zschr. f. Hyg., 1909, 62, 63.
62. P. Lépine. Rage (Uit: Levaditi-Lépine: Les ultravirus d. mal. humaines). 1938, 1, 395.

63. C. Levaditi. Les encéphalites, id. 1938, 1, 489.
64. C. Levaditi. l'Herpès et le Zona.
65. C. Levaditi. Poliomyélite infectieuse épidémique (Uit: Levaditi—Lépine: Les ultravirus d. mal. hum.), 1938, 1, 517.
66. C. Levaditi, P. Harvier. C. R. Soc. Biol. 1920, 83, 354.
67. C. Levaditi, P. Harvier, S. Nicolau. id. 1921, 84, 817.
68. C. Levaditi, P. Lépine, J. Bazin, R. Schoen. id. 1930, 104, 755.
69. C. Levaditi, V. Sanchis—Bayarri, R. Schoen. id. 1928, 98, 911.
70. C. Levaditi, R. Schoen. id. 1928, 98, 1189.
71. F. H. Lewy, E. Fraenkel, H. Kuttner. Klin. W. 1926, 5, 272, 886.
72. F. H. Lewy, R. Kantorowicz, E. Fraenkel. id. 1925, 4, 1254.
73. Linday. Tierärztl. Rundschau, 1938, 8, 124.
74. R. J. Ludford. Cell-inclusions. A system of bacteriology, 1930, 7, 29.
75. Luksch. Die Virusformen, 1934.
76. Y. Manouélian, J. Viala. C. R. Ac. Soc. 1927, 184, 630.
77. L. Marchand, J. Basset, E. Pécard. Rec. Méd. Vét. 1906, 83, 813.
78. L. Marchand, G. Petit, Coquot. id. 1906, 82, 419.
79. L. Marchand, G. Petit, E. Pécard. id. 1906, 83, 5.
80. L. Marchand, G. Petit, E. Pécard. id. 1907, 84, 357.
81. Marinesco, Draganesco, Stroesco. Ann. Inst. Past. 1933, 51.
82. A. S. Minot, K. Dodd. Am. Journ. Dis. Childr. 1933, 46, 522.
83. M. Montané. Rev. Vét. Toulouse, 1897, 267.
84. R. Moussu, L. Marchand. Rec. Méd. Vét. 1924, 100, 5 en 65.
85. H. J. v. Nederveen. T. v. Diergeneesk. 1928, 7.
86. S. Nicolau. C. R. Soc. Biol. 1935, 119, 269.
87. S. Nicolau. Herpès (Uit: Levaditi—Lépine: Les ultravirus d. mal. hum., 1938, 1, 297.
88. S. Nicolau, I. A. Galloway. Med. Res. Council, 1928, 121.
89. Nissl. Arch. f. Psych. & Nervenkr.h., 1900, 33, 685.
90. Off. Int. d'Hyg. Publ. 1931, T. 23, fasc. 12.
91. J. R. Perdrau. Brit. Journ. exp. Path. 1925, 6, 41 en 123.
92. J. R. Perdrau. Journ. Path. & Bact. 1928, 31.
93. J. R. Perdrau. Journ. Path. & Bact. 1930, 33.
94. J. R. Perdrau. Journ. Path. & Bact. 1930, 33.
95. R. Petzold. Diss. Leipzig, 1937, Zbl. f. Bakt. I, Abt. Ref. 132, 516.
96. A. Plichet. Presse Médic. 1939, 6, 101.
97. L. P. Pugh. Lancet, 1926, 950.

98. L. P. Pugh. Vet. Journ. 1936, 11.
 99. L. P. Pugh. Vet. Rec. 1937, 49, 757.
 100. A. Querido. N. T. v. G., 1930, 4221.
 101. Rapport Encephalitis-Comm. 1932.
 102. J. R. F. Rassers. Encephalitis postvaccinationem, 1931.
 103. Remlinger, Bailly. Ann. Inst. Past., 1934, 52.
 104. Th. M. Rivers, F. Schwentker. Journ. exp. Med. 1934, 59, 669.
 105. Rosenbusch. Zschr. f. Inf.kr.h. d. Haust., 1934, 47.
 106. R. Röthel. Uebertragungsversuche bei experimenteller Virusstaupe, Diss. Hannover, 1937.
 107. A. B. Sabin, P. K. Olitsky. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 1936, 35, 300.
 108. F. Sanfëlice. Zbl. f. Bakt. Orig. I, 76, 495.
 109. A. T. v. d. Schaaf Mededeel. Inst. v. Praev. Geneesk. 1934, 45.
 110. F. Silberstein. Wien, klin. Woch. 1924, 37, 30.
 111. G. Sinigaglia. Pathologica 1913 (Ref. Tierärztl. Monatschr. 1914, 356).
 112. Y. Subarrow, B. M. Jacobson, C. H. Fiske. New Engl. Journ. Med. 1935, 212, 663.
 113. M. Takenouchi. Zbl. f. Bakt. I, Ref. 128.
 114. Thiel, Boswell. Journ. South-African Vet. Med. Ass., 1938, 60, 95.
 115. Tuneman Z. Muammer. Ann. Inst. Past. 1938, 60, 95.
 116. G. Velde. Med. Klin. 1936, 1667.
 117. Vogel. D. T. W., 1937, 689
 118. Vuillaume. Rev. Méd. Vët., 1937, 540.
 119. A. J. Weighton. Vet. Journ. 1936, 92, 27.
 120. C. Wesselhoeft, E. C. Smith, Ch. F. Branch. Journ. Am. Med. Ass., 1938, 111.
 121. F. Wolter. Zschr. f. Med. Beamte, 1929, 3.
 122. J. C. Wright. Journ. Am. Vet. Med. Ass., 1927, 71, 281.
 123. J. Zappert. Wien. Med. Wochenschr., 1937, 588.
 124. W. Zwick, O. Seifried, J. Witte. Zschr. f. Inf.kr.h. d. Haust., 1926, 30, 42.
 125. Bechner e.a. Lehrb. d. spez. Path. Physiol. 1935.
 126. A. Gans. Lehrb. d. Neurol. 1934.
 127. H. Jacob. Inn. Krankheiten d. Hundes, 1922.
 128. E. Joest. Handb. d. spez. Path.-Anat. d. Haust., 1937, II.
 129. Strümpell—Seyfarth. Lehrb. d. spez. Path. & Ther. d. inn. Krankh. 1928, II.
 130. J. Wester. Organziekten b. d. gr. huisdieren, 1935.
-

The first part of the document is a list of names and titles, including:

 1. The Hon. J. B. ...

 2. The Hon. ...

 3. The Hon. ...

 4. The Hon. ...

 5. The Hon. ...

 6. The Hon. ...

 7. The Hon. ...

 8. The Hon. ...

 9. The Hon. ...

 10. The Hon. ...

 11. The Hon. ...

 12. The Hon. ...

 13. The Hon. ...

 14. The Hon. ...

 15. The Hon. ...

 16. The Hon. ...

 17. The Hon. ...

 18. The Hon. ...

 19. The Hon. ...

 20. The Hon. ...

 21. The Hon. ...

 22. The Hon. ...

 23. The Hon. ...

 24. The Hon. ...

 25. The Hon. ...

 26. The Hon. ...

 27. The Hon. ...

 28. The Hon. ...

 29. The Hon. ...

 30. The Hon. ...

 31. The Hon. ...

 32. The Hon. ...

 33. The Hon. ...

 34. The Hon. ...

 35. The Hon. ...

 36. The Hon. ...

 37. The Hon. ...

 38. The Hon. ...

 39. The Hon. ...

 40. The Hon. ...

 41. The Hon. ...

 42. The Hon. ...

 43. The Hon. ...

 44. The Hon. ...

 45. The Hon. ...

 46. The Hon. ...

 47. The Hon. ...

 48. The Hon. ...

 49. The Hon. ...

 50. The Hon. ...

 51. The Hon. ...

 52. The Hon. ...

 53. The Hon. ...

 54. The Hon. ...

 55. The Hon. ...

 56. The Hon. ...

 57. The Hon. ...

 58. The Hon. ...

 59. The Hon. ...

 60. The Hon. ...

 61. The Hon. ...

 62. The Hon. ...

 63. The Hon. ...

 64. The Hon. ...

 65. The Hon. ...

 66. The Hon. ...

 67. The Hon. ...

 68. The Hon. ...

 69. The Hon. ...

 70. The Hon. ...

 71. The Hon. ...

 72. The Hon. ...

 73. The Hon. ...

 74. The Hon. ...

 75. The Hon. ...

 76. The Hon. ...

 77. The Hon. ...

 78. The Hon. ...

 79. The Hon. ...

 80. The Hon. ...

 81. The Hon. ...

 82. The Hon. ...

 83. The Hon. ...

 84. The Hon. ...

 85. The Hon. ...

 86. The Hon. ...

 87. The Hon. ...

 88. The Hon. ...

 89. The Hon. ...

 90. The Hon. ...

 91. The Hon. ...

 92. The Hon. ...

 93. The Hon. ...

 94. The Hon. ...

 95. The Hon. ...

 96. The Hon. ...

 97. The Hon. ...

 98. The Hon. ...

 99. The Hon. ...

 100. The Hon. ...

STELLINGEN.

I.

De verdeeling van de acute niet-etterige encephalitides in idiopathische en post-infectieuze, heeft geen reden van bestaan.

II.

De bouw van de plexus Chorioidei wijst op een resorptieve functie.

III.

Een virus moet als een levend principe beschouwd worden.

IV.

Voor de kennis van het ontstaan van kanker bij den mensch, is de bestudeering van de spontaan bij dieren voorkomende maligne gezwellen noodzakelijk.

V.

Aangeboren verwijdingen van de urinewegen zonder anatomische oorzaken, berusten op innervatie-stoornissen van het vegetatieve zenuwstelsel.

VI.

In het dierexperiment heeft directe applicatie van Auron B een gunstige invloed op tuberculeuze ulcera van de huid.

VII.

Ongewenschte lactatie behandelde men met follikelhormoon.

VIII.

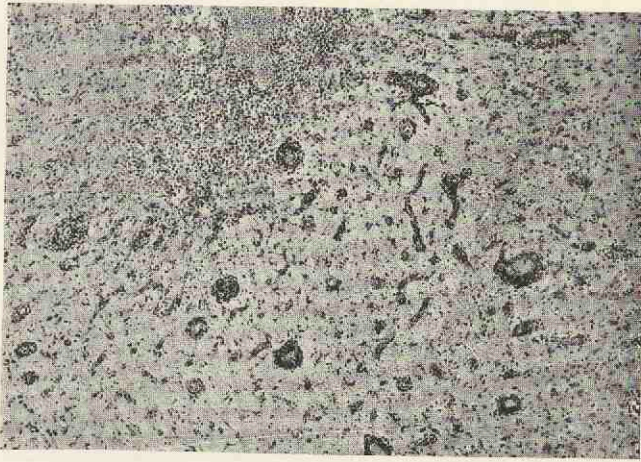
Er bestaat geen verband tusschen uterusperistaltiek en lichaams-houding.

IX.

Voorwaardelijk goedgekeurd vleesch worde uitsluitend gesteriliseerd.

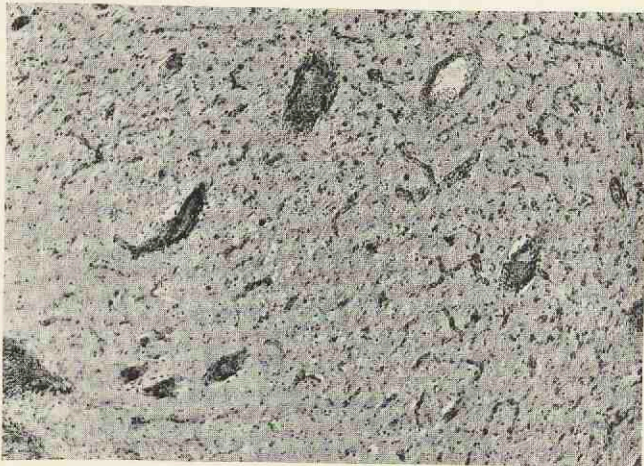
X.

In het belang van de Volksgezondheid dient een wettelijk geregelde samenwerking tusschen de Inspecties van de Volksgezondheid en van den Veeartsenijkundigen Dienst ingesteld te worden.



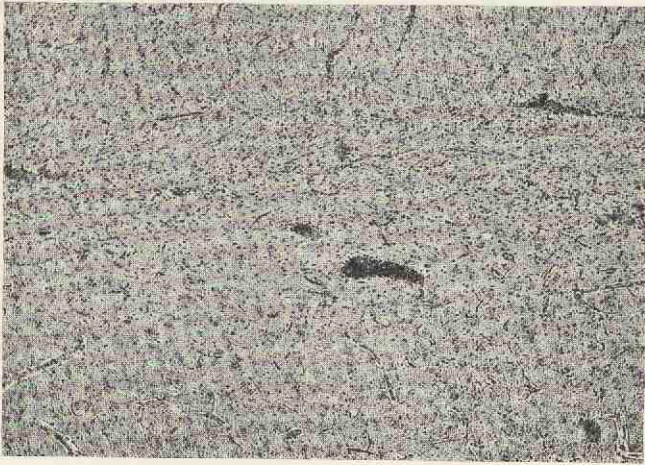
No. 1. 65 X. Haematoxylin-eosine.

H. 32. Spontane idiopathische encephalitis.
Meningitis. Perivasculaire infiltraten in de schors
(grote hersenen).



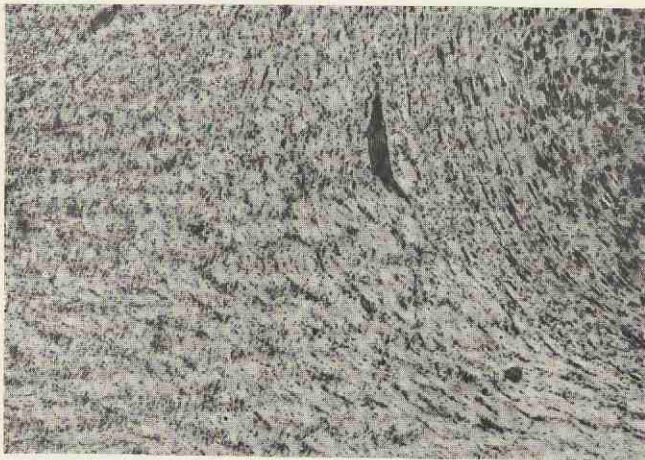
No. 2. 65 X. Haematoxylin-eosine.

H. 153. Experimenteele idiopathische encephalitis (intra-
nasale infectie en guanidinetoevoer).
Perivasculaire infiltraten in de groote hersenen.



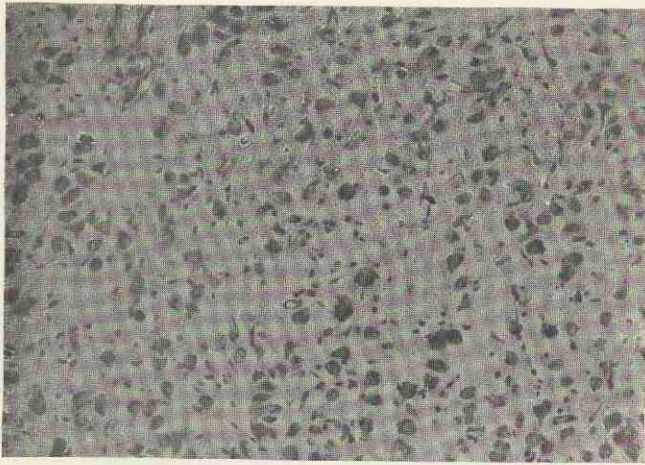
No. 3. 65 \times . Haematoxylin-eosine.

- H. 192. Experimenteele hondenziekte-encephalitis (intra-nasale infectie en guanidine toevoer).
Glia-reactie, o.a. om de vaten in de witte substantie van de groote hersenen.



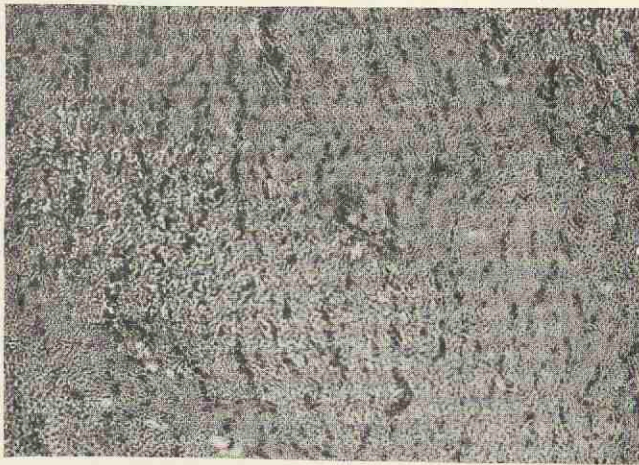
No. 4. 65 \times . Nissl.

- H. 186. Experimenteele postvaccinale encephalitis.
Gliaproliferatie in de witte substantie van de groote hersenen.



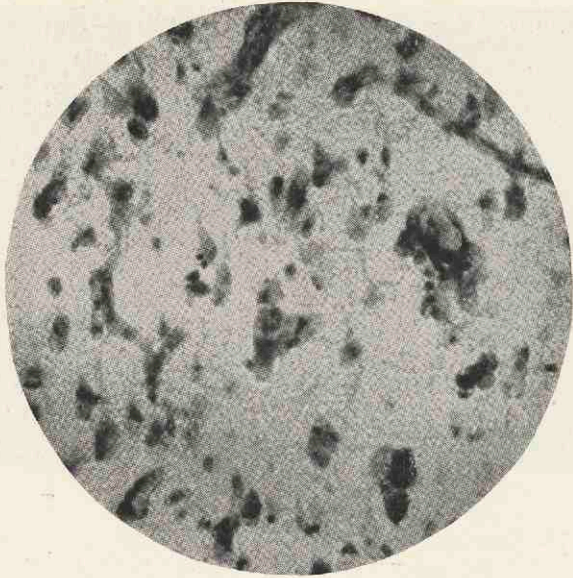
No. 5. 140 \times . Nissl.

- H. 71. Spontane hondenziekte-encephalitis.
Degeneratie van gangliëncellen in de grijze sub-
stantie van de groote hersenen (schors).



No. 6. 140 \times . Haematoxylin-eosine.

- H. 224. Experimenteele postvaccinale encephalitis.
Perivasculaire gliawoekering in de witte substantie
van de groote hersenen.



No. 7. 300 \times . Nisol.

H. 153. Experimenteele idiopathische encephalitis (intra-
nasale infectie en guanidinetoevoer).
Neuronophagie in de thalamus opticus.

