

DE GENTSE HOOGLERAAR EMILE VAN ERMENGEM EN DE ONTDEKKING VAN BOTULINE

EEN GEVREESD VERGIJFT EN EEN WAARDEVOL GENEESMIDDEL

Inleiding

Tot het einde van de vorige eeuw bestond nog veel onduidelijkheid over de oorzaken van voedselvergiftigingen. In 1895 vond een opzienbarende vergiftiging plaats in het dorpje Ellezelles in de provincie Henegouwen, die het 'materiaal' zou leveren voor de ontraadseling van de meest heftige onder alle voedselintoxicaties: het botulisme.

Enkele muzikanten van de dorpsfanfare overleden er na een gezamenlijke begrafenismaaltijd; anderen werden ernstig ziek. Er werd beroep gedaan op de Gentse hoogleraar bacteriologie Emile Van Ermengem om de oorzaak te achterhalen. Uit het voedsel en uit de slachtoffers isoleerde Van Ermengem de bacterie *Bacillus botulinus* (botulus, Latijn voor worst) -later *Clostridium botulinum* genoemd. Met dat voedsel en die bacterie verrichtte hij toxicologische studies die resulteerden in de beschrijving van de werking van een onbekende toxine die botuline genoemd werd.

Omstreeks 1970 ontstond in de medische wereld belangstelling voor dit toxine als mogelijk geneesmiddel. Het bleek een grote aanwinst te zijn bij de behandeling van bewegingsstoornissen (dystonieën) die anders moeilijk onder controle zijn te krijgen.

De beschrijving van de oorzaak van botulisme en de ontdekking van de botuline was een van de talrijke grote ontdekkingen op het gebied van de bacteriologie, die aan het einde van de 19^{de} eeuw gedaan werden in de voetsporen van Louis Pasteur en Robert Koch. Het was geheel en al de verdienste van één man: Emile Van Ermengem, die wel nooit zal vermoed hebben dat zijn ontdekking aan het einde van de 20^{ste} eeuw ook een belangrijke therapeutische betekenis zou krijgen.

Omdat de figuur Van Ermengem weinig bekend is te Gent, volgt hier een korte levensgeschiedenis samen met enkele gegevens omtrent de dramatische gebeurtenis die aanleiding gaf tot zijn ontdekking en omtrent de toepassing, die de door hem beschreven uiterst giftige stof sinds enkele jaren kent als geneesmiddel.

Emile Van Ermengem

Emile-Pierre-Marie Van Ermengem werd op 15 augustus 1851 te Leuven geboren. Op 20 september 1875 werd hij Doctor in de Geneeskunde aan de



Emile van Ermengem. Links een doorkijkje op het Bacteriologisch Instituut dat in 1905 in neogotische stijl opgetrokken werd op het terrein van het toenmalige Bijlokeziekenhuis te Gent (Archief van de Universiteit Gent).

Katholieke Universiteit van Leuven. Dankzij een studiebeurs kon hij in 1876 een bezoek brengen aan de laboratoria van Claude Bernard te Parijs. Tussen 1876 en 1878 bezocht hij klinieken te Londen, Edinburgh en Wenen. In 1883 werkte hij in het laboratorium van Koch te Berlijn. In 1884-1885 deed hij onderzoek naar de etiologie van cholera te Marseille (Hôpital du Pharo), werkte in het Laboratorium voor vergelijkende Pathologie te Parijs (Collège de France) en wederom in het instituut van Koch te Berlijn. In 1885 bestudeerde hij de vaccinatie tegen de cholera in Spanje.

In 1888 werd hij benoemd tot hoogleraar Microbiologie aan de Universiteit van Gent. De eerste bevindingen naar aanleiding van de voedselvergiftiging te Elzele (14 december 1895) publiceerde hij in 1896. Daarna kreeg hij diverse opdrachten van overheidsinstanties (o.a. tijdens de pestepidemie te Glasgow) en vele onderscheidingen in binnen- en buitenland. Hij overleed in 1932. Zijn

zoon verwierf onder het pseudoniem Franz Hellens (1881-1972) bekendheid als Franstalig schrijver, vooral in het surrealistische genre.

De voedselintoxicatie te Ellezelles in 1895

Ellezelles (Elzele) is een plaatsje in de provincie Henegouwen, 7 km ten oosten van Ronse. Het ligt op de scheidingslijn tussen de vallei van de Schelde en de vallei van de Dender. Het grondgebied wordt sinds het Neolithicum (ca. 4500 tot 2500 v. Chr.) bewoond. Elzele maakte deel uit van het klooster van Ronse, misschien door Sint-Amandus in de 7de eeuw gesticht. De abten verkochten het aan de graaf van Vlaanderen. Elzele en de abdij werd achtereenvolgens het bezit van o.a. Gwijde van Dampierre, de graaf van Namen, de graaf van Merode en de graaf van Henegouwen.

Landbouw was de voornaamste economische bedrijvigheid, aangevuld door vlasbewerking als bijkomende bron van inkomsten. In 1801 was Ellezelles reeds een belangrijk dorp met 4.008 inwoners. Gebrek aan industrialisatie leidde tot stagnatie en de crisis van 1845-1848 veroorzaakte armoede en hongersnood. De landbouw evolueerde naar veeteelt, teelt van chicorei en bietwortel. In 1977 telde de gemeente 5.074 bewoners.

In dit rustieke kader speelde zich op 14 december 1895 een drama af. Op die dag luisterden de muzikanten van de *Fanfare Royale Les Amis Réunis* (opgericht in 1864 en nog steeds actief) de begrafenis op van hun medelid Antoine Creteur, die op 87-jarige leeftijd was overleden, en ze gebruikten daarna traditiegetrouw een gezamenlijke maaltijd (34 personen).

Merkwaardige ziekteverschijnselen ontstonden 20 tot 24 uur later bij de deelnemers aan de maaltijd. In verschillende mate kregen zij last van oogstoornissen, algemene spierzwakte, droogheid en roodheid van de slijmvliezen van neus, mond en keel, slik- en ademhalingsstoornissen, spraakstoornissen, hoesten, stemstoornissen tot volledige stemloosheid, urineretentie en obstipatie. Drie jonge mannen overleden binnen 5 tot 7 dagen. Meer dan 10 personen verkeerden enige tijd in levensgevaar. Bij sommigen zouden de oogstoornissen 6 tot 8 maanden blijven bestaan.

De ziektegeschiedenissen van deze ongelukkigen werden gedetailleerd opgeschreven door de artsen André en Noville. Volgens deze huisartsen werden de verschijnselen veroorzaakt door het eten van bedorven vlees. Alle muzikanten die ziek werden hadden rauwe ham gegeten; wie geen ham had gegeten werd niet ziek. Anderen die later van de ham aten, vooraleer de ernst van de vergiftiging duidelijk werd, werden op hun beurt ziek.

Een gerechtelijk onderzoek naar de oorsprong van de ham werd ingesteld, het parket gelastte een scheikundig onderzoek en een autopsie van twee slachtoffers, jonge mannen, respectievelijk 15 en 19 jaar oud. Een deel van de verdachte ham, een deel van de tweede ham van hetzelfde varken en organen van

de overleden slachtoffers werden voor verder onderzoek naar professor Van Ermengem te Gent gestuurd.

Het onderzoek door Van Ermengem

Een zeer uitgebreid onderzoek werd verricht door de microbioloog Van Ermengem in zijn laboratorium te Gent.

Bij microscopisch onderzoek van de milt van de slachtoffers werden veel anaërobe (anaëroob = levend zonder lucht) bacillen gevonden.

Ook de bereiding van de ham werd zorgvuldig nagegaan. Het varken was op 2 augustus 1895 geslacht en het gedeelte dat voor conservering was bestemd werd binnen 24 uur ingezouten en in een ton bewaard. De normale procedure bestaat uit twee delen: het pekelen en het roken. Op de bodem van de ton wordt het eerste stuk met zout ingewreven vlees gelegd, tussen stukken spek. Daar over heen wordt een laag spek gelegd, daarna een tweede ham die eveneens wordt afgedekt met een laag spek. Daaraan wordt twee liter water gevoegd om het zout op te lossen (pekelen). De ton blijft 6 weken tot 3 maanden onaangevoerd. Vervolgens worden de hammen uit de ton gehaald en één tot 2 weken opgehangen tot al het vocht er uit is. Daarna worden de hammen in de schoorsteen gerookt boven een houtvuur gedurende vier tot vijf weken.

De ham die de intoxicatie veroorzaakte en waarvan voor het eerst op 14 december werd gegeten, bevond zich op de bodem van de ton ondergedompeld in de pekelen. De onderste ham, ondergedompeld in de pekelen, die niet in contact kwam met de lucht, liet bij microscopisch onderzoek geen duidelijke ontbinding zien maar wel sterke veranderingen tengevolge van een invasie met bacteriën. Het eten van het mager vlees had problemen veroorzaakt, het eten van het spek, daarentegen, had geen noemenswaardige effecten. Ook werd een duidelijke relatie gevonden tussen de hoeveelheid gegeten vlees en de ernst van de symptomen.

Vervolgens werden experimenten verricht bij een serie proefdieren waarbij met de verdachte ham vergelijkbare verschijnselen als bij de slachtoffers veroorzaakt werden.

De dodelijke dosis bij onderhuidse injectie bij het konijn bleek uiterst laag te zijn: niet meer dan 0,0005 milligram. De bacterie geïsoleerd uit de ham werd door Van Ermengem *Bacillus botulinus* genoemd naar het Latijnse woord botulus (worst), omdat de waargenomen symptomen overeenstemden met een ziektesyndroom dat wel eens gezien werd na het eten van bepaalde soorten worst en dat sinds lang bekend was. Later kreeg de bacterie de naam *Clostridium botulinum* toebedeeld. De giftige stof die door deze bacterie geproduceerd wordt, staat nu bekend als botuline.

Een buitengewoon giftige stof

Na de ontdekking door Van Ermengem van de *Clostridium botulinum* bacterie en de toxiciteit ervan, bleef de bacterie in de belangstelling staan van de laboratoria die belast zijn met de controle op voedingsmiddelen en het diagnosticeren van voedselvergiftigingen. Deze vergiftigingen komen nog steeds voor bij dieren en, vooral in streken waar veel huisbereidingen van vleeswaren gebeuren, ook bij mensen.

Militaire laboratoria van grote mogelijkheden kregen er belangstelling voor in verband met biologische oorlogsvoering. Het innemen van 0,1 microgram, een uiterst kleine hoeveelheid (een tienduizendste van 1 milligram), kan voor de mens fataal zijn. Botuline is een neurotoxische stof die aan de overgang tussen de zenuwvezels de prikkelgeleiding blokkeert. Daardoor kunnen de spiervezels niet meer samentrekken en ontstaat een verlamming. Het effect is tijdelijk: na ca. 3 maanden is het toxine uitgewerkt doordat de zenuwvezels ondertussen weer zijn geregenereerd.

Het gebruik van botuline als therapeuticum

Het idee botuline in gecontroleerde omstandigheden te gebruiken als geneesmiddel voor situaties waar er abnormaal veel spieractiviteit is, ontstond in de jaren zeventig op diverse plaatsen in de Verenigde Staten, en wel voor de behandeling van scheelzien. De pionier hiervan, de Californische oogarts Allan Scott, voorzag ook andere mogelijkheden bij de behandeling van dystonieën: neurologische stoornissen gekenmerkt door onwillekeurige continue contractie van spieren met abnormale bewegingen en houdingen als gevolg. In 1977 werden de eerste patiënten met scheelzien behandeld door Scott. In Nederland werden analoge behandelingen uitgevoerd vanaf het begin van de tachtiger jaren.

Op een consensus-bijeenkomst in de Amerikaanse National Health Institutes (Bethesda) in 1990 werd een lijst van richtlijnen en indicaties opgesteld voor een bredere toepassing van botuline. Sindsdien heeft de aanwending van botuline een grote vlucht genomen en het product wordt in steeds meer landen gebruikt. Veel patiënten vinden er baat bij.

Slotopmerking

Als geneesmiddel is botuline, het toxine van de *Clostridium botulinum* bacterie, onmisbaar geworden bij tal van afwijkingen die medicamenteus of chirurgisch niet goed te behandelen zijn. Zo blijkt de meest toxische stof voor de mens zeer geschikt voor de behandeling van belangrijke groepen patiënten die zich vaak sociaal zeer gehandicapt voelen.

Door een zeer zorgvuldig uitgevoerd onderzoek naar aanleiding van een

voedselvergiftiging meer dan 100 jaar geleden ontstonden nieuwe therapeutische mogelijkheden. Van Ermengem, die terecht internationale erkenning heeft gekregen voor zijn ontdekking, heeft dit waarschijnlijk niet kunnen bevroeden. Hij zou ongetwijfeld blij zijn geweest met deze ontwikkeling.

Dr. P.P. DEVRIESE

Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam
KNO-Facialisonderzoek (D2-318)

BIBLIOGRAFIE

Voor de bibliografische gegevens wordt verwezen naar publicaties in *Geschiedenis der Geneeskunde* (jg. 4, 1998, p. 293-299), *Journal of the History of Neurological Sciences* (jg. 7, 1998, p.1-8) en *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* (jg. 68, 1999, p. 56-61).
