

INGEZONDEN.

ENKELE OPMERKINGEN NAAR AANLEIDING VAN HET ARTIKEL VAN Dr. DOORENBOS OVER IMMUNISATIE TEGEN PEST ENZ.

In zijn artikel verschenen in dit *Tijdschrift* (Tweede helft No 47, bldz. 5472—5482), zegt DOORENBOS o. a. dat ik met zekerheid heb aangetoond, dat het door mij gebruikte vaccin de *resistentie* van het proefdier tegenover een infectie met den pestbacil verhoogt, maar dat er toch feiten zijn aan te voeren, waaruit kan blijken, dat deze verhoogde resistentie tegen den pestbacil niet steeds gelijk mag worden gesteld aan immuniteit tegenover pest.

„Indien”, zegt hij, „een dier ware immuniteit ten opzichte van een bepaald virus „bezit, zal, indien besmetting met dit virus plaats vindt de ziekte of niet uitbreken „of lichter verlopen”.

Nu geeft men in de immuniteitsleer den naam van resistentie aan het verschijnsel, dat elk organisme tegenover infecties een zekeren graad van natuurlijken, niet specifieke weerstand bezit.

Niet alle individuen, die aan een besmettingsgevaar zijn blootgesteld, worden ziek, er zijn steeds individuen die, hoewel het virus in hun lichaam geraakt is, toch niet met ziek worden reageeren. Deze resistentie kan men nu door vaccineeren of door het inspuiten van vreemd eiwit verhoogden. Zoo heeft men bijv. gezien, dat dieren, die met cholera-vibrionen geïmmuniseerd worden tegelijk ook een verhoogde resistentie tegenover een infectie met andere vibrionen bijv. *vibrio METCHNIKOFF* vertoonen.

Typisch voor deze verhoogde resistentie is niet alleen haar niet specifiek karakter, maar vooral ook het feit, dat zij niet lang blijft ontstaan. Ten hoogste drie dagen na de kunstbewerking is zij weer verdwenen.

Is de mindere gevoeligheid van het behandelde proefdier nog na een tijdsverloop van 8 tot 11 dagen duidelijk aantoonbaar, dan ziet men hierin het bewijs, dat het dier tegenover het virus geïmmuniseerd is.

Daar ik de door mij behandelde dieren eerst drie weken na de laatste inspuiting van het vaccin, op immuniteit onderzocht, is het duidelijk dat ik, volgens de gangbare meeningen, de dieren niet op hun resistentie (die toch reeds verdwenen was) maar op hun immuniteit onderzocht.

De interpretatie, die DOORENBOS aan de uitkomsten mijner proeven geeft, is dan ook volkomen willekeurig. Men moet zich toch aan de gangbare definities houden en deze niet pour besoin de la cause veranderen. Zoo handelende zou men elke discussie onmogelijk maken.

Verder lijkt mij de opvatting van DOORENBOS over hetgeen wij van een vaccinatie hebben te verwachten, wel wat al te optimistisch. Als ik een groep dieren of individuen tracht te immuniseeren, zal mij dit niet bij alle gelukken. Vooral niet als ik bij die vaccinatie gebruik maak van een gedood virus. Het is toch bekend, dat immuniseering met gedood virus achterstaat bij die met levend verzwakt virus. Bij verschillende ziekten kunnen wij niet anders dan met gedood virus immuniseeren en een ieder, die op dergelijke wijze immuniseert, is er zich van bewust, dat men niet 100 pCt. der individuen beschermen kan.

Ja, zelfs bij onze krachtigste vaccinatiemethode, — bij die tegen pokken — is het een bekend feit, dat gelukkig zelden is waar te nemen, dat er menschen zijn, die ook na vaccinatie geïnfecteerd worden. Een gevaarlijke vorm van pokken, de *purpura variolosa* komt juist bij voorkeur bij gevaccineerden voor!

Er zijn nu eenmaal individuen, die niet of slecht te immuniseeren zijn, en bij immunisatie tegen pest is het niet anders.

Als ik dus een groep ratten tegen pest tracht te immuniseeren zal een zeker percentage niet zijn geïmmuniseerd. Deze gaan bij de controle der immuniteit dood. De rest zal of niet reageeren of zooals DOORENBOS zegt, een licht verlopend ziekte-

beeld vertoonen en genezen. Maar dit neemt niet weg, dat een deel der behandelden sterft aan pest. Dat was ook in mijn proeven het geval. Dat de gestorven dieren aan acute pest bezweken zijn, is een conclusie, die ik niet getrokken heb.

Ik stelde alleen vast, dat de dieren langer in leven bleven dan de contrôledieren. Iets bijzonders zag ik hier niet in.

Het feit zelf is ook bij immunisatieproeven met ander dan pestvirus waargenomen en bewijst n.m.m., dat de dieren toch een, zij het dan ook onvoldoende bescherming tegen de kiemen hadden verkregen.

De bespreking van zijn eigen onderzoekingen doet DOORENBOS voorafgaan door een zin, die natuurlijk een verschrijving is, maar geschikt is om bij den niet ingewijden lezer den indruk te vestigen, dat mijn proeven door hem werden herhaald en dat zijn opmerkingen en beschouwingen het gevolg zijn van bij die herhaling waargenomen feiten. Er staat nl. „Ik heb bij mijn eigen proeven opgemerkt, *dat op dergelijke manier gevaccineerde* dieren gedurende de eerste vijf of zes dagen na de „besmetting met pest, volkomen normaal schijnen en dan vrij plotseling overlijden „soms enkele uren, nadat de eerste teekenen van ziek zijn bij hen waren te zien”.

Daar deze zin onmiddellijk volgt op de bespreking van mijn werk en er nog geen woord over DOORENBOS' eigen proeven werd gerept kan het niet anders, of de indruk moet worden gevestigd, dat een contrôle mijner proeven plaats vond. Dit nu is niet geschied. DOORENBOS deelde niet alleen aan mij, maar ook aan mijn conservator dr. VAN THIEL mede, dat mijn proeven niet door hem waren herhaald.

Het is verder noodzakelijk er de aandacht op te vestigen, dat hij voor zijn immuniseeringsproeven gewone bacteriophagysaten gebruikte, terwijl ik den bacteriophaga alleen gebruikte als een middel om een groot aantal pestbacillen, vervat in een geringe hoeveelheid vloeistof, op te lossen. Ik deed dit, omdat ik reeds te Welftevreden met gewone waterige extracten uit pestbacillen zeer gunstige resultaten had bereikt en mijn extractiemethode wilde verbeteren.

Gewone bacteriophagysaten zijn niet in staat de dieren een immuniteit te geven tegen pest. Dit komt duidelijk uit bij de proeven van SCHUTZE, dit bleek aan d'HÉRELLE en mij, bij proeven te Utrecht genomen, toen dr. BROERS nog leefde, en dit merkte ik op bij een later hierop gericht onderzoek.

Daar DOORENBOS mijn proeven niet herhaald heeft en zijn beschouwingen baseert op resultaten, verkregen bij een geheel andere werkwijze dan door mij gevolgd werd, hebben zijn beschouwingen hoe belangrijk zij op zich zelf ook zijn mogen, voor de beoordeeling van mijn werk geen waarde en is het zelfs onvoorzichtig zich aan dergelijke beschouwingen te wagen.

Toch loont het de moeite om die beschouwingen even nader te bestudeeren.

Zij komen in het kort neer op conclusies, getrokken uit bij groepen van proefdieren waargenomen verschijnselen; over een hypothetisch verband tusschen een enteritis en een hypothetisch toxine, dat in samenwerking met den pestbacil of door den pestbacil geactiveerd, verantwoordelijk zou zijn voor het beeld der pestintoxicatie.

DOORENBOS beschouwt op grond van zijn waarnemingen die pestintoxicatie als een „symbiotische intoxicatie”, welke ontstaat door samenwerking van den pestbacil met pathogene darmbacteriën.

Naar eenig experimenteel bewijs of eenig klinisch verschijnsel bij den mensch waargenomen, dat recht zou geven een dergelijke symbiose (!) als waarschijnlijk te beschouwen, zoekt men tevergeefs in het werk van DOORENBOS.

Hij spuit o. a. een aantal ratten in met een bacteriophag-antipest. Dergelijke insputingen zijn ongevaarlijk voor ratten. Honderden dieren werden reeds ingespoten zonder dat er iets met hen gebeurde. Enkele M. Norvegici eveneens met den bacteriophag ingespoten gaan dood. Hij vindt bij hen een enteritis en beschouwt deze als de doodsoorzaak. Uit den dunnen darm isoleert hij een B. proteus anindologenes. Het bloedserum van de 3 overlevende ratten agglutineerde dezen proteusbacil in een verdunning van 1 : 1600. Volgens hen zou in deze gevallen de bacteriophag tegen pest de latente enteritis, waaraan deze dieren leden, hebben geactiveerd.

Ik geloof, dat voor weinigen deze bewijsvoering overtuigend zal zijn. Wat zijn de toxines van den proteusbacil en heeft men ooit waargenomen, dat zij van het

darmkanaal uit worden opgenomen zonder dat tegelijk de proteusbacillen in de algemeene circulatie geraken ?

Toch trekt hij uit soortgelijke waarnemingen waarbij hij, bij aan pest gestorven ratten een enteritis, bij caviae een enteritis en soms ook een peritonitis vindt, steeds met pestbacillen in reincultuur en geen proteus of andere darmbacillen buiten het darmlumen, de gevolgtrekking „dat de factor, die bij onze immuniseeringsproeven (bedoeld zijn zeker zijn eigen proeven) bij pest een ongunstigen invloed uitoefenden gezocht moet worden in de bij de rat veelvuldig voorkomende darminfecties”.

„Bij mijn proeven in Suez”, zegt DOORENBOS verder, „stelde ik indertijd een sterke sensibilisatie voor pest bij ratten vast, die korten tijd te voren met pest-„bacteriophag waren gevoederd. Door de voeding met de opgeloste producten „van den pestbacil was de darmflora bij deze dieren klaarblijkelijk geactiveerd en „de korten tijd daarna ingespoten pestbacillen vonden dus het terrein voorbereid „en konden dus veel sneller een acute intoxicatie ontketenen dan anders het „geval geweest zou zijn”.

Deze mededeeling is merkwaardig, daar zij in volkomen tegenspraak is met hetgeen DOORENBOS concludeerde aan het slot van een artikel, dat hij in 1927 in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Hygiëne, Microbiologie en Serologie* publiceerde. Men leest daar sub. 6 „De toediening per os van pestbacteriophagen belemmert het optreden van acute rattenpest, terwijl de subcutane toediening van den bacteriophag het uitbreken van de ziekte geheel kan beletten”.

Op bldz. 301 van ditzelfde *Tijdschrift* zegt hij: „Een infectie met een te geringe „hoeveelheid pestbacillen of met avirulente bacillen of ook een gedeeltelijke immuniteit van de rat kan volgens SWELLENGREBEL en OTTEN de oorzaak zijn van het „optreden van den gemitigeerden vorm van rattenpest”.

Gedeeltelijke immuniteit, ontstaan door toediening van pestbacteriophagen zou dus eveneens een rol kunnen spelen.

Van bij dergelijke dieren ontstane acute intoxicatie is geen sprake. Het geheele artikel is een pleidooi voor de gunstige werking van bacteriophagen op het beloop van rattenpest !

Ook lijkt het mij zeer de vraag of datgene wat DOORENBOS bij de rat enteritis noemt, werkelijk enteritis is. Het trof nl., dat, toen hij in begin November te Leiden was, een mijner ratten, die met het miltsap van een aan pest gestorven rat subcutaan geënt was, dood ging. Ik opende het dier, waar DOORENBOS bij was. Op de entplaats vertoonde zich een haemorrhagisch exsudaat en hiervan uitgaande een subcutaan gelatineus oedeem. Een gewoon verschijnsel bij cutane of subcutane enting met pest. Bij het openen van de buikholte wees DOORENBOS op een stuk darm, waar zich volgens hem de enteritis zou hebben ontwikkeld. De darm was nog niet opgesneden. Het was een stuk dunne darm met bloedig geïnfilteerden wand, een verschijnsel, dat door mij dikwijls was waargenomen, maar als een gewoon postmortaal verschijnsel was beschouwd. Bij het openknippen van het darmstuk kwam er een weinig met gal gekleurd slijm voor den dag. Het darmslijmvlies had zijn normale teekening. DOORENBOS voorspelde, dat bij microscopisch onderzoek van den darminhoud een groot aantal bacteriën zouden worden gevonden. Dit kwam heel anders uit; want in elk gezichtsveld vond ik ternauwernood één bacil.

Bij een andere rat uit de kweek, die ook dien dag gestorven was, werd eveneens een dergelijke darm gevonden, maar ook hier kon ik geen ontsteking zien.

Het is mogelijk, dat DOORENBOS in Alexandrië werkelijk enteritis bij zijn ratten constateerde, maar men zou zoo gaarne het microscopisch bewijs van een dergelijke ontsteking, die toch niet zou nalaten ook klinische verschijnselen te veroorzaken, willen hebben. Thans ontbreekt er elke vaste basis aan zijn vermoeden.

Het bestaan van een darmontsteking is niet bewezen, het is niet aangetoond, dat de proteusbacil en andere darmbacteriën een oplosbaar toxine vormen, die van het darmkanaal uit kan worden opgenomen.

Endotoxines van dergelijke bacteriën zijn hypothetische stoffen. Het is niet aangetoond, dat indien deze toxines voorkomen, zij tot een acute intoxicatie met letaal beloop aanleiding kunnen geven, en DOORENBOS zelf heeft bij de ratten en

caviae, die aan een, zooals hij het noemt „symbiotische intoxicatie” te gronde zijn gegaan, de darmbacteriën niet buiten den darm der dieren aangetroffen. In de gevallen, waar hij de uitkomsten van zijn bacteriologisch onderzoek vermeldt, vond hij reïncultures van pestbacillen.

Het feit, dat men bij de ratten, die later dan 6 dagen na de infectie sterven soms weinig pestbacillen in de verschillende organen aantreft, is niet zoo verbijsterend. Het is toch bekend, dat bij menschenpest het hart bijzonder krachtig wordt aangeast. Een slechte onregelmatige pols is een verschijnsel, dat men reeds vroeg waarneemt, ook als de patiënten nog niet ver weg zijn. Het is bekend, hoe gevaarlijk het is om reconvalescenten van pest zich te doen bewegen. In de peststreken is dikwijls waargenomen, dat personen, die in het reconvalescentiestadium van pest verkeerden en die van hun bed trachtten op te staan, in eens dood bleven, omdat hun hart was blijven stilstaan. Ook bij proefdieren kan men dat zien. Er zijn ratten, die tot kort voor hun dood blijven vreten. Soms kan men zien, dat de dieren gedurende het eten ineens op zij vallen en dood zijn. De dood is niet het gevolg van een acute darmintoxicatie, maar van het stilstaan van het hart.

Wij kennen klinisch het beeld van de darmintoxicatie, zooals deze acuut voorkomt bij afsluiting van den darm, bij ernstige enteritiden, maar dit beeld wijkt van datgene, wat de pestlijder ons te zien geeft, geheel af.

Ik kan tot geen andere conclusie komen, dan dat de theorie van DOORENBOS der „symbiotische intoxicatie” bij pest op geheel hypothetische gronden berust en dat het op zijn minst onvoorzichtig is, om op grond daarvan een oordeel uit te spreken over een onderzoek, dat hij niet nadeed.

Zijn meening: „dat indien de entstof van FLU in het groot wordt toegepast het „te verwachten is, dat naast zeer goede uitkomsten volkomen mislukkingen zullen „worden waargenomen, berust op niets en heeft de waarde van een profetie, die „mischien kan uitkomen, maar misschien ook niet.

Wij weten er niets van en juist om die ervaring te krijgen heb ik verzocht mijn vaccin in het groot toe te passen.

Voor ik hiertoe overging heb ik mij overtuigd, dat het vaccin voor den mensch onschadelijk is.

Dat de mislukkingen zouden worden veroorzaakt, doordien bij de te enten personen zich een symbiotische intoxicatie zou ontwikkelen, is een volkomen uit de lucht gegrepen veronderstelling.

Het is voor mij nieuw, dat het gevaarlijk is personen, die aan een enteritis lijden, te vaccineeren. Als regel zal men nooit iemand, die niet volkomen gezond is, vaccineeren. Maar dat door een dergelijke vaccinatie het leven van den patiënt in gevaar zou kunnen komen, is een veronderstelling, die nog bewezen moet worden en absoluut in strijd is met de waargenomen feiten.

NEDERLANDSCHE LITERATUUR.

P. C. FLU, Proeven ter immuniseering tegen pest, *Med. Geneesk. Lab. Weltevreden*, III, 1919, bldz. 133—175.

P. C. FLU, *Med. Burg. Geneesk. Dienst in Nederl. Indië*, (Holl. en Eng.), 1919.

P. C. FLU, Onderzoekingen over de immuniteit van kippen tegenover pest, *Med. Geneesk. Lab. Weltevreden*, 3de serie A., 1919; *Gen. Tijdschr. v. Ned. Indië*, 1919, Deel LIX, bldz. 770.

P. C. FLU, De antipestbacteriophag en die Prophylaxe und Therapie der experimentellen Pest, *Zentralbl. f. Bakt. Par. u. Inf. krankheiten*, I Abt., Orig., 1929, Bd. 113.

DOORENBOS W., *Nederl. Tijdschr. v. Hyg. Microbiol. en Serologie*, Deel I, No. 4, bldz. 276.

Leiden, 29 November.

P. C. FLU.