

HOOFDSTUK VI.

SAMENVATTING EN SLOTBESCHOUWING.

De onderzoekingen in de vorige bladzijden beschreven, werden verricht naar aanleiding van het werk van de Leedse onderzoekers ANDERSON, HAPPOLD, McLEOD en THOMSON, die in 1931 drie typen van de diphtheriebacil hebben onderscheiden. Tussen deze typen, *gravis*, *mitis* en *intermedius* genaamd en het klinische beloop van de diphtherie zou een verband bestaan.

Nadat in Hoofdstuk I een korte beschrijving is gegeven van de belangrijkste kenmerken van de soort *Corynebacterium diphtheriae*, worden in Hoofdstuk II de kenmerkende eigenschappen van de drie typen besproken, alsmede de bereidingswijze en het principe van de kweekgrond van McLEOD, die voorts met die van GUNDEL en TIETZ (1935) wordt vergeleken.

De illuminator van MURRAY (fig. 1, bldz. 21) wordt voor de beoordeling van kolonievormen onmisbaar geacht.

Voor de vervaardiging van preparaten bleek de fixatiemethode volgens KAPSENBERG (1935) in 10% formaline een grote verbetering.

Het verschil in celvorm kan als hulpmiddel bij het bepalen der typen dienst doen, doorslaande betekenis mag er niet aan worden gehecht.

Mede op grond van eigen onderzoek wordt Hiss'-serumwater met pepton van Parke, Davis & Co. voor het onderzoek van de vergisting van koolhydraten ongeschikt geacht. Aanbevolen wordt de hier te lande gebruikelijke kweekgrond, bestaande uit water met 1% pepton „Witte“, ½% NaCl, 4% lakmoes en 1% koolhydraat.

De omzetting van stijfsel door het *gravis*-type wordt als een zeer belangrijk kenmerk beschouwd.

Voor het onderzoek van het haemolytische vermogen wordt de zogenaamde HAMMERSCHMIDT-methode (die juist door HAMMERSCHMIDT ongeschikt werd geacht), aan critiek onderworpen. Indien het buisje bouillon aanstonds, nadat er twee druppels konijnen- of geitebloed aan zijn toegevoegd, wordt geënt, veroorzaakt *intermedius* ook haemolyse, echter 1 of 2 maal 24 uur later dan de vertegenwoordigers van de andere typen gewoonlijk doen.

Mede op grond van eigen bevindingen worden de groeiwijze in bouillon en de verandering van de waterstof-ionenconcentratie als onzekere kenmerken beschouwd.

Voor het onderzoeken van de pathogeniteit van de diphtheriestammen wordt voor de intracutane methode het gebruik van een 1 maal 24 uur oude bloed-bouilloncultuur of eventueel een suspensie in gewone bouillon aanbevolen. Zoutsolutie oefent een nadelige werking op de pathogeniteit uit.

Bij het bepalen van een aantal Nederlandse stammen naar hun type (Hoofdstuk III), werd een stam („Amsterdam XXXI“) gevonden, die duidelijke *mitis*-kolonies vormde, doch de biochemische eigenschappen van het *gravis*-type bezat (fig. 5). Door een „superisolatie“ van de kolonies kwam een kolonievorm voor de dag, die evenzeer aan het *gravis*-type deed denken (fig. 6 en 7).

Een kolonie mag eerst dan „supergeïsoleerd“ heten, indien niet meer dan vijf, hoogstens tien kolonies op één plaat voorkomen en indien om de kolonie heen, in een straal van anderhalve centimeter, geen andere kolonies zijn gegroeid. Verschillende stammen van het *mitis*-type werden gevonden, waarbij dank zij de illuminator kleine verschillen in de kolonievorm te zien waren (fig. 8). Bij „superisolatie“ vielen deze verschillen weg. Bij het onderzoek naar de veranderlijkheid van de typen bleek de methodiek van de „superisolatie“ enige malen onmisbaar voor een juiste interpretatie.

Een poging werd gedaan iets naders te onderzoeken over de invloed, die de kolonies onderling op elkaar uitoefenen. Hiertoe werden 1 maal 24 uur oude *gravis*-kolonies met een stukje voedingsbodem uitgesneden en overgebracht op een kweekgrond, die in tweeën was verdeeld en van welke de éne helft reeds met een brede *gravis*-cultuur was begroeid. Het volgende bleek: hoe groter het uitgesneden voedingsbodempje, des te sterker de kolonie zich ontwikkelde (fig. 11 en 12); indien het voedingsbodempje echter in contact werd gebracht met de omgevende agar, dan werd de groei van de kolonie temidden van de *gravis*-cultuur vrijwel geheel belemmerd; daarentegen groeide de kolonie in contact met maagdelijke agar goed uit (fig. 13). Behalve een tekort aan voedingsstoffen, oefenen dus ook de dissimilatie-producten een nadelige invloed uit.

Bij proeven op Liebig-bouillon-agar bleek, dat alle typen, behalve de voor hen karakteristieke vormen, zeer kleine kristalvormige kolonies te zien gaven, die als een involutievorm moeten worden beschouwd (fig. 14). HAMMERSCHMIDT heeft deze involutievorm ten onrechte voor het *intermedius*-type aangezien.

Een vergelijking van de kweekgronden van McLEOD en GUNDEL viel in het nadeel van de laatste uit, in het bijzonder, omdat op deze intermedius vaak met moeite van mitis te onderscheiden was (fig. 9 en 10). Voor het onderzoek van de veranderlijkheid van de typen was de voedingsbodem van GUNDEL enige malen onbruikbaar.

Prof. J. W. McLEOD stelde 6 stammen ter beschikking, die tot vergelijkingsmateriaal voor het verdere onderzoek dienden.

In het tijdvak van 1 November 1935 tot Mei 1936 zijn 90 Amsterdamse stammen onderzocht; 17 stammen, afkomstig van 7 patiënten en 5 bacillendragers behoorden tot het gravis-type; 73 stammen afkomstig van 12 patiënten en 34 bacillendragers behoorden tot het mitis-type. Intermedius werd niet gevonden. De eerste gravis-stam geleek volkomen op het Engelse gravis-type; de anderen waren identiek met de reeds besproken stam „Amsterdam XXXI”. Hiervan werd tot April slechts één vertegenwoordiger gevonden, daarna verwekte dit bacterie-individu een klein epidemietje.

Herhaalde onderzoeken bij denzelfden patiënt leverden steeds weer stammen van hetzelfde type op.

Uit Rotterdam werden 63 stammen ontvangen afkomstig van 56 patiënten, waarvan 50 met gravis en 6 met mitis besmet bleken. Deze gravis-stammen geleken allen op de Engelse. Intermedius werd niet gevonden.

Van 5 stammen, afkomstig uit Groningen, waar diphtherie in die tijd zeer sporadisch voorkwam, behoorden 3 tot het intermedius- en 2 tot het mitis-type.

De biochemische reacties vertoonden geen afwijkingen van de door de Leedse onderzoekers gegeven normen. Atypische stammen werden niet gevonden.

In Hoofdstuk IV worden de typen van de diphtheriebacil uit genetisch oogpunt beschouwd. Zijn de „typen” op te vatten als *rassen*, d.w.z. van verschillende genotypische constitutie, of zijn zij verschillende *verschijningsvormen* van één soort?

Schrijver sluit zich aan bij de voorstelling van hen, die ook voor de microben de standvastigheid van de soort aanvaarden. De *genotypische constitutie* omvat de erfelijke aanleg van alle eigenschappen; de *phaenotypus* is het resultaat van de ontwikkeling van de aanleg onder invloed van het milieu. Aanvaardt men als bacterie-individu de voortgroeïende cloon, dan zijn de meeste groeiwijzen, waaronder wij een uit één cel voortgekweekte „bacteriestam” ontmoeten, als adaptatietoestanden van dat individu, kortweg als *adaptaten*, te beschouwen. De phaenotypus van een bacterie is de totaliteit van zijn adaptaten (VAN LOGHEM).

Hebben de „typen” van de diphtheriebacil een verschillende genotypische constitutie, of zijn zij gefixeerde adaptatietoestanden (*fixaten*)?

Gewaarschuwd wordt tegen een foutieve interpretatie van schijnbare veranderlijkheid. De stam dient op agar zuiver gekweekt; superisolatie moet in sommige gevallen worden toegepast. (fig. 20 en 21).

Het is gebleken, dat de drie typen wel zeer standvastig zijn. Hoewel sommige stammen experimentele veranderingen hebben ondergaan, acht schrijver het bewijs nog niet geleverd, dat de „typen” adaptaten zijn.

Door herhaalde overentingen in bouillon en door het brengen van collodiumzakjes met cultuur in de buikholte van cavia's, werden „varianten” verkregen van dezelfde aard als door CHRISTISON (1933) zijn beschreven. De biochemische eigenschappen bleven onveranderd. Het gelukte aan een „mitis-variant”, afkomstig van een gravis-stam, zijn oorspronkelijke vorm terug te geven. De CHRISTISON-varianten moeten dus als gefixeerde adaptaten van één type worden opgevat, niet als overgangen naar een ander type.

Vervolgens worden enkele atypische stammen uit de literatuur besproken. Het wordt onjuist beschouwd als WRIGHT, CHRISTISON en MURRAY, nieuwe „typen” of „sub-groepen” in te voeren, op grond van het feit, dat zich in een bepaalde plaats een afwijkend of beschadigd bacterie-individu verspreid heeft.

De betekenis van de serologische onderverdeling der typen, met de daarmee vaak verbonden grotere of kleinere verschillen in kolonievorm, wordt besproken. Men beschouwe deze stammen niet als „overgangsvormen” tussen de typen, doch als uitdrukking van de veranderlijkheid als functie (aanpassing). Binnen ieder ras ontmoet men als gevolg van de fluctuerende variabiliteit, een aantal verschillende adaptatietoestanden (= phaenotypus) der isogene individuen, dat aan het ras in zijn geheel een enigszins geschakeerd aanzien kan geven.

Tenslotte worden in Hoofdstuk V enkele opmerkingen gemaakt over de betekenis van de typen voor de epidemiologie en de kliniek. Op grond van een statistiek van COOPER e.a. over bijna 6000 uit de literatuur verzamelde gevallen, wordt als zeker aanvaard, dat gravis een belangrijk hogere *letaliteit* veroorzaakt dan mitis, terwijl intermedius tussen beide instaat. Gewaarschuwd wordt tegen zuiver plaatselijke statistieken en tegen het maken van conclusies uit een klein aantal cijfers. Het gravis-type veroorzaakt eveneens een belangrijk hogere *mortaliteit*.

Gewezen wordt op het in de laatste jaren zo verschillende epidemiologische gedrag van de diphtherie te Amsterdam en Rotterdam. Van November 1935 tot April 1936 werden door den schrijver in Amsterdam overwegend mitis-, in Rotterdam overwegend gravis-stammen gevonden. Hoewel deze steekproef geenszins als een oplossing van dit epidemiologische vraagstuk wordt beschouwd, is het feit op zich zelf merkwaardig genoeg om op een typering op zo groot mogelijke schaal aan te dringen.

Uit een statistiek over bijna 4000 uit de literatuur verzamelde gevallen blijkt, dat gravis in het algemeen een veel ernstiger ziektebeeld geeft dan mitis, terwijl intermedius ook hier weer tussen beide instaat.

Uit de statistiek van COOPER e.a. blijkt, dat gravis en intermedius meer verantwoordelijk zijn voor de toxische complicaties, terwijl mitis meer verwikkelingen in de larynx veroorzaakt.

Op grond van verschillende mededelingen over gemengde infecties in diphtherie-barakken, wordt de instelling van „single type wards” bepleit, indien zich in een gemeenschap een gravis- of intermedius-infectie gaat verbreiden of reeds verbreid heeft.