Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Brucella-infecties bij slagers

https://hdl.handle.net/1874/311671

4 Gen. 192, 1933

BRUCELLA-INFEKTIES BIJ SLAGERS.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG VAN DE RECTOR-MAGNIFICUS DR. C. W. STAR BUSMANN, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 21 NOVEMBER 1933 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

ARNOLD BEEK

GEBOREN IN DEN HELDER.

N. V. SWETS & ZEITLINGER — AMSTERDAM

BIBLIOTHEEK DER RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT.

A. qu.
192

BRUCELLA-INFEKTIES BIJ SLAGERS.

BRUCELLA-INFEKTIES BIJ SLAGERS.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG VAN DE RECTOR-MAGNIFICUS DR. C. W. STAR BUSMANN, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 21 NOVEMBER 1933 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

ARNOLD BEEK

GEBOREN IN DEN HELDER.

N. V. SWETS & ZEITLINGER — AMSTERDAM

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

Aan de nagedachtenis van mijn Ouders.

Aan mijn Vrouw en mijn Zoon.

VOORWOORD.

Het voltooien van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid U, Hoogleraren van de Geneeskundige Faculteit aan de Universiteit van Amsterdam, hartelik dank te zeggen voor de van U genoten opleiding. In de tien jaren, waarin ik de algemene praktijk heb uitgeoefend, heb ik mij steeds meer van de grote, blijvende waarde van Uw lessen kunnen overtuigen.

Biezondere dank ben ik U, Hooggeleerde Wolff, Hooggeachte Promotor, verschuldigd. De vele raadgevingen, die ik voor het onderzoek en het schrijven van mijn proefschrift van U mocht ontvangen, stemmen mij tot grote erkentelikheid, doch tevens ben ik U dankbaar voor de grote bereidwilligheid, waarmede Gij mij steeds hebt gesteund en mij over de moeilikheden van het onderzoek hebt heengeholpen. Het is mij een voorrecht geweest, dit proefschrift onder Uw leiding te hebben mogen bewerken.

Zeergeleerde Julius, in alle stadia van het onderzoek heb ik op Uw bijstand kunnen rekenen, en daarvan een, misschien onbescheiden, gebruik gemaakt. Ik ben U voor Uw hulpvaardigheid zeer dankbaar.

Zeergeleerde van der Hoeden, Gij hebt mij op het onderwerp voor deze dissertatie opmerkzaam gemaakt, dáárvoor en voor de verscheidene aanwijzingen die ik van U ontving, breng ik U hartelik dank.

Zeer Geachte Direktie van Zwanenberg's Fabrieken, de toestemming die Gij mij hebt gegeven voor dit onderzoek, en de wijze waarop mij de uitvoering daarvan in Uw bedrijven te Oss en te Boxtel is mogelik gemaakt, gaven mij een hernieuwd bewijs van Uw brede belangstelling. Ik ben U daarvoor zeer erkentelik.

Het uitvoeren van mijn onderzoek zou niet mogelik geweest zijn, indien ik niet, voor het toezenden van de benodigde ingrediënten, de hulp van het Hygiënies Laboratorium te Utrecht had gehad. Vooral U, geachte Mejuffr. R a s, zeg ik daarvoor hartelik dank.

Tenslotte betuig ik mijn dank aan Mevrouw v a n O u d v o r s t-V e r m e i r e en aan alle anderen, die mij op enigerlei wijze behulpzaam zijn geweest.

INHOUD.

	pag.
Geschiedenis	1
Kliniek der Febris Undulans	5
Bakteriologie	14
Serologie	19
Epidemiologie	32
Brucella-infekties bij slagers (Eigen onderzoek)	46
De Brucellosen als beroepsziekte	80
Samenvatting	85
Aanhangsel	90
Literatuur	92

INLEIDING.

De vele gevallen van febris undulans, die bij slagers in verschillende landen zijn waargenomen, wijzen er op dat deze in belangrijke mate aan kontakt-infektie met Brucellae zijn blootgesteld. Onderzoekingen van Hardy, Hudson en Jordan (55) in Nord-Amerika, van Thomsen (148) in Denemarken en van Dible en Pownall (27) in Engeland brachten aan het licht, dat ook *latente* Brucellosen bij slagers vrij veelvuldig voorkomen.

Mijn funktie als keurend arts aan een grote export-slachterij stelde mij in de gelegenheid een onderzoek in te stellen in hoeverre ook in Nederland slagers door Brucellae worden besmet.

GESCHIEDENIS.

Nicolle (121) noemt de geschiedenis der Brucellosen één der interessantste uit de bakteriologie. Ook in de toekomst zal deze ziekte, naar hij meent, belangrijk voor de mens zijn, hij schrijft immers: la mélitococcie est une maladie d'avenir. De jaren, na deze voorspelling verlopen, hebben inderdaad het steeds toenemend belang van de Brucella-infekties bewezen.

Het is niet bekend hoe lang op Malta en in de landen rondom de Middellandse Zee de z.g. Maltakoorts geheerst heeft. Terwijl sommigen haar beschouwen als een „nieuwe ziekte", menen anderen, w.o. Livierato (102), dat reeds Hyppokrates op deze aandoening doelde in een van zijn kliniese beschrijvingen (een ziekte met langdurige koortsen, in aanvallen verlopend, zonder karakteristieke verschijnselen en met een goede prognose). Sedert het midden der vorige eeuw is de Maltakoorts echter als een goed gekarakteriseerd ziektebeeld bekend.

In 1887 heeft Bruce in de milt van lijders, die aan febris undulans gestorven waren, de verwekker ontdekt, een kleine Gramnegatieve bakterie, de „micrococcus melitensis". Hiermede was wel het infektieuze agens opgespoord, het zou echter tot 1905 duren, eer ook de wijze van besmetting van de mens duidelik werd.

Zammit (167), een der leden van de Engelse studiekommissie, door de Royal Society naar Malta uitgezonden, deed daar proeven met de B.melitensis op apen, doch moest door de schaarsheid van dit proefdier zijn toevlucht nemen tot een ander objekt en koos hiervoor de op Malta veelvuldig voorkomende geiten. Tot zijn verrassing vond hij dat vele geiten, die oogenschijnlik gezond waren, de B.melitensis herbergden en haar in hun melk, urine en faeces uitscheidden. Na deze vondst was het dus niet onwaarschijnlik dat de mens geïnfekteerd werd door het drinken van rauwe geitenmelk en het nuttigen

van met geitenmelk bereide zuivelprodukten, terwijl misschien ook de uitwerpselen van de geit de ziekte konden verspreiden. Van de geiten op Malta bleek 50 % met de B.melitensis besmet, en 10 % scheidde de bacillen met de melk uit.

Een steun vond deze opvatting reeds direkt daarna door het uitbreken van Maltakoorts onder de bemanning van een schip, dat 65 melkgeiten van Malta naar Amerika overbracht. Acht leden der bemanning, die allen de melk der geiten gedronken hadden, kregen Maltakoorts; de dieren werden bij aankomst geïsoleerd; een vrouw, die aan het quarantainestation de geitenmelk dronk, werd eveneens ziek; de geiten bleken met B.melitensis besmet te zijn.

Ofschoon het gebied, waar de Maltakoorts heerste, zich uitbreidde, bleef ze toch beperkt tot de landen, gelegen tusschen de 35e en 45e Noorderbreedte-graad. De geografiese verspreiding rechtvaardigt dus niet meer het gebruik van de naam „Maltakoorts", de artsen uit Malta hebben hierop nog eens in 1927 gewezen. Reeds in 1913 sprak het Geneeskundig Congres in Londen zich voor de naam „febris undulans" uit.

In andere landen van Europa en in Amerika heerst reeds lang een infektieziekte onder de runderen, het z.g. besmettelik verwerpen, die een zeer groote schade aan de veestapel aanricht. Deze ziekte uit zich door het optreden van abortus bij de koeien en bleek zeer infektieus te zijn; wanneer in een stal een koe een z.g. infektieuze abortus kreeg, gebeurde dit weldra ook met de andere in de stal aanwezige drachtige koeien. De verwekker van deze epizoötie werd in 1897 door de Deense bakterioloog Bang (6) in samenwerking met zijn assistent Stribolt ontdekt. Deze bact. abortus infectiosi bovum Bang komt in de placenta van koeien, die een infektieuze abortus hadden, in enorme hoeveelheden voor; later bleek, dat zij ook in de melk werd uitgescheiden.

Tussen de twee bovengenoemde ziekten en hun verwekkers werd niet het minste verband aangenomen, totdat in 1918 de Amerikaanse bakteriologe Alice Evans (36), uitgaande van het feit, dat op Malta de geitenmelk besmet is met B.melitensis en in Amerika de koemelk met B.Bang, een vergelijkend onderzoek omtrent deze twee mikro-organismen deed en daarbij een

zó grote overeenkomst vond, dat zij tot hun identiteit konkludeerde. Zij sprak toen reeds het vermoeden uit, dat ook de Bact. Bang wel eens pathogeen voor de mens zou kunnen zijn.

Hardy (54) beschrijft de indruk die deze merkwaardige ontdekking maakte, als volgt: „It was as if twin brothers had been adopted bij different families and given different surnames, and for twenty years no one recognized the similarities in the boys, because they were seen at different times and in different places".

Vele andere onderzoekers bevestigden de identiteit van deze twee mikroben (die tegenwoordig onder de naam *Brucellae* worden samengevat), doch later moest deze opvatting toch voor een andere plaatsmaken. Kon van der Hoeden (66) nog in 1928 schrijven, dat er tussen Br.Bang en Br.melitensis nòch morphologies, nòch kultureel, nòch serologies enig onderscheid te maken was, en eigenlik alleen de grote „laboratorium-pathogeniteit" van Br.melitensis deze deed verschillen van Br.abortus, in de daarop volgende jaren zijn er wel degelik verschillen gevonden en zelfs niet alleen tussen Br.abortus en Br.melitensis. De eerste kon toch door kweekproeven nog in verschillende stammen, naar gelang van de herkomst, verdeeld worden. Anderzijds bleek uit de vele infekties, die zich bij de bakteriologen voordeden, dat ook de Br.abortus wel degelik een „laboratorium-pathogeniteit" bezit.

De mening van Evans (10) dat Br.abortus ook voor de mens pathogeen zou zijn, werd spoedig bewaarheid, en wel in steeds toenemende mate. Het eerste geval werd gesignaleerd in 1925 door Keefer (85) in Amerika, en spoedig door andere in vele landen der wereld gevolgd. Het eerste geval in Nederland werd in 1928 door van der Hoeden (65) van het laboratorium uit ontdekt, de eerste in Ned.-Indië door Rodenwaldt en Cohen (132). Ofschoon men vele beschrijvingen uit die jaren krities moet beschouwen, zoals die van Ficai en Alessandrini (38), Viviani (158), Manzini (111) uit Italië, waar ook de Maltakoorts endemies heerst, bleek, nu eenmaal de aandacht op de febris undulans van bovine oorsprong was gevestigd, deze ziekte vrijwel overal voor te komen. Hardy zegt: Wanneer

een staat geen Bang-infektie heeft, dan heeft zij nog geen maatregelen tot haar ontdekking genomen.

Zeker is in elk geval dat de frekwentie van de *gekonstateerde* gevallen sterk vermeerderd is, nadat er in de literatuur verschillende publikaties over deze infektie-ziekte verschenen zijn. In Zwitserland zijn volgens het Office International d'hygiène publique van 1928 tot 1930 263 gevallen waargenomen, in Zweden worden wekeliks 3 gevallen gekonstateerd, in Denemarken met 3 miljoen inwoners 500 à 600 gevallen per jaar, d.i. meer dan het aantal typhus-gevallen; in Amerika beloopt het totale aantal zeker in de duizenden.

Zo is deze ziekte, die voor kort nog geheel onbekend was en waarvan in 1925 enkele gevallen als een merkwaardigheid beschreven werden, in enige jaren geworden tot een zeer belangrijk probleem voor de volksgezondheid.

KLINIEK DER FEBRIS UNDULANS.

De Brucellae, die bij de geit en het rund een langdurige infektie veroorzaken met weinig of geen algemene verschijnselen, geven bij de mens een veel korter durend ziektebeeld met een uitgesproken septies karakter.

Na een incubatietijd van 1 tot 3 weken vertonen zich de weinig kenmerkende voorboden (moeheid, hoofdpijn, spierpijnen, nu en dan lichte temperatuurs-verhoging), die langzamerhand verergerend tot het volledige ziektebeeld voeren. Gewoonlik breekt de ziekte uit zonder uiterlike aanleiding, echter kan dit ook gebeuren na een of andere aandoening, die de algemene weerstand vermindert (Schnürer, 137), vooral na angina (Fleischmann en Raddatz, 41), na gasto-enteritis (Dietel, 28) of na een ongeval (humurus-luxatie: Veilchenblau, 155), ook wel na een breukoperatie en bronchitis (Peutz, 129), na griep, pyelitis, furunkels (Weigmann, 160), enz.

De *golvende koorts* is het belangrijkste en het meest karakteristieke verschijnsel. Langzamerhand verheft zich de temperatuur, die 's avonds steeds hoger is dan 's morgens, en bereikt in 5 à 6 dagen een hoogte van 39° tot 40° C. Koude rillingen zijn hierbij geen regel, doch zouden volgens Hardy (53) toch in $^1/_3$ der gevallen voorkomen. Enkele dagen blijft de temperatuur op deze hoogte om dan weer langzamerhand te zakken en in 5 tot 6 dagen weer normaal te worden. Na enkele dagen van rust (waarin de patient zich soms genezen waant) begint zich weer een nieuwe golf te vormen, die door vele andere gevolgd kan worden, en zo ontstaat een opeenvolging van kortdurende koortsvrije perioden en veel langere koortsgolven.

Afwijkingen van dit koortstype komen zeer veel voor, b.v. afwisselende hoge en lage koorts (Hardy), koorts met tertianatype (Rodenwaldt en Cohen, l. c.) enz.

Een tweede belangrijk symptoom is het *profuse zweten* waarop

bijna alle schrijvers de aandacht vestigen (Hardy, l.c., Violle 157, Bierring, 11). Dit treedt op in de nacht gedurende het dalen van de temperatuur en wel in enorm sterke mate, zodat de patienten soms enige malen van ondergoed moeten verwisselen (de *febris sudoralis* der vroegere schrijvers).

De *pols* is dikwels relatief verlangzaamd.

Arthralgieën zijn een zeer veel voorkomend verschijnsel. Meestal zijn het snel opkomende en snel verdwijnende heftige gewrichtspijnen, die van het ene gewricht op het andere overspringen en soms het gehele ziektebeeld beheersen. Het meest zijn aangedaan de knie, elleboog, enkel en schouder, doch de pijnen kunnen zich ook vertonen in de gewrichten van pols, vingers en tenen. Een enkele maal blijft de pijn in één gewricht gelokaliseerd en is dan vergezeld van roodheid en zwelling; er heeft zich een specifieke arthritis gevormd, waarbij het soms lukt de Brucella uit het gewrichtsvocht te kweken.

Milt- en *leververgroting* zijn symptomen die ook nog van een ander standpunt de aandacht verdienen. Hun frekwentie schijnt in verschillende landen zeer verschillend te zijn. Terwijl Violle (in Frankrijk) deze symptomen in de meerderheid der gevallen vindt (en nog bovendien wijst op de drukgevoeligheid en neiging tot bloedingen in de milt), vond Hardy de miltvergroting in 30 % en een palpabele lever in slechts 10 % zijner gevallen (in Amerika). Gewoonlik reikt de milt niet verder dan enige c.M. onder de ribbenboog, doch ze kan ook een dusdanige grootte krijgen, dat ze aanleiding geeft tot de diagnose leukaemie. In een geval van Löffler (103) is de milt zelfs op foutieve diagnose „geïsoleerd lymphogranuloom" geëxtirpeerd. De Brucellae schijnen een zekere affiniteit tot het hepatolienale systeem te hebben; het is vooral Schottmüller (139), die hierop wijst en zegt dat men bij elke splenomegalie aan Bang-infektie moet denken.

De merkwaardige vondsten van Hegler (58) dienen in dit opzicht vermeld te worden. Bij de sectie van een lijder aan febris undulans vond hij ascites, milttumor en Laënnec's cirrhose, verder vermeldt hij een geval van een 63-jarige patient die thrombose der benen en poortaderthrombose kreeg, en waarbij het ascitesvocht ten opzichte van Br.Bang tot 1 : 800 agglutineerde. Indien

meerdere van deze gevallen gevonden werden zouden deze de vèrgaande veronderstelling van H e g l e r, dat misschien vele gevallen van Laënnec's cirrhose op Br.Bang-infektie berusten, steunen.

De veranderingen in het *bloed* zijn gewoonlik leukopenie en neutropenie, met relatieve lymphocytose. Terwijl de Franse schrijvers (V i o l l e) dikwels een belangrijke anaemie vinden, vond Hardy onder 125 gevallen slechts één waarbij het haemoglobinegehalte onder 60 gedaald was.

De affiniteit van de Br.Bang tot de *geslachtsorganen*, die bij de runderen zo uitgesproken is, vindt men bij de mens terug, zij het in veel mindere mate. Bij de man kan optreden orchitis, epididymitis, prostatitis enz., soms verlies van libido en potentie (F r e i, 44), bij de vrouw oöphoritis, endometritis, enz. K r i s t e n s e n en H o l m (94) isoleerden een reinkultuur van Br.Bang uit een veretterde ovariaalcyste. F r e i beschrijft een geval van een laboratoriumassistente die zich per os met Br.Bang infekteerde en na drie weken ziek werd, waarbij in de fluor albus de Br.Bang was aan te tonen.

Vanzelf dringt zich de vraag naar voren of een infektie, die zich bij het rund hoofdzakelik manifesteert in het optreden van abortus, deze ook bij de mens kan veroorzaken. Het is duidelik dat bij febris undulans alleen reeds door de hoge koorts abortus kan optreden, en dat, waar de Brucellae in het bloed circuleren, deze ook wel in de placenta gevonden kunnen worden (v a n d e r H o e d e n, 67). Toch zijn er wel aanwijzingen dat de Brucellae een aetiologies moment voor het optreden van abortus kunnen zijn. d e F o r e s t (43) beschreef reeds in 1917 elf gevallen van abortus bij boerenvrouwen, waar infektie van de stal uit mogelik was en waarbij de placenta dezelfde veranderingen vertoonde als bij het rund, doch hier was geen serologies onderzoek verricht. S i m p s o n en F r a z i e r (142) vonden bij vijf patienten met habituele abortus een sterke agglutinatie ten opzichte van Bangbakterieën. Echter moet men bij dergelike vondsten rekening houden met het verschijnsel door K a m a d a (83) beschreven, dat het serum van gravidae een sterke niet-specifieke agglutinatie ten opzichte van Br.Bang kan vertonen. Veel meer zekerheid geven het geval van C a r p e n t e r en B o a k (20), die de

abortus-bacil uit de foetus konden kweken, en die van Kristensen (93) waarbij een ontsteking-achtig infiltraat in de placenta gevonden werd en eveneens de bacil uit maag- en darminhoud van de foetus gekweekt werd. Onder zijn materiaal bevonden zich 12 gravidae met febris undulans, waarvan 9 een abortus kregen.

Zeer bedenkelik zijn wel de experimenten die Kathe (84) vermeldt van boerenvrouwen die zich opzettelik met abortusbacillen infekteren om een bestaande zwangerschap te onderbreken!

Op de spijsverteringsorganen oefent de infektie weinig invloed, alleen *obstipatie* komt veel voor, de *eetlust* blijft dikwels opvallend goed.

Vooral in de Franse literatuur, die meestal de caprine infektie behandelt, worden veel aandoeningen der luchtwegen beschreven van bronchitis tot haemoptoë toe (Violle, Ledoux, 97, Ledoux en Baufle, 98), waardoor de ziekte als tuberculose kan imponeren.

Löffler (103) meent dat in de Zwitserse Sanatoria verscheidene patienten met febris undulans voor tuberculose verpleegd worden. Ook Klinkert (89) vermeldt een geval met pulmonale komplikatie.

De *huid* vertoont, behalve het profuse zweten, gewoonlik geen afwijkingen. In enkele gevallen komen vlekjes voor die aan typhusroseolen herinneren (Löffler, 109), ook papuleuze en purpura-achtige exanthemen zijn beschreven, doch dit zijn zeldzaamheden. Gaarde (geciteerd door Löffler) beschrijft een geval met haemorrhagiese diathese. De door sommigen (Haxthausen en Thomsen, 57; Dietel, 28; Urbach, 154) beschreven allergiese huidverschijnselen horen niet thuis in het gewone ziektebeeld. Aan het mondslijmvlies worden wel veranderingen beschreven (Müller, 119).

Ofschoon de Brucellae door de nieren kunnen worden uitgescheiden (Mc. Arthur en Wigmore, 5) zijn verschijnselen van het *uropoëtiese apparaat*, behalve febriele albuminurie, zeldzaam. van der Hoeden (66) vermeldt *urobilinurie*.

De langdurige koorts heeft natuurlik op de *algemene toestand* een grote invloed, die zich door zwakte en vermagering uit. (Bij

goede eetlust kan echter soms, wanneer de patient in bed blijft, ondanks de hoge koorts, het lichaamsgewicht stijgen.) Een tegenstelling hiermee vormt een eigenaarige *euphorie* (Sjoerslev, 143; Pepeu, 128; Müller, l.c.; Herman, 61 e.a.). Het geringe of geheel ontbrekende ziektegevoel bij hoge koorts is een karakteristiek verschijnsel der febris undulans.

Komplikaties: Etteringsprosessen in de weke delen komen veel voor (voetrugabsces Grilichess (49), veretterde ovariaalcyste Kristensen en Holm, dubbelzijdige mastitis Hardy) maar ook in het beenweefsel, b.v. in de wervels (Botreau-Roussel en Huard, 14). Zeer ernstig wordt natuurlik de prognose wanneer een endocarditis optreedt (Livierato, 102; Herman), of een peritonitis (Knobloch, 90).

Aandoeningen van het *zenuwstelsel* komen het meest voor bij de, vooral zeer ernstige vormen veroorzakende, melitensis-infektie: meningitis (Lemaire, 99; Ledoux en Baufle, 98) myelitis (Bériel, Barbier en Lambert, 9). Roger (133) noemt in zijn beschrijving van de „neuromélitococcie" alle mogelike lokalisaties in het centrale en perifere zenuwstelsel, met daarvan afhankelike physiese en psychiese symptomen. Lemierre en Mahoudeau-Campayer (100) beschrijven een depressieve psychose in het reconvalescentie-stadium (infektie van ovine oorsprong!).

De *duur* der ziekte is wisselend van 3 tot 9 maanden, als gemiddelde kan men wel 4 tot 5 maanden nemen. Afwijkingen hiervan komen voor in beide richtingen: abortief verlopende gevallen (Eliassow, 35; Hottinger, 72), en gevallen waarbij de ziekte veel langer dan een jaar in beslag kan nemen (Kreuter, 91).

Leeftijd en *geslacht* der patienten: De febris undulans komt veel meer voor bij mannen dan bij vrouwen, en vooral in de leeftijdsklassen tussen 20 en 40 jaar. Deze beide feiten zijn van groot belang voor de epidemiologie (zie aldaar). Maar ook gevallen bij kinderen zijn beschreven door Hottinger (l.c.), Fleischmann en Raddatz (41) en anderen, zelfs bij een kind van 7 maanden (Hill en Monger, 63). Daar de ziekte bij kinderen dikwels atypies verloopt, komen er vermoedelik vele gevallen voor die niet herkend worden.

Diagnose: Vooral in een omgeving, waar de abortus infektiosus der runderen heerst, doch ook elders, zal men bij ziekten, die met langdurige koorts verlopen, aan de febris undulans moeten denken. Het eigenaardige koortsverloop, de relatief langzame pols, het sterke zweten, de obstipatie en de miltvergroting, eventueel nog de arthralgieën, vormen tezamen wel een zó specifiek ziektebeeld dat men hierop in vele gevallen reeds de waarschijnlikheidsdiagnose kan stellen, die dan nog in het laboratorium bevestigd moet worden. Er bestaat m.i. dan ook geen reden om van een „symptomen-armoede" te spreken, zoals L ö f f l e r doet.

Voor de differentieel-diagnostiek komt in de eerste plaats in aanmerking de typhus abdominalis. Inderdaad heeft de febris undulans verscheidene symptomen hiermede gemeen: koorts met relatief langzame pols, de miltvergroting en het bloedsbeeld, doch het andere koortstype, het ontbreken van bewustzijnsstoornissen, van diarrhee en roseola, evenals het negatief blijven der reaktie van Widal moeten toch de aandacht in andere richting leiden.

Andere ziekten waarmee de febris undulans verwisseld wordt, zijn de sepsis, influenza, bij longverschijnselen de tuberculose, bij uitgesproken gewrichtspijnen de polyarthritis rheumatica, en de gonorrhoïese arthritis, bij grote lever en milt de cirrhose van *Laënnec* of de m.*Banti*, eventueel lymphogranuloom en bloedziekten. Treden biezondere komplikaties op, b.v. lokale etteringen, dan zullen wel steeds de bakteriologiese en serologiese onderzoekingsmethoden de beslissing moeten geven. Deze methoden zijn: 1e de *bloedkultuur* (eventueel kultuur uit urine, faeces, etter, enz.) 2e de *agglutinatie-reaktie*, 3e de *complementbindings-reaktie*, 4e de *huidreaktie*; een heroiese ingreep als de miltpunktie, die B r u c e deed, is tans wel overbodig. De techniek en de waarde van deze reakties voor de diagnostiek zullen in de volgende hoofdstukken besproken worden.

De *prognose* is meestal goed. De letaliteit is 3 tot 4 % en betreft meestal personen die reeds uit andere hoofde een verminderde weerstand hadden. Bij de gevallen van caprine oorsprong is de sterfte vermoedelik iets groter dan bij die van bovine oorsprong. De sociale betekenis der febris undulans ligt

dan ook niet in het aantal sterfgevallen, doch in de langdurige arbeidsongeschiktheid die ze veroorzaakt.

Door de geringe letaliteit zijn er slechts weinig *pathologies-anatomiese* bevindingen bij de mens bekend; hoofdzakelik zijn aangedaan milt, lever, beenmerg en retroperitoneale lymphklieren. In de milt vindt men een soort van knobbeltjes die uit epitheloïede cellen bestaan. Evenals Hegler (l.c.) vond ook Löffler bij de sektie van een lijder aan Bang-infektie een hepatolienale aandoening, die hij echter niet als *het* path.-anat. beeld der febris undulans beschouwt, doch slechts als een reaktiewijze.

De bacil is bij de mens gekweekt uit: bloed, urine, faeces, gal, (Amoss en Poston, 3) moedermelk (Burnet en Conseil 18), gewrichtsvocht, etter, tonsillen, placenta, ovaria, tuba, epididymis en vrijwel alle parenchymateuze organen.

Therapie: De specifieke therapie heeft tot nu toe weinig sukses gehad. Behandeling met immuunserum en met reconvalescentenserum gaf weinig resultaat en is tans nagenoeg verlaten. Meer waarde hechten velen, vooral Nicolle en Conseil (122), aan de vaccinotherapie, die dan meestal gebeurt met een mengsel van gedode Br.abortus en Br.melitensis. Klinkert raadt aan hiermede te beginnen *na* de eerste koortsaanval (met 25 tot 50 miljoen bakterieën, geleidelik stijgen) om zodoende een heftige reaktie *tijdens* de koorts te vermijden. Anderen beginnen met veel lagere dosis b.v. Schittenhelm (135) die begint met 0,5 tot 1 miljoen en geleidelik stijgt tot 500 miljoen bakterieën.

Van de chemotherapeutiese middelen zijn een groot aantal in gebruik, plasmochine, urotropine (intraveneus), salvarsaan, argochroom, mercurochroom, electrargol, methylviolet en thionine (bij infektie van het darmkanaal, Leavell en Amoss, 96), het meeste sukses wordt nog bericht van trypaflavine intraveneus 0,2 cc. eenige dagen later 0,4 cc.

Ook de onspecifieke prikkeltherapie met Omnadin is door sommigen toegepast (Dietel, 28); op hetzelfde beginsel berust wel de subcutane inspuiting van eigen bloed (Oddo, 126) en die met typhusbacillen (Manson-Bahr, 110). Waar bij de febris undulans nooit is uit te maken of een bepaalde koortsaanval al dan niet de laatste zal zijn, is m.i. de werkelike waarde

van al deze therapeutica heel moeilik te beoordelen en slechts uit een zeer groot aantal goed vergelijkbare waarnemingen zal men gevolgtrekkingen mogen maken.

Tenslotte de vraag: is de ziekte, veroorzaakt door de abortus-bacil, dezelfde als die door Br.melitensis veroorzaakt wordt? Vergelijkingen van de kliniese beschrijvingen b.v. uit Zuid-Frankrijk en uit Noord-Amerika doet zien dat de beide ziekten in grote trekken zeker hetzelfde beeld vertonen: het koortsverloop in golven, het zweten, het bloedbeeld, de lever- en miltzwellingen, de arthralgieën zijn kardinale symptomen, die beide gemeen hebben.

T a n o n en N e v e u (147) menen op het kliniese beeld alleen reeds een differentieel-diagnose tussen de beide infekties te kunnen maken. Als verschilpunten noemen zij op:

1e. bij abortus-infektie treden meer longverschijnselen op dan bij melitensis-infektie,

2e. bij melitensis geschieden de dagelikse temperatuurs-schommelingen in 1—2 uur, bij abortus in 3—4 uur, de koorts-golven duren bij de eerste infektie twee weken, bij de tweede slechts één week en zijn bij de laatste onregelmatiger,

3e. bij de abortus-infektie komen meer spieraandoeningen, bij de melitensis meer periostale aandoeningen voor,

4e. de abortus-infektie duurt korter,

5e. bij Bang-infekties komen meer komplikaties voor dan bij melitensis.

De indruk die men uit de literatuur krijgt is echter een geheel andere: wat No. 1 en No. 5 betreft zijn de verschillen juist in omgekeerde zin; wat No. 4 betreft is er weinig of geen verschil in duur, alleen No. 2 en 3 vindt men bevestigd, doch deze verschillen zijn te zeer van kwantitatieve aard om een differentiatie mogelik te maken. M.i. zijn er slechts de volgende verschillen:

1e. de melitensis-infektie vertoont meer regelmatig het undulerende koortstype dan de abortus-infektie,

2e. bij de melitensis treden meer chirurgiese, neurologiese en longkomplikaties op,

3e. bij de melitensis treedt meer anaemie op,

4e. bij de melitensis-infektie lukt het makkeliker de bacil uit het bloed te kweken,

5e. de letaliteit is bij de melitensis-infectie wellicht iets groter,

6e. bij melitensis treden meer massale infekties op onder een groot aantal personen, en meer infekties van mens op mens.

Een kwalitatief verschil is er dus niet, de Br.melitensis en de Br.abortus veroorzaken eenzelfde ziektebeeld, echter verschillend in graad.

BAKTERIOLOGIE.

De vraag der uniciteit of dualiteit der Brucellae is de laatste jaren het onderwerp geweest van vele onderzoekingen. Ongetwijfeld hebben Br.abortus en Br.melitensis zo vele eigenschappen gemeen, dat men tot voor enige jaren het recht meende te hebben ze als identiek te beschouwen. Deze eigenschappen zijn: bij eerste kweking uit dierlik materiaal hebben beide een coccoïede vorm (B.Bang, 6; Schnürer, 137), doch na meer overentingen vertonen ze zich als kleine slanke staafjes, lang 1 tot 2 μ, breed 0,5 μ, Gramnegatief, zonder kapsel, onbewegelik, niet sporenvormend. Zij vormen geen zuur uit koolhydraten, geen indol, geen gas, vervloeien gelatine niet, verminderen in bouillon de P_h met 0,7—0,8 (Evans, 36), terwijl als biezonder kenmerk beschreven wordt de vorming van magnesium-ammoniumfosfaatkristallen $MgNH_4PO_4 . 6H_2O$ in een voedingsbodem die o.a. vleessap en pepton bevat (Huddleson en Winter, 78).

Onder natuurlike omstandigheden kunnen zij zeer lang in leven blijven, b.v. de Br.abortus Bang is nog na 7 maanden in uterusslijm aangetroffen (Schnürer), doch overigens zijn ze tegen uitwendige invloeden weinig resistent: bij 65° C. worden ze reeds in 5 tot 10 minuten gedood, eveneens zeer snel door antiseptica.

Vele methoden zijn beschreven om een klassifikatie tussen de verschillende Brucellae (waarbij zich de laatste jaren ook de varkensstam, Br.abortus porcina of suis gevoegd heeft) mogelik te maken. Sommigen hiervan zijn onjuist gebleken, anderen waren te inconstant of te zeer van kwantitatieve aard, doch enige zijn overgebleven die tans met zekerheid een differentiatie toelaten.

Tot degenen die het meeste licht op dit gebied verspreid hebben behoort vooral Huddleson; in de eerste plaats reeds door het aangeven van een zeer geschikte voedingsbodem, die in een

groter aantal gevallen dan voorheen de kweking mogelik maakt (leverbouillonagar met toevoeging van gentiaanviolet 1 : 10000 dat de groei van andere bakterieën belet, terwijl de lucht boven de kultuur 10 % CO_2 bevatten moet), en verder door het beschrijven van remmingsverschijnselen door bepaalde kleurstoffen, waardoor de verschillende Brucellae onderscheiden kunnen worden. De volgende verschillen kunnen tans wel als vaststaand worden aangenomen.

1e. De Br.melitensis en Br.suis groeien bij kweking uit dierlik materiaal reeds direkt aëroob, de Br.bovinum heeft hiertoe een verminderde zuurstofspanning nodig, doch wordt na enige overentingen een gewone aërobe bakterie. Reeds B e r n a r d B a n g heeft in zijn beschrijving der abortus-bakterie opgemerkt, dat ze in een vaste voedingsbodem groeit in een laag 0,5 tot 2 c.M. onder het oppervlak gelegen. De atmosfeer van 10 % CO_2 is het meest geschikt voor de eerste kultuur van Br.abortus en zou, volgens M c. A l p i n e en S l a n e t z (2), die van Br.melitensis en Br.suis zelfs remmen. De verminderde zuurstofspanning in de kultuurbuis wordt op verschillende manieren bereikt; door het uitpompen van lucht, het inleiden van lichtgas of koolzuur, het tegelijk kweken van bakterieën die veel zuurstof verbruiken: b.subtilis, b.anthracis, b.coli of b.megatherium.

B. B a n g beschrijft ook een tweede optimum groeivoorwaarde van de Br.bovinum n.l. bij verhoogde zuurstofspanning: bij 90 % O_2.

2e. Br.bovinum en Br.porcinum vormen in vrij sterke mate zwavelwaterstof op Huddleson's voedingsbodem die waarschijnlik cystine bevat, (F a v i l l i, 37), de melitensis doet dit niet. Dit onderscheid gaat wel meestal maar niet altijd op (Z e l l e r, 168), zo vond K r i s t e n s e n (92) bij de Deense varkensstam geen H_2S-vorming in tegenstelling met de Amerikaanse.

3e. De remmingsproeven van H u d d l e s o n. Deze voegde enkele anilinekleurstoffen in sterke verdunning aan zijn voedingsbodem toe en zag hiervan verschillend resultaat bij de verschillende stammen; door toevoeging van *thionine* 1 : 100.000 wordt de groei van Br.bovinum volkomen geremd, Br.melitensis en suis

ondervinden hiervan niet de minste invloed. Omgekeerd worden de laatsten in hun groei geremd door *methylviolet* 1 : 50.000, dat anderzijds op de Br.bovinum onwerkzaam is. Dit zeer gewichtige kwalitatieve onderscheid is door zeer vele onderzoekers bevestigd. Meyer en Zo Bell (115) vonden met deze remmingsproeven echter talrijke overgangsvormen.

4e. *Stofwisselingsverschillen.* Volgens de onderzoekingen van Mc. Alpine en Slanetz (l.c.) gebruikt Br.bovinum uit de voedingsbodem geen glukose, terwijl de caprine en porcine-stammen ruim 4 tot 18 % omzetten. Deze bevinding is door Olitzki en Bromberg (127) bevestigd, eveneens door Kristensen en Holm en door O. Bang (7), echter niet door Zeller.

Als een ander stofwisselingsverschil gaven dezelfde schrijvers nog aan de vorming van meer nitrogene fraktie's, vooral in glukosehoudend milieu) door de Br.bovinum, terwijl Olitzki en Bromberg vonden, dat Br.melitensis ten opzichte van Br.abortus een hogere pepton- en fosfaatbehoefte heeft en meer gevoelig is voor hogere zoutkonsentraties.

5e. In het *dierexperiment* worden wel kwantitatieve verschillen gevonden. (Experimenteel blijken honden, katten, konijnen, cavia's, ratten, muizen en ook vogels vatbaar te zijn.)

Besmetting van de *cavia* met Brucellae (die zeer gemakkelik per os, subcutaan, percutaan of intraveneus lukt) geeft vooral veranderingen in de milt, lever, lymphklieren, beenmerg, testikels, verder in longen, peritoneum, gewrichten, enz. Van pathologies-anatomies standpunt is het een pseudo-tuberkulose (Burnet, 16): er wordt een soort knobbeltjes gevormd, die reuzencellen bevatten, en omgeven zijn door een fibreus weefsel, die gemakkelik uit de omgeving los te pellen zijn en soms verweken of veretteren. Deze veranderingen zijn nu volgens sommigen bij infektie door Br.melitensis of Br.suis veel sterker dan bij infektie door Br.bovinum. Vooral Br.suis zou zich door een grotere virulentie ten opzichte van de cavia onderscheiden, die zich voornamelik uit in ernstige aandoeningen van de testikel (tot abscesvorming en perforatie toe), en in vaker aangedaan zijn van de beenderen (Mc. Nutt, 125, Cotton, 23).

Zeer duidelik is het verschil in virulentie bij de *apen*. Volgens

Burnet zou de aap 1000 maal resistenter zijn ten opzichte van Br.abortus dan tegenover Br.melitensis. Ook Weigmann (161) vond dit verschil in pathogeniteit. Volgens Huddleson en Halmann (75) kan de Br.abortus Bang bij de aap een ziekte verwekken, gelijkend op de febris undulans bij de mens, de infektie is echter niet makkelik en lukt niet altijd. Wel is echter volgens dezelfde schrijvers de aap zeer gevoelig voor infektie met de porcine stam, die voor haar nog virulenter is dan de Br.melitensis. Ook Fleischner, Vecki, Shaw en Meyer (42) konden apen slechts met enorme hoeveelheden abortus-kiemen besmetten. Met intraveneuze injektie hadden zij hiertoe 2—16 biljoen kiemen noodig, bij voedingsproeven zelfs 270 biljoen, waarna nog niet eens altijd infektie optrad.

Omtrent de pathogeniteit van Br.abortus voor geiten en van Br.melitensis voor runderen lopen de meningen uiteen. Weigmann gelukte het niet experimenteel een geit met Br.abortus te besmetten, Zeller schrijft de Br. Melitensis slechts een zeer geringe pathogeniteit toe voor runderen. Daarentegen konden anderen de geit per os, intraveneus of conjunctivaal met Br. abortus infekteren, en het is bekend dat in streken waar de Br.melitensis voorkomt, ook runderen er door besmet kunnen worden, waaruit volgt dat uit de herkomst van een Brucellastam niet gekonkludeerd kan worden tot welke varieteit ze behoort.

De vondst van Weigmann dat de Br.melitensis veel resistenter is tegen de baktericidie van menselik serum dan de Br. abortus, is, in verband met kliniese en epidemiologiese gegevens, wel waarschijnlik te achten en zou, indien ze bevestigd werd, een zesde verschil tussen deze mikro-organismen vormen.

Uit het bovenstaande mag men m.i. konkluderen dat de groep der Brucellae verdeeld moet worden in drie varieteiten, n.l. de caprine vorm (Br.melitensis), de bovine (Br.abortus Bang) en de porcine (Br.suis), waarbij de porcine tussen de beide andere instaat, en wèl dichter bij de caprine dan bij de bovine variëteit. In vier der vijf bovengenoemde criteria gedraagt zich de porcinestam als melitensis, alleen wat betreft het vormen van H_2S kiest zij de zijde der bovine variëteit. Hieraan moge nog toegevoegd worden, dat het volgens Plastridge en Mc. Alpine (130)

veel makkeliker lukt de porcine stam te kweken uit het bloed dan de bovine, waarin de eerste dus ook meer lijkt op de melitensis.

De term *„humane stam"*, die men nu en dan ontmoet, moet men slechts opvatten als „stam, geïsoleerd uit de mens", biezondere eigenschappen heeft deze niet, ze is gewoonlik terug te brengen tot één der drie andere variëteiten. Alleen M c. N u t t vond in caviaproeven dat de „humane stam", vooral wat betreft de aandoeningen der testikels, nog virulenter zou zijn dan de porcine.

SEROLOGIE.

Naast de bloedkultuur zijn als methoden ter opsporing van Brucella-infekties bekend de *agglutinatie,* de *complementbinding* en de *huidreaktie.* Van deze drie is de agglutinatie, die zich vooral ook leent voor massa-onderzoekingen, de meest gebruikelike. Zij is het eerst door Wright (165) voor melitensis-infekties toegepast.

Bij een lijder aan febris undulans verschijnt de agglutinatie ten opzichte van Brucellae in het bloedserum in de tweede of derde ziekteweek, stijgt snel in sterkte, neemt af gedurende de reconvalescentie en is gewoonlik een jaar na de genezing verdwenen (Kristensen en Holm). Sasano, Caldwell en Medlar (134) vervolgden bij patienten met febris undulans de serologiese reakties en vonden deze na drie jaar nog aanwezig. Volgens Löffler kan dit tot zes jaar na het herstel nog het geval zijn.

De gang van zaken is bij de agglutinatie-reaktie in het algemeen de volgende: Na bereiding van serumverdunningen in rechtopstaande buisjes wordt bij elke verdunning een hoeveelheid bakteriesuspensie gevoegd, waarna een verblijf in de broedstoof volgt; daarna leest men af. Doch het aantal wijzen waarop de reaktie wordt uitgevoerd is nagenoeg even groot als het aantal onderzoekers. De methoden verschillen in de gebruikte serumverdunningen, in de gebruikte bakteriesuspensies, in het meer of minder lange vertoeven in de broedstoof, het daarna al of niet bewaren bij kamertemperatuur of in de ijskast, in de wijze van aflezing. Tenslotte hechten de onderzoekers een zeer verschillende betekenis aan de door hen gevonden uitkomsten: een reaktie die de één positief noemt is bij de ander twijfelachtig of negatief.

Welke serumverdunningen men gebruikt doet niet zoveel terzake (al zou voor een vergelijkbaarheid der uitkomsten een zekere uniformiteit wel gewenst zijn); van belang is echter dat men,

ook bij het routine-onderzoek van zeer vele sera, met de verdunningen hoog genoeg gaat, zich b.v. niet tevreden stelt met een negatieve reaktie van 1 : 50, maar minstens gaat tot 1 : 500, daar men anders zeker te weinig positieve uitkomsten zou krijgen. Dit is een gevolg van de z.g. *paradoxe reaktie (intermediate zone phenomenon, zone muette)* die kenmerkend is voor de Brucellagroep, en daarin bestaat, dat in bepaalde verdunningen geen agglutinatie optreedt, terwijl dat in lagere en hogere verdunningen wel het geval is b.v.

1/20	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000
+++	—	—	—	+	—

Darsin (24) die de reaktie slechts deed met de verdunningen 1 : 100 en 1 : 200, en alleen de positieve sera verder uittitreerde, heeft dan ook zeker te weinig positieve gevallen gevonden.

Het wezen van deze paradoxe reaktie is nog niet geheel duidelik. Priestly (131) meent dat de remmende faktor gebonden is aan het *globuline* van het bloedserum; indien men dit met ammoniumsulfaat neerslaat en het precipitaat weer in physiologiese zoutoplossing oplost, vertoont deze globuline-oplossing nog de zone-werking. Hij kon verder door veranderingen aan het antigeen of aan het serum invloed op de zone uitoefenen: door vermindering van de dichtheid der suspensie wordt de zone „verplaatst naar de volgende verdunning" d.w.z. dat ook in verdere verdunningen nog de remming optreedt; filtratie van het serum door een bakterie-filter (Chamberland-kaars) verwijdt de zone naar de sterkere konsentratie; bebroeding van het serum-antigeenmengsel bij 56 ° C. maakt de zone nauwer, terwijl door voorafgaande inaktivering van het serum, gevolgd door verblijf bij 37 ° C., deze naar de sterkere konsentratie verplaatst wordt. Ook de sterkte der zoutoplossing heeft invloed, door 0,425 % NaCL wordt de zone naar de hogere konsentratie verplaatst, door 12 % zoutsolutie wordt ze opgeheven (Bij de door Huddleson en Abell (74) aangegeven „snelle" agglutinatie-methode, waarbij de bakterieën worden gesuspendeerd in een 12 % zoutoplossing treedt dan ook volgens Giordano en Ableson (47) de paradoxe reaktie niet op.).

Ook door de toevoeging van formaline in konsentratie's van 0,1 tot 1 % wordt het interferentieverschijnsel versterkt, terwijl

0,5 % phenoloplossing of 0,2 % tricresol in dit opzicht geen invloed hebben (Henry en Traum, 60). Deze onderzoekers vonden verder dat de zone in een groter persentage der gevallen voorkomt, naarmate de agglutinatietiter hoger is, bij agglutinatie 1 : 400 in 37,5 %, bij titer 1 : 800 in 44,8 %, bij titer 1 : 1600 in 74,1 %.

Als antigeen wordt gewoonlik gebruikt een emulsie van 1 tot 2 dagen op agar gekweekte bakterieën. Enkelen geven de voorkeur aan levende bakterieën, waarmede de reaktie verder en scherper zou verlopen, doch wegens de sterke virulentie dezer kiemen gebruiken toch de meeste onderzoekers gedode stammen. Doden van de bakterieën door hitte is weinig gebruikelik; meestal wordt een of ander antisepticum gebruikt: 0,5 % phenol, formaline in verschillende konsentratie's, 0,2 % tricresol.

Henry en Traum, die een vergelijkend onderzoek omtrent de verschillende agglutinatiemethoden deden, konden, (behalve wat betreft de bovenvermelde invloed op het remmingsverschijnsel) weinig invloed door de konserveermiddelen op het beloop der reaktie vinden. Een ingewikkelde bereidingswijze met chinosol zoals Fleischhauer (40) beschrijft, is dan ook overbodig te noemen, daar de gewone, eenvoudig te bereiden „Fickers", uitstekend voldoen. Het meest wordt wel gebruikt een antigeen met formaline gekonserveerd, dat, in de ijskast bewaard, zeker een half jaar goed blijft (Kristensen en Holm).

Ook de meerdere of mindere dichtheid der suspensie doet weinig ter zake, deze mag (vlg. Henry en Traum) schommelen tussen zeer wijde grenzen.

Van veel meer belang dan de bereiding der Fickers is de keuze der stammen. Men moet stammen nemen waarvan bekend is dat ze goed agglutineren met homoloog serum en geen agglutinatie geven met andere sera. De stammen uit de Brucella-groep hebben n.l. de neiging over te gaan in de *para-melitensis* resp. *para-abortus* vorm. Deze paravormen onderscheiden zich van de gewone typen doordat ze in sterke mate niet-specifieke agglutinatie vertonen, waar tegenover staat een verminderde gevoeligheid tegenover de specifieke agglutininen uit immuunserum. Met de proef van Castellani" blijken ze ook niet in staat de agglutininen uit immuunserum te absorberen. Verder zijn ze gekenmerkt door

een grote neiging tot auto-agglutinatie, thermo-agglutinatie en door agglutineerbaarheid door zout en zuur, evenals door trypaflavine 1 : 1000 (Allessandrini en Sabattucci, 1). Morphologies zijn ze echter niet van de normale typen te onderscheiden. Bij inspuiting in cavia's zijn ze niet in staat agglutininen of complementbindende stoffen te vormen (Gwatkin, 51). De Amerikanen onderscheiden de S (smooth) en R (rough) stammen, waarvan de R-stammen, met een veranderd antigeen-vermogen, overeenkomen met de paravorm.

Experimenteel kan men de S-vorm in de R-vorm overvoeren. Favilli gelukte het (evenals Burnet) de Br.melitensis, door deze te kweken in een vloeibaar milieu, dat ook immuunserum bevatte, in de paramelitensis te veranderen. Frendzel en Szymanowski (45) bereikten hetzelfde met de Br.abortus door kweking in immuunserum 15 % en in het filtraat van een oude kultuur van b.typhi abdominalis. Terwijl de S-vorm, waarvan zij uitgingen, door een immuunserum in een verdunning van 1 : 5120 werd geagglutineerd, kon bij de R-vorm slechts de titer 1 : 80 bereikt worden.

Voor de praktijk van het serologies onderzoek is echter van belang, dat ook reeds door de gewone voortkwekingsmethoden in het laboratorium de verandering tot paravorm kan plaats vinden (Kristensen en Holm).

Favilli kon (vgl. Lustig, 108) een reeks van minder en meer aspecifiek-agglutineerbare stammen opstellen, gaande van Br.abortus over Br.melitensis naar Br.paramelitensis. Hij ziet in de Br.abortus de karakteristieke vertegenwoordiger van de species Brucellae. (Evenals Burnet: l'abortus est parmi les Brucella le type primitif, d'où dérive le mélitensis et le paramélitensis).

Het mislukken van de pogingen om Br.abortus en Br.melitensis serologies te onderscheiden, schrijven Wilson en Miles (164) daaraan toe, dat de onderzoekers geen zuivere S-stammen gebruiken, doch stammen die enige aspecifieke agglutineerbaarheid bezaten. Met het gebruik van absolute „smooth"stammen, zouden volgens hen de twee Brucellae serologies wel gescheiden kunnen worden.

van der Hoeden (70) vond bij voortkweken van stammen,

uit paarden afkomstig, overgang in een vorm met verminderd antigeen vermogen (ook blijkend uit de agglutininen-absorptie-proef) en een geringere pathogeniteit ten opzichte van cavia's. Hij stelt deze vorm gelijk met de R-vorm, doch zijn stammen vertonen morphologiese verschillen met de gewone typen: de kolonies zijn slijmig, dradentrekkend, zij laten zich niet met zoutsolutie (wel met aqua destillata) tot een homogene suspensie mengen.

Duur der reaktie: De agglutinatie verloopt langzaam. Wèl is meestal na enkele uren verblijf in de broedstoof (of in het waterbad) bij 37 ° C. de uitslag enigszins te zien, doch de juiste titer is pas na langere tijd te bepalen, men zal n.l. dikwels zien dat de agglutinatie hierdoor enige buisjes verder is gegaan. De duur der bebroeding wisselt van twee uur (Giordano en Ableson, 47; Kirschner en Kunst, 87) tot 24 uur Süpfle en Hofmann, 146). Gewoonlik worden de buisjes 4 tot 8 uur in de broedstoof gelaten en daarna nog 16 tot 20 uur bij kamertemperatuur of in de ijskast bewaard, waarna de aflezing volgt.

Koude bevordert de agglutinatie. Darsin vergeleek twee onderzoekingsmethoden en zag na verblijf in de ijskast positieve reaktie's sterker worden en negatief reagerende sera een agglutinatie vertonen van 1 : 100.

Bij de „rapid plate" methode, door Huddleson en Abell uitgewerkt voor het onderzoek van zeer vele (runder)sera tegelijk, kan het resultaat terstond worden afgelezen.

De *titer* die de agglutinatiereaktie bij de febris undulans bereikt, kan zeer hoog zijn, 1 : 5000, 1 : 10.000 en soms nog hoger. Süpfle en Hofmann vonden in 50 % een titer van 1 : 200, in 20 % een titer van 1 : 5000. Omtrent de betekenis dezer hoge titers zal men niet in het onzekere verkeren, anders is het echter wanneer men een agglutinatie tot een serumverdunning van 1 : 50 of 1 : 100 vindt.

Als onderste titergrens neemt Kristensen aan 1 : 100 (waarbij onder de verdunning verstaan wordt de verhouding tussen de hoeveelheid onverdund serum enerzijds, en de gezamelike hoeveelheid verdunning en bakterie-suspensie anderzijds) en de meeste onderzoekers houden zich hieraan, doch anderen stellen

veel lagere eisen aan een positieve reaktie: Hardy (53) noemt 1 : 40 verdacht, en 1 : 80 met waarschijnlikheid sprekend voor febris undulans, 1 : 160 pas positief. Grilichess (49) noemt 1 : 80 positief, ofschoon hij geen onspecifieke agglutinatie bij 1 : 20 vond, Boak en Carpenter (13) 1 : 60, Thomsen (151) 1 : 50, Giordano en Ableson zijn reeds bij agglutinatie in een verdunning 1 : 5 tevreden! Maar ook deze grenzen zijn niet vergelijkbaar daar ook de uitslag bij een bepaalde verdunning verschillend beoordeeld wordt. Hardy noemt deze slechts positief indien er volkomen samenklontering optreedt met clarificatie der bovenstaande vloeistof, evenzo Johns, Campbell en Tennant (81), Supfle en Hofmann nemen een verdunning 1 : 100 slechts als positief aan indien ze „duidelik" is, anderen tellen ook nog de verdunningen mede, waarin nog slechts met de loupe waarneembare vlokjesvorming optreedt (Darsin, Henricsson, 59).

Bij het waarderen van een zeer lage agglutinatietiter zal men m.i. slechts met behulp van *alle* andere gegevens (vooral ook de kliniese) tot een konklusie kunnen komen.

Wanneer men (zoals meestal geschiedt) de reaktie uitvoert zoowel met Br.melitensis als met Br.abortus, vindt men gewoonlik een nagenoeg even hoge agglutinatietiter. Süpfle en Hofmann vonden van 55 positief reagerende sera 45 op beide positief, 5 sera agglutineerden alleen melitensis, 5 alleen abortus, van de 45, die beide Br.soorten agglutineerden deed 80 % dit in evenhoge titer, 11 % hoger ten opzichte van melitensis, 9 % hoger t.o.v. Br.abortus, terwijl in al deze gevallen de infektie waarschijnlik van bovine oorsprong was.

Een kontrole op de agglutinatie-reaktie wordt geleverd door de agglutininen-absorptieproef. Hierbij wordt serum in een bepaalde verdunning enige tijd samen gebracht met een vrij grote hoeveelheid bakterieën. Wanneer men deze daarna afcentrifugeert blijkt het serum zijn agglutinerend vermogen geheel of grotendeels verloren te hebben, de agglutininen zijn aan de bakterieën geabsorbeerd. Deze proef bewijst ook weer de grote serologiese overeenstemming tussen Br.abortus en Br.melitensis; een serum dat beide in een sterke verdunning agglutineert, zal na verzadiging met een der twee soorten, ook zijn agglutininen ten

opzichte van de andere verloren hebben. De pogingen die door meerderen zijn gedaan, om langs deze weg de verschillende Brucella-soorten te onderscheiden zijn dan ook niet geslaagd. Ficaï en Alessandrini (38) vonden dat de agglutininen gevormd door Br.abortus bij een temperatuur van 75 ° C. vernietigd worden, en die van Br.melitensis reeds bij 65 ° C., doch dit is door anderen ontkend.

De vrij hoge agglutinatietiter, die bij manifest en latent geïnfekteerden gevonden wordt, wijst wel op de specifiteit der reaktie. Kristensen en Holm vonden slechts zeer zelden een verkeerde reaktie ten opzichte van Bang-bakterieën. In overeenstemming hiermede wordt dan ook zelden in een agglutinerend serum een mede-agglutinatie ten opzichte van andere bakterieën gevonden en waar dit het geval is heeft men dan dikwels met een dubbele infektie te doen. Dergelike meng-infekties zijn bekend met bacillen van de typhus-paratyphusgroep: kombinaties van Banginfektie met buiktyphus, serologies en bakteriologies vastgesteld, zijn beschreven door Stolz (145) en anderen; met paratyphus B (Schottmüller) door Hirsch (64). Dat juist deze menginfekties gevonden zijn, kan hierin zijn verklaring vinden dat in vele laboratoria in de laatste jaren stelselmatig de sera, die als verdacht op typhus en paratyphus ingezonden zijn, ook op Brucella-infektie worden onderzocht.

Is bij deze mikro-organismen dus geen sprake van groepagglutinatie, enige aanwijzingen zijn er dat die wel voorkomt met een andere bakterieënsoort, n.l. met de Proteus. Jacobitz (80) vond in een atypies geval van vlektyphus met positieve Weil-Felixreaktie een mede-agglutinatie ten opzichte van Br.-Bang 1 : 500, en kon verder in vijf gevallen van Bang-infektie een mede-agglutinatie van Proteus X 19 vinden. Volgens deze schrijver zouden dergelike bevindingen ook bij runderen gedaan zijn. Darsin vond bij een patient met positieve agglutinatie t.o.v. Br.Bang een even grote uitvlokking van een Proteus bakterie (echter niet Proteus X 19) die uit de etter van die patient geïsoleerd was, en meende uit absorptie-proeven te mogen konkluderen dat het hier een groepagglutinatie betrof. Daar Proteus X 19 in zijn antigeenapparaat op biezondere wijze is ingesteld op het serum van vlektyphuslijders, is a priori niet uit te sluiten

dat deze of ook andere Proteus-soorten in een dergelike verhouding kunnen staan tot Bang-positieve sera, doch dan zou een verder onderzoek dit moeten bevestigen. Süpfle en Hofmann konden intussen de waarnemingen van Jacobitz en van Darsin niet bevestigen.

De diagnostiese waarde van de agglutinatie is niet zó groot, dat ze ook als maatstaf voor de ernst der infektie kan gelden, de gevolgtrekking van Giordano en Ableson uit een geval waarin zij een overeenstemming tussen het milde verloop en de lage agglutinatietiter (1 : 10!) aannamen, is dan ook zeer aanvechtbaar. Er is een zeer grote discongruentie tussen deze twee, trouwens volgens Burnet (16) laat de agglutinatie ons zelfs in 25 % der gevallen van febris undulans in de steek. Er zijn gevallen bekend met een positieve bloedkultuur en agglutinatie 1 : 10 en gevallen waar het serum de eigen bakterie niet agglutineerde (Burnet, l.c.). De vele gevallen van latente infektie, waar een positieve agglutinatie gevonden wordt zonder enig klinies verschijnsel, bewijzen wel dat de reaktie niet als graadmeter kan dienen, al mag men in het algemeen wel bij personen met manifeste ziekte een hogere titer verwachten dan bij latent geïnfekteerden.

De *complementbindingsreaktie* wordt bij het onderzoek op Brucella-infekties veel minder gedaan dan de agglutinatie, wat wel voor een deel te wijten zal zijn aan haar meer ingewikkelde techniek, hoewel zij als diagnostiese methode zeker even grote waarde heeft. Ook bij deze proef is het van belang dat men met S-stammen werkt, de para-vormen zijn hiervoor ongeschikt (Gwatkin, 51). Even grote verschillen in uitvoering der reaktie als men bij de agglutinatie vindt, treft men ook hier weer aan. Ook de aflezing (volledige of gedeeltelike remming der haemolyse) en de beoordeling van het resultaat zijn evenzeer verschillend. Gewoonlik wordt een remming door 0,1 of 0,05 cc. serum in een totale hoeveelheid van 2 of 2,5 cc. vloeistof als positief geduid; een paradoxe reaktie is bij de complementbinding niet bekend.

Gewoonlik treedt de reaktie in het serum van een lijder aan febris undulans gelijktijdig op met of wat later dan de agglutinatie, maar zij zou langer dan de agglutinatie aanwezig blijven

(Kristensen en Holm, Grilichess, Löffler). Ook in het dierexperiment (bij konijnen) is dit het geval (Sasano, Caldwell en Medlar, 134). In het algemeen kan men tijdens de ziekte wel van een paralellisme tussen de twee reakties spreken, doch het komt voor dat een serum met sterke agglutinatie een zwakke complementbinding vertoont en omgekeerd.

Aan welke reaktie moet men nu voor het opsporen van Brucella-infektie de voorkeur geven? Kristensen meent dat men met de agglutinatie alleen goed uitkomt, en beschouwt de complementbinding als een kontrole op de eerste methode. Andere onderzoekers vinden met de complementbinding echter meer positieve gevallen dan met de agglutinatie, zo vonden Sasano c.s. bij een onderzoek van 1000 sera vijf met positieve agglutinatie zonder complementbinding, doch dertien met sterke complementbinding en negatieve agglutinatie. Ongeveer dezelfde uitkomsten verkreeg Grilichess: van 88 positief reagerende sera vertoonden 70 beide reaktie's, 3 alleen de agglutinatie en 15 alleen de complementbinding. Ook Thomsen (148) vond bij een onderzoek op latente infekties meer complementbinding dan agglutinatie.

Daarentegen vonden Johns, Campbell en Tennant (81) bij het onderzoek van 100 sera even dikwels het ontbreken van complementbinding bij positieve agglutinatie als omgekeerd; Henricsson (59) konstateert (bij runderen) een goede overeenstemming tussen de twee reakties, met enkele uitzonderingen ten gunste van de agglutinatie.

Waar in het algemeen de laagste titergrens voor een positieve agglutinatie niet zo laag genomen wordt, b.v. 1 : 100, valt het op dat de complementbindingsreaktie door de meesten reeds veel eerder als positief beschouwd wordt, b.v. bij een hoeveelheid van 0,1 of 0,05 c.c. serum in 2 c.c. vloeistof. De vraag is of dit juist is. Volgens Süpfle en Hofmann is dit niet het geval; zij vonden in 40 % overeenstemming der reaktie, in 50 % alleen agglutinatie, in 10 % alleen complementbinding, doch namen deze laatste pas als positief aan bij volledige remming der haemolyse met 0,02 c.c. serum.

De enige konklusie die men m.i. uit al deze elkaar tegen-

sprekende onderzoekingen kan trekken, is dat men om alle gevallen te vinden, beide reaktie's moet doen.

Indien men in een serum slechts één der reaktie's positief vindt en dan nog slechts in een lage titer, zal het trekken van een konklusie moeilik blijven en dan kan een derde methode, de huidreaktie, uitkomst brengen.

De *huidreaktie* is in den beginne door Burnet vooral uitgewerkt met het oog op de Br.melitensis, doch kan ook in gelijke mate toegepast worden bij het onderzoek naar andere Brucellosen. Zij berust op een overgevoeligheid van het individu ten opzichte van de Brucellae of haar produkten, en moet dus als een allergiese reaktie beschouwd worden, analoog aan de tuberculine-reaktie bij de tuberculose.

Als reagens wordt gebruikt *melitine* of *abortine*, d.i. een suspensie van gedode Brucellae (b.v. het „Bangin" van Urbach) of een bouillonkultuur-filtraat daarvan. Hiervan wordt meestal 0,1 c.c. (van een sterke verdunning) intracutaan ingespoten op de bovenarm. Indien de reaktie positief uitvalt, verloopt ze aldus (beschrijvingen van Huddleson en Johnson, 77; Dubois en Sollier, 70; Giordano, 46, e.a.): Enkele minuten na de injektie komt er op de inspuitingsplaats een lichte roodheid die weer snel verdwijnt, doch deze kan ook geheel ontbreken. Zes tot acht uur na de inspuiting komt er een erytheem, dit erytheem is vergezeld door elevatie der huid en pijn, soms ook door lymphangitis en zwelling der okselklieren. In enkele gevallen komt er na 24 uur een induratie die na enkele dagen weer verdwijnt, nadat er soms een grijsachtig plekje gevormd is (dat geen etter en geen bakterieën bevat). Het gehele proses verdwijnt langzaam en is gewoonlik in 40 uur afgelopen, zonder desquamatie of andere uiterlike verschijnselen na te laten.

Tegelijk met deze lokale reaktie kan mede een algemene optreden: rillingen, temperatuursverhoging van 1—2 ° C., gevoel van moeheid, hoofdpijn, pijn in de ledematen, enz.

Hier dient tevens een andere allergiese huidreaktie beschreven te worden, die onder geheel andere omstandigheden optreedt, n.l. bij personen, die veel met Brucellae in aanraking komen, voornamelik bij veeartsen. Goede beschrijvingen hiervan geven Haxthausen en Thomsen (57), Huddleson en John-

son (l.c.), Urbach (154). Enkele uren na het manuele verwijderen der placenta bij een infektieuze abortus vertonen zich op de armen, soms op de hand en vingers, rode papulae die sterk kunnen jeuken en soms in pustelvorming en nekrose overgaan. In ernstige gevallen kunnen deze papels conflueren en dan is de induratie en de jeuk zo hevig dat de patient zijn arbeid moet staken. In lichtere gevallen, waarbij alleen lichtrode jeukende plekjes optreden, is de aandoening in 4 tot 8 uur verdwenen, bij ernstige gevallen duurt ze 3 tot 4 dagen. In het voorjaar, wanneer de veeartsen dikwels assistentie bij een infektieuze abortus moeten verlenen, kan de aandoening zelfs „chronies" worden. Volgens Haxthausen en Thomsen zouden in Denemarken bijna $^1/_3$ der veeartsen één of meer dezer aanvallen gehad hebben; in Iowa had volgens Jordan (82) 21 % der veeartsen *„rash"* op de onderarmen tengevolge van sensibilisatie.

Men kan deze verschijnselen op één lijn stellen met de abortinereaktie en ze dan beschouwen als een zeer versterkte „spontane" huidreaktie: de veeartsen hebben een overgevoeligheid tegenover de Brucella Bang: Door het werken met onbeschermde arm in de vagina der runderen komen zij met miljarden dezer kiemen in aanraking, die aldus de allergiese reaktie opwekken.

Indien men bij deze personen de gewone huidreaktie met abortine uitvoert, blijkt deze veel sterker te verlopen en vroeger op te treden dan bij niet-gesensibiliseerde individuen, of wel een inspuiting met abortine roept bij hen de beschreven overgevoeligheids-reaktie te voorschijn. Volgens Haxthausen en Thomsen kan dit reeds na inwrijven der huid met abortine geschieden.

De beoordeling van de huidreaktie is zeer eenvoudig, een moeilikheid kan slechts geven het optreden van een *„pseudoreaktie"* door de onspecifieke eiwitten van het bouillonfiltraat, waardoor een kontrole-injektie met bouillon nodig wordt. Dubois en Sollier (34) hebben deze moeilikheid opgelost door de bouillon niet te bereiden uit kalfsvlees en pepton, doch uit menselike placenta. De op deze wijze bereide melitine (of abortine) bevat dan geen soortvreemde eiwitten. Schoenholz en Meyer (138) hebben het abortine op andere wijze gezuiverd, n.l. door het in de koude neer te slaan met azijnzuur, het precipitaat zou dezelfde allergiese reaktie opwekken als het abortine.

De overeenkomst van de huidreaktie bij Brucellosen met de tuberculine-reaktie, waarop Burnet (16) wijst, wordt ook bevestigd door de reaktie, zoals ze door Seyffard (140) bij de cavia wordt uitgevoerd. Wanneer hij een cavia die met Br.abortus geïnfekteerd was, abortine in de testikels inspoot, vertoonde deze dezelfde verschijnselen als een tuberculeuze cavia na intratesticulaire injektie met tuberculine.

Burnet ziet in de huidreaktie een zeer goed diagnosticum; hij acht vooral de waarde van een negatieve uitslag zeer hoog. Volgens Dubois en Sollier (32) verschijnt de reaktie veel later dan bloedkultuur en agglutinatie, soms zelfs pas als de ziekte reeds voorbij is. Ze kan echter evenals de andere serologiese verschijnselen lange jaren, zelfs langer dan de agglutinatie aanwezig blijven. Ook prognosties wordt aan de reaktie enige waarde toegeschreven: in kortdurende lichte gevallen verschijnt ze snel, in zwaardere langdurige gevallen van febris undulans pas na langere tijd.

De verhouding van de reaktie tot de agglutinatie is ongeveer dezelfde als van de complementbinding, meestal is er volkomen overeenstemming, doch gevallen waarbij de huidreaktie negatief is en de agglutinatie (soms zelfs sterk) positief, zal men evenals het omgekeerde steeds kunnen verwachten. Ze zijn ook reeds door meerderen beschreven (Dubois en Sollier, Rodenwaldt en Cohen, Urbach e.a.).

Het uitvoeren van de huidreaktie kan een invloed uitoefenen op de agglutinatie van het individu. Giordano, die bij zijn patienten gelijktijdig beide reaktie's deed, herhaalde enige tijd later de agglutinatie en vond die nu, waar ze tevoren reeds positief was, sterker geworden, terwijl bij de kontrolepersonen met negatieve agglutinatie deze in 70 % in een positieve veranderd was. Voor de beoordeling van dit feit moet men m.i. in aanmerking nemen dat hij als reagens een gedode Brucella-stam gebruikte. Immers hier geschiedde bij de mens wat experimenteel bij de cavia gebeurt: door het inbrengen van bakterie-emulsies worden de agglutininen gevormd, bij het gebruik van een bouillon-filtraat zou deze uitkomst misschien niet verkregen zijn.

Dubois en Sollier deden met behulp van de huidreaktie een onderzoek in Zuid-Frankrijk naar het voorkomen van latente

infektie bij veeartsen, herders en anderen, die geiten of schapen, lijdende aan melitococcie, moeten verzorgen. Hun uitkomsten zullen bij de *Epidemiologie* besproken worden, doch hier moge gewezen worden op een belangrijke konklusie waartoe zij komen met betrekking tot de waarde van de reaktie. Zij wijzen er terecht op, dat juist in een besmette omgeving voor de *kliniese* diagnose van febris undulans men bij koortsige ziekten, niet te veel waarde aan een positieve huidreaktie mag toekennen: „Il parait donc indispensable en région contaminée, de confirmer toujours les intradermo-réactions à la mélitine, trouvées positives, soit par l'hémoculture, soit par le sérodiagnostic". Dit laatste is *niet* juist; wat in een besmette streek of in een blootgesteld beroep voor de huidreaktie geldt, geldt ook voor de agglutinatie en de complementbinding en (in mindere mate) ook voor de bacteriaemie. In deze omstandigheden mag het positief uitvallen der reaktie's geen steun voor de kliniese diagnose zijn, zij kunnen even zo goed een uitdrukking van *latente* Brucellose zijn, terwijl de patient aan een andere koortsige ziekte lijdt. Hier zal het kliniese beeld moeten beslissen.

Tenslotte moge nog gewezen worden op het bestaan van enige andere serologiese reakties, die bij het Brucella-onderzoek gebruikt zijn, n.l. de *„Immuno-Ballungs-Reaktion"* volgens Müller (118), de *praecipitatie-reaktie* (Schlesmann, 136) en de uitvlokkings-reaktie volgens Meinicke (114). Omtrent deze methoden bezit men echter nog slechts weinig ervaring. Volgens een pas verschenen publikatie van van der Hoeden (71) kan bij het onderzoek van runderen de allergiese oogreaktie goede diensten bewijzen.

EPIDEMIOLOGIE.

In 1923 deden Nicolle, Burnet en Conseil (123) een onderzoek naar de pathogeniteit van Br.abortus voor de mens. Hun pogingen om hun proefpersonen experimenteel met de Br.Bang te besmetten, mislukten, waaruit zij konkludeerden, dat deze zich onderscheidt van de Br.melitensis „door het ontbreken van pathogeen vermogen voor de mens". Zozeer waren zij van de onschadelikheid dezer mikro-organismen overtuigd, dat zij de Br.abortus in plaats van de Br.melitensis voor de preventieve of therapeutiese vaccinatie's wilden gebruiken, alsmede voor het serologies onderzoek ter vermijding van laboratorium-infekties. Sedert dien zijn er duizenden gevallen van menselike infektie door Br.abortus bekend geworden, en tientallen van laboratorium-infekties.

Naar aanleiding hiervan dringen zich verscheidene vragen op. Is de virulentie der Br.abortus t.o.v. de mens in de laatste jaren verhoogd? Zijn misschien enkele stammen pathogeen voor mensen, of is de hoeveelheid der Brucellae voor het aanslaan van een infektie van belang? Zijn slechts bepaalde personen bevattelik voor Bang-infektie? Is de *wijze* waarop men geïnfekteerd wordt van belang voor de vraag of er febris undulans op zal volgen? Waren er vroeger ook reeds gevallen die dan niet herkend werden of is de menselike Bang-infektie een „nieuwe ziekte"? Het epidemiologies onderzoek der latere jaren heeft deze vragen nog slechts ten dele kunnen beantwoorden.

Voor de wijze waarop de mens met de abortus-bakterie besmet wordt, kunnen aanwijzingen geven: 1e. de infektie, zoals die bij de Br.melitensis geschiedt; 2e. de infektie van de runderen onderling; 3e. het dierexperiment.

1e. Dat het drinken van rauwe geitenmelk een belangrijke faktor in de epidemiologie der melitensis-infektie is, is ook gebleken uit de sterke vermindering van het aantal febris undulans-

gevallen onder het Engelse garnizoen op Malta, nadat daar als prophylacticum het koken der melk ingevoerd werd, waartegenover het aantal gevallen onder de inheemse bevolking, die de melk rauw bleef drinken, groot bleef (B u r n e t, 16).

Voor bepaalde groepen is echter nog een andere besmettingsmodus van belang, n.l. door kontakt: de Br.melitensis heeft het vermogen ook door de al of niet gelaedeerde *huid* binnen te dringen. D u b o i s en S o l l i e r (29) en I m b e r t (79) gingen van tezamen 480 lijders aan melitococcie de beroepen na en vonden daarbij dat 7/8 van hen in veelvuldig en intiem kontakt met de Br.melitensis kwamen (herders, eigenaars van schapen- en geitenkudden, landarbeiders, tuinders, slagers, schapenscheerders, veekopers enz.).

2e. De infektie van de runderen met de Br.Bang geschiedt langs verschillende wegen, in hoofdzaak wel alimentair. Na een besmettelike abortus zullen het vruchtwater, de placenta, de lochieën enz., die in de stal terecht komen, gemakkelik door vermenging met het aldaar aanwezige voedsel, de besmetting onder de andere runderen kunnen verspreiden, ook de uitwerpselen kunnen hiertoe medewerken. H e n r i c s s o n (59) ziet in dit verband een belangrijke bron voor infektie in het drinkwater der koeien.

Een verdere infektieweg is de vaginale. B e r n a r d B a n g (6) heeft reeds direkt na de ontdekking der abortus-bakterie met sukses gepoogd drachtige koeien experimenteel per vaginam te besmetten. Door de coïtus kan de infektie ook overgebracht worden, niet alleen doordat de stier zelf ziek is en een ontsteking van de testes of vesiculae seminales vertoont, doch ook een gezonde stier zal bij achtereenvolgens dekken van besmette en normale runderen, de infektie van het ene dier op het andere overdragen. Toch staat de infektie per vaginam sterk achter bij die per os.

Indien geen abortus optreedt doch een levensvatbaar jong ter wereld komt (de achtereenvolgende abortus bij eenzelfde rund treden gewoonlik in een steeds verder gevorderd stadium der zwangerschap op) kan dit intrauterine besmet zijn.

Ook de infektie door kontakt is bij de runderen mogelik. O l u f B a n g (7) kon dit experimenteel bewijzen, en meent dat deze

wijze van besmetting ook onder natuurlike omstandigheden (door vruchtwater, enz.) vooral langs de huid der poten en het onderlichaam, van belang is.

De abortus infectiosus verbreidt zich niet snel onder de veestapel; hoe groot ook de virulentie der verwekkers is, er treedt toch nooit een explosieve epizoötie op. Henricsson heeft hieromtrent een zeer uitgebreid onderzoek gedaan; in 1859 kwam de besmetting in Zweden nog slechts op enkele plaatsen voor, tans heeft ze zich over het gehele land uitgestrekt, doch dit is zeer langzaam gegaan, maar daar waar de infektie eenmaal is, krijgt ze ook vaste voet en is ze bijna niet uit te roeien; ze heeft het karakter van een *enzoötie*. Van belang, ook voor de menselike epidemiologie, is dat het besmettelik verwerpen veel meer voorkomt in grote dan in kleine boerenbedrijven.

3e. Experimenteel kan men proefdieren met Brucellae besmetten per os, conjunctivaal, percutaan, subcutaan of intraveneus. Bij het hiervoor meest gebruikte proefdier, de cavia, deden Hardy, Hudson en Jordan (55) een belangrijk onderzoek omtrent de infektie door kontakt en die langs de voedingsweg. Zij besmetten hun proefdieren op vier wijzen, n.l. van een groep werd een stukje huid geschoren en daarna werden met een mes oppervlakkige erosies gemaakt, een tweede groep werd alleen geschoren doch zonder erosies, bij een derde groep werden slechts de haren afgeknipt. Bij deze drie groepen cavia's werd een suspensie van levende bakterieën (zoowel van Br.abortus bovinum als van porcinum) op de vóórbehandelde huid gebracht, terwijl een vierde groep met een pipet de emulsie in de mond kreeg, zonder het mondslijmvlies te beschadigen. Door agglutinatieproeven, sektie en bakteriekultuur uit de organen werd het verloop der infektie nagegaan.

Resultaat:

1e groep	(geschoren, met erosies)	100 %	infektie.
2e „	(geschoren, zonder erosies).....	90 %	„
3e „	(geknipt)	78 %	„
4e „	(gevoerd)	22 %	„

Om een opneming door het mondslijmvlies te vermijden, hebben zij ook nog enige dieren de bakterie-emulsie door een sonde

direkt in de maag toegediend. Wanneer zij daartoe grote hoeveelheden bakterieën gebruikten, trad eveneens infektie op.

Dat de innigheid van het kontakt voor het slagen van een infektie van groot belang is, blijkt wel evident uit deze sijfers, eveneens dat de kans om per os geïnfekteerd te worden veel geringer is. J. Stolz en M. Stolz-Sutorisova (145) kregen bij hun proeven overeenkomstige resultaten. Morales-Otero (117) deed proeven op mensen en kon hen wèl door de gescarifieerde, niet door de normale huid besmetten. Een proef waarbij drie personen dageliks een liter rauwe, besmette melk dronken, leverde geen infektie op.

De vraag, door welk dier de mens met Brucellae geïnfekteerd wordt, is in sommige landen met vrij grote zekerheid te beantwoorden, in andere landen zal een nader onderzoek dit moeten uitwijzen. Oorspronkelik was wel uitsluitend de geit de schuldige in de landen rondom de Middellandse Zee, daarbuiten bracht het rund de infektie over. Deze toestand heeft zich in tweeërlei opzicht gewijzigd, ten eerste doordat de geiten-epizoötie zich ver buiten haar oorspronkelik gebied heeft verspreid, ten tweede doordat de abortus bovinum ook is voortgeschreden in landen, waar oorspronkelik alleen de geit de gastvrouw voor de Brucellae was. Voor landen als Italië zal het moeilik uit te maken zijn van welke diersoort een menselike infektie stamt, daar zowel de geit met de Br.abortus als het rund met de Br.melitensis besmet kan zijn. Het kulturele onderzoek van de geïsoleerde stammen kan hier dus niet over de herkomst beslissen. Ook in Amerika komen volgens Clark (21) beide typen van febris undulans, zowel door Br.melitensis (vnl. in de Zuidelike staten, Texas, Arizona, e.a.) als door Br.abortus veroorzaakt, voor.

Daar is echter, in tegenstelling met Europa, een derde diersoort van groot belang n.l. het varken. Ofschoon de infektieuze varkensabortus aan de veestapel ekonomies veel geringere schade veroorzaakt dan de abortus bovinum (Cotton, 23), is haar aandeel in de aetiologie van de febris undulans in sommige staten en voor bepaalde bevolkingsgroepen zeer groot. De ziekte is bij de varkens zeker van veel jongere datum, doch ze heeft reeds een grote uitbreiding gekregen. Volgens Boak en Carpenter vertonen de varkens in 1,54 %, volgens Hardy,

Hudson en Jordan in 3 % agglutininen tegenover Br.abortus; betrekkelik lage sijfers dus, doch daartegenover staat de veel grotere virulentie van de porcine abortus-bacil voor de mens. In vele gevallen van golvende koorts blijkt dan ook de Br.abortus porcinum de verwekker te zijn. Huddleson (73) onderzocht 46 uit de mens geïsoleerde stammen en vond daarbij 21 van het bovine en 25 van het porcine type. Hardy (54) vond van 28 „menselike" stammen zelfs 21 met de porcine kenmerken, doch merkt zelf daarbij op, dat de kweking van de porcine species veel makkeliker lukt dan die van de bovine, zodat het aantal bovine infekties wel groter zal zijn, dan uit de sijfers blijkt. Ook wanneer het zeker is dat de infektie van het rund afkomstig is, kan de ziekteverwekker van het porcine type zijn; onder 97 van het rund geïsoleerde Brucellae vond Huddleson er 8 van het porcine type. Of nu de koe de porcine species van het varken krijgt, of dat het bovine type in het varken tot het porcine getransformeerd is, of wel dat beide soorten door hun gastheer veranderde Br.melitensis zijn, zijn vraagstukken die nog niet zijn opgelost.

In Europa is de varkensabortus toch niet geheel onbekend. Volgens Manniger (109) zou deze reeds twintig jaar geleden in Hongarije zijn aangetoond, en een overdracht van het rund op het varken zou daar met zekerheid aangetoond zijn. Uranov en Bohl (153) beschrijven een epizoötie in twee varkensbedrijven in Noord-Kaukasië, Thomsen (151) een vrij groote epizoötie in 150 stallen in Denemarken. Ook in Zwitserland moeten de varkensmesters reeds met deze infektie rekening houden. Deze Europese varkensepizoötieën onderscheiden zich van de runderabortus door: 1e. een vrij ernstig ziek zijn van de dieren vóór en ná de abortus, soms door steriliteit gevolgd; 2e. de veel snellere uitbreiding der infektie, die in Denemarken slechts door rigoureuse maatregelen kon worden gestuit.

Nagel (120) vond in een Zwitsers dorp, waar een ernstige abortus-infektie onder de varkens heerste, in twaalf families van tesamen veertig personen, tien gevallen van febris undulans, Bischofsberger (12) beschrijft er nog vier, bijna allen door kontakt. Voor zover ik kon nagaan zijn dit de enige gevallen in Europa, waar varkens de besmetting op de mens

hebben overgedragen. Helaas is hier niet nagegaan tot welke species de bacil behoorde.

Ook *paarden* worden door Brucellae besmet. De infektie uit zich in weinig algemene verschijnselen, doch hoofdzakelik in langdurige, etteringsprosessen; nek- en schoftbuilen, osteomyelitis enz. (van der Hoeden, 68; Fitch, Bishop en Boyd, 39). De uit de etter gekweekte bacil bleek van het bovine type te zijn. Bij serologies onderzoek bleken er ook vele latente infekties te zijn. Gevaar voor infektie van de mens levert de paardenbrucellose uit de aard der zaak slechts voor enkele beroepen op.

Voor *Nederland,* waar de infektieuze varkensabortus nog onbekend is en de geitenfokkerij niet op grote schaal bedreven wordt, komt dus als besmettingsbron waarschijnlik alleen het rund in aanmerking. Hetzelfde geldt voor de omliggende landen, Duitsland, België, Frankrijk (met uitzondering van de Zuidelike departementen), Engeland en ook de Scandinaviese landen. Onder deze laatste neemt *Denemarken* een biezondere plaats in door haar biezonder groot aantal gevallen van menselike infekties. Op een bevolking van drie miljoen zielen komen daar jaarliks 500 à 600 ziektegevallen voor, d.i. een morbiditeit van 1 op 5000 of 6000 (wat tòch nog heel wat minder is dan de morbiditeit in streken waar melitensis-infektie inheems is: in het departement le Gard schatten Dubois en Sollier (33) deze op 1 : 1000). In *Nederland* was het totale aantal gevallen tot 1930 vijftig. In de jaren 1930 en 1931 werd resp. 252 en 313 maal bloed van lijders verdacht op febris undulans naar het Centraal Laboratorium gezonden; in 51 resp. 55 gevallen werd een agglutinatie ten opzichte van Br.Bang gevonden. Van de ± 600 gevallen, die per jaar in Duitsland gekonstateerd worden, komen bijna 20 % voor in Sleeswijk-Holstijn. In *Engeland* wordt, in vergelijking met andere landen, de golvende koorts veel minder waargenomen, doch Baxter (8) vermoedt, dat daar vele gevallen niet herkend worden en voor influenza of gastritis doorgaan. In *Frankrijk,* waar in het Zuiden de caprine en ovine infektie van zo grote betekenis is, gaat men tans ook meer aandacht aan de Br.abortus wijden. Ledoux en Baufle (98) konden bij een onderzoek in Franche-Comté, waar een grote veestapel is,

doch schapen en geiten zeldzaam zijn, zestien gevallen van febris undulans verzamelen, die hen tot de konklusie voeren: „le péril bovin existe en France".

De uitzonderlike positie, die Denemarken inneemt, blijkt duidelik uit de resultaten van het onderzoek van sera, die ter onderzoek op typhusachtige ziekten waren ingezonden. Hiervan vonden:

Kristensen en Holm (94) (Denemarken)	pos.	Banginfectie	1 op 9, 2,
Weigmann (160) (Sleeswijk-Holstijn).....	„	„	1 op 29, 7
v. d Hoeden (67) (Nederland)	„	„	1 op 70

waarbij dus Sleeswijk-Holstijn een positie inneemt tussen Denemarken en Nederland (en de andere omringende landen).

Kristensen (93) verklaart het lage sijfer van Sleeswijk-Holstijn ten opzichte van Denemarken, doordat er minder naar Brucellosen gezocht wordt. Waarschijnlik zal dan ook in landen waar de febris undulans van geringere betekenis is, de aandacht der medici minder op deze aandoening gericht zijn en meerdere lichte en ambulante gevallen aan de statistiek ontsnappen. Dat een enkel onderzoeker in Nederland (Peutz, 129) in een half jaar vier gevallen zag, wijst er toch wel op, dat de ziekte hier niet zó zeldzaam is.

De menigvuldige publikaties der laatste jaren oefenen in deze een grote invloed uit; Kristensen en v. d. Hoeden zagen na hun mededelingen het aantal waargenomen gevallen twee à drie maal zo groot worden. Ook uit de diagnose-stelling blijkt dit; terwijl de eerste gevallen steeds „bij verrassing" in het laboratorium ontdekt werden, was bij de daarop volgende 19 gevallen van v. d. Hoeden de waarschijnlikheidsdiagnose reeds zeven keer op febris undulans gesteld. Ook Simpson en Frazier (142) konden in 1929 bij $^1/_3$ van hun 63 gevallen de diagnose reeds stellen vóór het serologies onderzoek.

Bij de gevallen door Ledoux en Baufle met behulp van serologiese methoden ontdekt, konden zij aan de hand van de ziekte-geschiedenissen retrospectief de diagnose ook klinies bevestigen. Dit en de bovengenoemde feiten doen de vraag rijzen of de febris undulans ook reeds vóór 1925 in belangrijke mate voorkwam, m.a.w. of de toeneming werkelik of schijnbaar is. Hardy (52) gelooft het laatste en zegt dat de meeste gevallen

van „atypiese typhus met negatieve Widal" wel febris undulans zullen geweest zijn. Toch is het uiterst onwaarschijnlik dat de ziekte voor 1925 in zó grote frekwentie (Denemarken, Noord-Amerika!) voorkwam als daarna. Schittenhelm (135) bestudeerde alle ziekte-geschiedenissen uit zijn kliniek van de jaren 1923 tot 1927 en kon in 1923 en 1924 geen enkel geval, in de latere jaren slechts één geval per jaar (later door agglutinatie bevestigd) van febris undulans vinden. Hij komt evenals Thomsen (150) tot de slotsom dat de golvende koorts in 1925 als een „nieuwe ziekte" is opgetreden.

Bij de Br.melitensis is de besmetting van mens op mens van enig belang, (Pepeu, 128, die zich bij de operatie van een geit infekteerde en febris undulans kreeg, droeg de besmetting op zijn vrouw, die hem verpleegde, over, wat meer schijnt voor te komen), doch bij de Bang-besmetting is deze wijze van overbrengen zeer zeldzaam. Schnürer (137) noemt een geval van een gynaecoloog, die door een aborterende vrouw besmet zou zijn. Waar verschillende gevallen in een kleine gemeenschap voorkomen (Herman): vier gevallen in één gezin) betreft dit meestal het platteland: de verklaring is te zoeken in gemeenschappelike besmetting uit eenzelfde bron.

Evenals bij de Br.melitensis kunnen bij de grote massa der bevolking, die geen kontakt heeft met levend vee, alleen rauwe melk of melkprodukten de Bang-infektie overdragen. De kans om zich hierdoor met Brucellae te infekteren, is bij de grote verbreiding der abortus infectiosus, biezonder groot. Van de runderen met serologiese verschijnselen scheidt 50 % de bakterieën uit, en dit kan ook geschieden bij dieren, die nooit geaborteerd hebben (v. d. Hoeden, 67). Volgens Lourens (107) wordt dit niet veroorzaakt door een overgaan van de bakterieën uit het bloed in de melk, doch zijn er in de uier één of meer plaatselike haarden van Brucellae aanwezig. Soms is alleen de melk uit enkele kwartieren der uier besmet en die uit de andere kwartieren vrij van bakterieën. Daar aan de koe geen uiterlike ziektesymptomen te vinden zijn en ook de uier palpatories geen afwijkingen vertoont (dit in tegenstelling met de geit, die wel een mastitis krijgt), kan slechts het onderzoek der

melk zelve, door kweekproef of inoculatie bij cavia's uitwijzen of ze al dan niet besmet is.

Dit onderzoek heeft in de verschillende landen aan het licht gebracht, dat daar de melk in sterke mate met Br.abortus besmet is. In ons land vonden v. L o g h e m en V e d d e r (106) dat van de slijtersmelk 37 % Brucellae bevatte; v a n d e r H o e d e n vond 30,3% der boerderijen rondom Utrecht en 46,6 % der slijtersmelk besmet. Deze sijfers zijn zo hoog dat men moet aannemen dat het gedeelte van de bevolking, dat de melk rauw drinkt (en op het platteland is dit een groot gedeelte) een zeer grote kans heeft op besmetting met abortus-bakterieën.

Modelmelk, die rauw gebruikt wordt, zal dus liefst afkomstig moeten zijn uit Bang-vrije stallen, wat nog temeer noodzakelik is omdat ze voornamelik voor kinderen en zieken aanbevolen wordt, en de abortus-bacil, met misschien niet grote virulentie, bij hen een verminderde weerstand aantreft. Aan deze eis voldoet de modelmelk volstrekt niet: H a s l e y (56) vond in Detroit van 230 monsters „certified milk" 10 die de groei van Br.abortus vertoonden, K l i m m e r (88) in een Duitse stad in „Vorzugsmilch" in 38 % Br.abortus en in 10 % tubercelbacillen! v a n d e r H o e d e n (69) vond vier monsters van vier verschillende modelboerderijen allen met Brucellae besmet. Een van de vier dodelik eindigende gevallen (van 626 gevallen) in Duitsland betrof een 6-jarig kind, dat, herstellende van roodvonk, Vorzugsmilch kreeg.

Waar de feiten zo zijn zal het enige middel om een Brucellabesmetting langs enterale weg te voorkomen, wel bestaan in het koken of pasteuriseren der melk, maar dan zal dit laatste ook goed moeten geschieden. Dat dit lang niet overal het geval is bewijzen de onderzoekingen van S m i t h (144):

	% Bruc.ab.	% tuberc.bac.
rauwe melk uit boerderijen	28,3	10,3
gepasteuriseerde melk	9,4	6
melk klaar voor distributie	9,5	8,4

en nog meer die van Klimmer:

	% Bruc.ab.	% tuberc.bac.
modelmelk	38	10
gepasteuriseerde melk	44	26
marktmelk	43	33

De wijze waarop in sommige landen gepasteuriseerd wordt, schijnt dus nog wel voor verbetering vatbaar.

Traum en Henry (152) bevelen behandeling met 1 % boorzuur aan, als konserveermiddel voor melk met Brucellae geïnfekteerd. Volgens Carpenter en Boak (geciteerd door Smith) is verhitting van de melk gedurende 20—30 minuten op 61—63° C. voldoende om de Brucellae te doden.

Onderzoekingen van Huddleson, Hasley en Torrey (76) wezen uit dat van de melk de room de meeste bakterieën bevat. Room kan dus, wanneer ze rauw genuttigd wordt, ook een besmettingsbron opleveren.

Waar de mogelikheid van besmetting door ongekookte melk onbetwistbaar is, valt het op, dat men van infektie door gebruik van rauwe zuivelprodukten, boter, kaas, weinig hoort. De verschillende bewerkingen, die deze produkten hebben ondergaan, kunnen een schadelike invloed op de Brucellae uitgeoefend hebben; volgens Mazé en Césari (113) wordt Br.abortus door de melkzuurgisting gedood.

Het voorkomen van Brucellae in de melk zegt nog niet alles omtrent haar besmettelikheid, zoals altijd moet de virulentie groot genoeg zijn om ziekte te veroorzaken. Uit onderzoekingen bij groepen personen, die zéker geïnfekteerde melk dronken, is gebleken dat slechts zelden ziekte optreedt, zelfs het aantal latent geïnfekteerden is nog zeer laag (Jordan (82): 5 %, King en Caldwell (86): 2,4 %). Er is dan ook geen correlatie te vinden tussen het voorkomen van infektieuze abortus bij runderen en van febris undulans bij de mens (Henricsson).

Evenals bij andere infektieziekten is ook de individuele faktor van belang; Huddleson en Johnson (77), die bij volkomen gezonde veterinaire studenten de Brucellae in het bloed vonden, menen dat deze slechts voor een bepaalde groep personen pathogeen zijn.

In een bepaald geval zal het optreden van febris undulans afhangen èn van de virulentie èn van de individuele geaardheid. Müller (119) schrijft aan dit laatste alle invloed toe en komt tot de vreemd geformuleerde uitspraak, dat febris undulans alleen krijgen: „Auserwählten, die dem Rindvieh im immunisatorischer und in serologischer Veranlagung nahestehn".

In weerwil van de grote besmetting der melk met Brucellae, komt haar toch slechts een ondergeschikte rol in de gehéle epidemiologie der febris undulans toe, immers de laatste jaren treedt de kontakt-infektie nog meer op de voorgrond. Wanneer sommige schrijvers bij bijna al hun patienten de melk als oorzaak vinden, bedenke men daarbij dat hun materiaal dikwels bestond uit stadsbevolking, die geen kontakt met levend vee heeft.

Dat het *kontakt* een veel grotere bron van infektie is dan de konsumptie van rauwe melk blijkt uit verschillende feiten. Allereerst uit de verdeling van de besmetting over de beide geslachten. De statistiese gegevens hierover tonen een grote overeenstemming; overal worden mannen veel meer besmet dan vrouwen; de eersten vormen ongeveer 70 % der febris undulans-gevallen. Dalrymple-Champneys (25) verklaart dit anders: vrouwen zouden, doordat ze meer geregeld besmette melk drinken, immuun worden.

Ook de verdeling over de leeftijden pleit hiervoor. Kinderen, die de meeste kans hebben op een infektie per os, vormen slechts een klein persentage der febris undulans-gevallen, de meeste besmettingen komen voor in leeftijdsklassen van 20 tot 45 jaar, dus op een leeftijd waarin men de meeste beroepsinfekties mag verwachten.

De kans op infektie door kontakt is het grootste op het platteland, en inderdaad vindt men daar dan ook volgens de meeste schrijvers de grote meerderheid der gevallen. Hardy (53) heeft in de sterk besmette Noord-Amerikaanse staat Iowa de persentages voor de verschillende bevolkings-groepen uitgerekend en vond de volgende sijfers:

	aantal gevallen per 100.000 inw.
stadsbevolking	4
plaatsen kleiner dan 5000 inwoners	8,3
platteland	11,4

Van een reeks van 125 patienten woonden
in plaatsen kleiner dan 5000 inwoners 32
op farms 65

Hij meent dat in Iowa in slechts één derde der gevallen melk de infectiebron is.

De sijfers omtrent deze materie in Europa zullen vermoedelik wel enigszins anders zijn, daar Iowa, waar 46 % der bevolking op farms woont, en waar bovendien in sterke mate de infektieuze varkens-abortus inheems is, een biezondere plaats inneemt.

Uit de *beroepen* van de lijders aan febris undulans blijkt eveneens de grote rol van de kontakt-infektie. Het zijn vooral veeartsen, veehouders, veehandelaars, melkers, melkslijters, boerenvrouwen, slagers, laboratorium-werkers, die een groot deel van de lijders aan febris undulans vormen. Van 495 lijders in Duitsland, waarvan het beroep bekend was, was dit 258 maal een beroep waarin kontakt met Brucellae veelvuldig voorkomt. Löffler en Frei vonden elk onder tien patienten er zeven die een dergelik beroep uitoefenen.

Ook bij serologies onderzoek van klinies gezonde personen vond Thomsen (148) een geringe invloed van de melk en een groot aantal latent geïnfekteerden onder degenen, waarbij dat door de aard van hun beroep te verwachten was. Dubois en Sollier (30) vonden in een met melitococcie besmette omgeving bij 11 van 63 onderzochte personen (veeartsen, schaapherders, enz.) een positieve huidreaktie met melitine.

De *veeartsen* vormen de groep die wel het meest aan Brucellainfektie is blootgesteld. De verloskundige hulp bij aborterende runderen wordt gewoonlik verleend zonder gummi-handschoenen, wondjes aan handen en vingers kunnen een porte d'entrée vormen voor de abortus-bakterieën, waarmede ze in zeer grote hoeveelheden in aanraking komen. Deze massale besmetting bij de obstetriese hulp, die veel groter is dan bij enig ander kontakt, is waarschijnlik de oorzaak dat de febris undulans bij de veeartsen dikwels biezonder zwaar verloopt (gevallen van Dietel, Kreuter, Löffler).

Ook op andere wijze kunnen veeartsen zich met „onphysiologies" grote dosis besmetten, b.v. door verwondingen bij het

inenten van runderen tegen abortus-infektie (F r e i) of bij de incisie van voor Brucellae veroorzaakte etteringsprosessen (v a n d e r H o e d e n, 68).

Uit alle landen wordt dan ook een aantal infekties bij veeartsen vermeld. Van de eerste 50 Bang-infekties in Nederland waren er 9 ontstaan na het verlenen van verloskundige hulp bij koeien. De eerste vijf menselike infekties in Duitsland (in 1927) betroffen allen veeartsen, het eerste febris undulans-geval in Hongarije (in 1930) was eveneens bij een, pas in de praktijk getreden, veterinair (v. B e r k e s y, 10).

De besmetting der veeartsen treedt meestal op in het begin van hun obstetriese werkzaamheid. Dat er bij hen niet veel meer ziektegevallen optreden schrijft J o r d a n (82) toe aan een zekere graad van immuniteit, die ze door de veelvuldige aanraking met abortus-bacillen verkrijgen. T h o m s e n (148) heeft die willen nagaan door het zoeken naar antilichamen bij veterinaire studenten en prakties werkzame veeartsen. Terwijl de studenten vlak voor hun eindexamen geen serologiese verschijnselen hadden, vertoonden de veeartsen die 5 of 12 maanden na hun intrede in de praktijk onderzocht werden een positieve agglutinatie en (of) complementbinding, alleen degenen die niet in de veterinaire praktijk waren gegaan, behielden negatieve serologiese reakties.

Een even groot risiko als de veeartsen lopen bakteriologen en laboranten die met levende Brucellae werken. Bij hen is zowel de infektie per os (opzuigen van bakterie-suspensie), als door de huid mogelik. In laboratoria waar geregeld Brucella-onderzoek verricht wordt, zijn besmettingen onder het personeel dan ook niet zeldzaam. Volgens H a r d y (54) vormen de laboranten 9 % zijner febris undulans-lijders. Bij serologies onderzoek van 16 bakteriologen, die zich met Bang-onderzoek bezig hielden, vond Thomsen er 10 besmet.

De vooral bij melitensis bijna onontkoombare kans op Brucella-infektie heeft men gepoogd door preventieve vaccinatie te verminderen. Hiertoe gebruikt men meestal een gedode suspensie van verschillende Brucellastammen, zowel van caprine als van bovine oorsprong. (Voor vaccinatie van runderen acht M i e s z n e r (116) het gebruik van levende bakterieën beter, doch dit is in Duitsland alleen geoorloofd in sterk besmette stallen, waar de koeien

toch reeds met de melk Bang-bakterieën uitscheiden). Burnet (16) vaccineert zijn laboratorium-personeel twee maal per jaar, telkens met drie inoculaties om de week van een miljard bakterieën, en is met de resultaten daarvan tevreden.

In streken met caprine Brucellose, die veel meer tot massale epidemieën aanleiding geeft, willen Dubois en Sollier (31) een vaccinatie in het groot toepassen. Ook zij gebruiken gedode bakterie-suspensies en menen een immuniteit te verkrijgen, die minstens een half jaar duurt.

Teneinde de mens ook zonder gevaar met levende bakterieën te kunnen vaccineren, heeft Burnet (17) gepoogd, (evenals Calmette deed met de tuberkel-bacil) de virulentie der Brucellae door bio-chemiese inwerkingen te verminderen. Door kweking van een stam van bovine oorsprong in een gal- of jodoformhoudende voedingsbodem, gelukte het hem deze in een modifikatie over te voeren die niet meer virulent was voor de cavia en voor de geit. Bij de mens is deze wijze van vaccinatie echter nog niet gedaan, evenmin als de methode van Violle (156), die caviae met sukses vaccineerde door de geëpileerde huid met een emulsie van dode bakterieën in vet in te wrijven. Nicolle en Conseil (122) is het gelukt enige proefpersonen met grote hoeveelheden dode bakterieën per os te vaccineren, doch ook deze wijze van inenting is niet in 't groot toegepast.

Gaan wij ten slotte aan de hand van de experimentele en de statistiese gegevens omtrent de beroepen der febris undulans lijders de kans op infektie na, dan is hieruit de volgende konklusie te trekken:

De meerderheid der bevolking heeft alleen een besmettingsmogelikheid door het drinken van rauwe melk, het ziekterisiko is hierbij vrij klein.

Een klein gedeelte der bevolking heeft door haar beroep de mogelikheid van kontaktinfektie, het ziekterisiko bij deze groep is vele malen groter.

BRUCELLA-INFEKTIES BIJ SLAGERS.

(Eigen onderzoek.)

Blijkens de vele gevallen van febris undulans bij *slagers*, die men in de literatuur aantreft, behoren ook zij tot een groep, die veel aan infektie is blootgesteld en wel aan kontakt-infektie. Hun besmettings-risiko is verschillend van dat der andere beroepen; enerzijds zullen zij niet de massale infekties krijgen zoals de veeartsen, doch daartegenover staat dat zij niet alleen in kontakt met het *levende* vee komen, doch ook met het *vlees* en met de *organen*. Zij kunnen geïnfekteerd worden bij het slachten door het uitstromende bloed, later bij het afstropen der huid (ook van geaborteerde kalveren!), het verkleinen van het dier, het uithalen der inwendige organen, het uitbenen en het bewerken van het vlees, het verwerken der darmen, het worstmaken enz. Wanneer men daarbij bedenkt dat zij door het ruwe werk dikwels wondjes aan de handen hebben, is het duidelik dat zij een grote besmettingskans hebben.

Door welke van de bovengenoemde handelingen de infektie optreedt, is bij de slager in zijn eigen bedrijf of een slagersknecht niet uit te maken, daar deze al die bewerkingen of tenminste meerdere ervan verricht. Het onderzoek echter van het personeel van een grote slachterij, waar een ver doorgevoerde *arbeidsverdeling* bestaat en velen slechts een enkele bewerking doen, doch deze bij honderden dieren per dag, kan opheldering geven, welke bewerking in dit opzicht het meeste gevaar oplevert. Een onderzoek van deze aard is verricht door Hardy, Hudson en Jordan (55) op een varkensslachterij in Iowa, waarvan de uitkomsten hier besproken mogen worden.

Van 217 arbeiders onderzochten zij het bloedserum op agglutinatie ten opzichte van Brucella. Naar gelang van het meerdere of mindere kontakt dat deze personen met het vlees hadden,

verdeelden zij ze in drie groepen: groep I had veel en intiem kontakt met het vlees (slacht- en afsnijploeg enz.), groep II had minder kontakt (koelruimten, worstfabriek), groep III (kantoorpersoneel, liftbedienden enz.) had weinig of geen kontakt.

Zij namen een agglutinatie-reaktie als positief aan, wanneer ze minstens ging tot 1 : 80. Hun uitkomsten waren:

groep I: 118 personen, positief 25 pers., of 21 %
groep II: 49 personen, positief 4 pers., of 8 %
groep III: 50 personen, positief 1 pers., of 2 %

De vier positief reagerende personen uit de twede groep hadden hun infektie waarschijnlik door kontakt met bloed of afval van de geslachte varkens gekregen, de infektiebron van de positief reagerende uit de derde groep was niet bekend.

Uit dit onderzoek konkluderen H a r d y, H u d s o n en J o r d a n dat door kontakt met besmette varkens of hun organen Brucella-infektie kan optreden, die kan leiden tot kliniese febris undulans, of beperkt kan blijven tot „sub-clinical infection".

Bij het fabriekspersoneel (van *Zwanenberg's Fabrieken* te *Oss* en *Boxtel)*, dat ik onderzocht, was het reeds spoedig duidelik, dat een indeling in groepen, zoals de bovengenoemde auteurs gemaakt hadden, weinig zin had. Wel bestaat op de fabriek een dergelike arbeidsverdeling als in de Amerikaanse varkensslachterij, doch overplaatsingen van werklieden van de éne afdeling in de andere komen vrij veelvuldig voor; een indeling naar het meerdere of mindere kontakt was daardoor niet goed door te voeren.

Van nog meer belang is echter, dat in Nederland de infektieuze *varkens*-abortus niet bekend is; bij degenen die niet anders dan varkens slachten zijn dus weinig positieve uitkomsten te verwachten. Op de door mij onderzochte slachterij worden echter ook geregeld, zij het in veel mindere mate, koeien en kalveren verwerkt. Wanneer het slachten van runderen tot het optreden van (eventueel latente) Brucella-infektie kan voeren, zal men de serologiese verschijnselen daarvan dus bij deze groep arbeiders mogen verwachten. Daarvan uitgaande heb ik het onderzochte personeel in de volgende groepen verdeeld:

1e. *varkensslagers*; arbeiders die uitsluitend, of bijna uitsluitend, met varkens in aanraking komen;

2e. *runderslagers*; deze groep bestond uit een klein aantal personen, die in de fabriek uitsluitend runderen slachtten, en verder uit een aantal vaklieden, die pas in een „gemengd bedrijf", d.i. een slagerij waar zowel runderen als varkens geslacht worden, gewerkt hadden;

3e. een *kontrolegroep*, die weinig of niet met vlees in aanraking komt, bestaande uit stokers, electriciens, metselaars, schilders, enz.

In het geheel werden onderzocht 265 personen en wel op agglutinatie en complementbinding ten opzichte van Brucellae, terwijl bij een gedeelte daarvan ook de huidreaktie met abortine werd gedaan. De meeste dezer werklieden waren reeds in dienst der fabriek, een aantal echter bestond uit sollicitanten, waarvan sommigen in een „gemengd bedrijf" gewerkt hadden, anderen op een boerderij of in diverse beroepen. Het serum van deze sollicitanten werd onderzocht bij de geneeskundige keuring, die aan de indiensttreding voorafgaat.

Techniek agglutinatie-reaktie.

Meestal op de fabriek, werd met een injektie-spuit 5—8 c.m.^{3} bloed uit een elleboogsvene ontnomen en onmiddellik daarna in een centrifugeerbuisje gedaan. Daarbij werd van de werknemer genoteerd: naam, woonplaats, leeftijd, de afdeling waarin hij werkte, en verder werd gevraagd of hij ook van afdeling veranderd was, met welke dieren hij hoofdzakelik te doen had en tenslotte of hij bij zich thuis ook vee te verzorgen had, en zo ja, of er ook infektieuze abortus onder zijn koeien geweest was. Een deel van het personeel woont n.l. op het platteland en heeft daar een klein boerderijtje met twee of drie koeien en enige geiten, die zij nog buiten hun fabriekstijd hebben te verzorgen. Een Brucella-infektie van deze personen zou dus ook van hun boerderij-bedrijfje afkomstig kunnen zijn, n.l. door kontakt resp. door het drinken van rauwe, Brucella-houdende melk.

Het centrifugeerbuisje met bloed werd, om de samentrekking van de bloedkoek te bevorderen, een half uur bij 37 ° C. in de broedstoof geplaatst en daarna gedurende 15 minuten gecentrifugeerd. Het bovenstaande serum werd nu met een Pasteur's pipetje afgezogen en in een klein reageerbuisje of flesje gedaan.

Als konserveermiddel werd daaraan toegevoegd 1 $^{0}/_{00}$ superol: bij 100 druppels serum 1 druppel superol-oplossing 1 : 10 (in physiol. zoutsolutie), bij 10 druppels serum 1 druppel superol-oplossing 1 : 100. Indien het serum niet dezelfde dag werd onderzocht, werd het in de ijskast bewaard.

Voor de agglutinatie- en complementbindings-reaktie werden gebruikt twee goed specifiek-agglutinerende bovine abortus-stammen „Bang Mo" en „Bang II", later een mengsel van beide, èn een melitensis-stam. *) Ofschoon het gebruik van levende bakterie-suspensies wel enige voordelen kan hebben, moest ik door de grote pathogeniteit en de omstandigheden waaronder het onderzoek verricht werd, hiervan afzien en met gedode stammen werken.

Als antigenen werden bij de eerste onderzoekingen met alkohol bereide bakterie-suspensie's gebruikt, later de gewone formaline- of carbol-Fickers. Het gebruik van de alkohol-Fickers vindt zijn grond in de qualitatieve receptoren-analyse van W e i l en F e l i x. Door de alkohol zouden de H (= Hauch) receptoren, die een grof-vlokkige agglutinatie geven, vernietigd worden, en alleen de O (= ohne Hauch) receptoren overblijven, waardoor een langzaam intredende fijnvlokkige samenklontering ontstaat.

De bereiding van deze alkohol-antigenen geschiedde (volgens G a r d n e r, geciteerd door S i e s t r o p, 141) aldus: Aan 24 uur oude bakterieën, gekweekt in buisjes met schuine agar, werd, nadat het condenswater was weggezogen, 3 tot 4 c.m.^{3} physiologiese zoutsolutie toegevoegd en de bakterieën hierin gesuspendeerd. De suspensie's werden nu bij elkaar gevoegd en daaraan de helft van de totale hoeveelheid aan absolute alkohol toegevoegd, zodat in de emulsie het alkohol-persentage 33 bedroeg. Na 24 uur is deze Ficker steriel. Voor een agglutinatieproef moet de benodigde hoeveelheid uit het buisje genomen worden en 5 à 6 maal met physiologiese zoutsolutie verdund, zodat in het te gebruiken reagens het alkohol-persentage 5—6 % bedraagt. Het bleek echter in de praktijk dikwels noodzakelik nog

---

*) De beide abortus-stammen werden mij bereidwillig verstrekt door Dr. J. van der Hoeden te Utrecht, die ik daarvoor hier mijn dank betuig.

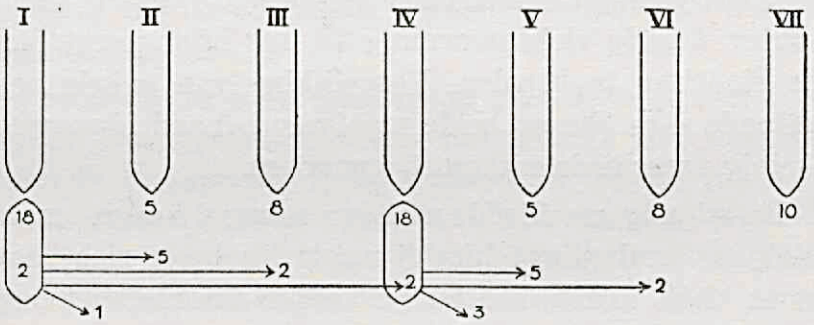
enkele keren meer te verdunnen, om niet een te dikke suspensie voor de reaktie te verkrijgen.

Bereiding van de *formaline-Fickers*. De stammen, welke 24 uur oud waren, werden ieder geënt in een kolfje bouillon van 100 cc. inhoud. Na een verblijf van 24 uur in de broedstoof, werd aan de inhoud van elk kolfje 1 % formaline toegevoegd. Na een nieuw verblijf van 24 resp. 48 uur in de broedstoof, werd door uitstrijking op een voedingsbodem nagegaan of er steriliteit was verkregen, wat na 2 × 24 uur gewoonlik het geval was. Van de wisselende dichtheid dezer formaline-Fickers hing het af, hoe dikwels ze voor het gebruik verdund moesten worden. Later heb ik ook nog op overeenkomstige wijze bereide *carbol-Fickers* gebruikt.

Het gebruik van de alkohol-Fickers heb ik in latere proeven vervangen door dat van de beide andere Fickers, toen de eersten een sterke niet-specifieke reaktie gingen vertonen met een zeker negatief serum, dat ik ter kontrole mede onderzocht. Het is mij echter later gebleken dat dit niet kwam door de samenstelling van de alkohol-Ficker, maar door een fout in mijn techniek. Men moet n.l. het voorschrift van Gardner niet te letterlik opvolgen, doch wanneer de Ficker een grote dichtheid vertoont, nog enige malen méér met physiologiese zoutsolutie verdunnen. Ook bij de formaline- en carbol-Fickers bleek mij dat de dichtheid van de suspensie niet te groot mocht zijn; de reeds vermelde mening van Henry en Traum, dat deze dichtheid niet ter zake doet, kan ik dan ook niet onderschrijven.

Het bereiden van de serumverdunningen geschiedde met een druppelmethode, waarbij het gebruik van maatpipetten overbodig is. In een houten rekje werden zeven puntige agglutinatiebuisjes van 7—8 m.m. inwendige diameter geplaatst. In het eerste buisje werden met een Pasteur's pipetje 18 druppels 0,85 % zoutsolutie gedaan, in de volgende buisjes resp. 5, 8, 18, 5, 8 en 10 druppels. Vervolgens werden aan het eerste buisje twee druppels (niet geïnaktiveerd) serum toegevoegd, waarna door luchtdoorblazing een goede menging werd verkregen. In dit buisje bevonden zich nu 20 druppels serumoplossing 1 : 10 en hiervan werd meer dan de helft weer in het pipetje (dat tevoren met zoutsolutie uitgespoeld was) opgezogen, en daarvan

aan de inhoud van het 2e, 3e en 4e buisje resp. 5, 2 en 2 druppels toegevoegd. Daarna werd uit het pipetje 1 druppel weggedaan en het overblijvende weer in het eerste buisje teruggebracht, dat nu dus 10 druppels bevatte. De verdunningen in de eerste vier buisjes bedroegen nu 1 : 10, 1 : 20, 1 : 50 en 1 : 100. Van dit vierde buisje, dat wederom 20 druppels bevatte, werd op dezelfde wijze uitgegaan om de volgende verdunningen te bereiden: na uitspoeling van het pipetje werd de grootste helft opgezogen, daarvan aan het vijfde buisje 5, aan het zesde 2 druppels toegevoegd, zodat de verdunningen 1 : 200 en 1 : 500 ontstonden, 3 druppels weggedaan en de rest teruggebracht in het vierde buisje. Aan de zoutsolutie in het zevende buisje werd geen serumverdunning toegevoegd, dit diende voor kontrole. Als resultaat bevatte ieder buisje 10 druppels vloeistof.



Serum verdunningen:	1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	kontrole
Na toevoeging v. 10 drup. antigeen:	1:20	1:40	1:100	1:200	1:400	1:1000	

Vervolgens werd de bakteriesuspensie toegevoegd. Nadat van de verschillende stammen de benodigde hoeveelheid in de vereiste dikte bereid was, werd weder met het pipetje hiervan aan elk buisje 10 druppels toegevoegd. Daarna werd de inhoud van elk buisje met het pipetje doorgeblazen (met het achterste te beginnen om geen druppels van een sterke konsentratie in een zwakkere konsentratie te brengen). In alle buisjes bevonden zich nu 10 druppels serumverdunning en 10 druppels bakteriesuspensie. Door de toevoeging van deze laatsten was de verdunning van het serum in de totale hoeveelheid vloeistof twee

maal zo groot geworden; de agglutinatie geschiedde dus in de verdunningen 1 : 20, 1 : 40, 1 : 100, 1 : 200, 1 : 400 en 1 : 1000.

Naast de te onderzoeken sera werd ook steeds, ter kontrole, onderzocht een zeker negatief serum, en een zeker positief serum van bekende sterkte.

De rekjes werden nu in de broedstoof geplaatst. In de eerste onderzoekingen werden de buisjes 18 uur bij 37 ° C. gelaten, daarna afgelezen en zes uur in kamertemperatuur geplaatst, waarna weer werd afgelezen. Deze laatste uitkomst werd als definitieve opgetekend. Bij latere series heb ik, in overeenstemming met verscheidene onderzoekers, die op de stimulerende invloed van lagere temperatuur wijzen en om praktiese redenen, de buisjes slechts vier uur in de broedstoof gelaten, dan direkt, en na 20 uur verblijf bij kamertemperatuur nogmaals afgelezen. Het langzame verloop van de agglutinatie bleek ook hierbij, na vier uur was wel te zien of er agglutinatie optrad, veel duideliker echter was de vlokjesvorming 20 uur later, eerst dàn was ook de eindtiter te bepalen. Vergelijking van enkele positief reagerende sera, die op beide manieren behandeld waren, deed mij weinig verschil in uitkomst opmerken.

De *aflezing* geschiedde met een zesmaal vergrotende loupe. De vlokjes-vorming was hierbij natuurlik beter zichtbaar, en ging soms, doch zelden, een buisje verder dan met het ongewapende oog zichtbaar was.

De uitslag van de reaktie werd voor ieder proefpersoon op een afzonderlik briefje aangetekend, waarbij ook de sterkte der vlokjesvorming in elk buisje werd genoteerd. Indien er volkomen samenklontering optrad, met clarificatie der bovenstaande vloeistof, werd dit genoteerd met C, verder naar de sterkte der vlokjes-vorming met +++, ++, + en bij twijfelachtige uitslag met ±, bij ontbreken van agglutinatie met —. De verdunningen waarop het teken ± paste, werden niet als positief meegerekend.

Voor de *complementbindingsreaktie* werden dezelfde antigenen gebruikt als bij de agglutinatie, alleen moesten ze meestal sterker verdund worden, daar ze anders een te grote eigen remming vertoonden.

De schapenerythrocyten werden mij, evenals de andere reagentia, door het Hygiënies Laboratorium te Utrecht toegezonden en bleven, in de ijskast bewaard, meestal 14 dagen goed, daarna werden ze door haemolyse onbruikbaar.

In plaats van vers caviaserum gebruikte ik een complement, dat met een gelijke hoeveelheid 25 % keukenzout-oplossing gekonserveerd was, en dat mij eveneens regelmatig werd toegezonden. Ook dit was in de ijskast wel goed te houden, doch na ongeveer 10 dagen was de sterkte veel verminderd.

Als amboceptor werd een gedroogd serum gebruikt. De sterkte van dit gedroogde haemolyties serum was zódanig, dat 70 mgr. afgewogen moest worden en gebracht in een maatglaasje met 4 c.c. zoutsolutie. Dit werd, nadat het goed geschud was, een half uur in de broedstoof geplaatst, waarna de droge stof niet geheel was opgelost. De inhoud van het buisje werd nu gecentrifugeerd, de bovenstaande vloeistof afgepipetteerd en voor de reaktie gebruikt.

Aan deze amboceptor werd toegevoegd 1 c.c. drie of vier keer gewassen rode bloedlichaampjes van het schaap. Dit mengsel werd gedurende 10 minuten flink geschud en daarna een half uur bij 37° C. in de broedstoof geplaatst. Daarna werd dit haemolyties systeem, door centrifugeren en bijvullen van de afgepipetteerde vloeistof met zoutsolutie, nogmaals gewassen.

Het complement werd gebruikt in de verdunning 1 : 25. Daartoe werd 1 c.c. van het, met zout gekonserveerde, caviaserum verdund met 13,5 c.c. aqua dest. en 10,5 c.c. zoutsolutie. In een eerste voorproef werd de sterkte van het complement bepaald. Een aantal reageerbuisjes werd in een rekje geplaatst, in het eerste buisje 20 druppels zoutsolutie gebracht, in het tweede 19 druppels enz. Aan het eerste buisje werd geen complement toegevoegd, aan het tweede buisje één druppel, aan het derde twee druppels enz. in stijgende hoeveelheid. In alle buisjes kwam nu een druppel van de gesensibiliseerde rode bloedlichaampjes, waarna een verblijf van 15 minuten in de broedstoof volgde. Het buisje dat nog juist haemolyse vertoonde, gaf aan hoeveel van het complement gebruikt moest worden voor de volgende proeven.

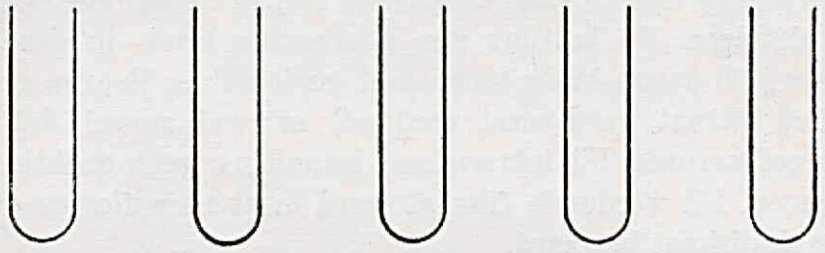
In een tweede voorproef werd de eigen remming van de bakterie-suspensies bepaald. In een aantal buisjes kwamen twee druppels antigeen, een stijgend aantal druppels complement (te beginnen met het aantal druppels dat in de eerste voorproef was gevonden) en een dalend aantal druppels physiologiese zoutsolutie om de totale hoeveelheid vloeistof in alle buisjes op 20 druppels te brengen. Deze buisjes werden een half uur in de broedstoof geplaatst, daarna werd aan elk buisje een druppel van het haemolyties systeem toegevoegd en na een nieuw verblijf van 15 minuten in de broedstoof werd de eigen remming van elk antigeen afgelezen. Bij voldoende verdunning van de bakterie-emulsie ging deze gewoonlik niet verder dan het derde buisje.

Gelijktijdig hiermede werd op overeenkomstige wijze de eigenremming van de te onderzoeken sera bepaald. Daartoe werd, inplaats van de antigeen-verdunning, aan de buisjes toegevoegd twee druppels serumoplossing 1 : 10. (De sera waren tevoren geïnaktiveerd, door ze gedurende een half uur in een waterbad van 56 ° C. te plaatsen). Indien de sera niet te oud waren (de reaktie werd gewoonlik twee keer per week verricht) vertoonden ze meestal geen of slechts een geringe anti-haemolyse.

Uit de gevonden getallen werd nu voor elke proef de benodigde hoeveelheid complement berekend, b.v. als de complementsterkte 2 druppels was, de eigenremming van de antigenen Bang Mo, Bang II en Melitensis resp. 1, 2 en 1 en het serum geen eigenremming vertoonde, dan was voor de complementbindingsproef met Bang Mo nodig 2 + 1 + 0 druppels complement; met Bang II 2 + 2 + 0 druppels; met Melitensis 2 + 1 + 0 druppels complement.

Voor de eigenlike proef werden de serumverdunningen 1 : 10, 1 : 20 en 1 : 50 bereid. Daar bij de complementbindingsreaktie niet, zoals bij de agglutinatie, een paradoxe reaktie voorkomt, was hierbij het maken van verdere verdunningen overbodig; alleen indien nog in het derde buisje remming optrad, werd in een naproef met verdere verdunningen, 1 : 200, 1 : 400 en 1 : 1000, de eindtiter bepaald.

De proef werd als volgt ingezet (bij een benodigde hoeveelheid complement van 3 druppels):



	I 1/20	II 1/40	III 1/100	IV kontr.	V kontr.
zoutsol.	13 dr.	13 dr.	13 dr.	15 dr.	17 dr.
antigeen	2 dr.	2 dr.	2 dr.	2 dr.	
serum	2 dr. 1/10	2 dr. 1/20	2 dr. 1/50		
complement	3 dr.	3 dr.	3 dr.	3 dr.	3 dr.

Voor elk serum dat met drie antigenen onderzocht werd, werden 3 maal 5 buisjes in rekjes geplaatst. Indien de uitgerekende hoeveelheid complement voor een bepaald serum met een bepaald antigeen drie druppels was, werden in de eerste drie buisjes gebracht 13 druppels zoutsolutie, in het vierde en vijfde resp. 15 en 17 druppels (de twee laatste buisjes dienden voor kontrole, het vierde kreeg geen serum, het vijfde geen serum en geen antigeen, dus beiden mochten geen remming vertonen). Daarna kwamen in de eerste vier buisjes twee druppels bakterie-emulsie en in de eerste drie buisjes twee druppels serum in verdunningen van resp. 1 : 10, 1 : 20, 1 : 50, tenslotte in alle buisjes drie druppels complement. De totale hoeveelheid vloeistof was nu in alle buisjes 20 druppels. De hoeveelheid van het serum in de buisjes heb ik aangegeven door het verdunningsgetal in de totale hoeveelheid serum-verdunning plus antigeen. Dit werd dus resp. 1 : 20, 1 : 40 en 1 : 100. Deze wijze van uitdrukken gaf m.i. de beste vergelijking met de agglutinatieproef.

Nadat de rekjes een half uur in de broedstoof waren geweest, werd in elk buisje een druppel gesensibiliseerde rode bloedlichaampjes gebracht, en na weder een verblijf van 30 minuten bij 37 ° C. de uitkomst afgelezen. Daarbij werden ook de verdunningen, waarbij slechts gedeeltelike remming der haemolyse optrad, als positief genoteerd.

Techniek Huidreaktie. Voor de huidreaktie werd gebruik ge-

maakt van het *abortine*, bereid op wijze als door Dubois en Sollier (34) voor melitine aangegeven. Van 400 gram menselike placenta, 600 gram water en 5 gram glucose werd een bouillon bereid, waarin (volgens Dubois en Sollier) de Brucellae iets langzamer groeien dan in de gewone bouillon van kalfsvlees. De kultuur van Br.abortus Bang in deze bouillon werd 30 dagen in de broedstoof geplaatst en daarna gefiltreerd. Het filtraat werd eerst verdund, en wel zoveel dat normale proefpersonen bij intracutane inspuiting geen reaktie er mee geven. Dit verdunde filtraat werd in steriele flesjes gedaan en in de ijskast bewaard.

De uitvoering van de reaktie was zeer eenvoudig. Met een injektiespuitje met dun naaldje werd 0,1 c.c. abortine intracutaan ingespoten aan de buitenzijde van de bovenarm. Dit gebeurde meestal gelijktijdig met de venapunctie voor het serumonderzoek. Na 24 uur werd de arm nagezien en de bevindingen opgetekend; diameter van het erytheem, elevatie, pijnlikheid, warmte, enz. Het zou wenselik geweest zijn ook reeds b.v. na 12 uur de reaktie na te gaan, daar een lichte reaktie na 24 uur grotendeels verdwenen kan zijn, om praktiese redenen was dit echter niet mogelik. Wel heb ik bij enkele personen de positieve en negatieve reakties op de tweede, derde en vierde dag nogmaals kunnen kontroleren.

Verder werd de onderzochte personen gevraagd of zij ook subjektieve bezwaren of koorts hadden gehad, doch er zijn redenen om aan te nemen, dat de daaromtrent verstrekte inlichtingen niet geheel betrouwbaar waren, vooral wanneer het onderzoek plaats had in aansluiting aan de keuring van een sollicitant.

De uitkomsten werden voor ieder onderzochte persoon afzonderlik aangetekend op een papier, met een indeling zoals hier afgedrukt. Daarop kwam bovendien nog in de rechter bovenhoek het nummer, in de linker bovenhoek werd met een R of V aangetekend of de proefpersoon hoofdzakelik runderen of varkens te bewerken had, de kontrole-personen werden aangeduid met „Kontr.".

Tabel I vermeldt de verkregen uitkomsten.

TABEL I.

Nr.	Leeftijd	Afdeling of beroep	R. V. Kontr.	Agglutinatie	Complement-binding	Huidreaktie	Opmerkingen
1	42	slachtploeg	V	—	—		
2	52	kelder	V	+ 1 : 100	—	—	boerderij
3	35	runderhal	R	+ 1 : 100	+ 1 : 20	—	
4	46	worstfabriek	V	—	—	—	
5	33	„	V	—	—	—	
6	23	„	V	—	—	—	
7	26	slachtploeg	R	—	—	—	
8	23	snijkamer	V	—	—		vroeger gem. bedr.
9	28	kelder	V	—	—	—	
10	47	slachtploeg	V	—	—		
11	22	snijkamer	R	—	—		Duitser vroeger gem. bedr.
12	34	„	V	—	—		
13	30	runderhal	R	+ 1 : 200	+ 1 : 20		vroeger afgekeurd vee geslacht
14	44	darmafdeling	V	—	—	—	boerderij
15	22	sollicitant	R	—	—		vroeger gem. bedr.
16	25	slachtploeg	V	+ 1 : 40	—	—	
17	25	runderhal	R	+ 1 : 40	—	—	
18	44	darmafdeling	V	—	—		
19	27	„	V	+ 1 : 200	+ 1 : 100		
20	47	smid	kontr.	—	—		
21	31	slachtploeg	V	+ 1 : 40	—	—	
22	45	snijkamer	V	+ 1 : 40	—	—	
23	38	smid	kontr.	—	—	—	
24	22	snijkamer	V	—	—	—	
25	21	sollicitant	R	—	—		vroeger gem. bedr.
26	25	snijkamer	V	—	—		
27	44	„	V	—	—	—	
28	28	slachtploeg	V	+ 1 : 40	—	—	
29	35	runderhal	R	+ 1 : 20	—	—	
30	28	slachtploeg	V	+ 1 : 100	+ 1 : 40	+ 2 cM.	
31	35	runderhal	R	+ 1 : 100	+ 1 : 20	—	
32	26	„	R	+ 1 : 100	+ 1 : 20	—	
33	52	snijkamer	R	—	—		vroeger gem. bedr.
34	21	darmafdeling	V	—	—	—	
35	38	worstfabriek	V	—	—	—	
36	24	snijkamer	V	+ 1 : 20	—		vroeger gem. bedr.
37	21	„	V	+ 1 : 20	—		
38	25	„	V	+ 1 : 40	—	—	

Nr.	Leeftijd	Afdeling of beroep	R. V. Kontr.	Agglutinatie	Complement-binding	Huidreaktie	Opmerkingen
39	35	runderhal	R	+ 1 : 20	—	—	
40	15	snijkamer	V	—	—	—	
41	31	„	V	+ 1 : 20	—	—	boerderij
42	32	„	V	—	—	—	
43	33	„	V	—	—	—	
44	25	„	V	+ 1 : 20	—	—	schapenteelt
45	23	„	V	—	—		
46	24	sollicitant	V	—	—		Duitser
47	31	worstfabriek	V	+ 1 : 40	+ 1 : 20	—	
48	27	snijkamer	V	—	—	—	
49	27	huidenzouter	V	—	—	—	
50	30	slachtploeg	V	+ 1 : 40	—	—	boerderij
51	24	rokerij	V	—	—	—	
52	53	snijkamer	R	—	—		Duitser vroeger gem. bedr.
53	21	„	V	—	—	—	
54	43	„	R	—	—	+ 4 cM.	vroeger gem. bedr.
55	45	sollicitant	R	—	—		vroeger gem. bedr.
56	53	kuiper	kontr.	—	—	—	
57	21	slachtploeg	V	—	+ 1 : 20		
58	44	kelder	V	—	—	—	
59	47	slachtploeg	V	—	—	—	
60	46	„	V	—	—	—	boerderij
61	39	afvalsmelterij	V	—	—	+ 4 cM.	
62	44	snijkamer	V	—	—	—	4 jr. geleden veehandel
63	22	„	V	—	—	—	
64	19	kokerij	V	+ 1 : 200	+ 1 : 100	—	
65	18	verpakking	kontr.	—	—	—	
66	20	kelder	V	—	—		
67	17	worstfabriek	V	—	—		
68	18	„	V	—	+ 1 : 20	—	
69	21	kokerij	V	—	—	—	
70	19	„	V	+ 1 : 20	—		
71	18	„	V	—	—	—	
72	24	worstfabriek	V	—	—	+ 5 cM.	
73	22	snijkamer	V	—	—		
74	16	kokerij	V	—	—		
75	17	„	V	—	—	—	boerderij
76	38	„	V	—	—	—	
77	22	worstfabriek	V	—	—		

Nr.	Leeftijd	Afdeling of beroep	R. V. Kontr.	Agglutinatie	Complement-binding	Huidreaktie	Opmerkingen
78	16	kokerij	V	—	—		
79	18	snijkamer	V	—	—		
80	50	bloedverwerker	V	—	—	—	boerderij
81	16	worstfabriek	V	—	—	—	
82	24	„	V	—		—	
83	18	„	V	—	—	—	
84	18	„	V	—	—	—	
85	31	„	R	—	—	—	vroeger gem. bedr.
86	20	snijkamer	V	—	—		
87	43	darmafdeling	V	—	—	+ 3 cM.	
88	18	„	V	—	—	—	
89	15	„	V	+ 1 : 40	+ 1 : 20	—	
90	18	„	V	—	—		
91	38	snijkamer	V	—	—	+ 8 cM.	veehandelaar
92	27	darmafdeling	V	—	+ 1 : 20	—	
93	18	„	V	—	—		
94	20	snijkamer	V	—	+ 1 : 20	—	
95	46	runderhal	R	—	—		vroeger gem. bedr.
96	40	slachtploeg	V	—	—		tabel dorsalis Wa R +
97	26	„	V	—	—		boerderij
98	40	worstfabriek	V	—	—	—	9 jr. geleden veehandel
99	25	„	V	—	—		boerderij
100	14	snijkamer	V	—	+ 1 : 20		boerderij
101	21	„	V	—	—	—	
102	18	darmafdeling	V	—	—	—	
103	20	„	V	—		—	
104	19	schilder	kontr.	—	—	—	
105	17	bloedverwerker	V	—	—	—	
106	16	snijkamer	V	—	—		
107	24	„	R	—	—		vroeger gem. bedr. Duitser
108	20	„	R	—	—		vroeger gem. bedr.
109	23	sollicitant	R	—	—	—	vroeger gem. bedr. Duitser
110	39	„	R	+ 1 : 40	—		vroeger gem. bedr.
111	40	„	R	—	—		„ „ „
112	26	„	R	+ 1 : 200	+ 1 : 40		„ „ „
113	29	„	R	—	—		„ „ „
114	33	„	R	+ 1 : 40	—		„ „ „

Nr.	Leeftijd	Afdeling of beroep	R. V. Kontr.	Agglutinatie	Complement-binding	Huidreaktie	Opmerkingen
115	23	sollicitant	R	—	—		vroeger gem. bedr.
116	28	„	R	—	—	—	„ „ „
117	43	„	R	—	—		„ „ „
118	28	„	R	—	—		„ „ „
119	31	„	R	—	—		„ „ „
120	17	„	kontr.	—	—		nooit in slagers bedrijf geweest
121	17	„	kontr.	—	—		nooit in slagers bedrijf geweest
122	20	„	V	—	—		
123	31	„	V	—	—		
124	27	„	V	—	—		
125	19	„	V	—	—		
126	69	„	R	—	+ 1 : 20		vroeger gem. bedr.
127	23	„	V	—	—		
128	30	„	V	—	—		
129	42	„	R	—	—		vroeger gem. bedr.
130	25	„	V	+ 1 : 40	—		
131	28	„	R	—	—		vroeger gem. bedr.
132	32	„	V	—	+ 1 : 20		
133	27	„	V	—	—		
134	32	„	V	—	—		
135	30	„	V	—	—		
136	25	„	R	—	—		vroeger gem. bedr.
137	21	„	V	—	—		
138	29	„	kontr.	—	—		boerderij
139	31	„	R	—	—	—	vroeger gem. bedr.
140	35	„	R	—	+ 1 : 20		„ „ „
141	36	„	R	—	—		„ „ „
142	52	„	kontr.	—	—		
143	21	„	V	—	—		
144	14	„	kontr.	—	—		
145	41	„	R	—	—		vroeger gem. bedr.
146	23	„	R	—	—		„ „ „
147	38	„	R	+ 1 : 20	—		„ „ „
148	25	„	R	—	—		„ „ „
149	29	„	R	+ 1 : 40	—		„ „ „
150	32	smid	kontr.	—	—		
151	16	sollicitant	kontr.	+ 1 : 20	—		boerenknecht
152	17	kokerij	V	—	—		boerderij
153	17	sollicitant	kontr.	—	—		„

Nr.	Leeftijd	Afdeling of beroep	R. V. Kontr.	Agglutinatie	Complement-binding	Huidreaktie	Opmerkingen
154	18	sollicitant	V	—	—		
155	20	kokerij	V	—	—		boerderij
156	30	sollicitant	kontr.	—	—		
157	25	„	R	+ 1 : 20	—		vroeger gem. bedr.
158	35	„	R	+ 1 : 200	+ 1 : 100		vroeger gem. bedr. Duitser
159	23	worstfabriek	V	—	—		
160	21	sollicitant	kontr.	—	—		boerderij
161	19	„	R	—			vroeger gem. bedr.
162	29	worstfabriek	V	—	—		
163	15	sollicitant	kontr.	—	—		boerderij
164	24	„	R	—	—		vroeger gem. bedr. Duitser
165	28	„	R	—	—		vroeger gem. bedr.
166	22	„	R	—	+ 1 : 100		„ „ „
167	28	„	R	—	—		„ „ „
168	19	„	R	—	—		„ „ „
169	27	„	R	—	—		„ „ „
170	23	worstfabriek	V	—	—	—	
171	21	„	V	—	—	—	
172	25	sollicitant	R	+ 1 : 400	+ 1 : 100	+ 2 cM.	boerderij vroeger gem. bedr.
173	18	timmerman	kontr.	—	—		
174	31	snijkamer	V	—	—	—	
175	18	sjouwer	kontr.	—	—	—	
176	45	slachtploeg	V	—		—	verzorgt geiten
177	22	„	V	—	—	—	boerderij
178	18	worstfabriek	V	—	—	—	
179	17	bloedverwerker	V	+ 1 : 20	—		
180	29	slachtploeg	V	—	—		boerderij
181	23	„	V	—	—	—	
182	22	„	V	+ 1 : 40	+ 1 : 20	—	boerderij
183	33	snijkamer	V	—	—		vroeger gem. bedr.
184	32	„	V	—	—	—	„ „ „
185	17	„	V	—	—		
186	16	kokerij	V	+ 1 : 20	—		
187	17	verver	kontr.	—	—	—	
188	17	„	kontr.	—	—		
189	17	„	kontr.	—	—	—	
190	17	slachtploeg	V	—	—	—	
191	14	worstfabriek	V	—	—	—	

Nr.	Leeftijd	Afdeling of beroep	R. V. Kontr.	Agglutinatie	Complement-binding	Huidreaktie	Opmerkingen
192	15	worstfabriek	V	—	+ 1 : 20		
193	15	„	V	—	—	—	boerderij
194	16	sollicitant	kontr.	—	—	—	„
195	16	worstfabriek	V	—	—	—	
196	18	verver	kontr.	—	—	—	
197	23	worstfabriek	V	—	—	—	
198	28	„	V	—	—	—	
199	28	snijkamer	V	—	—	—	
200	26	kelder	V	—	—	—	
201	20	worstfabriek	V	—	—	—	boerderij
202	16	„	V	—	—	—	„
203	14	„	V	—	—	—	
204	14	dozenmaker	kontr.	—	—		
205	18	worstfabriek	V	—	—	—	
206	16	„	V	—		—	
207	17	rokerij	V	—			boerderij
208	30	runderhal	R	—	—		vroeger gem. bedr.
209	32	sollicitant	R	—	—		„ „ „
210	17	„	kontr.	—	—		boerderij waar ab. inf. heerste
211	40	slachtploeg Boxtel	R	—	—	—	
212	43	„ „	R	—	—	—	
213	28	„ „	V	—		—	
214	28	„ „	R	—	—	—	
215	27	„ „	R	—	—	—	
216	42	„ „	R	—	—	—	
217	29	„ „	V	—		—	
218	41	„ „	V	—	—	—	
219	26	„ „	V	—		—	
220	32	„ „	V	—		—	
221	27	„ „	V	—	—	—	
222	41	„ „	V	—	—	—	
223	28	„ „	V	—	—	—	
224	25	„ „	V	—	+ 1 : 20	—	
225	45	„ „	R	+ 1 : 100	—	—	
226	37	„ „	R	+ 1 : 20	—	—	
227	38	„ „	V	—	—	—	boerderij 5 jr geleden
228	33	„ „	V	—	—	—	
229	26	„ „	V	—	+ 1 : 20	—	
230	32	„ „	V	—	—	—	

Nr.	Leeftijd	Afdeling of beroep	R. V. Kontr.	Agglutinatie	Complement-binding	Huidreaktie	Opmerkingen
231	21	slachtploeg Boxtel	R	—	—		
232	45	„ „	V	—	—	—	
233	29	„ „	V	—	—	—	
234	30	„ „	R	—	—	—	vroeger gem. bedr.
235	32	„ „	R	—	—	—	
236	32	sollicitant	R	—	+ 1 : 20	—	vroeger gem. bedr.
237	23	„	R	—	—	—	„ „ „
238	16	„	R	—	—	—	„ „ „
239	26	„	R	—	—	—	„ „ „
240	25	„	R	—	—	—	„ „ „
241	24	„	R	—	—	—	„ „ „
242	29	„	R	—	—		„ „ „
243	33	„	R	—		—	„ „ „
244	29	„	R	+ 1 : 20	—	—	boerderij
245	25	„	R	—	—	—	vroeger gem. bedr.
246	24	„	R	+ 1 : 40	+ 1 : 100	—	„ „ „
247	28	„	V	—	—	—	vroeger varkens-slager
248	26	„	R	+ 1 : 400	+ 1 : 100	+ 5 cM.	vroeger gem. bedr.
249	22	„	R	—	—	—	„ „ „
250	22	„	R	—	—	—	„ „ „
251	23	„	R	—	—	—	„ „ „
252	30	„	R	—	—	—	„ „ „
253	26	„	R	—	—	—	„ „ „
254	24	„	R	—	—	—	„ „ „
255	21	„	R	—	—		vroeger runder-slager
256	34	metselaar	kontr.	—	—	—	
257	28	„	kontr.	—	—	—	
258	42	„	kontr.	—	—	—	
259	21	„	kontr.	—	—	—	
260	20	„	kontr.	—	—	—	
261	48	opperman	kontr.	—	—	—	
262	26	„	kontr.	—	—	—	
263	37	metselaar	kontr.	—	—	—	
264	50	„	kontr.	—	—	—	
265	39	opperman	kontr.	+ 1 : 40	—	—	

De agglutinatie is verricht in het serum van alle (265) onderzochte personen. Daarvan waren negatief 223 sera, er trad agglutinatie op bij 42 sera en wel bij 13 niet verder dan in de verdunning 1 : 20, bij 16 tot 1 : 40, bij 6 tot 1 : 100, bij 5 tot 1 : 200, terwijl 2 sera tot in de verdunning 1 : 400 agglutinatie vertoonden.
De verdeling van de uitslag der agglutinatieproef over de verschillende groepen vindt men in Tabel II, III en IV.

TABEL II.
Kontrole-groep.

negatief	33
positief 1 : 20	1
positief 1 : 40	1
positief 1 : 100 en hoger	0
totaal	35

TABEL III.
Varkensslagers.

negatief	126
positief 1 : 20	6
positief 1 : 40	10
positief 1 : 100	2
positief 1 : 200	2
totaal	146

TABEL IV.
Runderslagers.

negatief	64
positief 1 : 20	6
positief 1 : 40	5
positief 1 : 100	4
positief 1 : 200	3
positief 1 : 400	2
totaal	84

In persenten uitgedrukt zijn de uitkomsten voor de drie groepen aldus samen te vatten:

TABEL V.

	neg.	pos. 1 : 20	pos. 1 : 40	pos. 1 : 100	pos. 1 : 200	pos. 1 : 400
kontrolegroep	94,2	2,9	2,9	0	0	0
varkensslagers	86,3	4,1	6,9	1,3	1,3	0
runderslagers	76,1	7,1	6	4,8	3,6	2,4

In overeenstemming met vele andere onderzoekers beschouwde ik een agglutinatie als bewijzend voor Brucella-infektie, wanneer ze minstens ging tot de verdunning 1 : 100. Een hogere titer als grens te stellen moge misschien gerechtvaardigd zijn, wanneer men de kliniese diagnose febris undulans door de agglutinatie wil bevestigen (ofschoon voor de kliniek met een titer 1 : 100 meestal reeds genoegen genomen wordt), voor het opsporen van *latente* infekties lijkt mij de grens van 1 : 100 wel voldoende, mits daarbij dan ook nog een *duidelike* vlokjesvorming optreedt. Het ontbreken van agglutinatie in deze sterkte bij de kontrole-personen, en het veel geringere aantal daarvan (vergeleken bij de verdunningen 1 : 20 en 1 : 40) bij de varkensslagers, is m.i. ook een aanduiding, dat de gekozen grenswaarde de juiste is. Bij een agglutinatie 1 : 40 is het aantal positieve sera bij de varkensslagers (die een veel geringere infektiekans hebben) zelfs groter dan bij de runderslagers, wat er op wijst, dat deze titer het aannemen van Br.abortus-infektie nog niet rechtvaardigt.

Wanneer men de sera, die in de verdunning 1 : 100 en hoger agglutinatie vertonen, bij elkaar telt, vindt men dus als Bang-positief:

kontrolegroep	0 %	
varkensslagers	2,7 %	(± 1,3 %)
runderslagers	10,7 %	(± 3,4 %)

(De tussen haakjes geplaatste sijfers stellen voor de waarschijnlike afwijking.)

De hoogste titer heb ik gevonden bij twee runderslagers, wier serum de Brucellae tot in de verdunning 1 : 400 agglutineerde. Dit is minder dan de uitkomsten van Hardy, Hudson en

Jordan, die een hoogste waarde van 1 : 2560 vonden. Het verschil is naar alle waarschijnlikheid te verklaren door de verschillende geaardheid van het mikro-organisme waarmede de arbeiders geïnfekteerd waren; hier de slechts weinig pathogene bovine abortusbacil, in Iowa de sterk virulente porcine species. Dit blijkt ook wel hieruit, dat de Amerikaanse onderzoekers onder 47 positief reagerende personen niet minder dan 15 vonden, die aan febris undulans leden, of geleden hadden, terwijl er nog verscheidene waren, die een min of meer daarop lijkende ziektegeschiedenis hadden. Daarentegen kon ik bij de door mij onderzochte personen nòch op dat tijdstip, nòch anamnesties een aanknopingspunt voor de diagnose febris undulans vinden.

Misschien zouden bij een dieper gaand onderzoek, waarbij vooral ook de temperatuur gedurende enige weken gekontroleerd moest worden, enkele ambulante gevallen aan het licht gebracht kunnen worden; erg waarschijnlik lijkt mij dit niet. Velen immers werden gelijktijdig met het onderzoek gekeurd, waarbij natuurlik op eventuele symptomen van golvende koorts, b.v. milt- of leververgroting gelet werd; bovendien had ik gelegenheid als kontrolerend arts alle werklieden, die gedurende de laatste jaren ziek werden, te zien; bij geen van hen werd ook maar iets gevonden dat op een *aktieve* Brucella-infektie wees.

Onderzoekingen in Europa brengen dan ook een veel geringer aantal manifeste ziektegevallen onder de aan infektie blootgestelde beroepen aan het licht dan in Amerika, en een geringere agglutinatietiter bij de latent geïnfekteerden. Hoewel de veeartsen in Denemarken in 94 % agglutininen in hun bloed hebben, zijn gevallen van kliniese febris undulans zelden bij hen (Thomsen, 150); bij Engelse veeartsen vond Wilson (163) geen hogere agglutinatietiter dan 1 : 220.

Terwille van de overzichtelikheid zijn in tabel I de uitkomsten van de agglutinatie-reaktie ten opzichte van Br.abortus en Br. melitensis niet afzonderlik vermeld. Grote verschillen zijn er niet gevonden. Daar ik in het begin van het onderzoek niet over een melitensis-antigeen beschikte, is bij 5 van de 42 positief reagerende sera de reaktie alleen met de abortusbacil verricht. Van de 37 positieve sera, die met beide antigenen onderzocht zijn, agglutineerden er 23 Br.abortus en Br.melitensis in gelijke

mate, terwijl bij 14 sera de agglutinatie ten opzichte van Br.abortus verder ging dan t.o.v. Br.melitensis. Deze verschillen gingen meestal niet verder dan één buisje, of waren soms nog geringer, b.v. zó dat Br.abortus in de verdunning 1 : 200 nog duidelik geagglutineerd werd, terwijl de reaktie met Br.melitensis in diezelfde verdunning twijfelachtig was. Slechts bij één serum (no. 32) was het verschil groter, dit agglutineerde Br.abortus tot 1 : 100 en Br.melitensis slechts 1 : 20. In enkele gevallen werd een agglutinatie (1 : 20) t.o.v. Brucella-abortus gevonden, en een volkomen negatieve reaktie met Brucella-melitensis. Verschillen in omgekeerde richting kwamen niet voor.

Bij de eerste onderzoekingen, waar twee verschillende abortusstammen, Bang Mo en Bang II gebruikt werden, werd geen noemenswaardig verschil in uitkomst met deze twee antigenen gevonden.

Met de *complementbindingsreaktie* werden uitkomsten verkregen, die slechts ten dele met die van de agglutinatie overeenstemmen. Doordat 12 sera een te grote eigenremming vertoonden, werd de reaktie verricht bij slechts 253 sera, waarvan 137 afkomstig van varkensslagers, 81 van runderslagers en 35 van de kontrole-groep. Geen van de sera uit deze laatste groep vertoonde enige complementbinding, van de 218 van slagers afkomstige sera vertoonden er 27 remming van de haemolyse. Deze waren naar de sterkte over de beide groepen aldus verdeeld:

TABEL VI.

varkensslagers		runderslagers	
negatief	122	negatief	69
positief 1 : 20	12	positief 1 : 20	5
positief 1 : 40	1	positief 1 : 40	2
positief 1 : 100	2	positief 1 : 100	5
totaal	137	totaal	81

Hoge titers zijn bij de complementbinding dus evenmin gevonden als bij de agglutinatie-reaktie.

De verhouding van de complementbinding ten opzichte van Br.abortus en Br.melitensis was ongeveer als bij de agglutinatie;

meestal was er een grote overeenstemming, soms een iets hogere titer bij het eerste dan bij het tweede antigeen. Bij twee sera (no. 68 en 229) trad met Br.abortus in de verdunning 1 : 20 een onvolledige remming op, terwijl er volkomen haemolyse was met Br.melitensis als antigeen, bij één serum (no. 236) was de verhouding omgekeerd.

Als laagste titergrens voor de complementbinding nam ik aan een volledige of bijna volledige remming in de verdunning 1 : 40. Terwijl van de 17 sera, waarbij de complementbinding niet verder ging dan 1 : 20 er 15 volgens de agglutinatieproef negatief waren, hadden van de 10 sera met een complementbinding van 1 : 40 of 1 : 100 er 8 ook een positieve agglutinatie. Bij de titer van 1 : 40 of hoger komen de uitkomsten dus in veel grotere mate met die van de agglutinatie overeen.

In persenten uitgedrukt zijn dan de uitkomsten voor de drie groepen:

TABEL VII.

	neg.	pos. 1:20	pos. 1:40	pos. 1:100
kontrole-groep	100	0	0	0
varkensslagers	89	8,8	0,7	1,5
runderslagers	86,4	4,9	2,5	6,2

Volgens de complementbindingsproef positief (1 : 40 en hoger):

kontrolegroep	0 %	
varkensslagers	2,2 %	(± 1,2 %)
runderslagers	8,6 %	(± 3,1 %)

De complementbindingsproef geeft dus minder positieve uitslagen dan de agglutinatie. Om met een routine-onderzoek de meeste positief reagerende sera te vinden, heeft de agglutinatiereaktie (ook wegens haar eenvoudigere techniek) dan ook onmiskenbare voordelen. Alle gevallen vindt men echter met deze éne reaktie niet; met de complementbindingsproef zijn nog twee positief reagerende sera (van runderslagers no. 166 en 246) gevonden, die indien alleen op agglutinatie onderzocht, als negatief zouden zijn aangemerkt. Ook voor de diagnose van manifeste febris undulans-gevallen is men elders tot dezelfde konklusie

gekomen; ook Grilichess (49) vond in 1928 van 350 sera, verdacht op Bang-infektie, met beide reakties méér positieve gevallen dan met de agglutinatie alleen.

De discongruentie in de uitkomsten van beide onderzoekingsmethoden, waarop zo vele onderzoekers de aandacht vestigen, is dus ook hier gebleken. Grümbach en Grilichess (50) nemen aan dat positieve agglutinatie een symptoom is van „Frühfälle", positieve complementbinding van „Spätfälle" en van latente infekties. Daar ik alleen met deze laatste te doen had, kan ik hierover geen oordeel geven.

Voegt men aan de positieve gevallen volgens de agglutinatieproef nog de twee sera toe, die alléén een pos. complementbinding vertonen, dan vindt men als *serologies positief:*

kontrolegroep	0 %	
varkensslagers	2,7 %	(± 1,3 %)
runderslagers	13,1 %	(± 3,2 %)

De *huidreaktie* is verricht bij slechts 152 personen. De soms vrij sterke niet-specifieke reaktie door het soort-vreemde eiwit, die wel bij de proeven van sommige onderzoekers beschreven wordt, en die een kontrole-reaktie met bouillon nodig maakt, deed mij in het begin aarzelen deze onderzoekingsmethode bij het fabriekspersoneel toe te passen, daar ernstige subjektieve bezwaren en arbeidsverzuim, zo enigszins mogelik, vermeden moesten worden. Nadat mij echter de bereiding van het melitine volgens Dubois en Sollier (34) met bouillon uit menselike placenta bekend werd, verviel dit bezwaar grotendeels en heb ik de reaktie met, op analoge wijze bereid, abortine toegepast. Op dat tijdstip waren echter vele werklieden, wier serum ik onderzocht had, niet meer in dienst der onderneming en voor mij niet te achterhalen. Dit is vooral te betreuren, omdat zich onder hen bevonden ongeveer 45 runderslagers, die slechts voor bepaalde werkzaamheden gedurende enige maanden per jaar worden tewerkgesteld, en die gerekruteerd worden uit het „gemengde bedrijf", uit alle delen van het land, een groep dus, waarbij men waarschijnlik meerdere positieve huidreakties had mogen verwachten.

Het bizondere voordeel van het, op deze wijze bereide abortine

is bij de personen, waarbij de reaktie negatief uitviel, duidelik gebleken; er trad slechts een zeer geringe roodheid om de plaats van inspuiting op (met een middellijn van enkele m.M.), subjektieve bezwaren werden in het geheel niet waargenomen. In vijf gevallen trad een roodheid op van 1—1,5 c.M. diameter, die ik, daar ze overigens geheel pijnloos en zonder elevatie of induratie verliep, niet als positief heb aangenomen. (Het waren de varkensslagers no. 200, 218 en 227 en de runderslagers no. 216 en 226, bij wie de serologiese reakties ook negatief waren).

Als positief nam ik de huidreaktie aan, indien er een erytheem optrad van minstens 2 c.m. middellijn. Dit erytheem was dan altijd vergezeld van elevatie boven het niveau van de huid, induratie, warmte en van subjektieve verschijnselen, wisselend van licht prikkelen of schrijnen tot tamelik heftige pijn. De sterkste reaktie werd waargenomen bij varkensslager no. 91 (die tevens veehandel drijft), bij wie een roodheid van 8 c.m. diameter optrad, en waarbij de reaktieverschijnselen op de vijfde dag nog niet geheel verdwenen waren. Positieve reakties van mindere sterkte waren meestal op de derde of vierde dag verdwenen. Wanneer de reaktie positief was, begonnen, volgens mededeling van de onderzochte personen, de subjektieve en objektieve verschijnselen ongeveer 8 uur na de infektie zich te ontwikkelen, bij sterke reaktie soms wat vroeger, bij zwakke wat later. (Yeckel en Chapman (166) beschrijven een geheel ander verloop van de huidreaktie, volgens hen zou deze na 48 uur eerst beginnen, is de beste tijd van aflezing op de vierde dag, en zou de reaktie eerst na twee weken gaan verdwijnen. Dit is wel geheel verschillend van de wijze, waarop ik de reaktie zag verlopen, zij gebruikten echter een andere entstof, en deden de reaktie bij lijders aan febris undulans, niet bij latent geïnfekteerden).

De uitslag voor de verschillende groepen arbeiders is aldus:

TABEL VIII.

	negatief	positief			
kontrole-groep	19	0	=	0 %	
varkensslagers	91	5	=	5,2 %	(± 2,3 %)
runderslagers	34	3	=	8 %	(± 4,5 %)

De sterkte van de huidreaktie heb ik in Tabel I aangegeven door de middellijn van het erytheem. Dit is een goede maatstaf, de overige verschijnselen (induratie enz.) houden daarmede gelijke tred. Wanneer men de huidreakties met een erytheem van 2—4 c.m. diameter als zwak positief beschouwt, en die met een grotere middellijn als sterk positief, dan zijn er gevonden vier zwakke reakties (bij 3 varkensslagers en 1 runderslager) en vier sterke (bij 2 varkens- en 2 runderslagers).

Waar tussen het optreden van agglutinatie en complementbinding zo weinig overeenkomst bestond, is het niet te verwonderen, dat er ook geen paralellisme gevonden werd tussen de uitkomsten van het serologies onderzoek en de huidreaktie. Terwijl immers het eerste de aanwezigheid van immuunstoffen (agglutininen en complementbindende stoffen) in het bloedserum poogt aan te tonen, is de laatste daarvan principiëel verschillend; een allergiese, op overgevoeligheid berustende reaktie. Een vergelijking van de uitkomsten der abortine-reaktie met die van de beide serologiese onderzoekingsmethoden afzonderlik leek mij dan ook overbodig. Echter is wel een vergelijking tussen de *„serologies positieve"* en *„allergies positieve"* gevallen van belang.

Van de 15 personen, die serologies positief bevonden waren, is bij 10 de huidreaktie gedaan, en daarvan bleken er 3 allergies positief en 7 allergies negatief te reageren.

Omgekeerd waren van de 8 allergies positieve personen 3 serologies positief en 5 serologies negatief.

De door velen opgemerkte discongruentie van de resultaten van de serologiese methoden en van de huidreakties is dus ook uit mijn onderzoek gebleken. Ook de op overgevoeligheid berustende conjunctivaal-reaktie bij runderen met Brucelline van van der Hoeden (71) blijkt onafhankelik van de antistoffen in het serum te zijn. Wichels en von Gaza (162) vergeleken de huidreaktie met de agglutinatie en met een gewijzigde uitvlokkingsmethode volgens Meinicke, en vonden van deze drie de agglutinatie het meest, de huidreaktie het minst gevoelig.

Met de huidreaktie is nog één geval gevonden van latente Brucella-infektie bij een runderslager (no. 54), die serologies negatief was, het aantal positieve gevallen bij deze groep wordt daardoor 12. Onder de varkensslagers kwamen nog 4 allergies

positieve en serologies negatieve gevallen voor (no. 61, 72, 87, 91), het aantal latente infekties stijgt daardoor bij hen tot 8. (Weigmann (160) spreekt bij deze persoon van *infekt*, d.i. infektie zonder ziekte, een term die m.i. overbodig is; het begrip wordt door de naam latente infektie volkomen gedekt).

In persenten uitgedrukt worden dan de resultaten van het gehele onderzoek op latente Brucella-infekties:

kontrolegroep	onderzocht	35	pos.	0	= 0 %	
varkensslagers	onderzocht	146	pos.	8	= 5,5 %	(± 1,9)
runderslagers	onderzocht	84	pos.	12	= 14,3 %	(± 3,8)

Door het betrekkelik geringe aantal onderzochte personen is, vooral bij de runderslagers, de waarschijnlike afwijking vrij groot. Toch kan men m.i. uit het onderzoek de volgende konklusies trekken:

I. *Kontrolegroep*. Aan het onbreken van positieve gevallen bij deze 35 personen moet natuurlik, het geringe aantal in aanmerking genomen, niet veel waarde gehecht worden. Uit mededelingen van verscheidene onderzoekers is gebleken, dat óók onder de bevolkingsgroepen, die generlei kontakt met levend vee of vlees hebben, in een gering persentage latente Brucella-infekties voorkomen, die dan bij die personen, evenals de manifeste febris undulans-gevallen, aan het gebruik van besmette melk, enz. moeten worden toegeschreven. Als gelijkwaardig met onze kontrolegroep kan men beschouwen de sera die naar vele laboratoria worden opgezonden voor de reaktie van Wassermann, en daar tevens op agglutinatie ten opzichte van Brucellae onderzocht zijn. Wilson (163) heeft uit de literatuur een tabel samengesteld van de resultaten van achttien onderzoekers, die (in Engeland, Noord-Amerika, Denemarken en Zweden) tesamen 29.516 van deze sera onderzochten. Hij rekende daarbij een agglutinatie van 1 : 40 of 1 : 50 en hoger als positief en vond, met deze maatstaf, een vrij grote overeenkomst in de uitkomsten. De persentages der positieve gevallen wisselden van 0 tot 4 %, met uitzondering van Zweden, waar Olin 6,1 % vond. In het geheel werden 691 gevallen van Brucella-infektie gevonden, overeenkomende met 2,341 %. Indien slechts een klein aantal sera

onderzocht wordt, kan dit sijfer belangrijk afwijken; statisties heeft het dan natuurlik een veel geringere waarde. Zo vond T h o m s e n onder de sera van 69 gezonden en niet-koortsige zieken geen enkele positieve agglutinatie. Bij de 35 kontrole-personen, die ik onderzocht, was er één met een agglutinatie van 1 : 40, welke titer door W i l s o n als positief gerekend wordt. Dit komt dan overeen met 2,8 %. Dit was een opperman, die, indien hij werkelik een Brucella-infektie had, deze zeker niet door kontakt in het bedrijf heeft verkregen. (De sera die naar de laboratoria worden opgezonden voor de reaktie van W i d a l, zijn met de bovengenoemde groep niet te vergelijken. Onder hen bevindt zich steeds een aantal lijders aan febris undulans; het aantal sera met positieve agglutinatie is bij deze groep veel groter, zoals ook blijkt uit de aan het einde van dit proefschrift als bijlage afgedrukte Tabel no. X).

II. *Varkensslagers.* Het resultaat van het onderzoek van de varkensslagers, bij wie in 5,5 % een latente Brucella-infektie gevonden werd, mag niet tot de gevolgtrekking voeren, dat het kontakt met varkens hiertoe aanleiding heeft gegeven, wat ook moeilik in overeenstemming zou zijn te brengen met het vrijwel ontbreken van de infektieuze varkensabortus in Europa. Deze Brucella-infekties zijn hoogstwaarschijnlik tòch nog van kontakt met runderen afkomstig. Immers de verdeling van het personeel in groepen, die ik gemaakt heb, is niet scherp: onder „varkensslagers" moet daarbij geenszins verstaan worden lieden, die in het gehéél niet met runderen in aanraking komen. De organisatie van het bedrijf is zódanig, dat deze personen toch nu en dan ook runderorganen te verwerken hebben, al blijft de bewerking van varkensvlees voor hen verreweg de hoofdzaak. Zo worden in de darm-afdeling hoofdzakelik varkensdarmen, doch in veel mindere mate ook runderdarmen verwerkt, hetzelfde geldt ook voor de afvalsmelterij, waar ook de organen van afgekeurde koeien en kalveren terecht komen.

Wanneer men nagaat hoe het gesteld is met de 8 varkensslagers, waarbij een Brucella-infektie gevonden is, blijkt duidelik de invloed van het kontakt met runderen. No. 2, een 52-jarige arbeider in de pekelploeg, woont op het platteland en heeft daar

een boerderijtje met een koe en een kalf, komt dus met levend vee in aanraking, ook no. 61 heeft thuis vee te verzorgen, was bovendien werkzaam op de afvalsmelterij, een afdeling waar hij dus zeker kans heeft door runderorganen geïnfekteerd te worden.

Varkensslager no. 91 was tot voor enige jaren in de veehandel werkzaam en oefent dit bedrijf tans ook nog nu en dan uit, de varkensslagers no. 19 en 87 werkten in de darm-afdeling, waar zij dus ook de mogelikheid van kontakt met runderorganen hebben. Kleine huidwondjes komen bij de werklieden in deze afdeling veelvuldig voor; het experimentele onderzoek van Hardy, Hudson en Jordan heeft bewezen, hoezeer dit de kans op besmetting verhoogt.

Zo blijven er nog slechts drie gevallen van Brucella-infektie bij varkensslagers over, waarbij geen evident kontakt met runderen is aan te tonen, en waarbij de besmetting dus vermoedelik niet uit het bedrijf afkomstig is. Van de gehele groep vormen deze drie personen 2 %, dat is dus niet meer dan het gewone persentage, dat volgens Wilson bij de bevolkingsgroepen, die geen kontakt met runderen hebben, gevonden wordt.

Door het niet volkomen gescheiden zijn van de verwerking van varkens en runderen, is het niet mogelik met zekerheid te zeggen, waar in een bepaald geval bij een varkensslager de infektie vandaan komt, doch ik meen toch uit mijn sijfers te mogen konkluderen, dat het slachten van varkens geen oorzaak is voor het ontstaan van Brucella-infektie. Dit is in overeenstemming met de ervaring van Dubois en Sollier (30), die in Frankrijk met de huidreaktie wel infekties vonden bij runder-, schapen- en geitenslachters, echter niet bij varkensslagers, en ook met het nog later te bespreken onderzoek van Dible en Pownall (27) in Engeland.

III. *Runderslagers.* Het gevonden aantal van 14,3 % Brucella-infekties bij runderslagers is láág in vergelijking met de resultaten van andere onderzoekers. Vermoedelik is het echter wat lager dan het werkelike aantal latent geïnfekteerden, daar slechts 34 van de 84 runderslagers op het aanwezig zijn van een huidreaktie zijn onderzocht. Hardy, Hudson en Jordan vonden bij 167 varkensslagers 17,4 % geïnfekteerd, Thomsen bij

25 runderslagers 20 % en Dible en Pownall bij 34 runderslagers 20,5 %. Daarbij moet nog in aanmerking genomen worden, dat, behalve Thomsen, die ook de complementbindingsreaktie verrichtte, deze onderzoekers slechts één reaktie, de agglutinatie, toepasten. Indien zij ook de beide andere, door mij gedane reakties hadden verricht, zouden hun uitkomsten hoogstwaarschijnlik nog hoger geweest zijn. (Daartegenover staat, dat Dible en Pownall een agglutinatie van 1 : 40 reeds als positief aannemen.)

Wat dit onderzoek van Dible en Pownall betreft, moge er nog op gewezen worden, dat zij naast 20,5 % infekties bij runderslagers en geen enkele positieve reaktie bij varkensslagers, wèl in 10,5 % een Brucella-infektie onder 47 schapenslachters vonden. Daarvoor kan niet een analoge verklaring gegeven worden, als voor de door mij gevonden infekties bij varkensslagers, n.l. dat deze toch nog door kontakt met runderen veroorzaakt zijn. De arbeidsverhoudingen zijn aan het abattoir waar Dible en Pownall hun onderzoek verrichtten, geheel andere dan in de fabriek waarvan ik het personeel onderzocht; de slagers in Liverpool slachten bijna altijd dezelfde soort dieren. Wilson, wien dit onverwachte persentage ook is opgevallen, oppert de veronderstelling, dat deze slagers door de schapen met *Brucella-melitensis* geïnfekteerd zijn. Hij steunt deze mening door zijn bevindingen bij enkele veeartsen, die op abbattoirs veel met schapen in aanraking komen, bij wie hij een positieve agglutinatie vond ten opzichte van Br.melitensis en een negatieve ten opzichte van Br.abortus. Het lijkt mij echter niet erg waarschijnlik, dat in Engeland, waar een uitgebreide schapenteelt is, deze dieren op grote schaal met zó virulente kiemen als Br.melitensis besmet zouden zijn, zonder dat dit tot veel meer ziektegevallen bij de mens aanleiding had gegeven. De mogelikheid, dat de schapen door de runderen met Br.abortus besmet zijn, komt mij waarschijnliker voor, doch bewezen kan deze veronderstelling pas worden door een onderzoek bij deze dieren. Broadbent (15) beschrijft een geval van febris undulans in Engeland, waarbij de infektie van een geit afkomstig zou zijn, doch dit geval is te weinig gedokumenteerd om een melitensis-infektie aan te nemen.

Vergelijking van het aantal Brucella-infekties bij slagers en bij veeartsen brengt merkwaardigerwijze een vrij grote overeenstemming van de persentages bij die twee groepen aan het licht, ofschoon toch de besmettingskans van de laatsten bij verloskundige hulp aan koeien veel groter moet zijn dan het risiko dat de slagers hebben. Wilson heeft de uitkomsten van de onderzoekingen bij deze biezonder blootgestelde beroepen (in Engeland, Noord-Amerika, Denemarken en Duitsland) uit de literatuur verzameld. Deze gegevens heb ik in Tabel X verwerkt, doch het resultaat van de gezamenlike onderzoekingen volgt hier:

aantal onderz pers	aantal pos.	titer pos.	% pos.	
433	75	1 : 40/1 : 50	17,32	veeartsen alleen
750	127	1 : 40/1 : 50	16,93	veeartsen en slagers

waaruit volgt, dat de sijfers voor de slagers alleen zouden zijn: onderzocht 317 waarvan 52 positief (bij een agglutinatie-titer 1 : 40) d.i. 16,4 %.

Wanneer ik bij de door mij onderzochte 84 runderslagers eenzelfde maatstaf aanleg (d.w.z. een agglutinatie van 1 : 40 als positief aanneem en de uitslag der beide andere reakties buiten beschouwing laat), dan kom ik tot 14 gevallen, d.i. 16,6 %, wat dus goed met het algemene gemiddelde zou kloppen. Telt men nog de positieve gevallen van de complementbindingsreaktie en de huidreaktie hierbij, dan wordt de uitslag 20,2 %. Dit persentage is echter door de m.i. verkeerd gekozen agglutinatiegrens te hoog.

De door mij gevonden uitkomsten geven slechts aan het aantal personen dat op een bepaald tijdstip de serologiese of allergiese verschijnselen van een Brucella-infektie vertoont. Daar deze verschijnselen bij een geïnfekteerde na kortere of langere tijd verdwijnen, is het waarschijnlik dat het werkelike aantal infekties dat heeft plaats gehad, nog groter is dan uit mijn sijfers blijkt.

De vraag, door welke speciale bewerkingen de Brucella-infekties der runderslagers veroorzaakt worden, is wegens de geringe arbeidsverdeling in het gewone slagersbedrijf, waaruit de meesten van hen afkomstig waren, uit mijn onderzoek niet te beantwoorden. Het zou begrijpelik zijn dat degenen, die belast zijn met het slachten en vervoeren van zieke dieren een grotere

besmettingskans hebben dan de slagers, die slechts goedgekeurde runderen slachten. Twee van de vijf positief reagerende slagers van Thomsen vervulden een dergelike funktie; onder mijn positieve gevallen bevond er zich één (no. 13) die enige jaren tevoren dit soort werkzaamheden verricht had.

Naast het kontakt door de werkzaamheden in het slagersbedrijf komt, voor een aantal werklieden, ook de faktor van het kontakt met *levend* vee in aanmerking, waardoor de herkomst van een Brucella-infektie in vele gevallen niet met zekerheid kan worden nagegaan. Het grote aantal lijders aan febris undulans, die met veeteelt of veehandel in verband staan, stelt de belangrijkheid van dit kontakt wel boven alle twijfel. Onder de personen, die ik onderzocht heb, bevonden er zich 35 die enigszins bij de veeteelt betrokken waren. Daarvan behoorden er 7 tot de kontrolegroep en 28 tot de beide slagersgroepen. Van de kontrole-personen had er geen enkele een Brucella-infektie; van de 28 slagers waren er 3 met positieve reakties d.i. 11 %, terwijl van de 202 slagers, die geen ander kontakt met vee hadden dan in het bedrijf, er 17 een Brucella-infektie hadden d.i. 8,4 %. Deze sijfers zijn echter te klein om een steun te kunnen geven aan de opvatting dat de infektie bij de onderzochte slagers voor een deel uit kontakt met levend vee voorkomt. Bovendien is er nog een omstandigheid die met deze veronderstelling in tegenspraak is. Het kontakt met levend vee van deze arbeiders beperkt zich n.l. tot het verzorgen van meestal 1—3 runderen, en het is een bekend feit in de epidemiologie van deze veeziekte, dat het besmettelik verwerpen veel minder voorkomt in de kleine veehoudersbedrijfjes dan in grote stallen. Informaties omtrent het voorkomen van infektieuze abortus onder hun vee leverde bij deze 35 werklieden dan ook geen resultaat op, behalve bij kontrole-persoon no. 210, die aangaf knecht te zijn geweest op een grotere boerderij en daar ook hulp had verleend toen zich bij de koeien het besmettelik verwerpen voordeed. Zijn serumreakties waren echter negatief, de huidreaktie is niet bij hem nagegaan. Alleen van de reeds genoemde varkensslager-veehandelaar no. 91 is het wel zeker dat hij door *levend* vee besmet is.

Nog een andere omstandigheid bemoeilikt het onderzoek naar

de herkomst der Brucella-infekties. Bij velen van de slagers, uit het gewone slagersbedrijf afkomstig, is n.l. het kontakt met levend vee evenmin uit te sluiten. Vooral degenen onder hen die op het platteland werkzaam geweest waren, moeten wel deze besmettingskans gehad hebben, b.v. bij de inkoop op markten en vooral op boerderijen, het vervoer van het vee, enz. Thomsen vond meer infekties onder plattelandsslagers dan bij de slagers in Kopenhagen en konkludeert hieruit ook tot de grotere belangrijkheid van kontakt met levend vee dan van dat met het vlees. Ofschoon deze gevolgtrekking niets onwaarschijnliks heeft, zijn m.i. zijn sijfers (evenals de mijne) te klein om deze opvatting te bewijzen. Dit zou misschien wel kunnen geschieden door een onderzoek waarbij, behalve bij de gewone slagers, ook de infekties werden opgespoord, enerzijds onder veehouders enz., anderzijds onder loonslagers in stedelike slachthuizen e.d., waarbij kontakt met vee kan worden uitgesloten.

De infektiositeit van de verschillende runder-organen die de slager te bewerken heeft, moet wel zeer verschillend zijn; hij zal zeker een grotere besmettingskans hebben bij het verwijderen van de genitaalorganen bij de koe of het afstropen van de huid bij een geaborteerd kalf, dan bij het konsumptie-klaarmaken van hersenen of beenderen. De geringe arbeidsverdeling bij het runderslachten maakt het niet mogelik uit te maken welke organen in deze het meeste gevaar opleveren. Omtrent het voorkomen van abortus-bakterieën in de organen waarmede de slager het meeste in kontakt komt, n.l. de spieren, is een recente mededeling van Krüger (95) verschenen. Hij kon door kweekproeven bij cavia's (door inspuiting van uitgeperst vleessap) bij drie van dertig onderzochte koeien de Brucellae in de spieren aantonen. Bij alle drie vond hij deze bakterieën in het musculeuze deel van het diaphragma, wat mogelik, door de goede bloedsvoorziening die dit orgaan geniet, niet toevallig is (ook bij de trichinose der varkens zijn de pilaren van het diaphragma de predilectieplaatsen). Hij meent dat de bij slagers soms voorkomende gewoonte om het vlees tijdens de arbeid rauw te nuttigen, voor hen de mogelikheid schept van infektie langs de voedingsweg. Naar mijn mening zal dit besmettingsrisiko, tegenover het veel grotere door kontakt, wel in het niet zinken.

Tenslotte zij nog vermeld, dat zich onder het onderzochte personeel acht Duitsers bevonden, waarvan één (no. 158) serologies positief reageerde.

Als aanhangsel geef ik in Tabel X de uitkomsten weer van het onderzoek naar Brucella-infekties van 52 schrijvers. Hierin zijn ook verwerkt de tabellen die Dible en Pownall en Wilson hieromtrent hebben gegeven. Voorzover ze mij bekend waren, heb ik als laagste titer voor een positieve agglutinatiereaktie aangegeven de grenswaarden die de onderzoekers zelf opgaven, en niet, zoals Wilson deed, de uitkomsten voor elk onderzoek berekend volgens de door hem als juist aangenomen grenstiter. De resultaten, volgens deze laatste wijze verkregen, wijken sterk af van degenen, die de onderzoekers zelf aannamen, b.v. bij de Wassermann-sera van Evans, Welsh en Mc. Alpine en Mickle waren volgens Wilson positief (d.i. minstens een agglutinatie vertonend van 1 : 40 of 1 : 50) resp. 0,6, 1,6 en 2,6 %, terwijl de onderzoekers zelf (met een agglutinatiegrens van resp. 1 : 5, 1 : 25 en 1 : 100) aangeven 11,8, 2,5 en 0,6 %.

Daar echter ook een agglutinatie van b.v. 1 : 100 niet bij alle onderzoekers eenzelfde betekenis heeft, zijn de uitkomsten naar deze maatstaf berekend, evenmin te vergelijken. Het leek mij daarom beter de uitkomsten van de onderzoekers zelf op te geven.

DE BRUCELLOSEN ALS BEROEPSINFEKTIE.

Uit het onderzoek is gebleken dat bij de slagers in Nederland Brucella-infekties voorkomen, zij het in enigszins mindere mate dan in Noord-Amerika, Engeland en Denemarken is gekonstateerd. Dat deze infekties niet steeds, zoals bij het onderzochte personeel, latent blijven, is aan geen twijfel onderhevig. De besmettingskans die zij hebben, komt waarschijnlik voor een deel ook voort uit het kontakt dat sommigen van hen hebben met het levende vee. Het aantal gevallen van febris undulans zal bij hen wel wat geringer zijn dan bij degenen, die obstetriese hulp verlenen aan runderen, lijdende aan abortus infectiosus. Het risiko dat de slagers echter hebben is groot genoeg om ook hen te rangschikken onder de groepen die, door hun beroep, aan kontaktinfektie zijn blootgesteld.

Onder 355 lijders aan febris undulans (veroorzaakt door Br.-melitensis) in Zuid-Frankrijk vonden Dubois en Sollier (29) 9 slagers, d.i. 2,5 %, onder 495 gevallen in Duitsland (door Br.abortus Bang) bevonden zich volgens Zeller (168) 15 personen d.i. 3 %, die bij het slagersbedrijf betrokken waren. Volgens Hardy (54) vormen veeartsen en slagers tesamen 6,9 % der lijders aan febris undulans in Iowa; terwijl de morbiditeit in de steden aldaar te stellen is op 4 per 100.000 van de bevolking, is deze, voor de eveneens in de stad wonende, arbeiders in slachterijen 287,5 per 100.000. Onder de eerste vijftig gevallen in Nederland (tot 1930) bevond zich een slagersknecht (Bijl en van der Hoeden, 19) het is mij niet bekend hoeveel personen, bij het slagersvak betrokken, zich nog bevonden onder de later gekonstateerde gevallen; in een recente publikatie van van Nouhuys (124) wordt een typies geval beschreven bij een keurmeester op een abattoir, die tevens noodslachtingen verrichtte.

Het geringe aantal manifeste ziektegevallen in verhouding tot de vele latente infekties is moeilik te verklaren. Dat het aantal bakterieën, waarmede de mens zich infekteert, te gering is om tot ziekte te voeren, zou denkbaar zijn bij de algemene bevolking, wier enige besmettingsbron het gebruik van rauwe melk is, doch zeker niet bij de aan kontakt-infektie blootgestelde beroepen. Het is meer waarschijnlik dat de abortus-bacil in Nederland slechts een geringe pathogeniteit voor de mens bezit. De gevallen waarin febris undulans optreedt, zouden dan verklaard moeten worden òf door een infektie met een bizondere, meer virulente stam, òf wel door een verminderde weerstand van het individu tegenover Bang-bakterieën van de gewone virulentie. Uit mijn onderzoek is gebleken dat het pathogene vermogen van de Br.abortus veel geringer moet zijn dan haar antigeen vermogen.

De betrekkelik gunstige toestand in Nederland zou zich echter in minder gunstige zin kunnen wijzigen, zoals dat ook in sommige landen, waar de febris undulans-gevallen snel toenemen, wel geschied is. Dit zou kunnen geschieden door een groter worden van de pathogeniteit der Bang-bakterieën, door uit het buitenland ingevoerde meer virulente kiemen, vooral wanneer hier de zoveel meer kwaadaardige Br.abortus suis vaste voet zou krijgen (wat in Zwitserland volgens Grümbach en Grilichess reeds het geval schijnt te zijn) of ook wanneer de algemene weerstand der bevolking vermindert, zoals dat bij een slechte ekonomiese toestand wel denkbaar is.

In die gevallen zouden allen, die op enigerlei wijze met vee in aanraking komen, een veel groter risiko hebben dan de algemene bevolking. Ook als de febris undulans zich niet in sterkere mate uitbreidt, is de vraag gewettigd of zij door de wetgever niet als een beroepsziekte moet worden beschouwd en dienovereenkomstig behandeld.

In 1928 is in de Ongevallenwet een wijziging aangebracht, waardoor enkele beroepsziekten voor de uitvoering dier wet met ongevallen worden gelijkgesteld. In artikel 87b worden deze ziekten genoemd, het zijn: a. loodvergiftiging, b. kwikzilververgiftiging; c. miltvuur; d. mijnwormziekte. Hoewel later in de Ziektewet ook bij andere ziekten de uitkering van ziektegeld

geregeld werd, is het toch voor de arbeiders van belang, dat een aandoening, die zij door het risiko van de arbeid verkrijgen, als beroepsziekte wordt aangemerkt. Niet alleen is dat voor hen van ekonomies belang, doch ook van medies belang, daar in het laatste geval de Ongevallenwet hen ook de nodige geneeskundige behandeling waarborgt, die zij zich anders uit eigen middelen zouden moeten verschaffen.

Is nu de febris undulans een beroepsziekte? Voor de beantwoording van deze vraag in een konkreet geval zijn in de eerste plaats van belang het beroep van de lijder en de wijze waarop de infektie tot stand kwam. Het beroep zal er een moeten zijn, dat hem geregeld in kontakt met Brucellae brengt; wat de infektiewijze betreft, is het duidelik dat een besmetting met Br.abortus langs de voedingsweg wel zelden een beroepsziekte zal opleveren.

Onder beroepsziekten verstaat H e y e r m a n s (62) „de ziekelike stoornissen, welke (afgezien van ongevallen) het gevolg zijn van de schadelike faktoren, die op het lichaam inwerken tijdens of tengevolge van het beroep." Voor slagers noemt hij als zulke stoornissen o.a. miltvuur, actinomycose, mond- en klauwzeer, huidtubercels, echinococcose en erysipeloïed. (Het laatste ten onrechte: het erysipeloïed van R o s e n b a c h, tegenwoordig als identiek met erysipelas suis beschouwd, wordt bijna altijd veroorzaakt door *verwonding* bij het verwerken van, aan vlekziekte lijdende, varkens, en is dus een „ongeval in de zin der wet"). Aan de bovengenoemde definitie van beroepsziekte voldoet de febris undulans ongetwijfeld.

Scherpere eisen aan een beroepsziekte stelt M a r t i n (112). Volgens hem moet:

1e. de ziekte een goed gekarakteriseerd symptomenkomplex vormen, dat bij de arbeiders in hetzelfde beroep meer gevonden wordt;

2e. dit symptomenkomplex veroorzaakt worden door een agens, dat bij de arbeid wordt opgeleverd, en dat men meestal in het lichaam kan terugvinden.

De vier in de wet genoemde ziekten voldoen zeker aan deze eisen, de febris undulans, naar mijn mening, evenzeer. Wat het eerste criterium betreft, is bij de bespreking der Epidemiologie wel gebleken onder welke beroepen de meeste febris undulanslijders gevonden worden. Wat het tweede betreft: met behulp van de selectieve voedingsbodem van Huddleson gelukt het tans in meer gevallen dan vroeger de Brucellae in het lichaam aan te tonen, en zo dit niet gelukt zijn toch de serologiese en allergiese reakties daar, die deze bakterieën als het kausale agens aanwijzen.

Er zijn dan ook in andere landen reeds meerdere stemmen opgegaan om de febris undulans ook wettelik onder de beroepsziekten te rangschikken. (Bierring (11) in Noord-Amerika, Conte (22) in Frankrijk e.a.). Ook Dubois en Sollier (29) bepleiten dit, ofschoon naar hun mening de golvende koorts niet geheel aan de eisen, door de Franse wet gesteld, voldoet, o.a. niet aan de voorwaarde, dat de ziekte het gevolg moet zijn van langdurig blootstaan aan het schadelike agens (Heyermans heeft, terecht, met opzet dit criterium in zijn definitie niet genoemd). Zij menen dat, aangenomen dat de wetgever de arbeider wil schadeloos stellen voor het risiko dat hij niet vermijden kan, de febris undulans ook op de lijst der beroepsziekten geplaatst moet worden.

Ofschoon er voor veehouders en slagers nog meerdere aandoeningen zijn, die feitelijk als beroepsziekten beschouwd moeten worden, is het m.i. toch wenselik dat een zó langdurige en ernstige beroepsinfektie als de Brucellosen door de wetgever ook als zodanig erkend wordt.

Het miltvuur dat ons in dit verband interesseert, daar het voor een groot deel bij dezelfde beroepen als de febris undulans voorkomt, wordt door de wet slechts aangenomen als beroepsziekte, wanneer het optreedt ten gevolge van:

a. het in aanraking komen met door miltvuur besmette dieren;

b. het omgaan met dierlik afval;

c. het laden en lossen of vervoer van goederen.

Wanneer voor de febris undulans analoge als de twee eerste criteria werden aangenomen, zou daarin reeds het overgrote deel der beroepsinfekties met Brucella begrepen zijn.

Dit zou voor de Nederlandse arbeiders in de blootgestelde beroepen reeds tans van belang zijn, doch zou dit nog in meerdere mate worden, indien de febris undulans zich mocht uitbreiden zoals dat elders geschied is, waar ze is geworden van een „maladie d'avenir" tot een „maladie d'aujourd'hui".

SAMENVATTING.

Met behulp van agglutinatie-, complementbindings- en huidreaktie werd een onderzoek ingesteld naar het voorkomen van Brucella-infekties bij 230 slagers en bij 35 kontrolepersonen.

Er bleek een grote discongruentie te zijn in de uitkomsten van deze drie onderzoekingsmethoden. De meeste positieve gevallen werden gevonden met de agglutinatie, doch om alle Brucella-infekties te vinden is het nodig ook de twee andere reakties te doen.

Het optreden van immuunstoffen in het serum is onafhankelik van het aanwezig zijn van een allergiese huidreaktie. Voor deze laatste bleek het abortine, bereid met bouillon uit menselike placenta volgens Dubois en Sollier, door het ontbreken van een niet-specifieke reaktie van enige betekenis, een uitnemend reagens.

Bij de kontrolepersonen werden geen Brucella-infekties gevonden, bij arbeiders die slechts nu en dan met runderen of runderorganen in aanraking komen in 5,5 %, bij hen die veel daarmee in kontakt komen in 14,3 %. Dit sijfer is geringer dan de in andere landen gevonden uitkomsten.

Het verwerken van varkens bleek, zoals te verwachten was, geen bron voor infektie met Br.abortus Bang te zijn.

Het onderzoek leverde enige aanwijzingen op, dat kontakt met levend vee, voor het optreden van Brucella-infekties wel van meer belang is dan dat met het vlees of de organen, doch ook dit laatste levert grote besmettingskansen op.

Ofschoon zich onder de onderzochte personen geen lijders aan febris undulans bevonden, kan men toch aannemen dat slagers in hoge mate aan deze infektie zijn blootgesteld. Door de geringe virulentie der abortus-bacillen in Nederland blijven deze infekties meestal latent. Het is echter de vraag of dit zo blijven zal en de wetgever zich niet moet uitspreken voor het rangschikken der febris undulans onder de beroepsziekten.

Zusammenfassung.

An Hand von Agglutinations-, Komplementbindings- und Intrakutanreaktion sind 230 Schlächter und 35 Kontrollfälle auf das Vorhandensein von Brucella-Infektionen untersucht worden.

Dabei hat sich eine grosze Differenz hinsichtlich der Ergebnisse obiger drei Untersuchungsmethoden herausgestellt: die Mehrzahl positiver Fälle wurde mittels Agglutination gefunden, um aber die Gesamtheit der Brucella-Infektionen festzustellen, war auch Vornahme der beiden andern Reaktionen unerläszlich.

Auftreten der Immunkörper im Serum ist von Anwesenheit allergischer Hautreaktion unabhängig. Für Letztre hat sich, aus Bouillon menschlicher Plazenta nach der Methode van D u b o i s und S o l l i e r hergestelltes, A b o r t i n, wegen Wegfalls irgendwie in Betracht kommender nichtspezifischer Reaktion, hervorragend als Reagens bewährt.

Bei den Kontrollfällen war k e i n e Brucella-Infektion feststellbar, bei Arbeitern, die nur gelegentlich mit Rindern oder deren Organen in Berührung kamen, in 5,5 %, bei solchen, die damit haüfiger zu tun hatten, in 14,3 % Fällen. Diese Werte halten sich unter denen der Befunde des Auslands.

Die Verarbeitung von Schweinen hat sich, wie zu erwarten war, nicht als Quelle für Infektion mit Br.abortus Bang erwiesen.

Die Untersuchung bietet einen gewissen Hinweis darauf, dasz für Eintreten von Brucella-Infektion Inberührungkommen mit lebendem Vieh viel gröszre Bedeutung hat als die mit Schlachtfleisch oder Organen, aber auch im letztern Fall besteht Ansteckungsgefahr in hohem Grade. Trotzdem unter den untersuchten Personen keine Fälle von Undulantfieber festgestellt werden konnten, ist doch anzunehmen, dasz Schlächter der Infektion damit in hohem Grade ausgesetzt sind. Infolge der geringen Virulenz der Abortusbazillen in Holland bleibt die Infektion

meistens latent. Ob das aber immer der Fall sein wird; ob Febris Undulans nicht unter die Gesetzgebung betreffend Bekämpfung von Berufskrankheiten zu fallen haben wird, ist fraglich.

Summary.

The author has made an investigation on the occurrence of Brucella-infections in 230 butchers and in 35 persons who had no contact with meat or cattle. For that purpose he has practised the agglutination test, the complement-fixation test and the intradermal test.

There was found to be a great difference in the results of these three methodes of testing. Most positive cases were found with the agglutination reaction, but in order to find the total number of infecions it is necessary to carry out also the other testing-methods.

The occurrence of antibodies in the serum is quite independent of the presence of an allergic skin reaction. For this latter the abortin, prepared with bouillon from human placenta (according to Dubois and Sollier) proved to be of great value, as it does not cause a non-specific reaction of any importance.

Among the employees, who had no contact whatever with meat of cattle, there has not been found a single case of Brucella-infection, whilst among the persons who were only occasionally exposed to that contact, in 5,5 % infection was to be obtained, and among those who have a frequent skin exposure in 14,3 %. This figure is lower than the results found in other countries.

As was to be expected, the handling of pigs was not found to be a source of infection with Br.abortus Bang.

The investigation yielded a few indications showing that contact with living cattle is certainly more likely to lead to Brucella infections than contact with their flesh or the organs, but even in the latter case there is a great danger of infection.

Although not one of the persons examined was found to be suffering from undulant fever it may nevertheless be assumed

that butchers are to a high degree exposed to this infection. Owing to the slight virulence of the abortus bacilli in Holland, these infections generally remain latent. It is doubtful however, wether this will remain so and wether the legislator will not have to declare himself in favour of the febris undulans being classified under the occupational diseases.

Résumé.

Un examen a eu lieu quant aux cas d'infection par les Brucellae chez 230 bouchers et 35 sujets de contrôle, à l'aide de la méthode de séro-agglutination, de la réaction de déviation de complément, et de l'intra-dermo-réaction.

Les trois méthodes d'examen ont donné des résultats fort divergents. Le plus grand nombre de cas positifs ont été révélés par l'agglutination, mais pour découvrir tous les cas d'infection par le Brucella, il est indispensable de recourir également aus deux autres procédés.

La présence des anticorps dans le sérum sanguin est indépendante d'une intradermo-réaction positieve, qui est signe d'un état allergique. Pour cette dernière, l'abortine, préparée avec un bouillon de placenta humain, d'après Dubois et Sollier, a accusé d'excellentes qualités réactives, grâce au manque d'une réaction non-spécifique de quelque importance.

Chez les sujets de contrôle il n'a pas été trouvé d'infections par les Brucellae, chez des ouvriers qui n'entrent que de temps en temps en contact avec des bovins ou la viande dans 5,5 cas sur cent; chez ceux dont le contact est fréquent dans 14,3 cas sur cent. Ce chiffre est inférieur à celui obtenu dans d'autres pays.

Il a été établi, comme on s'y attendait, que la manipulation des porcs n'est pas une cause d'infection par le Br.abortus Bang.

L'examen a fourni quelques indications en ce sens que le contact avec le bétail sur pied a plus d'importance pour la fréquence de l'infection par le Brucella que le contact avec la viande ou les

organes; n'empêche que celui-ci comporte également de sérieuses chances d'infection.

Quoique, parmi les personnes soumises à l'examen, il ne s'en soit pas trouvé souffrant de fièvre ondulante, on peut néanmoins admettre que les bouchers sont extrêmement exposés à cette infection. Grâce à la minime virulence des bacilles d'avortement aux Pays-Bas, ces infections restent généralement à l'état latent. Il reste a voir toutefois si les choses en resteront là, et si le législateur ne devra pas se prononcer pour le classement de la fièvre ondulante parmi les maladies professionelles.

Aanhangsel.

TABEL X

(gedeeltelik vlg. Dible en Pownall en vlg. Wilson).

	Onderzoekers	Land	Aantal onderz. sera	Titer pos.	Aantal pos.	% pos.	
1	Evans	N. Amer.	500	1 : 5	59	11,8	Wassermann-sera
2	Welsh	„	2433	1 : 25	60	2,5	„
3	Mc. Alpine en Mickle	„	10137	1 : 100	63	0,6	„
4	Harrison en Wilson	Engel.	998	1 : 10	54	5,4	„
5	Morgan	„	1325	1 : 40	5	0,4	„
6	Carpenter, Boak en Chapman	N. Amer.	4050	1 : 15	296	7,3	„
7	Jordan	„	1026	1 : 40	3	0,3	„
8	Olin	Zweden	3106	1 : 40	190	6,1	„
9	Gray	Engel.	2116	1 : 30	275	13	„
10	Dettling	Duitsl.	1290	1 : 100	26	2	„
11	Cruikshank en Barber	Engel.	1522	1 : 40	11	0,7	„
12	Bigger	Ierl.	500	1 : 50	22	4,4	„
13	Smith	Engel.	1446	1 : 50	30	2,1	„
14	Priestley	„	650	1 : 40	5	0,77	„
15	Arnold en Miller	N. Amer.	200	1 : 40	3	1,5	„
16	Hardy, Jordan, Borts en Hardy	Iowa	1000	1 : 40	13	1,3	„
17	Hardy, Jordan, Borts en Hardy	Chicago	395	1 : 40	0	0	„
18	Martin en Meyers	N. Amer.	1000	1 : 40	40	4	„
19	Carpenter, Boak en Chapman	„	955	1 : 15	24	2,4	„ en van pers. die gepast. melk dronken
20	Wilson	Engel.	65	1 : 40	1	1,5	„ en van niet-prakt. veeartsen
21	Larson en Sedgwick	N. Amer.	425	cplb.	73	17,4	kinderen gevoed met rauwe melk
22	King en Caldwell	„	1007	1 : 15	91	9	inw. v. sanat. gevoed met rauwe melk
23	Hardy, Hudson en Jordan	„	50	1 : 80	1	2	gezonde kontrole-personen
24	Johns, Campbell en Tennant	Canada	100	aggl. cplb. huidr.	60	60	inw. v. sanat. gevoed met rauwe melk
25	Dible en Pownall	Engel.	100	1 : 40	2	2	gezonde volwassenen

	Onderzoekers	Land	Aantal onderz. sera	Titer pos.	Aantal pos.	% pos.	
26	Thomsen	Denem.	69	1 : 50	0	0	gezonden en afebriele zieken
27	Cornell en de Young	N. Amer.	1015	1 : 100	0	0	gravidae
28	Sasano, Caldwell en Medlar	„	1000	aggl. cplb.	78	7,8	Wasserm. en Widal-sera
29	Giordano en Ableson	„	1100	1 : 5	63	5,7	„ „ „
30	Darsin	Letland	1100	1 : 100	18	1,6	„ „ „
31	Kristensen en Holm	Denem.	4623	1 : 100	500	10,8	Widal-sera
32	Weigmann	Duitsl.	3535	1 : 50	119	3,4	„
33	Kathe	„	2300		30	1,3	„
34	Dettling	„	341	1 : 100	11	3,2	„
35	Rimpau	„	1172	1 : 100	9	0,8	„
36	Grümbach en Grilichess	Zwits.	1503	1 : 80	91	9,1	„
37	Wade	Engel.	1331	1 : 320	28	2,1	„
38	van der Hoeden	Nederl.	2100	1 : 100	33	1,56	„
39	Süpfle en Hofmann	Duitsl.	1761	aggl. cplb.	63	3,6	„
40	Stolz en Stolz-Sutorisova	Tsjecho-slowak.	118		1	0,8	„
41	Grilichess	Zwits.	350	aggl. cplb.	88	25,1	verdacht op Bang-inf.
42	Grümbach en Grilichess	„	690	aggl. cplb.	243	35	„ „ „
43	Dible en Pownall	Engel.	100	1 : 45	12	12	slagers
44	Hardy, Hudson en Jordan	N. Amer.	167	1 : 80	29	17	slachterij-arbeiders
45	Lentze	Duitsl.	54	1 : 120	13	24	melkers enz.
46	Knoth	„	107	1 : 150	7	6,5	veeartsen
47	Huddleson en Johnson	N. Amer.	49	1 : 150	28	56	„
48	Thomsen	Denem.	65	aggl. cplb.	61	94	„
49	Jordan	N. Amer.	102	1 : 40	5	5	„
50	Wilson	Engel.	63	1 : 40	13	20,4	praktis. veeartsen
51	Hardy, Jordan, Borts en Hardy	N. Amer.	120	1 : 40	5	4,2	„ „
52	Dubois en Sollier	Frankr.	63	huidr.	11	18	gezonde personen in besmette omgeving

LITERATUUR.

1. ALESSANDRINI en SABATTUCCI. Ann. Igiene, 41 : 852—855, Des. 1931. ref. Zentr. bl. Bakt. 1932.
2. MC. ALPINE en SLANETZ. Journ. Diseas. 42 : 66—72, Jan. 1928.
3. AMOSS en POSTON. Journ. Amer. Med. Ass. 93 : 170—171, 20 Julie 1929.
4. AMOSS en POSTON. Journ. Amer. Med. Ass. 95 : 482—483, 16 Aug. 1930
5. MC. ARTHUR en WIGMORE. Brit. Med. Journ. 1 : 858, 10 Mei 1930.
6. BERN. BANG. Zeitschr. f. Thiermedizin. p : 241, 1897.
7. OLUF BANG. Presse médicale no. 96 : 1772, 2 Des. 1931.
8. BAXTER. Brit. Med. Journ. 1 : 97, 16 Jan. 1932.
9. BÉRIEL, BARBIER en LAMBERT. Presse médicale no. 97 : 248, 13 Febr. 1932.
10. V. BERKESY. Wiener Klin. Woch. 43 : 76—77, 16 Jan. 1930.
11. BIERRING. Journ. Amer. Med. Ass. 93 : 897, 21 Sept. 1929.
12. BISSCHOFSBERGER. Schweiz. med. Woch. 61 : 978—981, 3 Okt. 1931.
13. BOAK en CARPENTER. Journ. Inf. Dis. 46 : 425—429, Mei 1930.
14. BOTREAU-ROUSSEL en HUARD. Bull. et mém. Soc. nat de chir. 57 : 1561—1565, 12 Des. 1931.
15. BROADBENT. Lancet 1 : 76, 10 Jan. 1931.
16. BURNET. Bull. Inst. Pasteur, 15 Mei 1925, pag. 369 en 30 Mei 1925, pag. 417
17. BURNET. C. R. Acad. des Sciences 187 : 618, 15 Okt. 1928.
18. BURNET en CONSEIL. Arch. Inst. Pasteur de Tunis. 14 : 121, 1925 (ref. Ann. Inst. Past. 1925).
19. BYL en VAN DER HOEDEN. Verslag Centr. Lab. 1930.
20. CARPENTER en BOAK. Journ. Amer. Med. Ass. 96 : 1212—1216, 11 April 1931.
21. CLARK. Office intern. d'hyg. publ. pag. 1394, 1928.
22. CONTE. Rev. Gén. méd. vét. 39 : 321—324, 1930 (ref. Zentr. bl. Bakt. 10 Mrt. 1932.)
23. COTTON. 11e Intern. Veeartsenijkundig Congres, Londen. Pag. 133, 1930.
24. DARSIN. Zentr. bl. Bakt. 115 : 457—464, 20 Febr. 1930.
25. DALRYMPLE-CHAMPNEYS. Proc. Roy. Soc. of Med. 26, no. 6, Junie 1933.
26. DETTLING. Arch. f. Hygiene 109 : 61—65, Okt. 1932.
27. DIBLE en POWNALL. Journ. of Hygiene 32 : 349—353, Julie 1932.
28. DIETEL. Münch. med. Woch. 74 : 1704, 1927.
29. DUBOIS en SOLLIER. Bull. Acad. de méd. Paris 104 : 166—173, 29 Julie 1930.
30. DUBOIS en SOLLIER. C. R. Soc. de Biol. 105 : 191—193, 24 Okt. 1930.

31. DUBOIS en SOLLIER. Rec. de méd. vét. 106 : 275—283, Mei 1930.
32. DUBOIS en SOLLIER. Ann. Inst. Pasteur 47 : 311—331, Sept. 1931.
33. DUBOIS en SOLLIER. Presse médicale no. 18 : 339, 2 Mrt. 1932.
34. DUBOIS en SOLLIER. C. R. Soc. de Biol. 109 : 359—361, 12 Febr. 1932.
35. ELIASSOW. Deutsche med. Woch. 56 : 1258—1259, 25 Julie 1930.
36. EVANS. Journ. Inf. Dis. 23 : 354, Okt. 1918.
37. FAVILLI. Zentr. bl. Bakt. 120 : 24—34, 23 Febr. 1931.
38. FICAI en ALESSANDRINI. Policlinico 32 : 113—115, 26 Jan. 1925 en Ann. Igiene 35 : 61—64, Jan. 1925 (ref. Bull. Inst. Pasteur 1925).
39. FITCH, BISHOP en BOYD. Journ. Amer. Vet. Med. Ass. 80 : 69—80, Jan. 1932.
40. FLEISCHHAUER. Zentr. bl. Bakt. 115 : 480—481, 20 Febr. 1930.
41. FLEISCHMANN en RADDATZ. Deutsche med. Woch. 55 : 825—826, 17 Mei 1929.
42. FLEISCHNER, VECKY, SHAW en MEYER. Journ. Inf. Dis. 29 : 663, 1921.
43. DE FOREST. Amer. Journ. of Obstetrics 76 : 221, Aug. 1917.
44. FREI. Schweiz. med. Woch. 59 : 334—336, 23 Mrt. 1929.
45. FRENDZEL en SZYMANOWSKI. Zentr. bl. Bakt. 117 : 240—247, 26 Junie 1930.
46. GIORDANO. Journ. Amer. Med. Ass. 95 : 1957, 21 Des. 1929.
47. GIORDANO en ABLESON. Journ. Amer. Med. Ass. 92 : 198—201, 19 Jan. 1929.
48. GRAY. Journ. of Bact. 25 : 415—431, April 1933.
49. GRILICHESS. Schweiz. med. Woch. 60 : 433, 10 Mei 1930.
50. GRÜMBACH en GRILICHESS. Arch. f. Hygiene 109 : 147—176, 1932.
51. GWATKIN. Canad. Publ. Health Journ. 23 : 453, Okt. 1932 (ref. Journ. Amer. Med. Ass. 100 : 220, 21 Jan. 1933).
52. HARDY. Journ. Amer. Vet. Med. Ass. 27 : 617, Mrt. 1929.
53. HARDY. Journ. Amer. Med. Ass. 92 : 853—860, 16 Mrt. 1929.
54. HARDY. Journ. Amer. Med. Ass. 93 : 891—897, 21 Sept. 1929.
55. HARDY, HUDSON en JORDAN. Journ. Inf. Dis. 45 : 271—282, Okt. 1929.
56. HASLEY. Journ. Inf. Dis. 46 : 430, Mei 1930.
57. HAXTHAUSEN en THOMSEN. Maanedsskrift for Dyrlaeger 42 : 1—21, 1931.
58. HEGLER. Klin. Woch. 9 : 1663—1665, 6 Sept. 1930.
59. HENRICSSON. Epizoötischer Abortus und Undulantfieber. (Stockholm) 1932.
60. HENRY en TRAUM. Journ. Inf. Dis. 47 : 367—379, Nov. 1930.
61. HERMAN. Wiener klin. Woch. 43 : 1438—1440, 20 Nov. 1930.
62. HEYERMANS. Handleiding tot de kennis der Beroepsziekten. (Rotterdam), 1926.
63. HILL en MONGER. Journ. Amer. Med. Ass. 97 : 176—177, 18 Julie 1931.

64. HIRSCH. Klin. Woch. 11 : 1307—1309, 30 Julie 1932.
65. VAN DER HOEDEN. Tijdschr. voor Diergeneesk. 55 : 5, 1928.
66. VAN DER HOEDEN. Ned. Tijdschrift voor Geneesk. 72, : 4907—4943, 6 Okt. 1928.
67. VAN DER HOEDEN. Verslag Centr. Lab. 1929.
68. VAN DER HOEDEN. Verslag Centr. Lab. 1930.
69. VAN DER HOEDEN. 2e Congres voor Vergel. Path., Parys 1931. (ref. Geneesk. Gids 9 : 1055, 6 Nov. 1931.)
70. VAN DER HOEDEN. Tijdschr. voor Diergeneesk. 59 : 386, 1932.
71. VAN DER HOEDEN. Arch. f. Wiss. u. Prakt. Tierheilk. 66 : 124, 1933.
72. HOTTINGER. Klin. Woch. 9 : 1729—1732, 13 Sept. 1930.
73. HUDDLESON. Journ. Amer. Vet. Med. Ass. 27 : 620, Mrt. 1929.
74. HUDDLESON en ABELL. Journ. Inf. Dis. 42 : 242—247, Mrt. 1928.
75. HUDDLESON en HALMAN. Journ. Inf. Dis. 45 : 293—303, Okt. 1929.
76. HUDDLESON, HASLEY en TORREY. Journ. Inf. Dis. 40 : 352, 1927.
77. HUDDLESON en JOHNSON. Journ. Amer. Med. Ass. 94 : 1905—1907, 14 Junie 1930.
78. HUDDLESON en WINTER. Journ. Inf. Dis. 40 : 476—478, April 1927.
79. IMBERT. Thèse de doctorat, Montpellier, 1928. (Gecit. door Dubois en Sollier, no. 29.)
80. JACOBITZ. Klin. Woch. 9 : 654, 5 April 1930.
81. JOHNS, CAMPBELL en TENNANT. Canad. Med. Ass. Journ. 27 : 490—497, Nov. 1932.
82. JORDAN. Journ. Inf. Dis. 48 : 526—540, Junie 1931.
83. KAMADA. Zentr. bl. Bakt. 120; 364—376, 9 April 1931.
84. KATHE. Med. Welt. 3/4 : 81 en 115, 18 en 25 Jan. 1930.
85. KEEFER. Hopkins Hosp. Bull. 35 : 6, 1925. (Gecit. door v. d. Hoeden, no. 66).
86. KING en CALDWELL. Amer. Journ. of Med. Scienc. 178 : 115, Julie 1929.
87. KIRSCHNER en KUNST. Ned. Ind. Bladen voor Diergeneesk. 37 : 242, Junie 1925.
88. KLIMMER. Klin. Woch. 10 : 1994—1998, 24 Okt. 1931.
89. KLINKERT. Acute Infectieziekten. (Leiden), 1931.
90. KNOBLOCH. Münch. med. Woch. 79 : 1432—1433, 2 Sept. 1932.
91. KREUTER. Klin. Woch. 6 : 1380, 16 Julie 1927.
92. KRISTENSEN. Zentr. bl. Bakt. 120 : 179—196, 10 Maart 1931.
93. KRISTENSEN. 2e Congres voor Vergel. Pathol. Parijs, 1931.
94. KRISTENSEN en HOLM. Zentr. bl. Bakt. 112 : 281—312, 28 Mei 1929.
95. KRÜGER. Deutsche Tierärztl. Woch. pag. 481, 30 Julie 1932.
96. LEAVELL en AMOSS. Journ. Amer. Med. Ass. 95 : 860, 20 Sept. 1930.
97. LEDOUX. 2e Congres voor Vergel. Pathol. Parijs, 1931.
98. LEDOUX en BAUFLE. Bull. de l'Acad. de Médec. 104 : 218—224, 14 Okt. 1930.

99. LEMAIRE. Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. de Paris. pag. 1636, 27 Nov. 1924.
100. LEMIERRE en MAHOUDEAU-CAMPAYER. Presse médicale no. 18 : 339, 2 Mrt. 1932.
101. LERCHE en LENTZE. Zentr. bl. Bakt. 107 : 451, 23 Febr. 1933.
102. LIVIERATO. Presse médicale no. 11 : 198, 6 Febr. 1932.
103. LÖFFLER. Schweiz. med. Woch. 59 : 304—307, 16 Mrt. 1929.
104. LÖFFLER. Febris undulans des Menschen. Würzburger Abhandlungen (Leipzig) 1930.
105. LÖFFLER. Schweiz. med. Woch. 61 : 968—970, 3 Okt. 1933.
106. VAN LOGHEM en VEDDER. Ned. Tijdschr. voor Geneesk. 75 : 1833, 4 April 1931.
107. LOURENS. 2e Congres voor vergel. Pathol. Parijs, 1931. (ref. Geneesk. Gids 9 : 1053, 6 Nov. 1931.)
108. LUSTIG. Zentr. bl. Bakt. 115 : 219—222, 7 Jan. 1930.
109. MANNIGER. 11e Intern. Veeartsenijk. Congres. Londen, 1930.
110. MANSON-BAHR. Lancet no. 5727 : 1178, 3 Junie 1933.
111. MANZINI. Nuova veter. 15 Mrt. 1925 (ref. Bull. Inst. Pasteur 1925).
112. MARTIN. IVe Réunion de la Comm. intern. perm. des maladies professionelles. Lyon 8 April 1929 (gecit. door Dubois en Sollier, no. 29).
113. MAZÉ en CÉSARI. C. R. Soc. de Biol. no. 32 : 630—632. 7 Nov. 1931.
114. MEINICKE. Klin. Woch. 10 : 1757—1760, 19 Sept. 1931.
115. MEYER en ZO BELL. Journ. Inf. Dis. 51 : 72—116 en 345—381, 1932.
116. MJESSNER. Deutsche med. Woch. 57 : 286—288, 13 Febr. 1931.
117. MORALES-OTERO. Journ. Inf. Dis. 52 : 54, Jan.-Febr. 1933.
118. MÜLLER. Münch. med. Woch. 78 : 1813—1817, 23 Okt. 1931.
119. MÜLLER. Klin. Woch. 11 : 1916—1918, 1932.
120. NAGEL. Schweiz. med. Woch. 61 : 970—978, 3 Okt. 1931.
121. NICOLLE. Naissance, vie et mort des maladies infectieuses. Parijs, 1930.
122. NICOLLE en CONSEIL. Ann. Inst. Pasteur 36 : 579, 1932.
123. NICOLLE, BURNET en CONSEIL. C. R. Acad. des Sciences no. 176 : 1034, 1923.
124. VAN NOUHUYS. Ned. Tijdschr. voor Geneesk. 77 : 3358, 22 Julie 1933.
125. MC. NUTT. Journ. Amer. Vet. Med. Ass. 74 : 94—95, Des. 1928.
126. ODDO. Marseille médical. pag. 1700, 25 Okt. 1925 (ref. Bull. Inst. Pasteur 1925)
127. OLITZKI en BROMBERG Zentr. bl. Bakt. 120 : 347—364, 9 April 1931.
128. PEPEU. Münch. med. Woch. 74 : 625, 15 April 1932.
129. PEUTZ. Geneesk. Gids 10 : 1217—1224, 16 Des. 1932.
130. PLASTRIDGE en MC. ALPINE. Journ. Inf. Dis. 47 : 478—484, Des. 1930.
131. PRIESTLEY. Journ. of Path. and Bact. 34 : 81—89, Jan. 1931.
132. RODENWALDT en COHEN. Geneesk. Tijdschr. voor Ned.-Indië 70 : 629—651, 1 Julie 1930.

133. ROGER. Presse médicale 40 : 735—738, 7 Mei 1932.
134. SASANO, CALDWELL en MEDLAR. Journ. Inf. Dis. 48 : 576—580, Junie 1931.
135. SCHITTENHELM. Klin. Woch. 11 : 905—908, 21 Mei 1932.
136. SCHLESMANN. Klin. Woch. 11 : 1711—1713, 8 Okt. 1932.
137. SCHNÜRER. Wiener Klin. Woch. 44 : 1097—1102, 28 Aug. 1931.
138. SCHOENHOLZ en MEYER. Journ. Inf. Dis. 40 : 453—486, Mrt. 1927.
139. SCHOTTMÜLLER. Deutsche med. Woch. 56 : 1813—1814, 24 Okt. 1930.
140. SEYFFARDT. Journ. Inf. Dis. 35 : 489, Nov. 1924.
141. SIESTROP. Over de bacteriologische typhusdiagnostiek. Proefschrift 1931.
142. SIMPSON en FRAZIER. Journ. Amer. Med. Ass. 93 : 1958—1963, 21 Des. 1929.
143. SJÖRSLEV Deutsche med. Woch. 54 : 1923—1925, 16 Nov. 1928.
144. SMITH. Journ. of Hygiene 32 : 354—365, 3 Julie 1932.
145. STOLZ E STOLZ-SUTORISOVA. 1er Congr. intern. de microbiologie pag. 607—608. Parijs, 1930.
146. SÜPFLE en HOFMANN. Arch. f. Hygiëne 108 : 113—128, Junie 1932.
147. TANON en NEVEU. 1er Congr. intern. d'hyg. méditerranéenne. Presse médicale no. 87 : 1625, 29 Okt. 1932.
148. THOMSEN. Inst. Royal véter. et agron. Copenhague pag. 179, 1930.
149. THOMSEN. Journ. Inf. Dis. 48 : 484—497, Mei 1931.
150. THOMSEN. Maanedsskrift for Dyrlaeger 43 : 46—57, 1931.
151. THOMSEN. 11e Intern. Veeartsenijk. Congres, Londen, 1931.
152. TRAUM en HENRY. Journ. Inf. Dis. 47 : 380—383, Nov. 1930.
153. URANOV en BOHL. 11e Intern. Veeartsenijk. Congres, Londen 1930.
154. URBACH. Wiener klin. Woch. 45 : 251, 29 Febr. 1932.
155. VEILCHENBLAU. Münch. Med. Woch. 74 : 1705—1707, 7 Okt. 1927.
156. VIOLLE. C. R. Soc. de Biol. 92 : 421, 20 Febr. 1925.
157. VIOLLE. La fièvre ondulante. Parijs, 1931.
158. VIVIANI. Policlinico 32 : 203—206, 9 Febr. 1925 (ref. Bull. Inst. Pasteur 1925).
159. WADE. Lancet no. 5730 : 1342, 24 Junie 1933.
160. WEIGMANN. Deutsche med. Woch. 57 : 284—286, 13 Febr. 1931.
161. WEIGMANN. Zentr. bl. Bakt. 121 : 319—328, 13 Julie 1931.
162. WICHELS en V. GAZA. Zeitschr. f. klin. Med. 123 : 437, 1933 (ref. Ned. Tijdschr. voor Geneesk. 77 : 2829, 17 Junie 1933).
163. WILSON. Veterinary Record 12 : 1240—1245, 8 Okt. 1932.
164. WILSON en MILES. Brit. Journ. of exper. Path. 13 : 1—13, 1932.
165. WRIGHT en SEMPLE. Brit. med. Journ. 1 : 1214, 1897.
166. YECKEL en CHAPMANN. Journ. Amer. Med. Ass. 100 : 1855, 10 Junie 1933.
167. ZAMMIT. Reports of mediterranean fever. Royal Society, Londen, pag. 83, Aug. 1905 en pag. 96, Febr. 1906.
168. ZELLER. Berl. Tierärztl. Woch. 47 : 565—570, 28 Aug. 1931.

---

k 719.

STELLINGEN.

I.

Aan modelmelk dient de eis gesteld te worden, dat ze afkomstig is uit stallen, die vrij zijn van abortus infectiosus.

II.

Febris undulans (B a n g) behoort, ook door de wetgever, te worden beschouwd als beroepsziekte.

III.

Het gebruik van Thorotrast als kontrastmiddel moet, om de daaraan verbonden gevaren, ontraden worden.

IV.

De formule van R e a d kan, mits opgesteld met onder de nodige voorzorgen verkregen gegevens, een inzicht geven omtrent de graad van thyreotoxicose.

V.

Infektie van de mens met varkensvlekziekte moet slechts in ernstige of langdurige gevallen behandeld worden met antivlekziekte-serum.

VI.

In de meeste gevallen van apoplexie wordt deze niet veroorzaakt door ruptuur van een scleroties vat, doch door angiospasmus der hersenartherieën, gevolgd door hersenverweking en diapedetiese bloeding.

VII.

De zogenaamde „chroniese appendicitis" wordt in hoofdzaak veroorzaakt door mechaniese faktoren, optredend door afwijkingen in het mesenteriolum.

VIII.

Dysmenorrhoe berust in een aantal gevallen op verhoogde contractiliteit van de baarmoeder; het is rationeel deze door behandeling met het corpus luteum-hormoon te verminderen.

IX.

Internationale standaardisatie van serologiese onderzoekingsmethoden is in het belang van het wetenschappelik onderzoek.

Naam: Datum:

Leeftijd: Adres:

Afdeeling:

	1/20	1/40	1/100	1/200	1/400	1/1000	contr.	
Bang Mo. . . .								
Bang II								
Melitensis . . .								

Complb. ..... Huidr. .....

.....