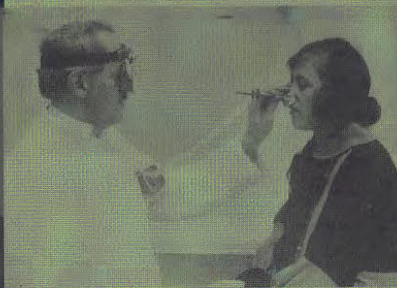
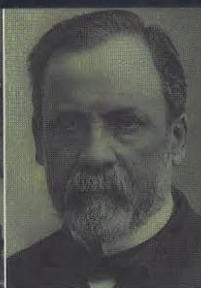


prof.dr. M.J. van Lieburg

DE OP TIJD SCHRIJFT



*Een selectie van
bronteksten uit het
Nederlands Tijdschrift
voor Geneeskunde
1857-1957*

Erasmus Publishing

DE TIJD OP SCHRIJF

*Een selectie van bronteksten uit het
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
1857-1957*

door
prof.dr. M.J. van Lieburg



ERASMUS PUBLISHING
Rotterdam 2007

De inwendige geneeskunde en haar specialismen

De bijvoeglijke bepalingen ‘inwendige’ of ‘interne’ bij het woordje geneeskunde kwamen aan het einde van de negentiende eeuw in zwang temidden van de opkomende specialismen aan de randen van het oude geneeskunde-territoire en de intra-territoriale verkaveling door de opkomst van de deelspecialismen. Over de algemene ontwikkeling en de historische kijk op enkele algemeen medische thema's wordt in dit hoofdstuk allereerst de Utrechtse hoogleraar histologie en fysiologie Cornelis A. Pekelharing aan het woord gelaten. De essentie van zijn verhaal zou in een modern leerboek inwendige geneeskunde niet misstaan. Daarna geeft de vaker genoemde Amsterdamse hoogleraar Pel een vervolg (gedeeltelijk ook een herhaling en aanpassing) op zijn historische overzichten uit 1886 en 1907 (→A12, 19). Arie de Froe, later (1954) hoogleraar antropobiologie en menselijke erfelijkheidsleer aan de Universiteit van Amsterdam, snijdt in zijn artikelen uit 1942 – midden in de bezettingsjaren – een wezenlijk thema aan uit de geneeskunde, en zeker de geneeskunde van het interbellum, namelijk het begrip constitutie.

De ontwikkelingen in de diagnostiek en de therapie bepalen de geschiedenis van medische praktijkvoering. Uiteraard moet hier een keuze worden gemaakt uit tientallen ontdekkingen en innovaties: de belangrijkste daarvan passeren de revue in het overzicht dat prof. Pel schreef over een kwarteeuw diagnostiek. Zijn leerling Johannes K.A. Wertheim Salomonson, sinds 1899 buitengewoon hoogleraar in de zenuwziekten en de röntgenologie aan de Universiteit van Amsterdam, verbond zijn naam aan de introductie van de röntgenologie in Nederland. Uit het geselecteerde artikel blijkt wel hoeveel technische bezwaren er moesten worden overwonnen, alvorens de röntgendiagnostiek onderdeel werd van de dagelijkse medische praktijk. Wat Wertheim Salomonson was voor de röntgenologie, was Willem Einthoven voor de cardiologie. De gekozen bijdrage vereist zorgvuldige lezing en verlangt een nauwkeurige datering in de (voor-)geschiedenis van het electrocardiogram: deze bijdrage gaat over het registreren van harttonen. Was er ruimte geweest, dan hadden nog tal van andere artikelen van onder het stof gehaald kunnen worden, en had de reikwijdte verbreed kunnen worden tot andere vormen van diagnostiek, zoals bijvoorbeeld beschreven in de artikelen van Wertheim Salomonson over ‘De lumbaal-punctie’ (NTvG 1895), van Frederik A. Steensma over de ‘Klinisch-chemische diagnostiek’ (NTvG 1913), en van de internist Karel Pelger over de ‘Diagnostische en prognostische betekenis van het morphologisch bloedonderzoek’ (NTvG 1924). Hetzelfde geldt mutatis mutandis voor de therapie. Met het verslag over de vroege geschiedenis van de hormonen door Karel F. Wenckebach, toen nog hoogleraar in Groningen, maar later werkzaam in Wenen, en vooral bekend als cardioloog (→A40); de bijdrage over het insuline van Antonie Grevenstuck Thzn, toen nog ‘arts te Baambrugge’ en assistent farmacotherapie aan de Universiteit van Amsterdam en sinds 1927 hoogleeraar farmacologie aan

de Geneeskundige Hogeschool te Batavia, en de vroege signalering – in het eerste ‘Noodnummer’ van het NTvG uit begin oktober 1944 – van het wonderlijke antibioticum Penicilline door Nicolaas Lubsen, als internist verbonden aan het Binnengasthuis van Amsterdam, zijn drie belangrijke hoogtepunten uit de vooroorlogse therapiegeschiedenis in beeld gebracht.

Daarna kan een vloeiende overgang worden gemaakt van de therapie naar de medische rol van de voeding en vitamines, én in de therapie én in de gezondheidsleer. ‘Onze’ Nobelprijswinnaar Cornelis Eijkman mag hier natuurlijk niet ontbreken: zijn relaas ‘Over de voor-geschiedenis der vitamineleer’ is een verslag uit de eerste hand over de ontrafeling van het beriberi-mysterie. De vraag verdient aandacht of alle hoofdrolspelers, onder wie Gerrit Grijns en Evart van Dieren, in zijn verslag op adequate wijze in beeld zijn gebracht. Evert C. van Leersum, eerder hoogleraar te Leiden in de geschiedenis der geneeskunde, de kennis der geneesmiddelen en de geneesmiddelenleer en inmiddels directeur van het Nederlandsch Instituut voor Volksvoeding te Amsterdam (ook al zo’n monument in de Nederlandse voedingsgeschiedenis), weet anno 1921 ‘nog zoo weinig feitelijks van de bedoelde stoffen’ dat hij, om niet ‘in een ommezien’ met zijn lezing ‘Over vitamines’ klaar te zijn, uitvoerig beschrijft hoe er in laboratoria met proefdieren wordt gewerkt. De redevoering van Eijkman die bij diezelfde gelegenheid over hetzelfde onderwerp werd gehouden, is niet in het NTvG gepubliceerd. Ten slotte doet Barend C.P. Jansen, anno 1924 nog werkzaam in het Geneeskundig Laboratorium te Weltevreden (Nederlands-Indië) en later de opvolger van Van Leersum, verslag van het onderzoek naar de relatie tussen krop en jodium, waarmee hij niet alleen een vroeg specimen leverde van een klinisch-epidemiologisch onderzoek, maar ook een leerzame illustratie van de maatschappelijke betekenis van de relatie tussen voeding en ziekte.

Tyfus, influenza, dysenterie en scabies vertegenwoordigen de uitgebreide literatuur die er over de infectieziekten voorhanden is, ook in het NTvG. Voor deze artikelen geldt in het bijzonder wat voor de gehele selectie meer in het algemeen van toepassing is, namelijk dat men van de inhoud alleen dan op medisch-historisch verantwoorde wijze kan kennis nemen, wanneer men rekening houdt met het wetenschappelijke en maatschappelijke profiel van de auteur en de historische context waarin het artikel geschreven is. Carl Gobée behoorde tot de oude garde van de eerste helft van de negentiende eeuw, was lange tijd exponent van de militaire geneeskunde, en bovendien een man van groot gezag in de medische wereld. Zijn relaas over de tyfus moet men combineren met dat van Rombach over de intermitterende koorts (→A5). Willem Nolen, in 1889 aan de vooravond van zijn benoeming (1890) tot hoogleraar geneeskunde, kennis der geneesmiddelen en geneesmiddelenleer te Leiden, is de representant van de inwendige geneeskunde, geschoeid op de leest van de natuurwetenschappelijke geneeskunde. Zijn

artikel over de influenza illustreert zowel de perceptie door het grote publiek van 'nieuwe' ziekten als de indrukwekkende klinische beelden waarmee sommige epidemische (en pandemische) ziekten hun stempel op vroegere samenlevingen hebben gezet. Sommige klinische beelden lieten geen twijfel over de aard van de aandoening, andere daarentegen vereisten een grote klinische ervaring om tot een juiste diagnose te geraken. Aan de klinische ervaring van Jan Kuiper, de geneesheer-directeur van het toonaangevende Wilhelmina-Gasthuis te Amsterdam en tevens lector infectieziekten aan de Amsterdamse universiteit behoefde niemand te twijfelen. Dat juist hij de problematische diagnostiek van de pokken ter sprake brengt, moet veel tijdgenoten aan het denken hebben gezet, maar verdient ook nu nog aandacht met het oog op het zorgvuldig gebruik van historisch-statistische gegevens over morbiditeit en mortaliteit van lastig te diagnostiseren infectieziekten. In hetzelfde kielzog volgen de artikelen over de Spaanse griep, waarvan hier een cluster van drie artikelen wordt gepresenteerd: van de hand van de Amsterdamse neurochirurg(!) Ignaz Oljenick (→A49); van de perifere dorpsdokter Richard W.J. Ploem uit Vaals, en van de verder onbekende Amstelveense huisarts G.F. Wesenhagen.

Voor wie zich meer voor de dagelijkse praktijkvoering en medische kliniek interesseert dan voor de ontwikkeling van wetenschappelijke inzichten en de ontdekking van nieuwe feiten, zijn de artikelen in het *NTvG* van zulke schrijvende huisartsen in de periferie een waren 'Fundgrube'. Men leze om die bewering te staven slechts het artikel van de beide huisartsen uit Staphorst, Jan H. Koetsier en Hendrik J. Ziesel, waarin zij rapporteren over hun ervaringen met de dysenterie en de schokkerende hygiënische omstandigheden ter plaatse. Daarentegen is het artikel van Johannes J. van Loghem, de Amsterdamse hoogleraar gezondheidsleer en geneeskundige politie, een goed voorbeeld van de wetenschappelijke benadering van medische kwesties en verschijnselen. Zijn beschrijving en beschouwing van de fenomenen 'commensalisme' en 'parasitisme' gaf de medici anno 1917 een nieuw inzicht in de dynamiek van de microbiële wereld, waarin het infectiegevaar permanent op de loer lag om zodra de omstandigheden daarvoor geschikt zouden zijn, zich te manifesteren in infecties of epidemieën. De laatste bijdrage in deze paragraaf, is weliswaar van de hand van een hoogleraar, namelijk de Groningse hoogleraar huid- en geslachtsziekten Emil F. Zurhelle, maar bevat niet meer dan een algemeen overzicht, geschreven op verzoek van de redactie, ter lering van de medici practici die tijdens de mobilisatie frequenter dan ooit met schurftlijders werden geconfronteerd. Drie weken na het verschijnen van Zurhelle's artikel, begon de Duitse bezetting van Nederland die voor de geneeskunde in het algemeen en voor de epidemiologie van aandoeningen zoals scabies in het bijzonder, ingrijpende gevolgen zou hebben.

De ontwikkeling van de inwendige specialismen of deelspecialismen laat zich schetsen aan de hand van de



[Afb. 47]. De bijdrage van de Amsterdamse hoogleraar inwendige geneeskunde Isidore Snapper, een Nederlandse internist van wereldfaam, over 'Het verband tusschen de hypophyse eenerzijds, functie van maag en beenmerg anderzijds' [81 (1937) 265-272] mag men voorbeeldig noemen voor de geneeskunde tijdens het interbellum. In die jaren voegde de endocrinologie een nieuwe dimensie toe aan de leer van de homeostase en integratieve functies van het menselijk lichaam en verschaft de biochemie nieuwe inzichten in tal van pathofysiologische processen. In Snappers artikel presenteerde hij deze patiënte, lijdende aan 'hypofysaire insufficiëntie met achylia gastrica en hyperchroom bloedbeeld; basale stofwisseling -30, -37%; atonisch, mager gezicht, niet gelijkend op myxoedeem'.

publicaties over de gastro-enterologie, de cardiologie en de oncologie. De pionier van de Nederlandse maag-darmartsen Joachim Schrijver, privaattoecent in de maag- en ingewandsziekten en de diaetiek te Amsterdam, roept met zijn verhoog over de therapie van de maagzweer een even onthutsend als treffend beeld op van het lot dat sommige maagpatiënten te wachten stond met wekenlange absolute (en hoe!) bedrust en melkdiëten *ad nauseam*. Van geheel andere orde, en dat is al een constatering op zich, is het historisch overzicht van de hart- en vaatziekten dat de eerder genoemde 'notable name' prof. Wenckebach bij het jubileum van de NMG in 1924 presenteerde. Men stelle zich voor als arts van middelbare leeftijd onder zijn gehoor te hebben gezeten! Men kan zich de verbazing, ongetwijfeld gemengd met gevoelens van verwarring, over zoveel nieuwe ontwikkelingen en over zoveel nieuwe of gewijzigde inzichten voorstellen. Eenzelfde ervaring moeten de feestgangers bij de viering van het tachtigjarig bestaan van de NMG-afdeling Arnhem hebben ondergaan bij het aanhoren van de lezing van de Utrechtse hoogleraar pathologie en pathologische anatomie Rudolphe de Josselin de Jong over 'het kankerprobleem'. Ook bij de lectuur van dit leerzame en zaakrijke artikel rijst telkens weer de vraag, waarin de actuele status quo van het probleem wezenlijk verschilt van de historische. Zulke reflecties over historische teksten verrijken het historisch besef meer dan de bestudering van chronologisch of thematisch geordende hand- en leerboeken medische geschiedenis.

[A18] C.A. Pekelharing, *Over de beteekenis der ziekteverschijnselen* (1886)

Het onderzoek naar de oorzaken der ziekten neemt in de laatste jaren een groot deel van den tijd en de arbeidskracht dergenen, die wenschen mede te werken tot den vooruitgang der geneeskunde, in beslag. En geen wonder. Door de verbetering der hulpmiddelen voor het onderzoek, en door de vindingrijkheid van enkelen, die deze hulpmiddelen voor nieuwe methoden wisten te gebruiken, werd een terrein geopend, waar een schat van kennis tot nog toe verborgen was. Men is er diep van doordrongen in onzen tijd, dat verzameling van kennis moet vooraf gaan, wil men ooit tot het begrip van den samenhang der dingen geraken. Daarbij wierp de kennis van de levende ziekte-oorzaken, van het 'contagium animatum' reeds dadelijk belangrijke vruchten af voor de praktijk. Er schoot voorloopig geen tijd over om veel verder te gaan. *Ars longa, vita brevis*.

Niettemin blijft de drang bestaan om na te denken over de gevolgen door de ziekte-oorzaak in het organisme teweeg gebracht. De tijd, waarin men de ziekte als een wezen beschouwde waartegen het organisme te strijden had, als een 'adversarius naturae', zooals Gaubius het uitdrukt, die tijd is voorbij. De nieuwere opvatting ziet in de uitdrukking 'ziekte' slechts een woord om verbreking van het evenwicht aan te duiden, dat er tusschen de verrichtingen van de verschillende deelen van het organisme dient te bestaan, zal dat organisme geen gevaar loopen in zijn zelfstandigheid tegenover de omgeving. Met dit inzicht is echter nog niet veel meer verkregen dan het over boord werpen der oude ontologie. Op zich zelf geeft het nog geen licht omtrent het verband tusschen de verschijnselen van ziekte, en de oorzaak waardoor de storing werd teweeg gebracht. Want de verbreking van het evenwicht tusschen de verschillende functiën is geenszins het eenige en zelfs niet het meest merkwaardige verschijnsel, dat ons bij de waarneming van ziekten treft. Veeleer wordt men, vooral bij acute aandoeningen, getroffen door den loop van het ziekte-proces, die niet enkel door beschadiging van het organisme kan worden verklaard. Wanneer bij een dood werktuig de gang der deelen door schadelijke invloeden wordt gestoord, dan kan slechts door doelmatig ingrijpen van buiten af, door het verwijderen van den schadelijken invloed, en door het herstellen van hetgeen beschadigd is, het werktuig voor den ondergang worden behoed. In de levende natuur daarentegen neemt men, waar schadelijke invloeden storing hebben teweeg gebracht, een streven van het organisme waar tot genezing. De 'vis medicatrix naturae' der ouden moge niet meer als een zelfstandige, mystieke kracht aangenomen worden, haar beteekenis valt evenmin te ontkennen als die van de verwoestende kracht van den oorlog of van het weldadig vermogen der beschaving.

De gedachte aan strijd blijft dus, evenzeer als voor de ouden, aan het begrip van ziekte verbonden. Het verschil is, dat de strijd nu niet meer beschouwd wordt

als gericht tegen een ontastbaren vijand 'de ziekte', maar tegen een tastbare ziekte-oorzaak, die aan den eenen kant beschadiging teweeg brengt, aan den anderen kant het organisme tot reactie prikkelt. Nu is het opmerkelijk, dat de verschijnselen van reactie tegenover de meest verschillende schadelijke invloeden, die gewoonlijk meer op den voorgrond komen, dan de verschijnselen van beschadiging, tot zeer weinige rubrieken terug gebracht kunnen worden. Bijna overal in de levende natuur ziet men na vernieling, op welke wijze ook teweeg gebracht, woekering van de aangrenzende deelen. Bij dieren met een eenigszins ontwikkeld vaatstelsel voegt zich daarbij die groep van verschijnselen, die men onder den naam van ontsteking samenvat. Ernstige beschadiging van bloedvaten leidt altijd tot afzetting van vaste stof uit het bloed. Bij warmbloedige dieren reageert het organisme op tal van schadelijke invloeden door verhooging van de lichaamstemperatuur, door koorts. Kortom, de haast oneindige verscheidenheid der in de bijzondere gevallen waar te nemen ziekteverschijnselen laat zich altijd oplossen in verschijnselen van beschadiging, die zich onder allerlei vorm kunnen vertoonen, en verschijnselen van reactie, die tot zeer weinige hoofdvormen kunnen worden teruggebracht.

De vraag, die men zich nu te stellen heeft, is deze, welke beteekenis de verschijnselen van reactie hebben voor het organisme. In sommige gevallen zijn zij buiten kijf van nut. Niemand zal er aan twifelen of een overvloedige traanafscheiding – hoe onaangenaam die voor het oogenblik ook zijn mag – is een uiterst doelmatige reactie van het organisme tegen een tusschen conjunctiva bulbi en conjunctiva palpebrarum gedrongen vreemd lichaam. Niemand ontkent het nut van krachtige hoestbewegingen, wanneer, door onvoorzichtige inademing, stoffen uit de mondholte in den larynx in plaats van in den slokdarm terecht gekomen zijn. Evenmin zal iemand de 'vis medicatrix naturae' in twijfel trekken wanneer een huidplek, die door al te ruwe wrijving ontveld is, na korten tijd, zonder eenige hulp van buiten, weer met een laag beschuttend epithelium is bekleed. Het zou geen moeite kosten deze voorbeelden met een groot aantal te vermeerderen. Maar zou men het recht hebben de verschijnselen der reactie in het algemeen als nuttig voor het organisme aan te nemen? Wordt deze vraag bevestigend beantwoord, dan is daarmee dus gezegd, dat de het meest in het oog vallende verschijnselen van ziekte beschouwd moeten worden als de uitingen van hulpmiddelen waarover het organisme beschikt, om te strijden tegen de schadelijke invloeden die het van buiten bedreigen, dat dus in ziekte een middel ligt tot verdediging van het leven.

Zulk een beschouwing klinkt paradox, en het schijnt niet moeilijk door een aantal voorbeelden haar on-

juistheid aan te toonen. Een ondoelmatig schoeisel drukt, bij de herhaalde bewegingen van den voet, de huid op een bepaalde plek telkens en telkens weer. In den onmiddellijker omtrek van de gekneusde epitheliumcellen wordt de epidermis tot woekering geprikkeld. Zij vindt echter, juist door de drukking van buiten, geen plaats om de in overmaat gevormde cellen voldoende naar de oppervlakte voort te stuwen; bovendien wordt door de geringe, maar altijd weer herhaalde kneuzing het weerstandsvermogen van het corium verminderd; het resultaat van de reactie tegen den schadelijken invloed is, dat de epidermis zich een weg baant naar de diepte, dat in den omtrek het corium en zelfs het subcutane bindweefsel in een toestand van altijd weer op nieuw opgewekte ontsteking geraakt, dat de clavius een bron wordt van niet geringe te achten lijden. Tengevolge van ziekelijke veranderingen in den wand der aorta adscendens zetten zich vaste stoffen uit het voorbijstroomende bloed tegen den vaatwand af; er vormt zich een thrombus. Het verschijnsel van reactie, wel verre van nuttig te zijn, brengt nieuw gevaar. Van den brokkelig geworden thrombus wordt een stukje door den bloedstroom medegesleept, en de lijder bezwijkt aan embolie van groote hersenslagaderen. Uit de mondholte opgezogen stoffen komen in de longen en wekken daar ontsteking op. Het exsudaat – het teeken der reactie – richt veel grooter schade aan dan de vreemde stoffen zelven, als de reactie achterwege gebleven was, gedaan zouden hebben. En zoo ziet ieder medicus dagelijks de gevallen voor zich waarin juist de reactie van het organisme tegen de ziekte-oorzaak het gevaar brengt voor den patiënt.

Toch is hiermede de bovengestelde vraag niet beantwoord. Het is zeer wel denkbaar, dat de reactie in haar aard en oorsprong, als een strijdmiddel tegen schadelijke invloeden van buiten moet worden aangemerkt, terwijl zij toch in vele gevallen, tengevolge van haar onvolkomenheid bij de groote samengesteldheid van het organisme, als een tweesnijdend zwaard, onheil sticht. A priori is er voor deze opvatting een belangrijke grond. Slechts die eigenschappen blijven in de levende natuur bewaard, die nut hebben voor het in stand houden van de soort. Schadelijke eigenschappen zijn een belemmering in den strijd om het bestaan. Zou niet de geheele levende wereld reeds zijn uitgestorven, wanneer niet de besproken reactie-verschijnselen, die zoo algemeen voorkomen, van nut waren tegenover de schadelijke invloeden van buiten?

Maar ook een meer nauwkeurige beschouwing van deze verschijnselen zelve, leert, naar het mij voorkomt, dat ziekte, voorzoover zij op reactie berust, moet worden opgevat als een strijd van het leven tegen den dood. Een van de meest voorkomende ziekteverschijnselen is woekering van nieuw weefsel. Waar zij zich vertoont als zoogenaamde arbeids-hypertrophie bij spieren en klieren, daar valt het nuttig karakter niet te miskennen. Verder wordt zij gezien overal waar weefsel vernield is. Epitheliumcellen van huid en slijmvliezen, klieren van lever en nieren, bindweefsel, bloedvaten,

zenuwvezelen en spiervezelen worden tot krachtige nieuwvorming aangezet, zoodra in de nabijheid deelen verloren gegaan zijn. In het geheele organisme is een streven naar regeneratie bemerkbaar, dat als onmisbaar voor de instandhouding van het individu en dus ook van de soort moet worden beschouwd.

De nuttigheid van dit verschijnsel nu mag geenszins in twijfel getrokken worden, al leert de ervaring, dat onder ongunstige omstandigheden of op ongunstig gelegen plaatsen de regeneratie niet tot een volkomen restitutio ad integrum leidt of zelfs een oorzaak wordt van nieuwe bezwaren. Op een verwonding reageeren de bindweefselcellen door krachtige woekering. Op deze wijze ontstaat een nieuw weefsel, dat, aanvankelijk zeer rijk aan cellen en bloedvaten en daardoor week en licht kwetsbaar, allengs, door de vorming van vezelige intercellulaire stof, vast wordt en gemakkelijk weerstand biedt aan schadelijke invloeden. Er ontstaat een litteken, dat genezing brengt. Hoe minder uitgebreid de verwonding was, en hoe minder schadelijke invloeden er tijdens de genezing in het spel kwamen, des te volkomener wordt de normale toestand hersteld, door woekering, niet enkel van het bindweefsel, maar ook van de andere weefsels, die het verwonde deel samenstellen.

Nu kan het voorkomen, dat de vernieling van weefsel plaats vond in het slijmvlies, dat een enge buis bekleedt, en dat het litteken bij het vaster worden het lumen der buis vernauwt, dat er op deze wijze een strictura oesophagi of een strictura urethrae ontstaat. Men mag dan misschien wenschen, dat het lichaam wat beter toegerust mocht zijn in den strijd tegen schadelijke invloeden, en dat het bindweefsel van urethra- of slokdarmslijmvlies eenigszins andere eigenschappen mocht hebben dan het bindweefsel op andere plaatsen, ofschoon men wel niet mag verwachten, dat variatiën van het menschelijk organisme erfelijk zullen worden waarbij het in staat zal zijn doelmatiger tegen den schadelijken invloed van den gonococcus of van het inslikken van sterke zuren of alkaliën te reageeren. Maar zeker mag uit dergelijke gevallen niet worden afgeleid, dat de woekering van weefsel na verwonding niet als een hoogst nuttige reactie van het organisme zou moeten worden beschouwd. Ook kan het, wanneer een schadelijke invloed langen tijd blijft aanhouden, waardoor telkens en telkens weer weefsel wordt vernield, voorkomen, dat de woekering verder gaat dan wenschelijk is, en een onregelmatigheid aanneemt, die zelfs groot gevaar kan brengen. In den onmiddellijken omtrek van ieder ulcus simplex ventriculi kan men woekering aantoonen van het epithelium der maagklieren. Bij een ulcus, dat lang bestaan heeft, is deze woekering onregelmatig. Men vindt een aantal tusschen elkaar door geslingerde, met epithelium bekleede buisjes en blaasjes, waarvan sommigen althans niet de gelegenheid bezitten de afscheidings-producten naar buiten te loozen: zij zijn tot kleine cysten uitgezet. In sommige gevallen is de groei nog veel onregelmatiger: de woekering van het epithelium gaat alle grenzen te buiten; het komt niet meer tot de vorming van met epithelium

bekleede buisjes en blaasjes, maar geheele klompen en strengen van epitheliumcellen dringen in alle richtingen in den maagwand voort; woekering van nieuw bindweefsel sluit zich daarbij aan; het weefsel van den maagwand wijkt voor het, in den dienst van het organisme geheel onbruikbare nieuwgevormde; er ontstaat onder den invloed van het ulcus een waar carcinoma ventriculi. In zulk een geval is de reactie, door bijkomende, nog in het duister liggende omstandigheden, haar doel voorbij gestreefd, en schadelijk geworden. Maar uit haar aard is de nieuwvorming van kliercellen in den omtrek van een plaats waar klierweefsel vernield is, een zuiver verschijnsel van regeneratie van nuttige strekking.

Omtrent de oorzaken van die atypische, steeds voortgaande nieuwvorming van weefsel, waardoor de gezwellen ontstaan, is nog zoo goed als niets bekend. Zelfs zijn er, die met Cohnheim aannemen, dat hier niet eens sprake is van een reactie tegen schadelijke invloeden, maar dat iedere tumor ontstaat uit een groepje embryonale cellen dat, door een fout in de ontwikkeling, ongebruikt is blijven liggen, en zoodra het de kans schoon ziet, aan zijn neiging tot woekering gehoor geeft en het weefsel in de omgeving verdringt. Zeker stuit deze hypothese op vele bezwaren. Ik wijs slechts op het zooëven genoemde ontstaan van een carcinoma uit een ulcus ventriculi, dat het eerst door Hauser [*Das chronische Magengeschwür, sein Vernarbungsprozess und*

dessen Beziehungen zur Entwicklung des Magencarcinoms, 1883], op gronden van welker juistheid ik mij door eigen onderzoek heb kunnen overtuigen, duidelijk is aangetoond. Bovendien zijn er een aantal andere gronden, waarvan de bespreking hier te ver van het onderwerp zou afleiden, aan te voeren voor de meening dat, in de meeste gevallen althans, de vorming van een tumor wel degelijk als een verschijnsel van reactie tegen een schadelijken invloed moet worden beschouwd. Maar blijkt ook al de reactie somtijds ontaard, van doelmatig schadelijk geworden, daarmee wordt de hier verdedigde stelling: *het vermogen tot woekering onder den invloed van ziekte-oorzaken is voor de weefsels een middel om tegen de schadelijke werking van die ziekte-oorzaken te strijden*, niet omvergeworpen.

Als een tweede gevolg van beschadiging, nauw met de proliferatie van cellen verbonden, komt een andere groep van verschijnselen tot waarneming, die onder den naam van ontsteking worden samengevat. Het zijn verschijnselen, die op veranderingen in den bloedstroom berusten. De bloedvaten worden wijder en ofschoon in ieder haarvat op zich zelf de stroomsnelheid geringer is geworden, stroomt, juist door de verwijding van het vaatgebied, door het geheele beschadigde deel meer bloed dan in normalen toestand. Aan de oppervlakte van het lichaam kan men, als gevolgen van deze veranderingen in den bloed-



[Afb. 48]. Portret van Cornelis A. Pekelharing.

**[C17] W.E. Ringer,
In memoriam C.A. Pekelharing (1922)**

In den ochtend van den 18den september, den dag der opening van den akademischen cursus, bereikte ons het bericht, dat professor C.A. Pekelharing van ons was heengegaan. Voor zijn vrienden kwam dit bericht wel niet onverwacht; zij wisten immers, hoe hachelijk zijn toestand de laatste dagen was, maar toch, zij bleven nog immer hopen, dat zijn krachtig gestel ook ditmaal nog weder zou zegevieren, zooals het reeds herhaalde malen op de telkens met kortere tusschenpoozen zich herhalende aanvallen

van zijn ziekte had gezegevierd. Maar het heeft zoo niet mogen zijn. Pekelharing te herdenken in een kort bestek is geen gemakkelijke taak; hoe rijk is dit leven geweest, hoe buitengewoon veel en veelzijdig zijn werk. Cornelis Adrianus Pekelharing werd den 19den juli 1848 te Zaandam geboren, waar zijn vader geneesheer was. Na zijn eerste opleiding te hebben genoten legde hij reeds op 17-jarigen leeftijd het toelatingsexamen voor de universiteit met zeer goed gevolg af. Zijn vader hield hem wegens zijn jeugdigen leeftijd nog een jaar te Zaandam, waar hij zich met de studie van natuur- en scheikunde bezighield. In 1866 werd hij als student te Leiden ingeschreven en in 1868 legde hij het candidaatsexamen in de filosofie, in 1870 dat in de geneeskunde af, beide met den eersten graad. Daarop volgden in 1872 het doctoraal- en het artsexamen. Hij vestigde zich in 1873 als geneesheer te Leiden na een jaar te voren in het huwelijk getreden te zijn met Mina Campert. Reeds gedurende zijn studietijd kwam de wetenschappelijke zin van Pekelharing tot uiting. Het laboratorium van den bekenden hoogleeraar in de physiologie Heynsius, waar in ruime mate gelegenheid tot wetenschappelijk werken bestond, wat destijds zeker niet van alle laboratoria kon worden gezegd, bezat voor hem dan ook een groote aantrekkelijkheid en weldra werd hij er assistent als opvolger van Place. Toen hij zich reeds gevestigd had, vond hij gelegenheid zijn proefschrift *Over ureumbepaling in bloed en weefsels*, waarop hij 18 mei 1874

promoveerde, te voltooien. Zijn praktijk breidde zich spoedig uit en toch bevredigde zij hem niet. Wie Pekelharing goed gekend heeft, kan zich daarover niet verwonderen. Hij toch bezat een buitengewoon sterk ontwikkeld plichtsgevoel en gevoel van verantwoordelijkheid en bij de destijds nog veel grootere onzekerheid van diagnostiek en behandeling dan thans vroeg hij zich telkens af, of hij zijn patiënten, die hem zoo na aan het hart lagen, wel op de beste wijze had behandeld. De zorgen daarover drukten hem zoodanig, dat hij de hem aangeboden zeker veel minder lucratieve betrekking van leeraar in de physiologie aan de Rijksveeartsenijschool te Utrecht gaarne aanvaardde. Hier zette hij zijn wetenschappelijk werk voort en begon weldra met te arbeiden op een gebied, waarop hij zijn geheele verdere leven met een zekere voorliefde gearbeid heeft, het gebied der enzymwerkingen. Onderzocht werd de werking van maagsap op eiwit, de aard der daarbij ontstaande stoffen, destijds met den naam van pepton aangeduid. Hij bleef intusschen niet lang aan de Rijksveeartsenijschool, want toen in 1881 Talma de pathologische anatomie met de inwendige geneeskunde verwisselde, werd Pekelharing aangewezen, den leerstoel in ziektekunde en ziektekundige ontleedkunde te bezetten. In die functie wordt hij enkele jaren later door de Regeering uitgenoodigd een onderzoek in te stellen naar de oorzaken en het wezen der beri-beri, welke uitnoodiging Pekelharing aannam, op voorwaarde dat C. Winkler,

stroom, roodheid en warmte waarnemen. Daarbij hebben de wanden der beschadigde bloedvaten een verandering ondergaan, zoodat zij gemakkelijker vocht doorlaten. Het weefsel wordt door een veel krachtiger vochtstroom gedrenkt dan te voren. Tengevolge van de verlangzaming van den bloedstroom, komen de kleurlooze bloedlichaampjes tegen de wanden der vaten aan te liggen. Wegens de groote doorgankelijkheid der wanden worden zij er doorheen geperst, en, krachtens hun eigen bewegelijkheid, verspreiden zij zich in grooten getale door het weefsel. De ophooping van vocht en cellen, van het exsudaat, in het beschadigde deel veroorzaakt de verschijnselen van zwelling en pijn. Bij alle gewervelde dieren ontmoeten wij deze reactie, overal waar een schadelijke invloed op de kleine bloedvaten heeft gewerkt, wanneer slechts de beschadiging niet zóó hevig was, dat de vaatwanden werden gedood. Hoe zou het met de tegenwoordige opvattingen te rijmen zijn als men moest aannemen, dat de eigenschap der bloedvaten om op deze wijze tegen beschadiging te reageeren, van individu tot individu en van soort tot soort was voortgeplant, zonder dat zij van nut was in den strijd tegen de buitenwereld? Inderdaad valt het niet moeilijk op de nuttige zijden van het ontstekingsproces te wijzen.

Waar weefsel vernield is, moet het defect door nieuwvorming uit de omgeving worden aangevuld. Daar, in de

omgeving, waar de cellen tot woekering komen, is behoefte aan ruimen toevoer van voedsel, en juist daar zijn de bloedvaten tengevolge van de oorzaak, die de vernieling heeft aangericht, niet gedood, maar slechts veranderd. De verwijding der bloedvaten verschaft aan de tot krachtig leven geprikkelde cellen een ruimen toevoer van zuurstof en, zoo het gekwetste deel aan afkoeling is blootgesteld, van warmte, en tevens de gelegenheid om de in groote hoeveelheid gevormde stofwisselingsproducten, in de eerste plaats koolzuur, te verwijderen. De vermeerderde doorgankelijkheid der vaatwanden voldoet evenzoo aan de behoefte van het weefsel aan meer voedsel. En niet alleen wordt veel meer voedingsvocht dan in normalen toestand aangevoerd, door den zeer belangrijk versterkten lymphstroom worden ook schadelijke stoffen, zowel van buiten af ingedrongene als omzettings-producten van het gedooide weefsel en stofwisselings-producten van het levende, zoo snel en volledig mogelijk uit het in gevaar gebrachte deel verwijderd. Ook de invasie der witte bloedlichaampjes heeft haar nut, en wel op meer dan ééne wijze. Een groot deel van deze cellen sterft, in het weefsel gekomen, spoedig af. De celkern verdeelt zich in kleine stukjes, en het protoplasma geraakt in ontarding en valt uiteen. Hierdoor wordt nu aan het woekerende weefsel voedsel geboden, als het ware in geconcentreerden vorm. De jonge, aan protoplasma rijke bind-

de tegenwoordige hoogleeraar in de neurologie en psychiatrie te Utrecht, hem daarbij ter zijde zou staan. Het verblijf dezer beide mannen in Indië is voor de ontwikkeling van het wetenschappelijk onderzoek op geneeskundig gebied aldaar van grondleggende beteekenis. Door hun toedoen komt het Laboratorium voor pathologisch onderzoek tot stand en dank zij hun arbeid, later voortgezet door anderen, in de eerste plaats door C. Eijkman, weten wij thans over het ontstaan en wezen der beri-beri zooveel meer dan destijds. Intusschen vervisselt Pekelharing spoedig nogmaals van leerstoel en wel bij het aftreden van Donders, toen hij het onderwijs in physiologische chemie en weefselleer op zich nam. Toen kon hij zich geheel aan de chemische physiologie wijden en van toen af bereikt dan ook zijn wetenschappelijk werk zijn hoogtepunt. Zooals gezegd is, had hij een voorliefde voor de studie der enzymwerkingen en Hammarsten's werk over de stolling van het bloed geeft Pekelharing aanleiding de werking van het fibrine-ferment nader te bestudeeren.

Door grooten en nauwgezetten arbeid komt hij tot de slotsom, dat dit ferment een samengestelde eiwitstof zou zijn, een nucleoproteïde, die evenwel, zal zij werkzaam zijn, met kalk in aanraking moet zijn geweest. Deze eiwitstof komt in het bloedplasma van het levende dier niet of nauwelijks voor, maar bij het uittreden van het bloed uit de vaten wordt zij gemakkelijk door bloedplaatjes en andere vormelementen en door weefselcellen afgestaan. Wanneer dan

kalkionen aanwezig zijn, treedt stolling in. Een eenvoudige heldere voorstelling dus van het proces der stolling, welke ook nu nog niet door een betere kan worden vervangen. Maar ook de studie der werking van maagsap wordt voortgezet. Het is trouwens een van Pekelharing's kenmerkende eigenschappen geweest, een eens begonnen onderzoek met groote volharding voort te zetten en het niet op te geven, voordat hij naar zijn meening het zooveel mogelijk voltooid had. Bekend is, hoe hij na ontzaglijken arbeid en moeite er in slaagde, uit slijmvlies van de maag van het varken, later toen Pawlow had geleerd van honden zuiver maagsap te verkrijgen, niet verontreinigend met voedselbestanddeelen, uit dit zuivere maagsap een uiterst werkzame stof af te scheiden, die naar zijn meening het enzym zelf zou zijn. In hoeverre deze meening juist is, laat zich ook thans nog niet uitmaken; zeker is de onjuistheid er van nog niet bewezen. Het onderzoek van Rosenheim over een co-enzym van de pancreaslipase geeft Pekelharing aanleiding dit co-enzym nader te onderzoeken. Het bleek hem weldra, dat dit co-enzym niets anders is dan een mengsel van anorganische zouten, die met vetzuren min of meer moeilijk oplosbare zeepen geven, waardoor dus vetzuren aan het mengsel worden onttrokken en de vetsplitsing weder verder kan gaan. Ook hier voert zijn onderzoek hem tot een vereenvoudiging van de opvattingen. Voor ruim een jaar verrichtte Pekelharing nog een aardig onderzoek met uiterst eenvoudige

ge hulpmiddelen, over de diffusie van pepsine in gels van agar-agar bij al of niet aanwezigheid van eiwit. Het bleek, dat door eiwit deze diffusie wordt verhoogd, wat dan met Pekelharing's opvattingen over het mechanisme der enzymwerkingen, waarover hij kort te voren een overzicht had gegeven, in overeenstemming is. Maar al had hij een voorliefde voor de studie der enzymwerkingen, er bleef nog tijd over voor zeer veel ander werk. Wetenschappelijk werk in de eerste plaats. Tal van onderzoekingen van beteekenis voor de praktische geneeskunde werden verricht; ik herinner slechts aan zijn methode ter bepaling van het gehalte van urine aan indican. Verder op het gebied der stofwisseling. Bekend zijn zijn onderzoekingen over den invloed van snelle en lang aanhoudende, tonische, samentrekkingen van spieren op de vorming van kreatine. Maar naast het wetenschappelijke werk in het laboratorium wist hij nog tijd te vinden om zich te begeven in allerlei zaken van wetenschappelijk belang. In tal van vereenigingen liet hij zijn stem hooren, tal van belangrijke degelijke rapporten, steeds, evenals al zijn verhandelingen, keurig gesteld, verscheenen van zijn hand. [...]

De herinnering aan zijn onkreukbare plichtsbetrachting, zijn grenzenloze arbeidzaamheid, zijn rustige kracht, blijft voor zijn leerlingen en vrienden een voorbeeld, en ongetwijfeld ook voortaan nog een steun in moeilijke oogenblikken; hij zal bij hen in het hoogste aanzien blijven. Hij ruste in vrede.

weefselcellen nemen den detritus der leucocyten in zich op en verteren dien. Ja zelfs kan men soms geheele, bijkans onveranderde, witte bloedlichaampjes in jonge bindweefselcellen besloten vinden.

Aan den anderen kant zijn de leucocyten zelven, zoolang zij nog leven, in staat, door hunne amoëboïde bewegingen, detritus op te nemen, die door de vernieling van weefsel is ontstaan. Men denke slechts aan de korrelcellen, die bij ontsteking in het algemeen, maar vooral bij ontsteking in het centrale zenuwstelsel, waarmede vernieling van merghoudende zenuwvezels gepaard gaat, gevonden worden. Zeer waarschijnlijk verrichten de witte bloedlichaampjes, juist hierom door Metchnikoff met den naam van phagocyten bestempeld, door hun vermogen om vreemde lichaampjes in zich op te nemen, nog een anderen dienst bij ontstekingsprocessen, die door levende organismen worden opgewekt of onderhouden. Bij een infectie-ziekte die bij daphnia-soorten wordt veroorzaakt door een spruitzwam, kon Metchnikoff, door onmiddellijke waarneming, aantoonen, dat de puntige sporen van de zwam den darm doorboorden, en dan, zoodra zij in de lichaamsholte aankwamen, werden aangevallen door witte bloedlichaampjes, en, als er ten minste nog geen ontkieming van de spoor had plaats gehad, werden vernield. Verder vond hij, dat miltvuur-bacillen, bij den kikvorsch onder de huid gebracht, werden opgenomen en gedood of althans van hun virulentie beroofd door de leucocyten, die zich als gevolg van het door het inbrengen der bacillen opgewekte ontstekingsproces ophoopten. Wel is waar is de positieve kennis omtrent dit punt zeer gering, maar er mag toch op gewezen worden, dat aan den eenen kant, pathogene schizomyceten in het organisme gedrongen, daar blijkbaar een strijd hebben te voeren, waarin zij, somtijds althans, het onderspit delven, en dat aan den anderen kant schizomyceten dikwijls in cellen ingesloten worden gevonden. Dit in verband gebracht met de enkele door Metchnikoff waargenomen feiten doet het vermoeden rijzen, dat de cel, en wel vooral de witte bloedcel, het terrein is waarop deze strijd wordt gevoerd.

Metchnikoff spreekt de mening uit [*Biologische Centralblatt*, 1908], dat deze opvatting moeilijk overeen te brengen is met Cohnheim's theorie over de ontsteking, waarbij een verandering van de vaatwanden als het primaire, en het naar buiten komen van de witte bloedlichaampjes als een secundair verschijnsel, dat niet afhankelijk is van de amoëboïde bewegingen dezer lichaampjes, beschouwd wordt. In dit opzicht is zijn betoog echter alles behalve klemmend en zijn voorstelling geenszins helder. Hij spreekt van een aantrekking van de witte bloedlichaampjes door de geprikkelde endotheliumcellen van den vaatwand. Vooreerst is er voor zulk een, moeilijk te begrijpen, aantrekking wel geen enkele grond aan te geven, en bovendien zouden daardoor de andere ontstekingsverschijnselen geheel onverklaard blijven; daargelaten nog, dat Metchnikoff toch evenzeer als Cohnheim een verandering van den vaatwand te hulp roept. Juist de theorie van Cohn-

heim daarentegen is geheel in overeenstemming met de door en onder den invloed van Darwin ontwikkelde denkbelden aangaande de middelen, waarover het levend organisme beschikt om zich staande te houden in den strijd tegen de omgeving. Die organismen hebben zich voortgeplant en ontwikkeld, wier kleine bloedvaten, zoodra zij beschadigd worden, reageeren door een verandering van de physische eigenschappen van den wand, tengevolge waarvan vermeerderde doorstrooming van bloed, versterking van den stroom van het voedingsvocht, en emigratie van witte bloedlichaampjes ontstaat.

Waar weefsel door de eene of andere oorzaak gedood is, daar is een zeer gunstig terrein gegeven voor slijtzwammen, die in de omgeving aanwezig zijn, om zich te nestelen, voort te woekeren, en voor het organisme schadelijke stoffen te produceeren. Nu leert de ervaring, dat onder den invloed van eenige der meest verspreide slijtzwammen het exsudaat een eigenaardige verandering ondergaat; het verliest het vermogen om te stollen, en het brengt zelfs het weefsel, waarmede het in aanraking is, tot versmelting. Met andere woorden, in de omgeving van een gangraeneus deel wordt de ontsteking purulent, en wordt, door den etter zelven, de gelegenheid gegeven om het doode, gevaar brengende deel af te stooten, en daarmede tevens de schizomyceten te verwijderen, die in de meeste gevallen in het krachtig levende en met leucocyten doorzaaide granulatieweefsel, bij een overigens gezond organisme althans, een onoverwinnelijken weerstand vinden.

Zoo is ook die wijziging van het ontstekingsproces, waarbij suppuratie voorkomt, als een voor het organisme nuttige reactie te beschouwen. Dat de reactie voor het individu hinderlijke verschijnselen, in de eerste plaats pijn, en storing in het gebruik van het ontstoken deel medebrengt, is evenmin een grond om aan haar nuttigheid te twifelen, als het nut van een door den chirurg ondernomen operatie kan worden ontkend om de daaraan verbonden bezwaren. Een werkelijk bezwaar echter ligt hierin, dat de bloedvaten in de meest verschillende organen allen naar denzelfden types zijn gebouwd, en tegen schadelijke invloeden op dezelfde wijze reageeren; dat dus de ontwikkeling, ook van het menschelijk organisme, niet ver genoeg gevorderd is om in sommige deelen de reactie te kunnen temperen of wijzigen, waar deze zelve gevaren brengt voor het orgaan. Terwijl een krachtige exsudatie uit de vaten van het neusslijmvlies een uitstekend middel moet worden geacht om mikro-organismen, of doode schadelijke stoffen te verwijderen, terwijl een sterke uitzweeting van vocht uit de vaten van het darmslijmvlies zonder twijfel uitnemende diensten kan bewijzen om de ziekte-oorzaak uit te drijven, en daardoor erger te voorkomen – men denke aan het algemeen erkende nut van een hevige diarrhee na het gebruik van trichinenhoudend vleesch – zou men wenschen, dat in andere organen, de longen, de hersenen, bijvoorbeeld, de bloedvaatwanden wat minder gemakkelijk toenamen

in doorgankelijkheid als daarop schadelijke invloeden werken. Want daar wordt het exsudaat, door de plaats die het inneemt, schadelijk, of zelfs de oorzaak van den dood.

In andere gevallen weer zijn het bijkomende omstandigheden, die de ontsteking tot eene gevreesde aandoening maken. Zoo bijvoorbeeld bij peritonitis. Dikwijls genoeg is ontsteking van het peritoneum van onberekenbaar nut. Wanneer een maag- of darmzweer dreigt door te breken, dan kan door een zoogenaamde adhaesieve ontsteking vergroeiing met omliggende organen worden ingeleid, en op deze wijze het gevaar worden afgewend. Bij eene invaginatie van den darm kan, juist door de ontsteking, het intussusceptum worden losgemaakt en verwijderd, zonder dat de continuïteit van den darm verbroken wordt. Ook is bij algemeene peritonitis het gevaar niet in de eerste plaats in de aanwezigheid van het exsudaat gelegen. De dagelijksche ervaring toch leert, dat bij ascites groote hoeveelheden vocht in de buikholte kunnen worden opgehoopt, zonder dat daardoor juist het leven ernstig bedreigd wordt. Maar een uitgebreide, acute ontsteking van het peritoneum is – afgezien nog van de storingen in het zenuwstelsel, die daardoor worden opgewekt – daarom zoo te duchten, omdat zij altijd op infectie berust, en niet alleen de infecteerende organismen zelve, maar ook de vergiftige stoffen, onder hun invloed gevormd, door het groote oppervlak van het tot resorptie zoo uitnemend geschikte peritoneum worden opgenomen, en in groote hoeveelheid binnen korten tijd door het geheele lichaam worden verspreid. Niet in de reactie, maar in de inrichting van het orgaan, dat door de ziekte-oorzaak getroffen wordt, ligt hier het gevaar.

Niet zelden wordt door het ontstekingsproces de genezing niet bereikt, omdat het nieuw gevormde weefsel in den strijd tegen de schadelijke invloeden, waaraan het blootstaat, niet krachtig genoeg is. Zoo bijvoorbeeld bij een chronische maagzweer, waar het jonge granulatie-weefsel telkens weer door het zure maagsap wordt gedood, of bij chronische huidzweren, waar het den woekerenden cellen niet gelukt de schizomyceten, waarmee zij in aanraking zijn, ten onder te brengen, maar waar de genezing kan worden ingeleid door cauterisatie, d.w.z. door het doden van de bacteriën met de weefsellaag, waarin zij zich bevinden. Dan kan de reactie ongehinderd voortgaan, en kan het granulatie-weefsel zich tot litteken-weefsel ontwikkelen. Een duidelijk voorbeeld van een ontstekingsproces, waarbij de reactie niet tegen de ziekte-oorzaak is opgewassen, levert de tuberculose. Het eerste effect van het indringen der tuberkelbacillen is woekering van de weefsel-elementen, en spoedig sluit zich emigratie van witte bloedlichaampjes daarbij aan. Ook hier nemen de jonge cellen bacillen in zich op, maar tot haar eigen schade. De schizomyceten behouden de overhand, de cellen worden gedood en dienen nu zelfs als voedsel voor de indringers, die zich weldra in den omtrek verspreiden, om nieuwe ontsteking en nieuw

verderf te veroorzaken. Zoo wordt niet door, maar ondanks de reactie het weefsel vernield, en ten slotte het individu te gronde gericht.

Moeielijker dan in nieuwvorming en ontsteking schijnt het in thrombose en embolie een nuttige reactie van het organisme te vinden tegen schadelijke invloeden. Allereerst dient hierbij echter te worden opgemerkt, dat thrombose en embolie, al worden zij bij de studie der pathologie wegens haar nauw onderling verband gewoonlijk samengevat, toch zeer verschillend zijn van aard. Een thrombus is het gevolg van reactie. Overal waar de wand van een bloedvat gedood is en de vormelementen van het bloed met den wand in aanraking kunnen komen, zet zich, onverschillig of het bloed stilstaat dan of het voortstroomt, een prop af, die aan den dooden wand vastkleeft. Een embolus daarentegen is een ziekte-oorzaak, die niet het noodzakelijk gevolg is van eenige andere afwijking in het lichaam. Het kan zijn, dat van een brokkelig geworden thrombus stukjes worden meegevoerd door den bloedstroom, om later in een kleiner vat te blijven steken, het kan zijn, dat na een beenbreuk vetdruppels in de bloedsbaan komen en tot embolie van longvaten leiden, maar zoo min op iedere thrombose als op iedere beenbreuk behoeft embolie te volgen. En in geen geval kan de embolie als reactie tegen een schadelijken invloed worden beschouwd. Hier, waar het om de verschijnselen van reactie te doen is, eischt dus enkel de thrombose bespreking.

Nu is het zeker in vele gevallen voor het individu te betreuren, dat die propvorming altijd, zonder oordeel des onderscheids, plaats vindt, wanneer in een beschadigde ader- of slagaderwand een groepje endotheliumcellen nekrotisch geworden is, maar niettemin is het toch duidelijk, dat het ontstaan der hoogere diersoorten nooit mogelijk zou zijn geweest, wanneer zich niet tevens de eigenschap van het bloed had ontwikkeld, die aan de vorming van den thrombus ten grondslag ligt. Het lichaam der hoogere dieren is zoodanig ingericht, dat alle deelen slechts dan behoorlijk kunnen worden gevoed, wanneer het bloed voortdurend wordt rondgevoerd door een stelsel van kanalen, met eene zijdelingsche drukking, die, althans in een groot deel van dat stelsel, grooter is dan de drukking van den dampkring. De kleinste verwonding, waarbij slechts een enkel capillair vat werd gedeerd, zou dus reeds door bloedverlies een eind aan het leven maken, wanneer de eigenschap, waarop thrombose berust, ontbrak. Bij eene teleologische beschouwing moge het onbegrijpelijk schijnen dat aan een endarteriitis nog de bezwaren van thrombose en de gevaren voor embolie verbonden zijn, van het standpunt der ontwikkelingsleer is het duidelijk, dat de eigenschap der bloedplaatjes om vast te kleven en met elkaar te versmelten, zoodra zij met gewonde endotheliumcellen in aanraking komen, van uitnemend nut is voor het organisme.

Wat eindelijk het vierde belangrijke ziekteverschijnsel, dat het karakter van reactie draagt, koorts, betreft,

daaraan vooral heeft men reeds in oude tijden het denkbeeld van strijd verbonden. En juist van koorts is ook in den nieuwsten tijd herhaaldelijk gesproken als van een middel tot bestrijding van de ziekte-oorzaak. Koorts berust op eene storing in de regeling van warmteontwikkeling en warmteverlies. De eerste is vergroot en de tweede niet evenredig daarmee toegenomen, of zelfs volstrekt verminderd. De storing wordt veroorzaakt door een abnormale samenstelling van het bloed. In vele gevallen wordt die abnormale samenstelling teweeg gebracht door de aanwezigheid van schizomyceten in het organisme, maar dat zij ook buiten allen invloed van lagere organismen tot stand kan komen, bewijst de zoogenaamde aseptische wondkoorts, en nog beter de ervaring omtrent het ontstaan van koorts ten gevolge van het inspuiten van vreemdsoortig bloed, van water, van fibrine-ferment, in de bloedsbaan, bij geheel voldoende antiseptische voorzorgsmaatregelen. In de natuur – wanneer het door den mensch genomen experiment buiten rekening blijft – wordt koorts in de overgrootste meerderheid der gevallen door schizomyceten veroorzaakt. Heeft men dus in koorts een nuttige reactie te zien tegen de ziekte-oorzaak, dan zou door de koorts óf op de schizomyceten zelfden, óf althans op de door den invloed van deze ontstane pyrogene stoffen eene schadelijke werking moeten worden uitgeoefend.

Inderdaad is hiervoor wel iets te zeggen. De oxydatie-processen in de weefsels zijn bij koorts verhoogd, en het is wel waarschijnlijk, dat daarbij ook de pyrogene stoffen sneller vernield zullen worden dan bij de normale stofwisseling van het lichaam het geval zou zijn. Ook is het van een aantal pathogene bacteriën bekend, dat zij juist bij eene temperatuur van 37° à 38° C. het weligst groeien, en dat zij door hogere temperaturen licht worden geschaad. Zoo heeft Pasteur in het kweeken van miltvuur-bacillen bij eene temperatuur van 42° à 43° C. een middel gevonden om deze organismen van hun virulentie te berooven. Verder is het opmerkelijk, dat bij febris recurrens de koorts zoolang duurt als er nog spirochaeten in het bloed zijn aan te toonen. Gedurende de intermissie is van mikro-organismen niets te vinden in het bloed, maar zodra de spirochaeten weer verschijnen, vertoont zich ook de nieuwe koortsaanval. Wellicht zal de studie van de malaria-koorts op dit gebied weldra belangrijke feiten aan het licht brengen, wanneer het blijken mocht, dat Marchiafava en Celli in het door hen ontdekte plasmodium werkelijk de oorzaak van de febris intermittens gevonden hebben. Nergens meer dan bij deze aandoening maakt de koorts den indruk van een verweermiddel te zijn tegen de ziekte-oorzaak. Terwijl in den normalen toestand warmteontwikkeling en warmteverlies, door middel van een uiterst nauwkeurig werkend mechanisme gelijken tred met elkaar houden, wordt bij een aanval van malaria-koorts plotseling de regel verbroken. Aan den eenen kant wordt de warmteproductie zoo sterk mogelijk aangezet. Middelen die anders slechts bij groot gevaar voor te sterke afkoeling

worden gebruikt, rillingen, klappertanden, worden in werking gebracht, en te gelijker tijd worden door de huid alle krachten ingespannen om de in overmaat geproduceerde warmte voor het lichaam te behouden. De temperatuur stijgt binnen korten tijd aanzienlijk. Na eenige uren schijnt, bij die hoge temperatuur, de ziekte-oorzaak overwonnen te zijn, en dan wordt, juist omgekeerd als bij het begin van den aanval, al het mogelijke gedaan om het lichaam van de overvloedige warmte te ontdoen. Onwillekeurig wordt alle spierbeweging vermeden, en daardoor de warmteontwikkeling beperkt, terwijl door een sterke verwijding van de huidvaten en ruime afscheiding van zweet de afkoeling zoodanig wordt bevorderd, dat de lichaamstemperatuur binnen korten tijd zelfs tot beneden de normale daalt. Mocht het ooit worden aangetoond, dat inderdaad de temperatuursverhooging een verweermiddel is tegen lagere organismen, die het lichaam bedreigen, dan vindt men in den aanval van malaria-koorts wel het fraaiste voorbeeld. Met kracht wordt het wapen opgevat en gehanteerd, maar, zodra de overwinning behaald is, weer neergelegd, om den overwinnaar de gelegenheid te geven van den strijd te bekomen. Evenwel, het gaat niet aan op dit gebied van meer dan vermoedens te spreken. Voor een juist oordeel is de tegenwoordige kennis geenszins toereikend.

Dat de verhooging der lichaamstemperatuur ook voor het organisme gevaar meebrengt, is echter nog geen grond om de nuttigheid van de reactie te ontkennen, wanneer dit gevaar slechts in het algemeen overtroffen wordt door het nadeel, dat de ziekte-oorzaak er onder te lijden heeft. Iedere strijd eischt ook offers van hem, die ten slotte overwinnaar blijft. Maar hierin ligt juist de moeilijkheid, dat de nadeelen van hoge temperaturen voor het organisme evenmin, bij het tegenwoordig standpunt der kennis, nauwkeurig te schatten zijn, als het nadeel waaraan de pathogene mikro-organismen of de daardoor in de circulatie gebrachte pyrogene stoffen door de koorts worden blootgesteld. Wel heeft de ervaring van de laatste jaren geleerd, dat de hoge temperatuur voor den koortslidder op verre na niet zoo gevaarlijk is als men wel gemeend heeft, en dat de bij infectie-ziekten voorkomende beschadiging van allerlei organen die men een tijd lang geleden geneigd was aan de werking der hoge temperatuur toe te schrijven, veeleer op rekening gesteld moet worden van de directe werking der ziekte-oorzaak zelve, maar van de beteekenis van de koorts tegenover den schadelijken invloed waarop zij de reactie is, valt er thans nog zoo weinig met zekerheid te zeggen, dat aan het opmaken van de daareven bedoelde balans voorloopig niet te denken is.

Geen enkel feit is er echter, naar ik meen, bekend, waardoor de hypothese, dat koorts een verweermiddel is voor het organisme tegen zekere aanvallen van buiten, weersproken wordt, en zoolang is het zonder twijfel geoorloofd aan te nemen, dat deze wijze van reactie zich niet ontwikkelt, en bij alle warmbloedige dieren gehandhaafd zou hebben, wanneer zij niet van

nut was in den strijd om het bestaan. De vraag naar het verband tusschen ziekte-oorzaken en ziekteverschijnselen kan derhalve in dezen zin beantwoord worden, dat door de ziekte-oorzaak het organisme aan den eenen kant beschadigd, aan den anderen kant tot verzet geprikkeld wordt. De ziekte is het resultaat van beide, wel uit elkander te houden werkingen. De beschadiging leidt tot het ophouden of tot het verminderen van sommige levensverschijnselen, waardoor functiën, die voor het individu van belang zijn, niet meer kunnen worden verricht, en andere, door gemis aan tegenwer-

king, een overmatigen invloed verkrijgen. De reactie doet functiën, die zich in den normalen toestand niet, of op andere wijze vertoonen, op den voorgrond komen. De veranderingen hierdoor veroorzaakt, kunnen door ongeschiktheid van tijd, plaats of mate waarin zij voorkomen, het organisme in gevaar brengen, maar uit haar aard moeten zij beschouwd worden als middelen tot genezing, die den medicus den weg kunnen wijzen bij zijn behandeling: 'Medicus minister naturae'.



[Afb. 49]. De Rotterdamse medicus Lambertus van 't Hoff presenteerde voor de plaatselijke afdeling van de NMG deze patiënte: 'een 34-jarige gehuwde vrouw, dochter van een potator strenuus [...]; twee gezonde kinderen; drie andere zijn jong gestorven' [Morbus Basedowii. Een pathologische schrikreactie, 39 (1895) I, 713-721]. De ziekte zou zijn ontstaan door schrik, toen haar vader 'op een avond dronken thuis kwam en, de deur gesloten vindende, deze laatste stuk trapte'. De auteur acht het aannemelijk dat de Morbus Basedowii 'vooral bij nerveus gepredisposeerden na een psychisch trauma optreedt'. Maar anders dan de Franse psychiater Jean-Martin Charcot had beweerd, vond Van 't Hoff bij deze vrouw géén verbetering van de ziekte na zwangerschap, integendeel. Op grond daarvan concludeerde Van 't Hoff: 'dat men te ver gaat, wanneer men dergelijke sporadische waarnemingen tot grondslag maakt voor een nieuwe behandelingswijze, waarvan het moet worden betwijfeld of zij met de drie eischen van het cito, tute et jacunde gelijkelijk rekening houdt'.



[Afb. 50]. In 1895 demonstreerde de Amsterdamse hoogleeraar Pieter K. Pel een wel heel uitzonderlijke casus van een aneurysma aortae [39 (1895) II, 1073-1076]. Het relaas betreft de 51-jarige klerk J.H.B., 'wandellende op een kouden februari-avond van het jaar 1892 op straat. De dooi was juist ingevallen en de straten waren dientengevolge glad. De wandelaar gleed uit en viel voorover met borst en aangezicht op den grond, want ongelukkigerwijze had hij wegens de heerschende koude de handen in de zakken van zijn overjas'. Een half jaar later kwam er op de borst een rood plekje, lijkend op een insectenbeet. Daarna begon het steeds meer uit te puilen. Het lichamelijk onderzoek door Pel leverde de volgende bevindingen op. 'Het sternum ter plaatse van het corpus en manubrium over een uitgestrektheid van bijna een handpalm doorborend, heeft het tevens de sternale einden van eenige ribben beiderzijds vernietigd. De feitelijke prominentie bedraagt ongeveer 10 cm, de middellijn aan de basis circa 5 cm, aan de punt 2-3 cm. De vorm van den uitpuilende, naar alle richtingen pulseerenden tumor herinnert aan een suikerbrood.' Pel wilde de aandoening behandelen met de galvanopunctuur volgens Ciniselli, maar de patiënt 'wees beslist elke operatieve hulp af en verliet ons in denzelfden staat, als waarin hij was gekomen'.

[A19] *P.K. Pel, Een kwart eeuw geneeskunde (1915)*

Dames en Heeren! Weest hartelijk welkom op deze plaats van vreedzamen arbeid! Het is mij een voorrecht U hier te mogen begroeten, een voorrecht te hooger geschat, omdat het reeds de tweede maal is, dat mij deze eer te beurt valt. Meer dan een kwart eeuw ligt tusschen beide; onder welke geheel andere omstandigheden daagt de huidige Algemeene Vergadering onzer Maatschappij! Het lust mij niet de ellende rondom ons met haar door geen sterveling te overziene gevolgen te schetsen. De oorlog, spottend met alle wetten van beschaving en menschenliefde, heeft reeds het oeconomische en sociale leven ontwricht en internationale betrekkingen op handels en wetenschappelijk gebied wreed verbroken. Is het niet natuurlijk dat ons gemoed onder den indruk van al dien jammer verkeert en er bij den ernst dezer tijden geen sprake kan zijn van een ongestoorde feestelijke stemming zooals die ons anders bezielt? Aan den anderen kant wil ik hier toch uiting geven aan mijn bewondering over de wijze, waarop ontberingen en opofferingen worden gedragen en leed wordt verzwegen en onderdrukt.

Wanneer ik uwe gelederen overzie en dan ontwaar, dat het bijna zonder uitzondering uw levenstaak en levensdoel en, naar ik vertrouw, een groote voldoening voor U is, den zieken mensch voor een ontijdigen dood te behoeden of, waar dat niet mogelijk is, zijn leed naar vermogen te verzachten en ik denk dan aan het vernietigen van kostbare menschenlevens op een schaal, zooals de wereld nog nimmer heeft aanschouwd, dan treft mij deze tegenstelling te sterk om haar op dit oogenblik en op deze plaats te kunnen verzwijgen. Inderdaad een zonderling, doch pijnlijk contrast! Door ons wordt alles in het werk gesteld om één, zegge één, menschenleven en niet zelden nog een zeer gebrekkelijk leven te behouden of te verlengen en ginds worden kerngezonde aan den oorlogsramp onschuldige mannen, in wier handen de toekomst van een volk is neergelegd, bij duizendtallen ter slachtbank gevoerd! Ik kan dan ook niet zeggen, dat het streven der geneeskundigen in waarde stijgt, wanneer men ziet, wat menschenlevens beteekenen in dagen van oorlog en strijd.

Doch laat deze teleurstellende overweging ons niet te zeer ontmoedigen en laten wij liever in stilte een eeresalut brengen aan die edele schare van ambtgenoten en vrouwen, die met algeheele terzijdestelling van eigen belangen naar het oorlogsveld zijn gesneld om te helpen en te lenigen, waar zulks slechts mogelijk is. Waar, zou ik willen vragen, treedt de edele, humane strekking der genees- en verplegingskunst helderder naar voren dan op het slagveld? Laten wij vooral met innige dankbaarheid bedenken, dat in ons dierbaar vaderland tot dusverre het zwaard in de scheede bleef.

Doch ook in den boezem onzer maatschappij is veel veranderd, sinds ik op den vijfden juli van het jaar 1886 in de vaderstad van den onverschrokken Jan

Pieterszoon Coen den voorzitterszetel mocht innemen. Nog zie ik in mijn geest de leden van het toenmalig hoofdbestuur om mij heen zitten. Wat zijn hun gelederen gedund! Guye, de klassieke en breed aangelegde hoofdbestuurder-secretaris; de scherpzinnige en altijd strijdvaardige Fokker; de opgewekte en spraakzame Kapteijn uit Abcoude; de waardige, bejaarde Snijders uit het Westland, en last not least onze schijnbaar zoo bedaarde Van Itersen, de onovertroffen leeraar in de heelkunde aan de Leidsche Hoogeschool, hebben allen, enkelen na een bitter lijden, reeds sinds lang de eeuwige rust gevonden. In de rij der destijds aanwezigen zie ik nog den schranderen Huet met zijn fijnbesneden gelaat en den jovialen Koos Baart de la Faille uit Groningen, de beide officieele sprekers in de wetenschappelijke vergadering naast onzen Barend Josephus Stokvis, wiens welsprekende taal toen nog zoo heerlijk heeft geklonken. Wat zou het ons een eer en vreugde geweest zijn, indien wij dezen gevierden oud-voorzitter en feestredenaar bij het gouden jubileum van onze Maatschappij, hier, in zijn geliefd Amsterdam, nog eens op 81-jarigen leeftijd een hartelijke ovatie hadden mogen brengen. En dan zwijg ik van de velen, nimmer op het appèl ontbrekende stamgasten der Algemeene Vergadering, die uit ons midden zijn heengegaan. Ik durf geen namen noemen, uit vrees onvolledig en daardoor onbillijk te worden.

Doch laat ik de klaagtoonen staken, waar slechts de onverbiddelijke natuurwet haar rechten heeft doen gelden, te meer, daar ook redenen tot een dankbare stemming rijkelijk voorhanden zijn. Onze twee nestoren, uit het Oosten en het Noorden van het vaderland, beide oud-leden van het hoofdbestuur, zij verwijlen nog in ons midden. De kranige Cartier van Dissel, die onlangs zijn 60-jarig doctoraat in alle bescheidenheid, doch onder groote sympathie mocht herdenken, en onze waardige Jacob Baart de la Faille, die reeds zijn met grooten luister gevierd gouden jubileum achter den rug heeft, zijn, voor zoover mij bekend, nog steeds in functie en in breedte van opvatting en in levenslust nog een voorbeeld voor vele jongere ambtsbroeders. De belangstelling van ons hooggewaardeerd eerlid Pekelharing in onze maatschappij is nog onverflauwd; Korteweg, de nauwgezette chirurg, nog steeds actief, al achtte hij ook de tijd gekomen om, nadat hij een lange reeks van jaren als hoogleeraar in de heelkunde tot heil van velen werkzaam was, zijn verantwoordelijk en veel-eischend ambt aan jeugdiger kracht toe te vertrouwen; Daniëls en Juda nog steeds op hun post, de laatste gaat ons helaas verlaten, na gedurende een tijdvak van 38 jaren met onovertroffen nauwgezetheid de geldmidde-len onzer Maatschappij te hebben beheerd. Niemand zal het mij ten kwade duiden, wanneer ik hier de aanwezige oud-leden uit het hoofdbestuur van het jaar 1886, uit vroegere relatie, een hartelijken heilgroet bied!

Ook uw tegenwoordige voorzitter heeft waarlijk

reden tot dankbaarheid, waar hij, ofschoon nu 29 jaren meer op zijn rug torsend, toch nog door zijn mede-hoofdbestuurders als het ware gedwongen werd opnieuw den voorzittersstoel in te nemen. Hem persoonlijk kwam anders deze vereerende aandrang, die aan een 'Spätrecidief' herinnert, niet bijster geïndiceerd voor. Het ambt van den voorzitter is immers zooveel zwaarder geworden in de latere jaren; in vergelijking met thans was het vroeger een sinecure. Het hoofdbestuur kwam tweemaal, hoogstens driemaal per jaar bijeen; gemoedelijkheid en gezelligheid vierden er hoogtij; gewichtige en ingrijpende problemen kwamen schaars aan de orde. Wenschen aan de hooge Regeering, meestal onvoldoende gemotiveerd en daarom geregeld ter zijde gelegd, vulden ten deele het werkprogramma en zoo bleef alleen de Algemeene Vergadering over, omtrent wier verloop te voren moeilijk iets kon worden voorspeld, wyl een onverwacht stormpje ook daar wel eens kon opsteken, waar te voren geen enkel wolkje aan het firmament was te bespeuren. En thans? De Algemeene Vergadering stelt aan het beleid van den voorzitter hooge eischen; zij kan somwijlen doen denken aan een Poolschen landdag en voor de hoofdbestuurvergaderingen, die in aantal zijn verviervoudigd, geldt het zelfde. De te behandelen sociale en andere problemen, slechts door ernstige en speciale studie te doorgronden, zijn vele en veel omvattend, ten deele diep ingrijpend in de oeconomie van staat en maatschappij; ontwerpcontracten met een reeks van artikelen en bindende besluiten, voor den niet contractueel aangelegden mensch om kippenvel te krijgen; vaste adviseerende commissiën zijn steeds ter vergadering vertegenwoordigd; een hoogleeraar in het burgerlijk recht staat der Maatschappij als juridisch raadsman ter zijde om haar voor misstappen te behoeden. De stenograaf zorgt er voor dat geen gesproken woord verloren gaat. De notulen zijn tot boekdeelen uitgedijd; de reeks in en uitgaande stukken neemt bedenkelijke afmetingen aan; rapporten en verslagen imponeeren door aantal en omvang. Ten bureele zit een schare jonge dames den geheelen dag als om strijd stukken te vermenigvuldigen – men pleegt dit thans 'stencilen' te noemen – en te midden van dat oorverdoovend lawaai zit onze volijverige en in Maatschappij-zaken doorkneede algemeene secretaris dag aan dag de belangen onzer Maatschappij te behartigen door te controleeren, te corrigeeren, te dicteeren en te administreeren. Hoe hij onder deze verzwarende omstandigheden zulk een reuzenarbeid kan volbrengen is mij een raadsel. Mijn voorganger heeft er in Leiden inderdaad niet te veel van gezegd. Onzen hoofdbestuurder-secretaris breng ik hier voor zijn onvermoeide zorgen ten bate van onze Maatschappij een woord van hartelijken dank naast een welgemeenden gelukwensch met zijn nieuwe werkplaats: 'bien mérite' zou de Franschman zeggen.

Ik wil de vraag, die dikwijls bij mij opkomt, niet onderdrukken: heerscht hier geen overdrijving? Is er inderdaad evenredigheid tusschen de steeds stijgende financieele offers, den steeds toenemender arbeid en

het nut, dat dit groote instituut afwerpt voor de leden van onze en van de groote maatschappij? Zullen wij op den duur voldoende keuze hebben tusschen leden, bekwaam en bereid om het weliswaar eervolle, doch ook zeer tijdroovende, verantwoordelijke en moeilijke ambt van hoofdbestuurder op zich te nemen? Is het inderdaad gewenscht, dat alles zoo breed wordt opgezet? Mij wil het toeschijnen, dat de tijd voor beperking en vereenvoudiging onzer werkwijze en organisatie reeds is gekomen en deze vraag dus ernstig onder de oogen dient te worden gezien. Wel overwogen en vaststaand is tevens mijn overtuiging, dat onze Maatschappij niet al te zeer in de richting eener loutere vakvereniging moet worden gestuurd, wil zij niet in aanzien dalen en aan sympathie verliezen. Nauwere aaneensluiting der leden onderling en betere behandeling hunner sociaal-oeconomische belangen was door den geest des tijds noodzakelijk gebleken, wilde de geneeskundige stand niet in het gedrang komen, ik erken het volmondig en breng onzen waarden ondervoorzitter, mijn vriend Sikkell, uit uw aller naam hulde voor den krachtigen impuls, die in dit opzicht van hem is uitgegaan, doch ik ben er ook zeker van in zijn geest te spreken, wanneer ik hier als mijn vaste overtuiging te kennen geef, dat een te eenzijdige materiele opvatting van het streven onzer Maatschappij hem, die ook nog een open oog heeft behouden voor problemen van hoogere orde, op den duur niet kan bevredigen. Laten wij niet vergeten, dat wij allen zonder onderscheid vertegenwoordigers zijn van een 'officium nobile', dat aan het 'noblesse oblige' herinnert, wanneer dit niet steeds levendig wordt gevoeld, en wat meer zegt, wanneer in dezen geest niet wordt gehandeld, dan zie ik de toekomst onzer Maatschappij, wier ideale beginselen reeds door haar wijzen stichter zijn beleden en door vroegere voorzitters steeds in hooge eere werden gehouden, niet rooskleurig in. Daarom, mijne Heeren, bid ik U, geen overdreven belangstelling in de materie en de beroepsbelangen in engeren zin, opdat meer tijd gewijd kan worden aan vraagstukken van hoogere orde, van wetenschap, van ethiek en van algemeen staatsbelang, anders vrees ik, dat de sympathie voor onze Maatschappij bij tal van leden, op wier moreelen steun zij ongetwijfeld den hoogsten prijs zal stellen en zal blijven stellen, op den duur verflauwt.

Doch ik begin te voelen, dat voor mij ook het oogenblik is gekomen een ietwat anderen koers te nemen. Laat ik daarom, den draad van 1886 weer opvattend, met u nog even een korten terugblik slaan op de vruchten, die in de laatste 25 jaar op het veld der wetenschappelijke geneeskunde zijn gerijpt en meer in het bijzonder der interne kliniek ten goede zijn gekomen. Dit overzicht kan hier slechts met een enkelen trek worden geteekend, want de oogst is rijk geweest. Op elk gebied der geneeskunde is ons kennen en kunnen uitgebreid. Op tal van gewichtige levensverschijnselen is een lichtstraal gevallen en zoo zijn wij ook tegenover inwendig lijden machtiger geworden. Wij constateeren dezen vooruitgang met groote voldoening. Op de interne

kliniek, in zekeren zin de Alma Mater en niet de Asschepoester der klinische wetenschappen, wordt nog wel eens min of meer uit de hoogte neergezien, omdat zij uit den aard der zaak niet op zulke in het oog vallende praktische lauweren kan wijzen als de chirurgie; als bron echter van nieuwe gedachten, als de plaats waar vragen worden gesteld en denkbeelden opgewekt, staat de interne kliniek nog steeds aan de spits. Zij huldigt bovendien het groote beginsel, dat het zieke organisme physisch en psychisch steeds *één organisch geheel* moet beschouwd worden, en reeds daarom kan door de speciale vakken het verband met de Alma Mater niet ongestraft worden verbroken.

In de eerste plaats zijn onze onderzoekingsmethoden opnieuw verfijnd en uitgebreid. Wij zijn daardoor in staat gesteld ziekelijke afwijkingen en stoornissen in de functie tijdiger en met meer zekerheid te herkennen en vooral nauwkeuriger te localiseeren, de eerste voorwaarden voor een rationeele behandeling. Ik wijs u voor alles op de groote beteekenis voor de kliniek van het moderne chemische, bacteriologische, morphologische en serologische onderzoek van het bloed en den liquor cerebro-spinalis. Kon ik voor 29 jaren den lof zingen van de proefpunctie als kostelijk hulpmiddel voor de diagnostiek der exsudaten, thans is het de punctie van de ader en het uitwendige ruggemerkkanaal, dat ons tot zooveel meer in staat stelt. De tijden dat de aderwand als een 'noli me tangere' werd beschouwd, zijn gelukkig voorbij; en thans behoort zoowel de vena- als de lumbaalpunctie tot de dagelijks voorkomende kleine operatieve ingrepen in de kliniek. Het is ongeloofelijk, welke omwenteling vooral de eenvoudige venaepunctie, die ons het bloedserum ter beschikking stelt, in het onderzoek van den zieken mensch ten gevolge heeft gehad.

Verplaatst u met mij slechts even aan het ziekbed van den typhuslijder. Uit zijn bloed kweeken wij in de eerste dagen der ziekte bijna zonder uitzondering met behulp van een galhoudenden voedingsbodem den specifiek typhusbacil. In de tweede week of later blijkt het bloedserum des lijders, zelfs bij zeer sterke verdunning, levende of doode typhusbacillen te agglutineeren, zooals Widal, steunende op de fundamenteele proef van [Von] Gruber, ons heeft geleerd. Tevens blijkt dan bij het tellen der witte bloedlichaampjes, dat het aantal belangrijk is gedaald, zoogenaamde leukopenie. Zie hier reeds drie gewichtige aanwijzingen voor de diagnose, die alle op zich zelf eventueelen twijfel bijna met zekerheid kunnen opheffen. Eveneens gelukt het niet zelden bij septische infecties de ziekmakende microben uit het bloed te kweeken en zoo den aard der ziekte nauwkeuriger vast te stellen. Dat onder bepaalde omstandigheden een hyperleukocytose van belang kan zijn voor de herkenning van een etteringsproces en een sterke eosinophilie onder meer een trichinose of het voorhanden zijn van darmparasieten kan verraden, zijn voorbeelden, die gemakkelijk zijn te vermeerderen, en het spreekt wel van zelf, dat zonder een nauwkeurig morphologisch bloedonderzoek de

diagnostiek der bloedziekten in ergeren zin ten eenenmale onmogelijk is.

Sinds Quincke in het jaar 1891, door middel der lumbaalpunctie de subarachnoïdale ruimte als het ware aan ons oog ontsloot en langs dezen weg den liquor cerebrospinalis, met het netvlies, in zekeren zin den spiegel van het centrale zenuwstelsel, ter onzer beschikking stelde, heeft een nauwgezet onderzoek van het verkregen vocht ons hoogst gewichtige, hier niet nader te noemen, aanwijzingen aan de hand gedaan ter herkenning der ziekte van hersenen, ruggemerg en omringende vliezen. Ook heeft deze kleine, delicate en niet altijd geheel onschadelijke kunstbewerking soms treffende, zij het ook meestal voorbijgaande, therapeutische effecten, die in de eerste plaats op vermindering van den verhoogden intraspinalen of intracerebralen druk berusten, ten gevolge. In den laatsten tijd worden zelfs met afwisselend succes langs dezen weg artsenijen aan het zieke organisme toegevoerd; of deze intralumbale therapie intusschen aan de verwachtingen zal beantwoorden, staat nog te bezien.

Dat ook de *experimenteele pathologie* opnieuw vruchtdragend is gebleken voor de interne kliniek, spreekt wel haast van zelf. De proefnemingen op het levend organisme, waarbij het individu niet of nauwelijks in aanmerking komt en waarbij de levensvoorwaarden naar willekeur zelf kunnen worden bepaald, zijn immers ten allen tijde een bron van wetenschappelijke leering en openbaring geweest, die rijkelijk heeft gevloeid. Ik noem het allereerst de *phagocytose*, de geniale ontdekking van Metchnikoff. De groote natuuronderzoeker bewees op experimenteele gronden de groote rol, die aan de multinucleaire leucocyten in den strijd tegen de bacteriën is toebedeeld, en ontwikkelde geheel nieuwe gezichtspunten over de wijze, waarop het genezingsproces zich in het geïnfecteerde organisme afspeelt; zijn onderzoekingen zijn voor de pathologie van fundamenteele beteekenis geweest.

Van groote waarde voor onze inzichten in het proces der spijsvertering zijn de klassieke onderzoekingen van Pawlow geweest. Deze vermaarde Russische patholoog, meester in de techniek van het aanleggen van fistels, heeft ons niet alleen de doelmatigheidssecretie zoo te zeggen 'ad oculos' gedemonstreerd, doch ons tevens den grooten invloed doen kennen van onze voorstellingen en onze gemoedsstemming op de afscheiding van sommige spijsverteringssappen en het beloop der digestie. De experimenteele arbeid van Pawlow en zijn leerlingen is niet alleen voor de leer der spijsvertering van buitengewone beteekenis geweest, doch heeft ons ook voor de regeling van het dieet gewichtige aanwijzingen verstrekt.

De reactie van Wassermann die berust op binding van het complement, waardoor haemolyse wordt voorkomen en wier principe door Bordet en Gengou is aangegeven, verheugt zich alvast in een hoogen graad van populariteit. Niettemin ben ik van oordeel dat wij van deze veel gebruikelijke en veel besproken reactie het fijne nog niet weten. Reeds het feit dat zij

voor haar totstandkomen geen specifiek antigeen behoeft, is raadselachtig; ook is zij minder specifiek, dan veelal wordt aangenomen: zij schijnt immers ook bij roodvonk, een enkele maal bij kwaadaardige nieuwvormingen en tuberculose en uit den aard der zaak bij verschillende spirillosen voor te komen. Het is eveneens opmerkelijk, dat hetzelfde bloedserum vandaag een negatieve reactie en eenige dagen later een sterke positieve reactie kan vertoonen, ook zonder dat tevoren een zoogenaamde provocatorische inspuiting is toegepast. Minder vreemd dunkt mij de ervaring, dat de reactie van hetzelfde bloedserum door den eenen seroloog negatief en door den anderen positief wordt gevonden. Zou dit niet bewijzen, dat deze reactie buitengewoon gevoelig is en niet aan iedereen kan worden toevertrouwd? De uiterst gewichtige vraag in hoeverre het resultaat der reactie van Wassermann als indicator kan gelden voor de behandeling, laat ik hier onbeslist. Wel is zeker, dat een negatieve reactie op zich zelve niet veel bewijst tegen nog bestaande of voorafgegane syphilis. De door ons medelid Sormani toegepaste zoogenaamde quantitative reactie schijnt mij inderdaad noemenswaardige voordeelen aan te bieden.

Nog moeilijker en delicateser in de techniek is de *dialyseer-methode* van Abderhalden, die steunt op het voorkomen van specifieke afweerfermenten in het bloedserum, wanneer een vreemde eitwitstof parenteraal aan het organisme is toegevoerd. Over de waarde dezer reactie voor de kliniek luiden de meeningen der vele onderzoekers zeer verschillend. Door den een als een ontdekking van groot belang beschouwd voor de diagnostiek, wordt haar waarde door den ander gering geschat, ja zelfs ontkend. Waar het nog niet voldoende zeker schijnt vastgesteld, dat de specifieke afweerstoffen inderdaad specifiek zijn, dunkt mij een voorzichtige beoordeeling in ieder geval raadzaam, al ontnemt dit niets aan de geniale gedachte van den beroemden fysioloog uit Halle, en het is voorzeker niet uitgesloten, dat zijn onderzoekingen eenmaal onze inzichten in tal van wetenschappelijke vraagstukken uit de biologie en pathologie zullen verhelderen. De *anaphylaxie* van Richet, de zoogenaamde overgevoeligheidsreactie, heeft ook reeds haar toepassing in de interne kliniek gevonden. Zij steunt op het experimenteel vastgestelde feit, dat een inspuiting van een minimale dosis van een plantaardig of dierlijk eiwit hetzelfde dier later ongevoelig kan maken voor een tweede inspuiting, zelfs van kleine hoeveelheden, waarop het dan reageert met ernstige, soms zelfs levensgevaarlijke stoornissen. De anaphylaxie heeft immers het ontstaan der serumziekte, der hooikoorts, der urticaria, der idiosyncrasieën en misschien der gewrichtszwellingen bij het acuut gewrichtsrheumatisme in hun wording en ontstaan toegelicht.

Het is alweer gelukkig, dat de mensch – de homo sapiens – veel minder gevoelig is voor de door de werking der antistoffen op het serum ontstane giftige producten dan het dier. Ik herinner voorts nog even terloops aan de *opsoninenleer* van Wright, die indertijd

veel heeft beloofd, doch ons ten slotte, althans wat de praktische resultaten betreft, weinig verder heeft gebracht, al was het grondbeginsel zijner leer zeer scherpzinnig gedacht. Van veel meer beteekenis is geweest de zg. *Seitenkettentheorie* van Paul Ehrlich, met haar receptoren, haar haptophore en toxophore groepen, waarmede deze geniale onderzoeker de leer der immuniteit en het groote probleem der toxinen en antitoxinen in hun ontstaan en wisselwerking heeft toegelicht. Al wordt deze op de structuurchemie berustende theorie van Ehrlich ook niet door iedereen geaccepteerd, als werkhypothese heeft zij in elk geval velen tot denken aangespoord. Zij heeft verder de wegen gebaad tot het streven naar de zoogenaamde *therapia sterilisans magna*, waarmede Ehrlich met één gift van een bepaald chemisch middel de binnengedrongen parasieten voor goed onschadelijk wilde maken. Het hoogst interessante feit, dat ook éencellige organismen voor onze geneesmiddelen zeer spoedig immuun kunnen worden, heeft Ehrlich tot deze methode gebracht, uitgaande van de juiste overweging, dat aan de parasieten geen tijd gelaten moet worden zich aan het geneesmiddel te gewennen. Het is mijn vaste overtuiging, dat in deze richting nog veel lauweren te behalen zullen zijn, want ik twijfel geen oogenblik of de behandeling onzer zieken komt hoe langer hoe meer te staan in het teken der chemotherapie. Waar onze wording, onze groei, onze gansche stofwisseling, onze dood, ja zelfs ons denken ten slotte aan chemische processen gebonden zijn, kan het immers niet anders als rationeel heeten bij de behandeling van ziekelijke afwijkingen van chemische middelen gebruik te maken. Tot op heden is het streven van Ehrlich reeds bij de framboesia tropica met succes bekroond. Reeds vroeger werd de slaapziekte met gunstig gevolg door atoxyl bestreden. Bij de behandeling der syphilis was het succes in dit opzicht teleurstellend.

Van geheel anderen aard was de ontdekking van den grooten natuurkundige Willem Conrad Röntgen uit Würzburg, toen hij ons in het jaar 1895 een nieuwe soort lichtstralen leerde kennen. Levendig herinner ik mij nog het enthousiasme, waarmede deze ontdekking allerwege werd begroet. Onze verwondering steeg ten top, toen wij zelf de eerste maal de schaduwen van het beenige skelet en van den ring aan den wijsvinger op de Röntgenplaat zagen afgebeeld. Thans zijn wij aan dit alles gewend geraakt. De mensch gewent in den tegenwoordigen tijd zoo snel aan alles en ons aanpassingsvermogen is steeds progressief en schijnt inderdaad onbegrensd. Scheen het aanvankelijk dat het onderzoek met Röntgenstralen voornamelijk voor den heilkunde van groot gewicht zou zijn, het is later gebleken, dat het ook voor de interne kliniek van onschatbare waarde is. Ik kan mij zelfs een kliniek zonder een behoorlijk Röntgenlaboratorium niet meer voorstellen. Voorbeelden zal ik niet noemen, niet wetende waar te beginnen en waar te eindigen.

De wonderdadige werking van het *radium*, dat in den aanvang de wetten der natuurkunde op hun grondves-

ten scheen te zullen doen wankelen, omdat men ondanks voortdurende uitstraling van energie geen gewichtsverlies kon constateeren, en de werking van het *mesothorium* vermeld ik slechts in het voorbijgaan. De strijd tusschen deze twee wondermiddelen en de Röntgenstralen in therapeutisch opzicht is nog onbeslist, doch indien het inderdaad waar is, dat ook de nieuwere techniek Röntgenapparaten heeft vervaardigd, die zoogenaamde 'Radiumähnliche' stralen kunnen uitzenden, dan is de strijd zeer zeker voor een goed deel beslist. De behandeling met het radium en met Röntgenstralen leidt nu eens tot schitterende uitkomsten, dan weer tot bittere teleurstelling, vooral indien de behandeling niet aan bij uitstek bevoegden wordt toevertrouwd. De kwestie der juiste doseering is nog steeds een uiterst moeilijke en schijnt voor een deel beslissend voor het positieve of negatieve succes.

Het zou een tekortkoming kunnen heeten, indien ik hier ook niet met dankbare waardeering getuigde van den vooruitgang op geneeskundig gebied, dien wij aan het zoogenaamde *specialisme* te danken hebben. Het veld der wetenschap is op schier elk gebied zóó omvangrijk geworden, dat de geest van den enkeling zijn gebied nauwelijks meer kan overzien, laat staan beheerschen. Zoo is ook in onze gelederen het beginsel der arbeidsverdeeling ontstaan. Zij heeft geleid tot een splitsing – tot een hogere differentiatie zou ik bijna gezegd hebben – in huisartsen, die 'in omni ambitu' de praktijk beoefenen, en in specialisten, die een enkel orgaan of stelsel tot hun arbeidsveld hebben gekozen. Voor 25 jaar waren er nog betrekkelijk weinig specialisten. Thans is hun aantal reeds belangrijk. Een door niemand voorziene arbeidsverdeeling is ook op geneeskundig gebied in die korte jaren tot stand gekomen.

Deze snelle ontwikkeling van het specialisme is inderdaad verrassend; één der redenen is voorzeker de drang van het groote publiek naar specialistische hulp. Het vraagstuk der specialisten is ook in den boezem van ons maatschappelijk leven één der meest gewichtige geworden, waarover de acten nog niet zijn gesloten. Het valt niet te ontkennen dat wij aan den arbeid der specialisten groote vorderingen te danken hebben, die zonder speciale detailstudie niet waren bereikt. Vooral op *praktisch-technisch* gebied zijn inderdaad de grootste lauweren geoogst. Denkt slechts aan het onderzoek en de behandeling der chirurgische ziekten van het systema uropoieticum. Doch van den anderen kant kleeft aan het zoogenaamde specialisme het niet te miskennen gevaar, dat het al te zeer geneigd is het zieke orgaan als den zieken mensch te beschouwen en zoo den mensch om het orgaan te vergeten. Zij komen dus gemakkelijker in conflict met het onaantastbaar beginsel der kliniek, dat ook het zieke organisme is één organisch geheel. Indien ik de wettelijke regeling van het specialisme moest bepalen, dan zou mijn eerste eisch zijn, dat alleen hij den titel van specialist zou mogen voeren, die gedurende minstens vijf jaar de gewone interne praktijk had beoefend of gedurende eenige jaren assistent aan een interne kliniek was geweest. Deze bepaling zou allicht

hem en zijn patiënten tot voordeel strekken.

Met leedwezen zie ik de rij der vertrouwde huisdokters slinken. Voor de individuele toepassing der prophylaxe, der hygiëne en der wetten van de eubiotiek is immers de vertrouwde huisdokter de aangewezen raadsman. Op hem rust de plicht en de veelal dankbare taak door doelmatige en tijdige voorzorgsmaatregelen de gezonde organen gezond te houden, de zwakke te versterken, erfelijken aanleg voor ziekten tijdig in het oog te houden en bij reeds bestaande ziekelijke afwijkingen de levenswijze zoodanig te regelen, dat het evenwicht trots anatomische veranderingen zoo lang mogelijk verzekerd blijve. In dit opzicht kan de huisarts nog steeds van onberekenbaar nut zijn voor gezin, staat en maatschappij. Doch dan zij ook de arts met een ruimen blik begaafd, neme als mensch een hoog standpunt in en wete het juiste oogeblik te kiezen, waarop hij speciale voorlichting behoeft.

Ook buiten het officieele laboratorium heeft het wetenschappelijk koren gebloeid. De voorbeelden liggen voor het grijpen. Luistert slechts. Ik begin al weer met de typhouse koorts en de kunstmatige antipyrese. Voor een dertigtal jaren ten hemel verheven, in latere jaren als ondoelmatig op zij gezet, wordt de aanwending van koortswerende middelen thans weer gaarne met mate toegepast en vooral om haar euphorische werking gewaardeerd. Met een strenge, te lang voortgezette, eenzijdige voeding hebben wij bij de typhouse koorts ook gebroken, de reconvalescentie wordt verkort, de weermiddelen van het zieke organisme worden niet zoo verzwakt en het is dan beter bestand tegen complicaties en naziekten. De galblaas is gebleken het receptaculum te zijn, waarin de typhusbacillen het liefst en het langst verwijlen. De prophylactische inenting met typhusbacillen luidt allerwege gunstig. De specifieke behandeling van reeds bestaanden typhus heeft echter nog tot weinig zekere resultaten geleid.

Dat de vlektyphus door de luis wordt overgebracht, de bewonderenswaardige ontdekking van Charles Nicolle, en de gele koorts door de *Stegomyia calopus*, waarvan, om natuurlijke redenen trouwens, de wijfjes alleen gevaarlijk zijn, evenals de malaria overbrengende anopheles, en dat bij de pest de vloer als transporteur van den specifieke pestbacil dient, zijn vruchten van een nauwgezet onderzoek, die ons met eerbied voor de ontdekkers moeten vervullen. Ook uit een praktisch oogpunt zijn zij van de grootste beteekenis, want het streven moet nu gericht zijn op het voorkomen of verbreken van het contact tusschen den mensch en de specifieke microben overbrengende parasieten. De hoogst belangrijke vondst der zelf gezonde *bacillendragers*, deze 'cruces' voor alle partijen, niet het minst voor de overheid, die heeft te waken voor de volksgezondheid als overdragers van infectieziekten, heeft veel bijgedragen tot vermeerdering van onze inzichten omtrent de verspreiding van sommige ziekten.

Onder de afwijkingen van het spijsverteringskanaal noem ik het *ulcus duodeni*, dat zoo in eens, bij wijze van een St.-Nicolaas-surprise, uit Edinburgh en uit de nieu-

we wereld tot ons is doorgedrongen, nadat het een lange reeks van jaren een latent leven heeft geleid. Dit veelvuldig voorkomende lijden is in korten tijd zóó populair geworden, dat de lijder ons reeds uit eigen beweging komt vragen, of hij soms ook aan een zweer in den twaalfvingerigen darm lijdt. Ik twijfel wel eens of de diagnose van het *ulcus duodeni* voor sommigen geen 'hobbi' dreigt te worden. Sinds mij een geval van nabij bekend is geworden, waar de operateur het *ulcus duodeni* in de geopende buikholte demonstreerde en eenige dagen later de patholoog-anatoom in het duodenum geen spoor van een zweer kon vinden, ben ik wel een weinig geschokt in de overtuiging, dat deze ziekte inderdaad zóó veelvuldig is als door enkelen wordt beweerd. De vraag of de interne dan wel de operatieve therapie de beste is, acht ik nog onbeslist: dit zal de tijd nog moeten leeren, doch in ieder geval zal men ook hier, zooals immer en altijd, moeten individualiseeren.

De studie der *hartziekten* is in de latere jaren in geheel andere banen geleid. Sinds Engelmann met al de macht zijner autoriteit als physioloog in de bres sprong voor de myogene genese der hartswerking; zijn leerling Wenckebach op geniale wijze den onregelmatigen pols analyseerde; Lewis en Mackenzie uit Londen het phlebogram nauwkeuriger bestudeerden, en onze landgenoot Einthoven ons verraste met de schitterende ontdekking van zijn snaargalvanometer die ons het electrocardiogram schonk, is het mogelijk geworden stoornissen in de hartswerking met meer nauwkeurigheid, met meer zekerheid en op bijna objectieve wijze te ontleden en te localiseeren. Wij mogen er trotsch op zijn, dat de impuls tot deze nieuwe methode van onderzoek in de eerste plaats van Nederlandsche geleerden is uitgegaan. Gelukkig hebben onze oude beproefde eenvoudiger methoden van hartonderzoek tot dusverre nog niets van hun waarde verloren. Ik zeg dit hier te liever, omdat de juiste interpretatie der verschillende graphische krommen nog niet in alle opzichten, vaststaat. Therapeutisch hebben wij geleerd minder bang te zijn voor het hoog gewaardeerde vingerhoedskruid. Zijn indicatie is uitgebreider geworden en wij geven deze kostelijke artseni ook daar, waar het vroeger ter zijde zou worden gesteld.

Van het hart naar de *nieren* is maar een korte weg, want beide organen lijden zoo menigvuldig te zamen, als behoorden zij tot een en dezelfde familie. Over onze gewijzigde inzichten in de nierziekten ware veel te zeggen. Voordat ik het voorrecht had student te zijn, werden twee hoofdvormen van chronische nephritis onderscheiden de parenchymateuse en de interstitieele vorm. Toen kwam mijn leermeester Rosenstein, die op grond van anatomisch onderzoek der zieke organen deze strenge scheiding bestreed en daarvoor in de eerste plaats het begrip der *diffuse* nephritis stelde. Thans is er een strooming om een vasculaire en een tubulaire nierontsteking te onderscheiden. Mijns inziens is de tijd nog niet gekomen om deze scheiding in de kliniek over te nemen. Laten wij toch bedenken, dat wij over het samengestelde proces der niersecretie in zijn

details nog onvoldoende onderricht zijn en dat wij, trots de bekende onderzoekingen van Heidenhain, nog steeds niet precies weten op welke plaats de verschillende stoffen in de nier worden uitgescheiden. Op dit punt heerscht tenminste nog allesbehalve overeenstemming. Zooveel is zeker, dat elke stof een bepaalde uitscheidingscoëfficiënt heeft. Eveneens is het niet aan twijfel onderhevig, dat vooral in den aanvang het ontstekingsproces in het weefsel zeer scherp begrensd kan zijn. Bovendien staat de uitscheiding van sommige stoffen, zooals het natrium bijvoorbeeld, zeer zeker onder den invloed van het zenuwstelsel. Waar wij hebben te maken met zulke samengestelde biologische problemen, wier physiologische voorwaarden nog onvoldoende kunnen worden doorgrond, dunkt het mij ongerechtvaardigd, de stoornissen in de uitscheiding van sommige stoffen bij de kunstmatig verwekte nephritis klakkeloos over te dragen op den zieken mensch.

Daarentegen schijnt de quantitative bepaling van het ureum of zoogenaamde reststikstof in het bloedserum, zooals de onderzoekingen van Widal, Chauffard en Strauss en anderen hebben geleerd, voor de prognose van het nierlijden niet zonder praktische beteekenis, indien men althans alleen aan groote verschillen waarde toekent. Het groote probleem der uraemie is overigens nog met een sluier bedekt; zelfs de pogingen om het klinisch beeld der uraemie nader te analyseeren, kan ik niet als gelukt beschouwen. De onderzoekingen van Widal en Strauss hebben verder aangetoond, dat in enkele gevallen een onvoldoende uitscheiding van het keukenzout aanleiding kan geven tot waterzucht, doch ongelukkigerwijze heeft men deze naar mijn onderzinking betrekkelijk zeldzame ervaringen gegeneraliseerd en thans wordt het door velen als een der eerste plichten beschouwd alle lijders aan nephritis, ja zelfs aan loutere albuminurie, een keukenzoutarm dieet voor te schrijven. Mijns bedunkens verraadt deze handelwijze een laakbaar gebrek aan kritiek en ik houd dit standpunt voor even onverdedigbaar als de groote hoeveelheden melk, waarmede de magen van chronische nierlijders dagelijks plegen te worden overladen. Indien ik nog eens gedwongen zou worden tot het houden van een wetenschappelijke voordracht, dan zou mij het onderwerp 'de misbruiken van het melk- en keukenzoutarm dieet' zeer toelachen. Enkele motieven voor mijn standpunt heb ik reeds elders neergelegd. Het komt mij niet aangewezen voor het probleem van de voeding onzer nierlijders hier nader uit te pluizen. Het vraagstuk der keukenzoutstofwisseling is daarbij veel gecompliceerder dan velen zich voorstellen. Vele geneeskunsttoefenaren zijn toch weinig genegen het dogma, waarin zij misschien zijn opgevoed en dat nog steeds in vele leerboeken wordt gehuldigd, te laten varen. Bovendien leven wij in een tijd, waarin vele doctoren gaarne 'massaregeln' en vele patiënten gaarne 'gemassaregelt' worden. Proficiunt!

Onder de stofwisselingsziekten noem ik even den *diabetes*. Het is in den laatsten tijd opnieuw gebleken, sinds wij op een eenvoudiger wijze het suikergehalte van

het bloedserum kunnen bepalen, dat discongruentie tusschen de glykaemie en de glycosurie herhaaldelijk voorkomt. De ervaring had trouwens reeds lang geleerd, dat het suikergehalte der urine volstrekt geen maatstaf is voor den ernst van den diabetes. Het lijkt niet onwaarschijnlijk, dat een hyperglykaemie langen tijd als praemonitoor verschijnsel aan den diabetes voorafgaat. Het is te hopen, dat de bepaling van het suikergehalte van het bloed voortaan niet het kompas worde, waarop de behandeling van den diabeticus zal steunen. In de eerste plaats is deze factor aan groote schommelingen onderhevig en in de tweede plaats is de glykaemie slechts één schakel in de ingewikkelde keten der gestoorde stofwisseling. Wat de behandeling betreft, hebben wij geleerd, dat beperking van het gebruik van dierlijk eiwit, met name van vleesch even noodzakelijk kan zijn als beperking in het gebruik van koolhydraten. De waarde der koolhydraatkuren en groentedagen voor sommige vormen van diabetes is door de ervaring voldoende gestaafd.

Het is ook een vrucht van den lateren tijd, dat wij den zoogenaamde *nierdiabetes* met zekerheid hebben leeren kennen. Zij moge ons aansporen bij het ontdekken van geringe hoeveelheden suiker in de urine niet onmiddellijk een bedenkelijk gezicht te zetten en met

strengere dieetvoorschriften tegen de glycosurie te veld te trekken. Nog steeds ben ik van meening, dat het niet altijd in het belang van den zieke is 'coute qui coute', door strenge dieetvoorschriften het symptoom der glycosurie te bestrijden. Men dient toch in de eerste plaats den zieke en niet de suiker in de urine te behandelen.

Van den diabetes naar de *tuberculose* is slechts een stap; immers de welbekende diabetische longtering verbindt beide. Als winst is het thans niet meer te loochenen feit te boeken, dat de besmetting met den tuberkelbacil bijna uitsluitend door den lijder aan open tuberculose wordt overgebracht. Eveneens staat thans vast, dat deze besmetting, en misschien is dit wel een voordeel, bijna zonder uitzondering reeds op kinderlijken leeftijd plaats vindt. Gelukkig kunnen eenvoudige voorzorgsmaatregelen de gevaren der besmetting tot een minimum reduceeren. Omtrent de behandeling zou ik willen opmerken, dat de therapeutische waarde van het tuberculine nog steeds op zeer losse schroeven staat en dat de salutare beteekenis van den zoogenaamde artificieelen pneumothorax bij eenzijdige caverneuse phthisis nog altijd verschillend wordt beoordeeld, ook wanneer deze operatieve behandeling slechts daar wordt toegepast, waar zij feitelijk is geïndiceerd. Ik voor mij ben in twijfel of deze behandelings-



[Afb. 51]. Portret van Pieter K. Pel.

**[C18] C.C. Delprat,
In memoriam P.K. Pel (1919)**

Zwaar is de slag, die ons vaderland, de geneeskunde in het algemeen en de faculteit der geneeskunde van de universiteit van Amsterdam in het bijzonder op den 15den februari 1919 heeft getroffen door het overlijden van prof. P.K. Pel. Schier onvervulbaar schijnt de plaats, die zijn heengaan in die faculteit heeft opengelaten; onvervangbaar is de docent, die gedurende meer dan 35 jaar met buitengewoon talent de klinische vorming leidde van hen, die zich in Amsterdam tot artsen wenschten te bekwamen; nauwelijks te herstellen is het verlies van den ongewoon begaafden geneesheer, den geleerden en humanen consulente, den hartelijken vriend voor zooveel, die hij met raad en daad

bijstond, ook al waren zijn kunde en zijn kunst soms buiten machte om afdoende hulp te verschaffen.

Pieter Klaases Pel, zoon van den bekenden geneesheer uit Drachten in Friesland, studeerde aan de Leidsche universiteit van 1869 tot 1873; na volbrachten studietijd bezocht hij de belangrijkste buitenlandsche klinieken in Berlijn, Parijs en Weenen, in welke laatste plaats hij zich vooral op de toen nog eerst in opkomst zijnde laryngologie toeleegde. Daar in Weenen leidde zijn kennismaking met dr. G.H. van der Mey jr., later hoogleeraar in de verloskunde en gynaecologie aan de universiteit van Amsterdam, in 1877 tot zijn assistentschap bij prof. B.J. Stokvis in Amsterdam. Stokvis met zijn breeden kijk op zaken en personen, had onmiddellijk begrepen van welk nut Pel voor zijn kliniek zijn kon en had hem de meest volledige vrijheid als 'chef de clinique' gegeven. Op welk een uitnemende wijze Pel de hem aldus geboden gelegenheid om zijn gaven te toonen, aanpakte, zullen zich de meeste kandidaten van dien tijd nog wel herinneren, die zijn, eerste cursussen in de physische diagnostiek bijwoonden. Onder de voortreffelijke leiding van Rosenstein in Leiden had hij zich, als diens assistent, een groote ervaring in de physische diagnostiek eigen gemaakt en de dagelijksche omgang in het Binnengasthuis te Amsterdam met mannen als Stokvis, Hertz, C.H. Kuhn heeft, zeker niet weinig er toe bijgedragen om zijn bijzonderen aanleg als klinikus tot volle ontwikkeling te brengen.

Al spoedig werd hem, in 1880, het onderwys in de besmettelijke ziekten opgedragen met den titel van lector. Toen Stokvis in 1883 als hoogleeraar in de pharmacodynamie optrad met slechts een zeer beperkt aantal patiënten, juist voldoende om hem in de gelegenheid te stellen zijn propaedeutische kliniek te blijven geven, volgde Pel hem als hoogleeraar in de geneeskunde op. Schrijver dezes had het voorrecht reeds dadelijk tot zijn assistent te worden benoemd en ontleent daaraan de vrijmoedigheid om het verzoek van den tweeden beheerenden redacteur van dit Tijdschrift aan te nemen, om eenige regels te wijden aan de nagedachtenis van dezen onvergetelijken chef, wiens dagelijkschen omgang in en buiten de ziekenzalen niet heeft nagelaten een indruk te maken, die hem gedurende zijn geheele loopbaan met dankbaarheid heeft doen terugdenken aan de drie jaren in zijn kliniek in het Binnengasthuis doorgebracht. Dagelijks bracht Pel in die jaren ochtend en middag op zijn ziekenzalen door, herhaaldelijk kwam hij des avonds terug om de ernstige zieken te bezoeken, of om, in den beginne te zamen met dr. Ter Maten sr., de polikliniek voor keelziekten te houden, in het bekende kleine lokaal buiten de poort'.

Toen kort na zijn optreden als hoogleeraar de reorganisatie der verpleging in de gasthuizen, waarnaar wij allen zoo hartelijk verlangden, door B. en W. op aandrang van den gemeenteraad was ter hand genomen, was het in de eerste plaats Pel, die daarbij een leidende positie

methode inderdaad een groote toekomst heeft. Als den grootsten vooruitgang in de diagnostiek der tuberculose zou ik de reactie van Pirquet willen beschouwen; zij is door iedere arts gemakkelijk toe te passen, volkomen onschadelijk, pijnloos en veroorlooft onder bepaalde omstandigheden verstrekkende gevolgtrekkingen. Dit geldt in het bijzonder voor den kinderlijken leeftijd, waarbij vooral het negatieve resultaat uit een diagnostisch oogpunt van de allerhoogste waarde kan zijn. Het is jammer, dat ons niet meer dergelijke zoo gemakkelijk toe te passen specifieke reacties ter beschikking staan. Zoo betreurt ik het levendig, dat de cutane luetinereactie de kostbare en omslachtige reactie van Wassermann niet kan vervangen, al zie ik niet in waarom dit op den duur niet mogelijk zou kunnen worden.

Op het gebied der *kinderziekten* zijn de zoogenaamde *diathesen* opnieuw ten tooneele verschenen. Zij doen levendig terugdenken aan de oude humoraalpathologie. De leer der spasmophile, exsudatieve en neuroarthritische diathesen heeft nieuwe inzichten omtrent het wezen en de behandeling dezer kinderziekten geopenbaard. Middelerwijl is de scrofulose zoowat zoek geraakt en zij deelt dit lot met de ouderwetsche pseudoleukaemie. Waar de laatste thans grootendeels onder het maligne granuloom wordt gerangschikt, is

de eerste ten deele in de tuberculose en ten deele in de exsudatieve diathese van Czerny opgelost. De eiwitmelk van Finkelstein en nieuwe inzichten over het wezen der voedingsstoornissen bij het kleine kind zijn als kostbare aanwinsten voor de paediatric te beschouwen, al wil het mij toeschijnen, dat een te gedetailleerde analyse der voedingsstoornissen ook haar schaduwzijde heeft, en hiermede in verband een eenvoudiger, minder gecompliceerde dieetetic wenschelijk ware. Sommige voorschriften en opvattingen rieken wel een weinig naar het laboratorium of reageerbuisje.

Over de stoornissen in de *interne secretie* zal ik kort zijn, omdat dit interessante gebied reeds zoo dikwijls elders werd besproken en al reeds tot een stokpaardje van vele sprekers in een wetenschappelijke vergadering is geworden. De leer der zoogenaamde hormonen van Bayliss en Starling heeft ook hier nieuwe denkbeelden doen rijpen omtrent den samenhang der verschijnselen. Voor mij staat het vast, dat de stoornissen van dit systeem, die der schildklier misschien uitgezonderd, ten slotte een min of meer polyglandulair karakter dragen, hetgeen ons bij de wonderdadige wisselwerking tusschen de verschillende klieren met inwendige secretie niet kan bevreemden. Wat de behandeling betreft bepaal ik mij tot de opmerking, dat de *organo-*

innam, omdat hij reeds lang had ingezien, van hoeveel belang een zorgvuldiger en meer betrouwbare verpleging voor het welzijn der patiënten zijn zou. In afwachting van de benoeming van den nieuwen directeur-geneeskundige werd hem zelfs tijdelijk het directeurschap van het Binnengasthuis opgedragen.

Uit den eersten tijd van Pel's werkzaamheid dateeren talrijke waarnemingen over de klepvliesgebreken van het hart, een onderwerp, dat tot het laatst van zijn leven zijn volle belangstelling is blijven behouden; zijn onderzoekingen over de verschijnselen van het leverabsces; zijn bijdragen tot de diagnostiek en de casuïstiek dier 'kryptogenetische pyaemie' enz.. Met bijzondere voorliefde werden ook de ziekten van het centrale zenuwstelsel door hem onderzocht en op zijn colleges uitvoerig besproken. Talrijke publicaties over deze en andere onderwerpen verschenen in den loop der jaren van zijn hand in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*.

De kliniek van Pel werd meer en meer de meest gezochte kliniek voor de assistentsplaatsten, en zeker mag men wel zeggen, dat allen, die het voorrecht hadden daar assistent geweest te zijn, zich in hun verder leven dien tijd zijn blijven herinneren, als den best besteedden tijd van hunne studie jaren. Alle nieuwe taken van onderzoek werden onmiddellijk door hem op hunne waarde getoetst: de eerste demonstraties van de volgens Koch's methode aan te toonen tuberkelbacillen en de eerste van de pneumoniecoccen, kort na hun ontdekking,

hadden op zijn colleges plaats; hoewel hij tegenover nieuwe geneesmiddelen een zeker scepticisme niet kon onderdrukken, was hij steeds een der eersten, om deze op hun werkzaamheid te onderzoeken; dat de convallaria majalis den roep, die van haar uitging als cardiotonicum, niet vermocht te handhaven, heeft zeker niet aan gebrek aan belangstelling in dit middel van de zijde van Pel gelegen. Aan zijn kliniek wist hij een assistent te verbinden, die zich speciaal met de ziekten der stofwisselingsorganen bezighield; betrekkelijk kort na de ontdekking der Röntgenstralen wist hij aan zijn kliniek een Röntgenafdeeling met een afzonderlijken assistent te verkrijgen en later daar ook aan een afzonderlijken assistent voor de electrocardiographische methode van Einthoven een plaats te geven.

Behalve voor zijn voortreffelijke klinieken, die des zaterdags ook door verschillende practiseerende Amsterdamsche geneesheeren werden bezocht; behalve voor de uitnemende cursussen in de physische diagnostiek, en behalve ook voor zijn lessen over infectieziekten, welke hij des Dinsdagsnamiddags in het Wilhelminagasthuis gaf, besteedde Pel een groot deel van zijn tijd aan wetenschappelijke vereenigingen op geneeskundig gebied in ons vaderland. [...]

Van zijn hand verschenen in den loop der jaren eenige leerboeken, welke tot de beste op dit gebied moeten gerekend worden. Zijn leerboek over de maagziekten, dat over de ziekten der lever en van het poortaderstelsel, dat over

nierziekten beleefden alle verscheidene drukken, enkele werden zelfs in het Duitsch vertaald. Nu onlangs werd door hem, te zamen met zijn assistenten Snapper en Einthoven, een leerboek over de ziekten van het hart en van het vaatstelsel ontworpen en nagenoeg voltooid. Wanneer men van de voorafgaande werken van Pel heeft kennis genomen en zijn oorspronkelijke opvatting van een leerboek, den helderen stijl en den pittigen, op eigen waarneming berustenden inhoud heeft leeren bewonderen, zal het zeker aan veler wenschen voldoen wanneer ook dit, zij het dan ook nog onvoltooid, werk in het licht zal worden gegeven.

Een rijk leven is met het zijne geëindigd. Een bijzondere figuur is met hem heengegaan, een figuur, zooals men die niet meer zal terugzien, al zal ook weder zijn plaats door anderen worden ingenomen. Dat de man, die zijn bekende rede over Eubiotiek hield, wiens leven een en al toepassing was van de door hem gestelde regels, die de sport van jacht en vischvangst op gezonde wijze beoefende, een open oog had voor het goede en schoone, dat de natuur opleverde, niettegenstaande dit alles lang vóór zijn tijd van ons is heengegaan, kan toch aan de waarde van zijn destijds uitgesproken stellingen geen afbreuk doen. Pel blijft in onze gedachten voortleven als de voortreffelijke leermeester, de uitnemende klinikus. De universiteit van Amsterdam herdenkt hem dankbaar maar met weemoed als een dier groote mannen, die in de laatste 30 jaren den roem hielpen vestigen van haar faculteit der geneeskunde.

therapie, als ik de behandeling der hypothyreoidie uitsluit, in het algemeen schromelijke teleurstelling heeft gebaard. De verklaring lijkt mij niet moeilijk, wanneer wij slechts bedenken, dat in het organisme de klierapparaten zoo te zeggen levend materiaal leveren, terwijl wij bij onze organotherapie met dood materiaal moeten werken, waarbij neurogene en vasomotorische invloeden, die op de functie der bloedklieren werken, natuurlijk geheel buiten spel staan.

De leer der *syphilis* is door de groote ontdekking van de spirochaeta pallida door Schaudin als verwekker der ziekte plotseling uit haar toestand van schijnbare lethargie gewekt. Zij heeft aan deze altijd nog even interessante ziekte als het ware nieuw leven ingeblazen; dat onze vlugge vierhandigen uit Indië, onze medeprimaten, ook materiaal hebben mogen leveren tot nadere bevestiging van deze ontdekking, kan intusschen voor ons slechts als een twijfelachtige eer worden beschouwd. Gelukkig schijnen de experimenten van Neisser op deze interessante bewoners der tropen voor hun collega's geen nadeelige gevolgen te hebben opgeleverd, een vrees die aanvankelijk niet ongegrond scheen. Op het gebied der therapie heeft de ontdekking van het salvarsaan door Paul Ehrlich en zijn leerlingen een geheele omwenteling teweeg gebracht, zonder dat daarom de oude beproefde middelen, het kwik en de joodzouten, van het therapeutische tooneel zijn verdreven.

Ook op *neurologisch gebied* valt veel vooruitgang te boekstaven. Ik herinnerde reeds aan de vruchten der lumbaalpunctie. Of die der meer en meer in zwang komende hersenpunctie hetzelfde resultaat zal opleveren, staat nog te bezien. In ieder geval is zij niet zoo onschuldig, als de op zich zelf ook niet geheel ongevaarlijke lumbaalpunctie. De zoogenaamde *verbruikshypothese* van Edinger heeft terecht groote bekoring gewekt; hetzelfde geldt voor de onderzoekingen van Sherrington en van onzen Bolk over de segmentaal-anatomie van het ruggemerg, die hebben geleid tot nauwkeuriger topische diagnostiek van sommige rugmergsaandoeningen. Alhoewel de leer der neuronen van Waldeyer van bevoegde zijde (Nissl, Bethe, Apáthi) ernstige bestrijding heeft gevonden, is zij in ieder geval als werkhypothese nuttig geweest en blijft als zoodanig ook thans nog onmisbaar.

De ontdekking van Noguchi en anderen, die de spirochaeta pallida in de hersenschors en het cerebrosпинаalvocht vonden, heeft de zoogenaamde parasymphilitische aandoeningen van hersenen en ruggemerg, de dementia paralytica en tabes dorsalis, oogenschoonlijk tot echte, specifiek luetische, veranderingen teruggebracht en ons nieuwe inzichten geopend over de pathogenese en de behandeling dier veelvuldig voorkomende ziekten. Intusschen vergete men niet, dat de hier gevonden parasieten toch andere eigenschappen schijnen te vertoonen dan die, welke in de luetische primair affecten en in het secundaire stadium der ziekte voorkomen; zij gedragen zich anders in de cultuur, anders tegenover kleurstoffen en schijnen veel minder virulent tegenover het proefdier. Niettemin is men vol goeden

moed opnieuw met onze anti-symphilitische middelen tegen deze twee ziekten te velde getrokken; het salvarsaan heeft men zelfs langs intra-lumbalen weg binnen het zieke organisme ingevoerd. De tot dusverre verkregen resultaten luiden echter in het algemeen zeer teleurstellend. Ook bij ons te lande heeft de salvarsaanbehandeling der tabes en dementia paralytica een overtuigden apostel gevonden. Wilt ik een mijns inziens niet voldoende gemotiveerde aanprijzing van een geenszins onschuldige behandelingsmethode niet zonder bedenking vind, gelet op den weinig kritischen zin die sommigen geneeskundigen eigen is, veroorloof ik mij hier het oordeel aan te halen van een der meest ervaren tabeskenners uit Duitschland, een klinicus van den eersten rang, wien een buitengewone rijke ervaring ten dienste staat. Hij schreef mij over de salvarsaantherapie onder ander: 'Die Methode gehört zu denjenigen, die den behandelenden Aerzten viel mehr nutzt, als den behandelten Kranken.' Sapienti sat!

De *sociale geneeskunde* is hier te lande vooral door de zoogenaamde *ongevallenwetgeving* tot een bijzondere tak van onze wetenschap verheven, die thans allerwege ijverig wordt bestudeerd. Jammer, dat deze wet, wier humaan beginsel door ieder weldenkende moet worden toegejuicht, op zich zelve in den vorm van zoogenaamde begeertevoorstellingen een bron van zeer te betreuren nerveuse stoornissen is geworden. Gelukkig heeft de studie der sociale geneeskunde vele interessante en nieuwe gezichtspunten aan het licht gebracht.

Het zoo belangrijke en in zijn details nog onvoldoend doorgronde hoofdstuk der *diaeto-therapie* kan ik hier niet geheel laten rusten, omdat ik zoo van ganscher harte den regel 'Qui bene nutrit, bene curat' huldig. Geheel in overeenstemming met een der cardinale beginselen uit de voedingsleer, wil het mij toeschijnen, dat steeds zooveel mogelijk naar een *gemengde voeding* moet worden gestreefd. Lang voortgezette eentonige voeding acht ik steeds uit den boeze. De proeven van Boldyreff hebben toch overtuigend aangetoond, dat bij eentonige voeding de maagsapsecretie daalt, om weer te stijgen bij een gemengd dieet. Pawlow en zijn leerlingen hebben eveneens duidelijk in het licht gesteld, dat de afscheiding van speeksel en maagsap zich richt naar den aard der toegediende spijsen; deze zoogenaamde doelmatigheidssecretie en niet minder de groote invloed der gemoedsstemming en van onze voorstellingen op de spijsvertering mogen ook door den arts niet worden voorbijgezien. Het is bovendien de vraag of het langdurig gebruik van een eenzijdig en min of meer steriel dieet – gekookte melk en gekookte meelspijsen en grutterwaren – op den duur geen stoornissen verwekken, die voor het organisme schadelijke gevolgen kunnen hebben. Immers door het koken worden onze melkspijzen zoo te zeggen doodgemaakt, omdat hierdoor de voor het gedijen van ons organisme naar het schijnt onmisbare enzymen en fermenten tevens vernietigt. Welke wonderdadige resultaten trouwens op zich zelf onbeteekenende wijzigingen in de voeding, met name van verse plantendeelen, ten

gevolge kunnen hebben, leert de ervaring met den morbus Barlowii op de meest overtuigende wijze.

Ik kan de opmerking te dezer plaatse dan ook niet weerhouden, dat in onzen tegenwoordigen tijd heel dikwijls een veel te strenge dieetbeperking aan de zieken wordt opgelegd. Ik meen nog steeds, dat het niet alleen de vraag is, wat men eet, doch ook hoe en onder welke omstandigheden men eet en op welke wijze de spijs wordt toe bereid en toegediend. Bovendien kent niemand tevoren de caprices der maag en deze storen zich niet altijd aan dogmatische voorschriften, ontleend aan laboratoriumproeven of theoretische overwegingen. Ook vergete men niet, dat de maagwerkdadigheid aan de allergrootste schommelingen onderhevig is; wat heden bezwaart, wordt immers morgen zonder stoornis verdragen en omgekeerd. Om bij nerveuse naturen suggestieve en fascinerende effecten op te wekken, daarvoor zijn strenge en zeer gedetailleerde dieetvoorschriften natuurlijk uitstekend. Trouwens, wat de gevolgen kunnen zijn van een langdurige, eenzijdige voeding, toont de nieuwe leer der *beri-beri* overtuigend aan. De schoone laboratoriumsonderzoekingen, aangevangen om de pathogenese dezer ziekte te ontsluiten, gaven resultaten van verre strekking voor de voedingsleer in het algemeen. Het is immers gebleken, dat in allerlei voedsel stoffen voorkomen voor de lichaamsfunctiën van zoodanig gewicht, dat men niet gearzeld heeft deze voorloepig nog geheimzinnige 'levensmiddelen', op het voorstel van Funk, *vitaminen* te doopen. Wij mogen er trotsch op zijn dat het in de eerste plaats onze landgenooten Eijkman, Vorderman en Grijns geweest zijn, die, door de beteekenis van het zilvervliesje in de rijst voor dier en mensch aan te toonen, dit nieuwe terrein der physiologie hebben ontgonnen. Ook aan de verdienste van Van Dieren, die op historisch-kritische gronden en in verband met zijn meelvergiftigingshypothese met zooveel vuur en volharding voor zorgvuldige behandeling van rijst heeft gestreden, mag hier worden herinnerd. Ware zijn telkens weer met aandrang herhaalde raad om toch vooral *deugdelijke* rijst te gebruiken eerder opgevolgd, dan had de *beri-beri* nooit het aantal slachtoffers gemaakt, dat in de laatste dertig jaren in Ned[erlandsch]-Indië is gevallen. Voorzeker zou ons medelid grooter voldoening van zijn ijverig en belangeloos streven hebben gesmaakt, indien hij minder heftig en aggressief ware geweest in de bestrijding van anderen en meer waardeering had getoond voor de zoo beteekenisvol gebleken wetenschappelijke onderzoekingen van zijn tegenstanders.

Ook op *therapeutisch gebied* zijn lauweren geoogst. Allereerst beschouw ik de serumtherapie der diphtherie, die schoone ontdekking van Von Behring, als een groote aanwinst voor de therapie. Ik zwijg hier van de vele synthetisch bereide geneesmiddelen, waarmede de therapeutische markt wordt overstroomd, al ontken ik niet, dat enkele onmisbaar zijn, zooals de nieuwere antiseptica voor de piswegen. Op de ontdekking van het *optochine* als specifiek middel tegen de croupeuse pneumonie, mits in de eerste dagen op systematische

wijze toegediend, vestig ik slechts even de aandacht. Morgenroth was zoo vriendelijk mij mede te deelen, dat aan het door mij op het congres te Wiesbaden in 1890 gewenschte ideaal, een onschadelijk middel te bezitten dat de pneumococci binnen het lichaam doodt, thans kon worden voldaan. Steunende op het experiment op het dier en op de resultaten der behandeling van het *ulcus serpens corneae*, dat eveneens door den pneumococcus wordt veroorzaakt, had hij in het optochine een middel gevonden, dat in staat was, mits tijdig aangewend, de pneumococci in de longen en in het bloed te doden. Hij stelde mij zijn geneesmiddel eerst in den vorm van het salicyl-ester-optochine en later in anderen vorm bereidwillig ter beschikking. De in mijn kliniek verkregen resultaten luiden inderdaad zeer bemoedigend. Treffend is de euphorische werking van het nieuwe geneesmiddel op den zieke en driemaal scheen de crisis te worden verhaast. Wordt onze gunstige indruk bevestigd, dan beschouw ik deze vrucht der experimenteele pathologie als een groote aanwinst voor de behandeling der longontsteking. Nadeelige bijwerking, die soms het gezichtsvermogen kan treffen, hebben wij niet waargenomen.

Dat tal van oude middelen opnieuw ten tooneele verschenen zijn, is meer voorgekomen. De kalkzouten zijn, na een langdurige periode van latentie, thans overal goed voor en dreigen 'das Mädchen für Alles' te worden. De dierlijke kool als gas- en giftbindend middel en de emetine bij de amoebendysenterie, reeds door onzen landgenoot Jan Willem Piso in den vorm van *ipacacuanha* geprezen, worden weer opnieuw gewaardeerd. Zoo blijft de oude spreuk 'multa renascentur, quae jam cecidere' in eere.

Ten slotte, maar hier geldt het 'last not least', noem ik de *ziekenverpleging*, dit onmisbare element in de verzorging onzer zieken. Wat is zij vooruitgegaan! Haar waarde kan nauwelijks hoog genoeg worden geschat. Een liefderijke en zaakkundige verpleging van den zieke is dikwijls meer waard, dan onze geheele artsenijschat, en meestal van hoogere beteekenis, dan alle uur stipt een lepel medicijn in te nemen. Een dankbaar eeresaluut aan die edele schaar van vrouwen, die, het heerlijke voorbeeld van de hoogbegaafde Florence Nightingale volgend, haar levenstaak, haar roeping, doch ook haar voldoening vinden in het verplegen van den zieken mensch; een kunst op zich zelf, die aan ziel en lichaam de hoogste eischen stelt, onder algeheele terzijdestelling van eigen belangen. Ik stel mij dikwijls de vraag of de beteekenis en de techniek der ziekenverpleging, thans *hypurgie* geheeten, in het academisch onderwijs wel voldoende tot haar recht komt.

Deze terugblik, hoe vluchtig ook, legt voldoende getuigenis af van den vooruitgang der geneeskunde in de laatste 25 jaren. Wie Uwer gevoelt niet met mij den diepsten eerbied voor al die store werkers, wier geestkracht en volharding ons een dieperen blik hebben doen slaan in vele samengestelde problemen van het leven onder abnormale voorwaarden, die ons hebben verrijkt met nieuwe methoden van onderzoek en daar-

door ons kennen en kunnen hebben vermeerderd en ons nieuwe impulsen tot onderzoek en nadenken hebben gegeven!

En toch zou het mij niet verwonderen, mijne Heeren, indien bij velen uwer een gevoel van ontmoediging is opgekomen. Immers de meeste der hier ter sprake gebrachte moderne onderzoekingsmethoden – het valt niet te ontkennen – zijn niet ter competentie van den praktizeerenden arts. Zij vereischen toch een laboratorium, althans een werkplaats, veelal kostbare hulpmiddelen naast speciale kennis en techniek. Is mijn veronderstelling gegrond, welnu laat dan een clinicus van de oude garde, wien het waarlijk niet aan levenservaring op dit gebied ontbreekt, een troostwoord tot U richten, ja wat meer zegt, U een hart onder den riem steken. Ten eerste gedijen de rozen in het laboratorium ook niet zonder doornen, want al de ter sprake gebrachte nieuwe methoden van onderzoek zijn delicaat en subtiel in de uitvoering, zoodat gemakkelijk fouten kunnen binnensluipen, die het resultaat waardeloos, of wat erger is, onbetrouwbaar maken. De gevallen, waarin men te veel op het laboratorium bleek vertrouwd te hebben met geringschatting der klinische gegevens, plegen niet ongestraft te blijven. Ik zou hiervan leerrijke voorbeelden uit eigen ervaring kunnen aanhalen; doch wat meer, ja, wat alles zegt, de betekenis der verkregen uitkomsten voor den zieke met zijn individuele reactie als mensch, kan alleen dan op haar juiste waarde worden geschat, wanneer zij in innig verband met alle *door U waar te nemen ziekteverschijnselen* worden beoordeeld en gewaardeerd; eerst daardoor worden de resultaten van het laboratorium-onderzoek als het ware geactiveerd en daarom heeft *uw* werk, dat is nauwgezette ondervraging en toepassing van de oude beproefde, eenvoudige methoden van onderzoek en waarneming van den zieke in alle richtingen, nog niets van zijn groote betekenis verloren. Zij blijven nog steeds het fundament der kliniek.

Het laboratoriumonderzoek in den ruimsten zin genomen, is hoe langer zoo meer onmisbaar gebleken als een noodzakelijk complement, doch het blijft altijd een aanvulling, geen vervanging van het gewone klinische onderzoek. Aan dit groote beginsel der klinische wetenschap, waarbij het zieke individu met zijn lichamelijk en psychisch lijden, met zijn persoonlijke reactie op prikkels, met zijn neiging, begeerten, kortom met zijn zieleleven in het centrum van onderzoek en waarneming wordt geplaatst, zal zelfs de tand des tijds niet kunnen knagen, al dreigt het in deze dagen wel eens uit het oog te worden verloren. In het laboratorium is de toegepaste schei- en natuurkunde en steeds *detailarbeid* aan het woord, in elk geval de loutere materie; in de kliniek, dus aan het ziekbed, vragen, naast de

lichamelijke stoornissen, ook de individueel zeer sterk schommelende, niet in maat of getal of kromme weer te geven uitingen van het gemoedsleven, dus *alle orgaanfuncties*, onze onverdeelde aandacht. Het individualiseeren aan het ziekbed, zoo onontbeerlijk, is in het laboratorium uit den aard der zaak ten eenenmale onmogelijk. Daarom, mijne Heeren, blijft uw levens-taak, uw werk, uw streven even noodzakelijk, even nuttig, even schoon als voorheen. Doch vergeet niet, dat een harmonische samenwerking met hen, die de meer speciale methoden van onderzoek beoefenen, uit den aard der zaak meer dan ooit onmisbaar is geworden.

Doch bij al onzen vooruitgang blijft er nog veel te doen over. Hoeveel belangrijke problemen wachten nog op oplossing! Het ontstaan van den kanker is trots veel onderzoek nog steeds in nevelen gehuld. De pathogenese der chlorose, der rachitis, der slepende nierziekten is nog onvoldoende doorgrond. Zoo zou ik kunnen doorgaan. Ik noem het gelukkig, dat er nog veel te vragen overblijft, want daarin ligt de grootste prikkel tot nieuw onderzoek en tot nadenken. Ik voor mij twijfel niet of het menschelijk vernuft zal ook eenmaal het licht over deze in hun genese nog duistere problemen laten schijnen. Wij hebben slechts te wachten op het genie, dat den bedekkenden sluier oplicht, al zal ik dien heerlijken tijd ook niet meer beleven.

Doch op één gebied ben ik in twijfel of het ooit door den menschelijken geest zal kunnen worden doorgrond. Dat is de menschelijke ziel, de psyche, waarmede wij, geneeskundigen, elken dag, ja elk uur, zoo ontzaglijk veel te maken hebben. Hij, die den mensch als één organisch geheel beschouwt, heeft immers ook aan de van het individu onafscheidbare psyche zijn volle aandacht te schenken. De ingewikkelde vraag naar den samenhang der psychische functies met de materie laat ik hier rusten; zij schijnt mij in de eerste plaats een filosofische en toch is ook dit donkere gebied in de latere jaren met ijver en niet zonder vrucht bestudeerd. De psychologie, die ook in ons land in Heijmans en zijn leerling Wiersma uitnemende beoefenaren heeft gevonden, is immers reeds een tak van wetenschap geworden. Toch vrees ik, al is het voorspellen in onze dagen ook bedenkelijk, dat hier bewaarheid zal worden het historische 'ignorabimus' van Dubois-Reymond, alsmede het woord van Duitschland's grootsten dichter: 'Und was sie deinem Geist nicht offenbaren mag, Das zwingst du Ihr nicht ab mit Hebeln und Schrauben'.

Met den wensch, dat onze Nederlandsche geneeskundigen aan de verdere ontwikkeling van onze wetenschap een werkzaam aandeel mogen nemen, verklaar ik de 66ste Algemeene Vergadering onzer Maatschappij geopend.

[A20] A. de Froe, *Over de constitutie* (1942)

(1) *De geschiedenis van het constitutiebegrip en de betekenis ervan voor de hedendaagsche geneeskunde.*

Het constitutiebegrip is reeds zeer oud. De Hippocratische school bracht het tot aanzien en tot ver in de 19de eeuw beheerschte het mede het geneeskundig denken. De belangrijke plaats, waarop het gedurende zooveel eeuwen bleef gehandhaafd, dankte het grotendeels aan gebrek aan kennis. De geneesheeren uit de school van Cos, waaronder in de eerste plaats Hippocrates zelf, zagen, anders dan de Cnidische artsen, zeer goed in, dat hun gebrekkige anatomische en physiologische kennis hen niet in staat kon stellen het ziekteproces te localiseeren en meestal ook niet toereikend was om de ziekteverschijnselen tot een entiteit samen te vatten. Zeer terecht beperkten zij zich tot hetgeen de ervaring hun had geleerd, namelijk het vormen van een oordeel over den algemeenen toestand en over het waarschijnlijke beloop, op grond van algemeene verschijnselen zooals voedingstoestand, lichaamstemperatuur, pols- en ademhalingsfrequentie, eetlust, stemming, en dergelijke. Ook bij hun therapie beperkten zij zich tot algemeene maatregelen zooals het voorschrijven van bedrust en het toedienen van versterkende, afleidende en soms symptomatische middelen. Hun methode van handelen was dus strikt natuurwetenschappelijk verantwoord en wat hun ontbrak was voornamelijk kennis van den bouw en de verrichtingen van het lichaam. Zij trachtten hieraan zoo goed mogelijk tegemoet te komen door nauwgezette waarneming aan het ziekbed.

De vrucht van deze wetenschappelijk volkomen verantwoorde werkwijze was de constitutiegedachte. Zij zagen het organisme in zijn worsteling met ziekmakende krachten, die zij wél onderscheidden van de afweerkrachten, waarover het organisme beschikt. En zij merkten op, dat deze weerstand individueel verschillend was en vatten hun waarnemingen daaromtrent samen in het constitutiebegrip, dat als zoodanig in het begrip 'gestel' bij de leken tot op heden in eere is gebleven. De constitutiegedachte werd in de 600-jarige periode van Hippocrates tot en met Galenus en vooral door dezen laatste zelf tot ontplooiing gebracht en, voorzover mogelijk, bruikbaar gemaakt voor de geneeskundige practijk. Reeds aanstonds zag men in, dat daarvoor het schematiseren van de individuele constituties tot zoo genaamde constitutietypes noodzakelijk was. Immers met een schier oneindige verscheidenheid van constituties kon de arts bij zijn handelen geen rekening houden. Zoo moest de temperamentenleer, die helaas grotendeels op metaphysische speculaties berustte, de vereischte vereenvoudiging aanbrengen.

Na Galenus werd de ervaring gedurende vele eeuwen achtergesteld bij het leveren van commentaren, explicaties en glossen van de geschriften der Ouden. Pas omstreeks de 16de en 17de eeuw werd door mannen als

Vesalius, Harvey, Leeuwenhoek en anderen de waarneming in de biologie in eere hersteld. Hun baanbrekend werk leidde in de 19de eeuw tot de ontdekkingen, die in de geneeskunde een ware omwenteling teweeg brachten. En vooral toen Pasteur's geniale ontdekkingen de bacteriologische aera inluiden, werd met alle gewaagde theorieën en systemen gebroken en mede ook de verworpen en verwrongen constitutiegedachte weggevaagd, om plaats te maken voor een scherp omschreven diagnose, waardoor de zetel der ziekte in een bepaald orgaan en de oorzaak der ziekte in een bepaalde bacteriesoort werden aangewezen. Het is te begrijpen, dat de zegetocht van de natuurwetenschappelijke werkwijze het bewustzijn van de onderzoekers tijdelijk vernauwde en de aandacht beperkte tot het zieke orgaan en de exogene oorzaak. Toch, geheel en al met rust gelaten werd de constitutiegedachte zelfs in dezen tijd niet en door mannen als Rokitsansky, Beneke, Stiller en anderen werd reeds voorbereidend werk verricht, maar veel aandacht werd aan hun werk zeker niet besteed. Men huiverde er terecht voor, de speculatie weer een kans te geven. Evenwel, reeds in het begin van onze eeuw werd de eenzijdigheid en beperktheid, waaraan men zich schuldig maakte, beseft en werd het goede recht van de constitutiegedachte ook door pathologen en klinici van naam erkend en verdedigd. Het is vooral Martius geweest, die onder andere door zijn werk [*Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie*] van 1914 af den stoot heeft gegeven aan een opleving van het constitutie-onderzoek dat, naast veel geschrijf en debat, ook vele en exacte gegevens opleverde, waarvan de resultaten langzamerhand zichtbaar worden. En daarmee is dan de constitutiegedachte weer actueel geworden.

Het is hoogst merkwaardig te beseffen hoe korten tijd slechts de geneeskundigen in hun denken bevangen zijn gebleven door de successen van het pathologisch-anatomische en het bacteriologische onderzoek en hoe spoedig een onbevooroordeelde wijze van denken, die rekening houdt met alle factoren, werd hervonden. Het is dan ook haast verbijsterend te ondervinden, hoe telkens weer sommige artsen en onderzoekers een felle aanklacht tegen de geneeskunde meenen te moeten indienen en in redevoeringen en pamfletten gewagen van 'de crisis der geneeskunde', 'de geneeskunde op den tweeprong', 'de geneeskunde op een doodlopend spoor' en dergelijke, bij nadenken volkomen inhoudloze termen. Voor de geneeskunde is dit niet zoo heel erg, want haar resultaten zijn wel sprekkender dan deze rederijkers. Maar voor een rustige ontwikkeling van het constitutie-onderzoek zijn deze profeten wel degelijk schadelijk. Immers zij verbinden aan hun vlammende protesten, onder de leuze 'terug naar Hippocrates' den eisch van wederinvoering van

het constitutiebegrip. En dat niet naar de moderne wetenschappelijke inzichten en in afwachting van hetgeen het onderzoek nog moet leeren, maar dadelijk en verbonden met al de hocus pocus, die de Ouden bij gebrek aan beter toepasten.

Martius heeft in zijn bovengenoemd boek reeds uitvoerig aangetoond hoe dwaas en armzalig de wensch is om terug te keeren tot Hippocrates. Bovendien zijn wij, voorzoover dat wenschelijk geacht kan worden, reeds lang tot Hippocrates teruggekeerd. Ons oordeel berust weer op ervaring, maar, anders dan Hippocrates, behoeven wij daarenboven, bij gebrek aan beter, geen mythische begrippen te aanvaarden, maar achten onszelf in staat ook het constitutiebegrip te bouwen op de hechte grondslagen der empirie. Wij wijzen dus onverbiddelijk alle voorbarige eischen en noodkreten af. De kunst is lang, maar zij behoort dit ook te zijn, want alleen geduld en volharding bij het verzamelen, groepeeren en verklaren van feiten brengen vooruitgang. En het leven is kort, maar dit is slechts ons noodlot en mag niet door voorbarigheid en overhaasting noodlottig voor het onderzoek worden. Het constitutiebegrip van de Ouden was een samenvatting van hun ervaringen omtrent algemeene verschijnselen aan het geheele organisme.

Geheel anders wordt het moderne begrip opgebouwd. Wij hebben vorm en verrichtingen van het organisme leeren analyseeren en zijn doorgedrongen tot in de fijnste details. Het constitutiebegrip wordt nu opgebouwd op de resultaten van dit analytische onderzoek. Het begrip is alzoo geen intuïtieve, maar een wetenschappelijke synthese van gegevens. En hieruit volgt ook de beteekenis, die het constitutie-onderzoek voor de hedendaagsche geneeskunde kan hebben. De gedachten-gang, die tot dezen opbouw van het constitutiebegrip leidt, is betrekkelijk eenvoudig. Wij beschrijven het organisme naar zijn eigenschappen. Deze eigenschappen zijn geen natuurlijke gegevens, maar worden door ons, altijd min of meer willekeurig, onderscheiden aan het ingewikkelde en als zoodanig onvatbare complex, dat het geheele organisme voor ons is. Eigenschappen zijn dus voorloopig niet anders dan 'vaststelbaarheden', 'zegbaarheden', met andere woorden beschrijvingselementen. Het zal later blijken, hoe belangrijk het is dit goed in het oog te houden. Het is nu gebleken, dat de eigenschappen, voorzoover zij niet tot de soortkenmerken behoren, van individu tot individu gradueel verschillend zijn (varieeren), zoo zelfs, dat een geschikte combinatie van slechts elf eigenschappen voldoende werd geacht voor de identificatie (Alphonse Bertillon).

Voor de geneeskundige diagnostiek en therapie kan deze variabiliteit met onverschillig zijn. De arts zal bij zijn oordeelen en handelwijzen rekening moeten houden met de individualiteit van zijn patiënten. Hij mag niet generaliseeren, want dan doet hij een groot deel van zijn patiënten onrecht. Maar individualiseeren in den volstrekten zin van het woord is, gelet op de welhaast onbeperkte verscheidenheid, onmogelijk.

De eigenschappen varieeren evenwel niet onafhan-

kelijk van elkaar, zij co-varieeren of correleeren in meerdere of mindere mate. Het statistische begrip 'correlatie', waarvan hier sprake is, dient wel onderscheiden te worden van het gelijknamige physiologische begrip. Het physiologische begrip geldt voor eigenschappen van het individu en kan beter co-ordinatie worden genoemd. Het statistische begrip geldt voor bepaalde, zoogenaamde homogene, groepen en heeft voor het individu slechts beteekenis, voor zoover het oordeel op kansrekening berust. Door het correleeren van de eigenschappen ontstaan groepen van individuen met onderling een hooger graad van gelijkenis. Het correlatie-onderzoek is nog lang niet voldoende gevorderd om op grond daarvan de verschillende groepeeringswijzen en groepen vast te stellen. Langs min of meer voor-wetenschappelijken en intuïtieven weg heeft men echter zeer aannemelijke resultaten kunnen bereiken. Naar sociologisch-biologische criteria kunnen wij groepeeren naar beroep, rang, stand, leefwijze, en dergelijke. Naar zuiver biologische criteria groepeeren wij naar leeftijd, geslacht, ras en type. De gezamenlijke, correleerende, eigenschappen, op grond waarvan wij een bepaalden persoon in een bepaalde groep plaatsen, noemen wij het kenmerkencomplex van die groep. Het schematisch vaststellen van de individueele constitutie wordt aldus beperkt tot een onderzoek naar het kenmerkencomplex volgens de in aanmerking komende biologische en eventueel socio-biologische criteria.

(2) De inhoud van het constitutiebegrip en van daarmede verband houdende termen.

Tot de moeilijkheden, die zich bij het constitutievraagstuk voordoen, behoort wel in de eerste plaats het constitutiebegrip zelf. Om bij onderzoek en discussie misverstand te vermijden, is een zoogenaamde gebruiksdefinitie het aangewezen middel. Het groote aantal gebruiksdefinities, die voorgesteld zijn, doet blijken, dat de opvattingen zeer uiteenloopen. Zeer beeldend spreekt H.W. Siemens van een begripssalade. Er zijn dan ook onderzoekers, die meenen, dat een strenge definitie niet te geven is, of dat het constitutiebegrip niet meer kan zijn dan een hulpconstructie voor het medisch denken. Nu is elk begrip een hulpmiddel van het verstand om de haast oneindige verscheidenheid van verschijnselen te vereenvoudigen en zoo de natuur te beheerschen. En een volledige definitie van dergelijke veelomvattende begrippen kan men niet anders dan in boekvorm verwachten. De gebruiksdefinitie is de toereikende definitie en geeft niet meer dan voor het oogenblik voor een bepaalden hoorder of lezer noodzakelijk geacht kan worden, dat is dus het belangrijke én het problematische van den inhoud van het begrip. In dezen zin willen wij het begrip ontvouwen.

De eerste vraag, die daarbij aan de orde komt, is deze: 'Is de constitutie alleen erfelijk of ook verkregen?' De minderheid der onderzoekers acht de constitutie uitsluitend bepaald door erfelijke factoren. Tot zelfs in zeer recente publicaties wordt de constitutie gelijk gesteld

met den zoogeheten genotypus. W. Johannsen zelf wil een onderscheid maken tusschen de fundamenteele genotypische constitutie en de uiterlijk waarneembare phaenotypische constitutie. Na hem zijn het vooral J. Tandler en J. Bauer geweest, die constitutie en genotypus identificeerden en door hun grooten invloed deze gedachte ingang hebben doen vinden. J. Tandler noemde het geheel van de verworven eigenschappen de conditie en op zijn voetspoor onderscheidde J. Bauer aan de Körperverfassung of genotypus: (1) de constitutie of genotypus en (2) de conditie of het verworvene.

Zeer verwarrend is daarbij het ongelijke gebruik van woorden van gelijke beteekenis als constitutie en Körperverfassung. Deze onderzoekers veronachtzamen onzes inziens te zeer het aanzienlijke verschil tusschen het erfelijkheidsmechanisme bij ongeslachtelijke en dat bij geslachtelijke voortplanting. Bij ongeslachtelijke voortplanting hebben de begrippen 'zuivere lijn', 'genotypus', en dergelijke een welomschreven praktische beteekenis. Bij geslachtelijke voortplanting is het begrip 'zuivere lijn' niet toe te passen en heeft het begrip 'genotypus' elke praktische beteekenis verloren. Zelfs is het zeer onduidelijk, wat men er zuiver theoretisch onder zou moeten verstaan. L. Krehl wijst er zeer terecht op, dat door de samenwerking van erfelijkheidsfactoren en omgevingsinvloeden een geheel ontstaat, dat in zijn bijzonderen vorm niet tot de afzonderlijke aetiologische factoren herleidbaar is. In den regel zijn er ook geen afzonderlijke geërfde en verkregen eigenschappen, maar worden vrijwel alle eigenschappen zoowel door erfelijke als omgevingsfactoren bepaald. De meeste onderzoekers achten de constitutie dan ook zoowel erfelijk als verworven. Sommigen onder hen leggen wel steeds den nadruk op de erfelijkheid. E. Hanhart wil alleen de vroeg verkregen eigenschappen tot de constitutie rekenen. Dit opent de deur voor persoonlijke willekeur en maakt het onmogelijk tot overeenstemming te komen. Wij achten dan ook de constitutie de resultante van erfelijkheidsfactoren en omgevingsinvloeden, zonder restrictie.

In de tweede plaats kan men zich afvragen: Is de constitutie veranderlijk of onveranderlijk? Stelt men de constitutie gelijk aan den genotypus, dan is de constitutie uit den aard der zaak onveranderlijk. Het schijnt echter ook voor de onderzoekers, die den invloed der omgevingsfactoren erkennen, zeer moeilijk de veranderlijkheid van de constitutie, die uit hun standpunt volgt, zoo maar te aanvaarden. Zij spreken dan van een constitutie, die binnen bepaalde grenzen vaststaat, die niet ieder oogenblik zich wijzigt, die van een relatieve onveranderlijkheid is (E. Fischer). Ook wanneer de constitutie uitsluitend erfelijk bepaald werd, zou zij gedurende den levensloop aan verandering onderhevig zijn. De genen toch bepalen slechts de richting, waarin de structuurontwikkeling en de daarvan afhankelijke wijzen van reageeren zich voltrekken. Het gaat dan ook alleen om de mogelijkheid van willekeurig invloed uitoefenen. En deze is, mét den invloed der omgeving, aanvaard. Wel weten wij, dat de organis-

mes hun structuur tegenover inwerking van buiten in hooge mate kunnen handhaven, zoodat de willekeurige invloed zijn grenzen heeft. Het is voor de therapie uiteraard van groot belang te onderzoeken, in hoeverre en hoe zulk een willekeurige invloed op de constitutie mogelijk is. Wat zich veelal als constitutie-therapie aandient, verdient dezen titel maar zelden.

Ten derde heeft men de vraag gesteld of de constitutie beperkt moet blijven tot de regionen van het abnormale, of ook voor het normale gebied geldigheid heeft. Martius rekent het constitutiebegrip uitsluitend tot de algemeene pathologie. Het is dan ongeveer de samenvatting van alle inwendige factoren, die aan de vorming van het ziektebeeld aandeel hebben. Ook Hart ziet in de constitutie niet méér dan de basis van de weerstandskracht van het organisme tegen beschadiging van buiten. Langzamerhand is het constitutiebegrip meer een algemeen biologisch begrip geworden. De constitutie blijkt dus niet alleen uit de reacties op pathogene prikkels, maar uit die op alle inwerkingen uit de omgeving. De onderscheiding, die H.W. Siemens maakt in ziekte-constitutie en praestatie-constitutie kan methodologisch nuttig zijn, van principieele beteekenis is zij niet.

In de vierde plaats kan men zich afvragen, of de constitutie een morphologisch, een physiologisch of ook een psychologisch begrip is. Voor Brugsch is de constitutie van functioneelen aard, hoezeer hij ook de verrichting aan den vorm gebonden acht. Ook Fr. Kraus vatte de constitutie geheel physiologisch op. Beneke daarentegen zag in de constitutie een uitsluitend anatomisch begrip. De constitutie is uit den aard der zaak in eersten aanleg een morphologisch begrip, dat de individueele structuur van het organisme in quantitatief, en qualitatief opzicht betreft. Maar, behalve uit deze structuur, kan de constitutie blijken uit de verrichtingen en reacties van het organisme in zijn geheel (gedragingen: psychologie) zoowel als van zijn deelen (physiologie). Het constitutiebegrip omvat dus alle aspecten van den biologischen verschijningsvorm van den mensch.

Ten vijfde is de vraag geopperd, of de constitutie het geheel of de deelen daarvan betreft. Martius en in navolging van hem ook Julius Bauer zien de constitutie in de eerste plaats als een eigenschap van de deelen, waaruit door synthese de constitutie van het geheel zou zijn af te leiden. Het is juist de constitutie als een eigenschap van het geheel te beschouwen, die in meerdere of mindere mate ook aan de deelen te herkennen valt. Ten slotte is de vraag gerezen, of de constitutie kenbaar is of verborgen. Hippocrates achtte de constitutie op methodologische gronden verborgen. Zoo verborgen bleek zij toch evenwel niet, of hij kon ervan spreken en er bij de behandeling rekening mee houden. In onzen tijd is de vraag opnieuw aan de orde gesteld door Rich[ard] Koch. Deze bracht naar voren, dat de individualiteit onkenbaar is, daar deze herhaling en vergelijking uitsluit, waardoor het wetenschappelijke onderzoek onmogelijk wordt. Wij moeten toestemmen,

dat de individualiteit van den mensch slechts ten deele voor een onderzoek toegankelijk is en dus niet geheel te doorgronden. Constitutie-onderzoek in den volstrekten zin van het woord is dan ook onbegonnen werk. Maar wel is de individueele constitutie in zoverre te onderzoeken, dat wij de belangrijkste aspecten ervan kunnen beschrijven en aan een inter-individuele vergelijking kunnen onderwerpen. En op deze wijze zouden wij groepen kunnen vormen van individuen met overeenstemmende constituties. Constitutie is het tegendeel van eenvormigheid. Maar in de beperkte veelvormigheid van de typologie kan de constitutie tot op zekere hoogte met zijn tegendeel worden verzoend. De eischen van de praktijk dwingen dus in de richting van een typologisch onderzoek.

Vatten wij samen, dan kunnen wij dus de volgende gebruiksdefinitie opstellen: De constitutie is de individueele, erfelijke en verworvene, in zekere mate voor wijziging vatbare, lichamelijke eigen aard van een persoon, die tot op zekere hoogte kenbaar is door voor dezen persoon kenmerkende morphologische, physiologische, psychologische en eventueel ook pathologische bijzonderheden, zooals bijvoorbeeld bouw, ontwikkeling, groei, veroudering, praestatievermogen, weerstandskracht, en reactievermogen op al of niet pathogene prikkels.

Met het constitutiebegrip hangen een aantal begrippen samen, waarvan wij in het kort den inhoud willen weergeven. Meer omvattend dan het constitutiebegrip is het begrip constellatie, dat door Tendeloo is ingevoerd en dat behalve de constitutie ook het geheel van alle omgevingsfactoren bevat. Onder expositie verstaat men alle omgevingsfactoren met ziekteverwekkende werking. De constellatie is dus ook meer dan de constitutie en de expositie tezamen. De constellatie kan ook gunstig zijn. De expositie is steeds min of meer ongunstig voor de gezondheid of het voortbestaan van het individu.

De volgende begrippen vallen alle onder het constitutiebegrip. Gegeven de individualiteit van de constitutie, zal de eene mensch op eenzelfde pathogenen prikkel anders reageeren dan de andere mensch. De een zal van een hooge weerstandskracht blijk geven, doordat de ziekte latent of met geringe verschijnselen verloopt en eventueel snel en zonder stoornis geneest. De ander blijkt een geringen weerstand te hebben,

zoodat de ziekte bij voorbeeld hevige sterk verloopt, complicaties veroorzaakt, of eventueel neiging tot chroniciteit toont. Bij een anderen pathogenen prikkel kunnen de factoren weer geheel anders zijn. Hoogen en lagen weerstand kunnen wij beschouwen als varianten van de constitutie. Extreme varianten noemen wij *deviaties*. Het geheel van alle desbetreffende varianten van de constitutie naar den pathologischen kant noemen wij *dispositie*. De dispositie is dus het pathologisch aspect van de constitutie. De dispositie is het geheel van constitutioneele factoren, die voor het ontstaan, het beloop en den afloop van een ziekte van belang zijn. In het dagelijksch leven gebruiken wij het woord dispositie meestal in den gunstigen zin van vermeerderde weerstandskracht of vergroot vermogen. In de geneeskunde wordt het woord in den regel in ongunstigen zin toegepast bij verminderde weerstandskracht. Synoniem met dispositie is het woord *praedispositie*. Het woord *diathese* beteekent letterlijk eveneens hetzelfde als dispositie, maar wordt vooral gebruikt in gevallen, waarin de dispositie minder latent is of tot functioneele afwijkingen aanleiding geeft. Zoo spreekt men bijvoorbeeld van exsudatieve, allergische en arhritische diatheses. Stheeman heeft erop gewezen, dat het begrip haemorrhagische diathese een verzamelbegrip is geworden van allerlei der ziekten, waarbij van een dispositie veelal geen sprake is. Onder constitutie-anomalieën verstaat men blijvende constitutioneele afwijkingen. Komen deze in meervoud bij eenzelfde individu voor, dan spreekt men van een *status degenerativus*, waarvan men de enkele kenmerken *stigmata degenerationis* noemt. Wil men op het tijdelijke van bepaalde constitutioneele factoren den nadruk leggen, dan vat men deze samen onder het begrip *conditie*. Ook dit begrip kan men weer in gunstigen of ongunstigen zin opvatten. Ongunstige conditioneele factoren zijn bijvoorbeeld vermoeidheid, uitputting, honger, verhit zijn, plotselinge afkoeling, angst en dergelijke. Gaat een bepaalde dispositie samen met een afwijkenden lichaamsbouw in het algemeen, dan spreken wij van *habitus*. Het kenteeken van een habitus heet weer stigma. Habitus phthisicus, apoplecticus, enz. Ook wordt het woord habitus wel gebruikt voor den lichaamsbouw van de constitutietypes. Zoo spreekt men wel van een leptosomen habitus. Al deze begrippen vallen dus onder het begrip constitutie.

[A21] P.K. Pel, *De klinische diagnostiek voor vijftig jaar en thans* (1907)

De geschiedschrijver, wien de veel omvattende taak werd toevertrouwd de ontwikkeling en den vooruitgang der diagnostiek in de laatste halve eeuw tot in de fijnste bijzonderheden te schetsen, zou daarvoor de pagina's bij honderdtallen kunnen gebruiken. Daar mij echter in dit feestnummer om gemakkelijk te bevroeden redenen slechts enkele bladzijden druks ter beschikking konden worden gesteld, zal ik mij hier dienen te bepalen tot een vluchtigen blik op de interne diagnostiek van voor vijftig jaar en van thans.

Omstreeks het midden der vorige eeuw bepaalde zich het objectieve onderzoek der zieken in hoofdzaak tot waarneming der ziekteverschijnselen met ongewapende zintuigen. De algemeene toestand der lijders, de zoogenaamde status generalis werd behoorlijk vastgesteld en geanalyseerd; de pols op frequentie, vulling, spanning en rhythmus nauwkeurig betast en de ademhaling behoorlijk gecontroleerd; met de warmte en droogte der huid en vooral met de zweetafscheiding werd terdege rekening gehouden. De tong werd op swelling, beslag, kleur en vochtigheid goed bekeken en uit de zoogenaamde separatie – het verdwijnen van het beslag in het midden der tong – zelfs aanwijzing voor de prognose afgeleid. De urine werd op kleur, hoeveelheid en vooral sediment, zoo noodig ook op eiwit en suiker onderzocht; ook de thermometer werd reeds gebruikt, doch niet zoo geregeld en systematisch als in latere jaren. Hetzelfde geldt voor de percussie en auscultatie. Ook deze onderzoekingsmethoden werden reeds toegepast om afwijkingen in thorace en abdomine vast te stellen; doch van een regelde, nauwgezette en systematische toepassing was nauwelijks sprake. Zelfs werden de sputa af en toe op elastische vezelen onderzocht. De oogspiegel, pas door Helmholtz in het jaar 1851 ontdekt, werd in de interne klinieken nog schaars toegepast. Dank zij vooral de nauwgezette waarneming van den status-generalis, den pols, de tong, de ademhaling enz. gelukte het toch dikwijls aard en zetel van het ziekteproces met juistheid te herkennen en zelfs den vermoedelijken loop der ziekte te voorspellen. Alleen de localisatie van het ziekteproces liet uit den aard der zaak dikwijls te wenschen over, de diagnose werd veelal eerst in een vergevorderd stadium der ziekte gesteld, terwijl de zoogenaamde atypische ziektegevallen slechts zelden werden herkend.

Ben ik wel ingelicht, dan werd het klinisch onderzoek omstreeks het midden der vorige eeuw in de hoofdstad des Rijks, te Amsterdam, het nauwkeurigst verricht. Van bevoegde zijde werd mij althans het volgende gemeld: 'Beter dan in Leiden, Utrecht en Groningen was het in Amsterdam bij Van Geuns en Schneevoogt gesteld. Hier werd geregeld en goed geausculteerd en gepercuteerd, het sputum onderzocht (hoofdzakelijk op elastische

vezelen bij vermoeden op tuberculose), de uitbreiding van hart, longen, lever en milt met een blauw potlood op de huid genoteerd (wat mij geheel nieuw was); bij zenuw- en hersenlijden werd het oog met den oogspiegel onderzocht, bij de autopsieën werden de microscopisch en macroscopisch gevonden afwijkingen nauwkeurig geprotocolleerd. Kortom ik heb er den indruk van overgehouden, dat het klinisch onderzoek te Amsterdam destijds *up to date* was.'

Prof. Jan van Geuns, de veelzijdige, breed ontwikkelde geleerde, de leerling van Louis, Andral, Bouillaud, Piorry, Schönlein en zoovele andere mannen van groote vermaardheid, de groote vriend van Gerrit Jan Mulder, was trouwens de eerste aan een inrichting voor hooger onderwijs in Nederland verbonden klinische leeraar, die met al den ijver en de nauwgezetheid, die hem kenmerkten, zijn leerlingen met de physische methoden van onderzoek als percussie, auscultatie enz. trachtte vertrouwd te maken. Onvermoeid was ook zijn streven om zijn discipelen van de groote waarde van het chemisch en microscopisch onderzoek aan het ziekbed en van de hooge beteekenis van exacte waarneming en proefneming voor de beoefening der geneeskunde te doordringen. Niemand minder dan Stokvis noemde Jan van Geuns dan ook den banierdrager der nieuwere wetenschappelijke geneeskunde (*Levensschets van Jan van Geuns*, 1882). Ook de hoogleeraar Gozewijn Jan Loncq te Utrecht stond destijds én als klassiek geleerde én als bekwaam diagnosticus in hoog aanzien. Scherpzinnig waarnemer als hij was, genoot Loncq vooral als ervaren onderzoeker der borstorganen een groote reputatie. Zijn naam blijft nog steeds in dankbare herinnering bij zijn leerlingen voortleven. Onder de niet aan een inrichting voor hooger onderwijs verbonden geneeskundigen mogen hier de namen van Jan Bastiaan Molewater, lector in de pathologie en interne kliniek aan de klinische school en geneesheer-directeur van het stedelijk ziekenhuis te Rotterdam (1851-1864) en dr. F. Rienderhoff, destijds eerst leeraar aan de militair geneeskundige school en later (1865-1879) de opvolger van Molewater als geneesheer-directeur van het ziekenhuis te Rotterdam niet geheel verzwegen worden. Als nauwgezette onderzoekers, uitnemende diagnostici en zeer ervaren geneeskunstoefenaren genoten beiden in alle kringen der samenleving groot vertrouwen. Aan de nagedachtenis van deze en zoo veel andere mannen, die indertijd in de voorste gelederen stonden onder de beoefenaren der geneeskunde, brengen wij hier een eere-salut!

En hoe is het thans gesteld met de interne diagnostiek in den aanvang der twintigste eeuw? Welk een nauwgezetter, consequenter en regelmatigere toepassing van reeds bekende onderzoekingsmethoden, welk een ver-

meerdering en verbetering van onze diagnostische hulpmiddelen! Welk een nieuwe methoden van onderzoek! Dank zij verfijnde techniek, kunstig bewerkte instrumenten en toepassing van nieuwe uitvindingen op het gebied der natuurwetenschap in de kliniek, heeft de interne diagnostiek in de laatste decennien een ongeëvenaarde vlucht genomen. Vooral onze kennis van de *localisatie van het ziekteproces* is verscherpt. De diagnose der ziekten wordt thans in het algemeen *vroegtijdiger* en *met meer zekerheid* gesteld.

Door systematische en betere toepassing van reeds bekende onderzoekingsmethoden en door gebruik te maken van enkele eenvoudige mechanische hulpmiddelen is de kunst om ziekten te herkennen niet weinig vooruitgegaan. De *thermometer* behoort thans tot de meest onmisbare hulpmiddelen der diagnostiek; zonder nauwgezette en geregelde temperatuursbepaling kunnen wij ons thans zelfs geen klinische observatie van acute en vele chronische ziekten meer voorstellen, wijl immers, zooals Wunderlich en anderen ons hebben geleerd, uit den loop der temperatuur belangrijke gegevens voor de diagnose kunnen worden verkregen.

De *pols* en de *hartbewegingen* worden althans in de klinieken, nauwkeurig met behulp van min of meer samengestelde en delicate apparaten graphisch opgeteekend. De op deze wijze verkregen krommen der *pols*-, *hart*- en *aderbeweging* brengen somtijds afwijkingen aan het licht, van wier bestaan de tastende vinger ons ten eenenmale onkundig had gelaten. Toch geloof ik, dat de geneeskunstoefenaren uit het midden der vorige eeuw het zoogenaamde *voelen van den pols* nauwkeuriger en met meer waardeering verrichtten en bekwaamere *polsvoelers* waren dan vele geneesheeren uit den lateren tijd. Het lijdt mijns bedunkens dan ook geen twijfel, dat een deel der jongere generatie van geneesheeren in het algemeen goed deed, wat meer aandacht te schenken aan die ziekteverschijnselen, welke door hun voorvaders terecht met zooveel zorg werden nagegaan. Of bedrieg ik mij, indien ik meen te hebben opgemerkt, dat er wel eens een zekere neiging kan worden bespeurd om wat te veel aandacht aan het *zieke orgaan* en wat te weinig opmerkzaamheid aan den *zieken mensch* te schenken, alsof wij geen zieke menschen, doch zieke organen hadden te beoordeelen en te behandelen? Voor de geneeskundige praktijk heeft de graphische methode, waarbij de *hart*-, *pols*- en *aderbeweging* wordt geregistreerd tot op heden geen vruchten opgeleverd, die in verhouding staan tot dit tijdroovende en delicate onderzoek. Daarom blijft een nauwgezette appreciatie van den *pols* ook thans nog een der meest onmisbare elementen van het ziekenonderzoek.

De *percussie* en *auscultatie*, naast inspectie en palpatie worden thans overal geregeld en systematisch toegepast. Zonder nauwkeurige aanwending dezer eenvoudige onderzoekingsmethoden is een zekere, juiste, tijdige en nauwkeurige diagnostiek niet meer denkbaar. Het gebruik van den *biauralen stethoscoop* acht ik een groote aanwinst voor de *auscultatorische diagnostiek*. Deze eenvoudige methoden van onderzoek leveren

ook thans nog in de gewone geneeskundige praktijk de meest bruikbare gegevens voor de diagnose.

Onder de nieuwere eenvoudige *mechanische* hulpmiddelen, die onze diagnostiek in buitengewone mate hebben verbeterd, noem ik slechts de *proeffunctie* en de *maagsonde*. Door de *proeffunctie*, waarmede men de diepte peilt om het voorhanden zijn of den aard van pathologische producten vast te stellen, kunnen verscholen ziekteprocessen worden herkend. Het karakter van sommige ontstekingsproducten (exsudaten bijv.) kan soms alleen met de *proeffunctie* worden doorgrond. Ik herinner slechts aan de herkenning van den sereusen, fibrineusen, etterigen of putriden aard der *pleura*- en andere exsudaten, van leverabscessen, van *echinococcencysten*, van tumoren, op grond der *geaspireerde cellige elementen*, enz. Inderdaad zonder *proeffunctienaald* zou men geen geneeskundige praktijk meer kunnen uitoefenen. Aan deze groote waardeering der *proeffunctie* als hulpmiddel voor de diagnose verbind ik onmiddellijk twee opmerkingen: (1) dat alleen het positieve resultaat eener *proeffunctie* beslissende beteekenis heeft; (2) dat een *proeffunctie* niet altijd onschadelijk kan worden genoemd; zoo bloeien ook hier, gelijk overal, de rozen niet zonder doornen.

Bijna op één lijn met de *proeffunctie* staat de door Quincke uit Kiel in het jaar 1891 ingevoerde *lumbaalpunctie*. Het chemisch, microscopisch en bacteriologisch onderzoek van den *geaspireerden liquor cerebro-spinalis* kan ons gewichtige gegevens verstrekken over de ziekteprocessen, die zich in het centraal zenuwstelsel en meer bijzonder in het ruggemerkkanaal afspelen doch ook op ander gebied is de neurologische diagnostiek vooruitgegaan. Het *electrisch* onderzoek is in de laatste decennien aanmerkelijk verfijnd en de hierbij gebruikelijke apparaten hebben een groote mate van volkomenheid bereikt. Het kan ons thans gewichtige aanwijzingen geven voor de bepaling van den zetel van het ziekteproces en ons somwijlen zelfs gegevens aan de hand doen voor het schatten van den vermoedelijken loop en duur der ziekte. Scherper onderzoek der stoornissen in de sensibiliteit en nauwgezetter waardeering der verkregen resultaten zijn der neurologische diagnostiek zeer ten goede gekomen. In het algemeen is ons vermogen om de ziekten van het zenuwstelsel te herkennen zeer belangrijk vooruitgegaan, vooral wat de *localisatie* en de *uitbreiding* der ziekteprocessen aangaat. Zoo is de zoogenaamde *topische diagnostiek* der hersenziekten de vrucht der laatste decennien; voor een halve eeuw was er immers van een neurologie nauwelijks sprake. De groote verdienste, die Charcot voor de klinische neurologische diagnostiek heeft gehad, moge hier even worden aangestipt.

Dan noemde ik verder de *maagsonde* door Kussmaul en Von Leube in de kliniek geïntroduceerd, die ons in staat stelt langs vrij onschadelijken weg tot op zekere hoogte een oordeel te verkrijgen over de motorische en secretorische functie van de maag, dit nog steeds onmisbare orgaan voor de spijsvertering. Al ben ik nog

altijd van meening, dat tal van onnoodige proefontbijten worden verstrekt en tal van overbodige maaguitspoelingen worden verricht, niettemin beschouw ik den maaghevel of maagkatheter als een onontbeerlijk hulpmiddel voor de diagnostiek der maagziekten.

Gewapend met eenvoudige of meer samengestelde apparaten en een doelmatige lichtbron, kunnen verschillende lichaamsholten thans voor ons oog worden ontsloten, zoodat de grovere afwijkingen als het ware met één oogopslag kunnen worden overzien. De neus met zijn samengestelden bouw, het uitwendige en gedeeltelijk zelfs het middenoor, het strottenhoofd en de grootere luchtwegen, de slokdarm, de maag, een deel van het darmkanaal en de pisblaas kunnen met behulp van doelmatige spiegels voor het oog toegankelijk worden gemaakt. Aan Termaten komt de verdienste toe de eerste in ons vaderland te zijn geweest, die de geheimen van het *strottenhoofd* met den keelspiegel doorgronde en endolaryngeale kunstbewerkingen verrichtte natuurlijk onder aanwending van cocaïne. Dit was in 1859 en 1863. Wij kunnen ons thans nauwelijks meer voorstellen, dat hij destijds – zij het ook slechts gedurende korten tijd, want Brondgeest en Huet hanteerden reeds in 1860 of 1861 met succes den keelspiegel – de eenige in ons land was, die tot dit onderzoek, dat thans door zoovele geneeskundigen in ons vaderland kan worden verricht, in staat was. [Noot: Reeds op den 16den oktober van het jaar 1862 stelde Huet langs laryngoscopischen weg de diagnose op een polypus laryngis bij zijn neef Busken Huet te Haarlem, welke diagnose door Von Bruns, destijds den vermaarden laryngoloog uit Tübingen, ten volle werd bevestigd. Zie Victor von Bruns, *Die Laryngoscopie und die laryngoscopische Chirurgie* (1865).] Eveneens was onze helaas reeds overleden, verdienstelijke Guye, zooal niet de eerste dan toch een der eersten die de ziekten van het *gehoororgaan* met al de hulpmiddelen der nieuwere oorheelkunde met vrucht bestudeerde.

Het onderzoek van den fundus oculi met den *oogspiegel* is reeds sinds lang onmisbaar geworden bij het klinisch onderzoek en ik zou bijna geen inwendige ziekte kunnen aanwijzen, waarbij het ophthalmoscopisch onderzoek ons geen diensten kon bewijzen voor de herkenning van het lijden. Ik wijs hier slechts even op de beteekenis van het onderzoek met den oogspiegel voor de herkenning van nierziekten, van bloedziekten, van sommige vergiftigingen, van vaatziekten, enz. Doch vooral voor de diagnostiek van de ziekten van het centraal zenuwstelsel is het ophthalmologisch onderzoek ten eenenmale onmisbaar. Waarlijk, de bekende clinicus Bouchut uit Parijs had niet geheel ongelijk toen hij destijds voorstelde den oogspiegel den cerebroscoop te noemen. Met trots en waardeering gedenken wij hier de Utrechtsche hoogeschool met Donders en Snellen aan het hoofd als bakermat van de studie der nieuwere oogheelkunde.

Onsterfelijk blijft de uitvinding van den *cystoscoop* door Max Nitze uit Berlijn in het jaar 1879 (verbeterd

in 1887), een uitvinding, die de vrucht was van jarenlangen onvermoeiden arbeid. Hij leerde om het blaas-slijmvlies met een kunstig uitgedacht apparaat, dat aan het einde een electrisch lampje herbergde, te bespieden; deze vondst is reeds duizenden ten zegen geweest. De zekere herkenning der meeste blaasziekten is eerst mogelijk geworden sinds Nitze ons den cystoscoop schonk. Zelfs vermag de geoefende hand met behulp van dit eenigszins gewijzigd apparaat de beide ureteren te sondeeren, waardoor het mogelijk is geworden de urine van beide nieren afzonderlijk op te vangen en te onderzoeken. Welke gewichtige aanwijzingen hieruit kunnen voortvloeien voor de beoordeeling van de functie en den toestand der nieren, behoeft hier niet nader te worden betoogd.

Ongeëvenaard is de wonderbare ontdekking van den genialen physicus uit Würzburg van het jaar 1896 en de toepassing der zoogenaamde Röntgenstralen in de geneeskunde. Wie had het vroeger mogelijk geacht, het skelet in zijn natuurlijke verhouding te kunnen gadeslaan, of gewrichten, fracturen, luxaties, tumoren, ja zelfs diep verborgen ziekteprocessen en vreemde lichamen zoo te zeggen ad oculos te kunnen demonstreeren! Thans kunnen verscholen ziekteprocessen als gezwollen klieren, aneurysmata, exsudaten, concrementen, tuberculeuse haarden in de longen en elders, ja zelfs kogels in de hersenen of op andere plaatsen van het lichaam door het geoefend oog met behulp der Röntgenstralen worden opgespoord. Wij zijn zoo langzamerhand aan de grootsche ontdekking van den Würzburger hoogleeraar gewend geraakt, doch wien dwingt zij bij eenig nadenken niet bij voortdurend de diepste bewondering af? Ook de interne diagnostiek is door de toepassing der Röntgenstralen een enorme schrede voorwaarts gekomen.

Verder noem ik den uit een technisch oogpunt bijna volkomen geworden *microscop*, dat wonderbare apparaat, dat ons zelfs bij de sterkste vergrooting de scherpste beelden voortoovert en de diepste geheimen van de natuur aan het oog onthult. Vooral met behulp van de *kleuringstechniek* – die fijne ontdekking van de electieve werking van bepaalde kleurstoffen op cellige elementen en micro-organismen – heeft de microscop aan de diagnostiek de grootste diensten bewezen. Beide te zamen – volmaakte microscopen en fijn ontwikkelde kleuringstechniek – schonken ons de *bacteriologische en haematologische* diagnostiek. Thans is het mogelijk geworden den door Robert Koch in 1882 ontdeekten tuberkelbacil met zekerheid in de af- en uitscheidingsproducten van het menschelijk en dierlijk organisme (sputum, urine, exsudaten) aan te toonen en daardoor de tuberculeuse natuur van het ziekteproces met zekerheid vast te stellen in een tijdperk, waarover vroeger niet kon worden gedacht. De door Laveran in het jaar 1880 ontdekte verwekker der malaria-infectie – het *plasmodium malariae* – kan thans tijdens den koortsaanval in het circuleerende bloed worden aange-toond en elken twijfel aan de diagnose opheffen. Bij de zware pneumonieën gelukt het somtijds pneumococ-

cen in het bloed te vinden of uit het bloed te kweken op doelmatige voedingsbodems. Bij septische infecties kunnen onder gunstige omstandigheden de streptococci of andere pathogene organismen uit het door een venaepunctie verkregen bloed worden aangetoond. De specifieke microben kunnen thans menigmaal in de exsudaten worden aangetoond. De cellige elementen uit het bloed kunnen thans met behulp van eenvoudige apparaten geteld en beoordeeld worden, terwijl het gehalte van het bloed aan bloedrood met behulp van verschillende en zeer eenvoudige haemoglobinemeters zelfs met het ongewapende oog kan worden bepaald. Uit het aantal en den aard der in het bloed voorkomende roode en witte bloedlichaampjes kunnen niet onbelangrijke aanwijzingen voor de diagnostiek worden afgeleid. Ik herinner slechts aan de beteekenis der leucocytose en leucopenie voor de diagnose van sommige ziekteprocessen. Een nauwkeurig onderzoek der morphologische elementen, die in exsudaten voorkomen, kan gewichtige gegevens verstrekken voor het herkennen van den aard van het ziekteproces. Het zijn voornamelijk de Fransche pathologen, die de beteekenis van dit morphologisch onderzoek der witte bloedlichaampjes voor de diagnostiek hebben doorgrond en als *cytodiagnostiek* beschreven.

Zelfs kan ons de microscoop bij toepassing van een bepaalde kleuringsmethode de zoogenaamde basophile korreling der roode bloedlichaampjes verraden, een verschijnsel, dat als een gewichtig teeken voor de herkenning van loodvergiftiging mag worden aangemerkt. Doch ook zonder gebruik te maken van bijzondere kleuringsmethoden heeft de microscoop onze diagnostiek de grootste diensten bewezen, enkel en alleen omdat het microscopisch onderzoek der se- en excreten thans veel menigvuldiger en nauwkeuriger dan vroeger wordt verricht. Zoo heeft vooral het microscopisch onderzoek der urine de diagnose van de ziekten van het systema uropoieticum aanzienlijk vergemakkelijkt. De morphologische elementen uit de urine kunnen ons als het ware een inzicht geven in het ziekteproces, dat zich in de nieren of piswegen afspeelt; even vruchtdragend voor de diagnostiek der darmziekten is een nauwkeuriger onderzoek der faeces op bloed, parasieten, eieren, enz. gebleken. Wie denkt hier niet aan de ontdekking van het *anchylostomum duodenale* in de faeces! Het scheikundig en spectroscopisch onderzoek der urine op urobiline en andere chemische producten, de bepaling van de moleculaire concentratie der urine (en het bloed), die uit de daling van het vriespunt kan worden afgeleid, misschien ook de verhouding van het electrolytisch geleidingsvermogen etc. kunnen onder bepaalde omstandigheden aanwijzingen geven, die voor de diagnose niet geheel van gewicht ontbloot zijn.

Voor al voor het onderzoek van urine, exsudaten, bloed en andere vloeistoffen bewijst ons thans een eenvoudig apparaat zulke uitnemende diensten, dat wij het niet meer zouden kunnen ontberen. Ik bedoel de *centrifuge*, die ons binnen enkele oogenblikken in staat stelt de morphologische elementen uit een vloeistof op één plaats te concentreren. Hoezeer het gebruik der centrifuge het onderzoek op cellige elementen, niercylinders, bloedlichaampjes, enz. vergemakkelijkt, kan hij het best beoordeelen, die dit apparaat vroeger moest ontberen. Zij is nu als een groote aanwinst te beschouwen voor ons diagnostisch arsenaal.

Van groote waarde voor de diagnostiek schijnt mij de door Pfeiffer en Gruber ontdekte *agglutinatie*, door Widal het eerst aan het ziekbed toegepast en als zoogenaamde *serumdiagnostiek* bekend geworden. Met behulp van levende typhusculturen kan een door het bloedserum der typhuslijders verwekte agglutinatie eventueel twijfel aan de diagnose van febris typhoïdea opheffen. Sinds Ficker ons heeft geleerd, dat ook met doode culturen dezelfde agglutinatie kan worden verkregen, is deze onderzoekingsmethode ook voor den medicus practicus toegankelijk geworden. Dat ook hier het positieve resultaat veel en het negatieve resultaat betrekkelijk weinig waarde heeft, zij even terloops aangemerkt. In het laatste geval kan immers nog een zoogenaamde paratyphus in het spel zijn. Het serum dezer lijders agglutineert alleen de paratyphusbacillen. De serumdiagnostiek der tuberculose heeft helaas niet aan de door de Fransche pathologen (Arloing en Courmont) opgewekte verwachtingen beantwoord.

Entingsproeven op het levende dier kunnen eveneens van groot belang zijn voor de diagnostiek. Bij twijfel aan de tuberculeuse natuur van een ziekteproces, kan het positieve resultaat van een enting met materiaal van verdachten oorsprong zekerheid verschaffen. Nog eenvoudiger als de entingsproef is de zoogenaamde *diagnostische tuberculine-inspuiting*, welke dient om het al of niet voorhanden zijn van tuberculeuse veranderingen in het lichaam op te sporen. Hoewel zelf geen voorstander dezer methode, erken ik gaarne, dat onder bepaalde omstandigheden uit het al of niet volgen van plaatselijke of algemeene reactie op een onderhuidse inspuiting van kleine hoeveelheden (oud) tuberculine gegevens kunnen worden afgeleid, die van belang zijn voor de diagnose of de exclusie van tuberculose.

Doch ik waag het niet hier nog meer aan te halen, waaruit zou kunnen blijken, hoe onze diagnostiek in de laatste decennien is vooruitgegaan. Overal ontwaren wij dezelfde principes waarop deze vooruitgang steunt: *fijnere techniek* met behulp van *fijner bewerkte apparaten*; *betere lichtbronnen* (electrische lampjes); *betere bewapening van het oog*; *toepassing der nieuwste ontdekkingen op het gebied der natuurwetenschap in de kliniek*. Vele nieuwe ontdekkingen getuigen van een scherpzinnigheid en een vernuft van den menscheijken geest, die bewondering afdwingen. En telkens worden wij er opnieuw aan herinnerd, hoe innig de geneeskundige wetenschap samengeweven is met de natuurwetenschappen en hoe de hooge vlucht der laatsten ook der geneeskunst ten goede komt.

Toegerust met de vereischte hulpmiddelen en gesteund door bevoegde en voldoende assistentie mag het thans een groot voorrecht heeten de uitingen van

het zieke leven in zijn verschillende vormen te mogen bestudeeren en het ziekteproces als het ware stap voor stap te kunnen volgen. Te lofwaardiger is dit streven, daar de zieke van al dat onderzoek de vruchten kan plukken. En al mag dit laatste helaas lang niet altijd het geval zijn, zooveel is zeker, dat de eenige rationeele weg om hier eenmaal toe te geraken steeds zal moeten blijven het streven naar *tijdige, zekere en nauwkeurige herkenning van den aard en den zetel van het ziekteproces*.

Vele der nieuwere onderzoekingsmethoden vereischen echter samengestelde delicate apparaten, veelvuldige oefening, veel tijd en veel ervaring. Ook zijn zij den zieken niet steeds aangenaam, te meer daar niet zelden het onderzoek meermalen dient te worden herhaald. De verkregen resultaten moeten daarom steeds met groote omzichtigheid, met juiste kritiek en in verband met de klinische verschijnselen worden beoordeeld.

Ruim vloeit ook hier de bron van dwaling en teleurstelling; dit mogen vooral zij bedenken, die meenen, dat de gegevens voor de diagnostiek en voor de beoordeeling van den zieke evengoed in het laboratorium als aan het ziekbed kunnen worden verkregen. Daarom zullen vele nieuwe methoden van onderzoek voorloopig nog wel in de kliniek de meeste toepassing vinden.

In de gewone geneeskundige praktijk van den arts, die in 'omni ambitu' als zoogenaamde 'general practitioner' de geneeskunst beoefent, is het ietwat anders gesteld. Vele der nieuwere methoden van onderzoek kunnen immers om deze of gene reden niet of nauwelijks worden toegepast. Reeds daarom zullen de van ouds beproefde, eenvoudige methoden van onderzoek: nauwgezette ondervraging van den zieke, consciëntieuze waarneming en waardeering van den status generalis, nauwgezette toepassing der percussie, auscultatie, inspectie en palpatie naast een eenvoudig chemisch en microscopisch onderzoek der se- en excreta enz. voor-

loopig nog wel het fundament blijven, waarop de praktische geneeskunstoefenaar bij zijn diagnostiek in hoofdzaak moet steunen. Ik spreek hier natuurlijk niet van speciaal-artsen, zij ontleenen immers in de eerste plaats hun macht en kracht aan de toepassing van speciale onderzoekingsmethoden.

Onvoldoende waardeering der zooëven genoemde eenvoudige methoden van onderzoek en der klinische verschijnselen en niet volkomen juiste toepassing der nieuwste subtiële laboratorium-onderzoekingen of overschatting harer resultaten hebben reeds meer dan eens ongewenschte gevolgen gehad en den geneesheer op een dwaalspoor gebracht bij zijn diagnostiek. De laatste moeten immers in de eerste plaats dienen om de op grond van een nauwgezet klinisch onderzoek gestelde diagnose te verfijnen of zoo noodig aan te vullen.

Opdat niemand in deze opvatting de uiting eener geringe waardeering van zgn. laboratorium-arbeid zal zien, vermeld ik hier nog eens met nadruk, dat ik dezen ook ten eenenmale onmisbaar acht voor de verdere ontwikkeling der klinische geneeskunde en voor de vermeerdering van ons kennen en kunnen. Alleen mogen deze veelal subtiële onderzoekingen niet leiden tot een minder nauwgezette toepassing der eenvoudige beproefde klinische methoden van onderzoek in de geneeskundige praktijk; daarin schuilt een gevaar, dat naar mijn ervaring waarlijk niet denkbeeldig is te achten. Welke nieuwe methoden van onderzoek de toekomst ons nog zal schenken, kan door geen sterfelijk wezen worden voorspeld, doch ik kan mij nauwelijks voorstellen, dat de oude eenvoudige beproefde onderzoekingsmethoden ooit aan waarde zouden verliezen, maar zooveel is en blijft in ieder geval wel zeker, dat bij alle onderzoek de *zieke mensch* nimmer mag worden vergeten.



[Afb. 52a en b]. In mei 1905 presenteerde Willem Einthoven zijn ontdekking van de snaargalvanometer voor de Hollandsche Maatschappij te Haarlem, en in november 1905 voor het Genootschap voor Natuur-, Genees- en Heelkunde te Amsterdam. De bewerking van deze voordrachten verscheen pas in december 1906 in het NTvG [Het telecardiogram, 50 (1906) II, 1517-1547]. De bekende afbeelding bij dit artikel beschreef Einthoven zelf als volgt. 'Wij begeben ons nu naar het ziekenhuis en bekijken daar een patiënt van wien een electrocardiogram wordt geschreven. Hij zit rustig op een stoel, en houdt elke hand in een grooten bak, waaraan de geleidedraden naar het laboratorium zijn verbonden [afb. 52a], of wel hij plaatst een hand in één bak en een voet in een andere [afb. 52b]. Op het [fysiologisch, v.L.]laboratorium wordt nu het electrocardiogram of in dit geval tele-cardiogram geschreven.'

[A22] J.K.A. Wertheim Salomonson, *Röntgen's X-stralen* (1896)

Geen ontdekking van den laatsten tijd heeft bij het publiek zulk een indruk gemaakt als die van den Würzburger hoogleeraar. Alles werkte daartoe mede: het geheimzinnige van lichtstralen die door alle ondoorzichtige stoffen heendringen; die onzichtbaar zijnde een krachtige werking op photographische platen uitoefenen; en die voor enkele deelen van het organisme zulk een selectieve werking vertoonen, dat beenderen er door kunnen gefotografeerd worden!

Ontleden wij de enkele feiten dan is ons dit minder vreemd. Wij kennen toch de ultraviolette stralen waarvoor het netvlies ongevoelig is, doch die een broomzilver-gelatineplaat krachtig impressioneerden. Wij weten dat geluidstrillingen, de door Hertz ontdekte elektrische stralen, onzichtbare warmtestralen, met groot gemak lichamen doordringen, die voor de zichtbare stralen van het spectrum opmaak zijn. Van de eigenaardige selectie ten opzichte van beenderen en spieren was ons geen prototype bekend, en de photographie van de hand heeft de maat van de verwondering, die een mensch zonder bezwaar kan verdragen doen overloopen. Toch hadden wij ook hiervan een prototype kunnen kennen. Door Lenard, den leerling van Hertz, is reeds voor eenige jaren aangetoond, dat aluminium de kathodenstralen doorlaat, doch kwarts niet en door hem was reeds in 1893 een photographie vervaardigd ten bewijze hiervan! Dit neemt evenwel niets van de verdienste van Röntgen weg en wij zijn hem een wonderbaarlijke ontdekking verschuldigd. Het zij mij vergund in het kort mede te deden: (1) hoe wij de X-stralen verkrijgen; (2) hoe wij er mede fotografeeren; (3) welke toepassingen door ons, medici, van de X-stralen kunnen gemaakt worden.

Een ieder herinnert zich uit zijn gymnasium- of H.B.S.-tijd de proeven met Geissler'sche buizen, kunstig geblazen buizen met grillige figuren, waarin een paar platinadraadjes waren ingesmolten, die met een luchtpomp flink uitgepompt en daarna dichtgesmolten waren. Werden de platinadraadjes met de beide polen van een inductieapparaat van Ruhmkorff in verbinding gesteld, dan zag men in donker, zoodra het inductieapparaat in werking gesteld werd, prachtige lichtverschijnselen in de buis optreden. Deze buizen waren volgens onze tegenwoordige begrippen slechts matig geëvacueerd, want de spanning in de buis bedroeg 2 à 3 mm kwik. Niettegenstaande de grillige kromming van het buiskanaal en de groote lengte daarvan, sprong de vonk zeer gemakkelijk over. Werden echter de buizen met meer volmaakte hulpmiddelen sterker luchtledig gemaakt tot op een hondersten millimeter kwikdruk, dan springen onder die omstandigheden haast geen vonken meer over, en houden de prachtige lichtverschijnselen op.

Aan Crookes, Hittorf, Puluj, Lenard, E. Wiedemann, e.a. zijn wij schoone onderzoekingen verschuldigd over

het gedrag van elektrische ontladingen in dergelijke zeer sterk verdunde gassen. Deze waren opgesloten in buizen van meer eenvoudigen vorm en brachten verschillende interessante verhoudingen aan het licht. Ons interesseert het dat de ontladingen in sterk verdunde gassen niet meer alle krommingen van een buis kunnen volgen, en rechtlijnig worden. Onderzoeken wij bijvoorbeeld een eenvoudigen glasbol waarin op twee plaatsen, die 90° uit elkaar liggen, twee liefst plaatvormige electroden aangebracht zijn. Naarmate de luchtverdunning verschillend is, zien wij verschillende verschijnselen bij de ontlading van een krachtige Ruhmkorff-klos of een flinke influentie-machine van Wimshurst of Töpler. Bij geringe luchtverdunning zooals die in de gewone Geissler'sche buizen bestaat, zien wij een boogvormigen lichtband die beide electroden verbindt. Wordt de luchtverdunning belangrijk grooter gemaakt zooals bij de zoogenaamde Crookes'sche buizen, d.w.z. op ongeveer een honderdsten millimeter kwikdruk, of nog minder, dan gaat van de negatieve pool een rechte blauwachtige straalbundel uit, die loodrecht op het vlak van het electrodenplaatje staat. Deze stralen heeten de kathodenstralen, en vertoonen allerlei werkingen die wij door de reeds genoemde onderzoekers hebben leeren kennen. De kathodenstralen worden in een krachtig magnetisch veld afgeleid van hun baan. Zij zijn in staat enkele stoffen tot sterke fluorescentie op te wekken, bijvoorbeeld bariumpatina-cyanuur, uraniumglas, en ook gewoon glas dat prachtig groen fluoresceert. Wij zien dan ook op de plaats waar zij den glaswand treffen een schoonen groenachtigen lichtschijn optreden. Deze plek wordt bovendien zeer heet; de kathodenstralen kunnen dus warmte opwekken. Crookes heeft ook aangetoond dat zij beweging bijvoorbeeld van een radiometer kunnen opwekken. Door Lenard is aangetoond dat deze stralen ook door dun aluminium kunnen heendringen en dat zij photographische werkzaamheid ontvouwen, na door een aluminiumvenster in de lucht getreden te zijn. *Zij zijn verder zichtbaar met het oog.* Daarentegen dringen zij niet door glas heen en een dergelijke buis is voor de X-straalphotographie ongeschikt. Pompen wij onze buis dan nog veel verder leeg, dan gaat de ontlading hoe langer moeilijker door, hetgeen daaruit blijkt, dat de ontlading liever door 3 à 4 cm lucht van gewonen druk, dan door de nagenoeg luchtledige ruimte gaat. Tevens veranderen de zichtbare verschijnselen. De zichtbare kathodenstralen verdwijnen bijna geheel en al. De lichtverschijnselen aan de positieve pool, die al reeds uiterst gering waren en zich tot een blauwachtig glimlichtje beperkten, worden haast onzichtbaar. Daarentegen neemt de fluorescentie op den glaswand tegenover de kathode bepaald toe, en is de geheele kogelvormige ruimte met een eigenaardig lichtgroenen weerschijn vervuld. Een zoodanige buis geeft X-stralen af.

Ik heb deze feiten eenigszins uitvoerig medegedeeld, daar de onbekendheid daarmede mij bij het experimenteren geruimen tijd heeft opgehouden, en mijn onderzinking anderen ten goede moge komen. De eisch die aan een goede buis gesteld moet worden, is een zoodanige luchtledigheid, dat (1) geen of bijna geen zichtbare kathodenstralen meer gevormd worden en (2) de ontlading liever door 2 cm lucht van gewonen druk, dan door de buis gaat. Vinden wij deze eigenschappen in een buis, dan mogen wij verwachten dat zij Röntgen's X-stralen afgeeft.

De vorm van de buis doet wel degelijk iets af tot de resultaten, die wij kunnen verkrijgen. Vooreerst is de gewone cilindrische buisvorm hoogst onpractisch; om een scherp beeld te verkrijgen moeten wij zorgen, dat de X-stralen van een zoo veel mogelijk beperkt punt uitgaan. Bij een buisvorm fluoresceert de geheele wand en krijgen wij zonder gecompliceerde hulpmiddelen nooit goede beelden, zooals mij bij ondervinding gebleken is. Bij mijn eerste proeven, die met dr. E. Cohen – met prof. Julius de eerste in ons land en misschien wel in Europa, die na Röntgen met X-stralen gefotografeerd heeft, hij heeft negatieven gedemonstreerd in de Vereeniging 'Helios' alhier op 10 januari 1896 – genomen zijn, gebruikte ik een V-vormige buis van Müller in Bonn. Het is mij niet gelukt hier mede één scherpe afbeelding te verkrijgen. Sedert heb ik met buizen geëxperimenteerd, die door den heer Geissler alhier vervaardigd waren. Deze buizen hebben een bolvorm van ongeveer 10 cm middellijn, zij zijn voorzien van twee electroden die in kleine eivormige uitstulpingen van het glas op 90° afstand van elkaar geplaatst zijn. De electroden zelf zijn platina- of aluminiumplaatjes, liefst met licht concaaf oppervlak. De stralen gaan uit van een punt van den glaswand, dat diametraal tegenover de als kathode gebruikte electrode gelegen is. Men kan natuurlijk met andere buisvormen vermoedelijk eveneens goede resultaten verkrijgen. Ik ben over de door mij verkregen resultaten echter nog al voldaan en durf den bovenbeschreven vorm in gemoede aanbevelen.

Als inductie-apparaat kan elke goede Ruhmkorffklos dienst doen mits de vonklengete minstens $2\frac{1}{2}$ à 3 cm bedraagt. Een krachtiger apparaat geeft echter betere werking, en ik tracht bij mijn toestel (van Keiser en Schmidt) de volle 8 cm lange vonken die het geven kan te bereiken. Als electriciteitsbron kunnen elementen van Bunsen of accumulatoren dienst doen. Er zijn natuurlijk wel andere middelen die evenzeer kunnen voldoen, o.a. de influenciemachine. Verder kon ook een transformator voor hooge spanningen dienst doen bij voeding met een wisselstroom zooals door Electra geleverd wordt. Ik acht het echter wenschelijk deze electriciteitsbronnen buiten beschouwing te laten. Nog dient wel vermeld te worden, dat de aanwezigheid van electroden in de buis geen vereischte is. Deze kunnen vervangen worden door twee opgeplakte bladen bladtin, die dan als electroden (condensatorelectroden) dienst doen. Een proef met een gewone

gloeilamp mislukte, wegens onvoldoend vacuum van de gloeilamp. Misschien zijn echter wel geschikte, voldoende luchtledige gloeilampen te verkrijgen.

Het zij mij vergund hier tevens mijn ondervinding over het lot van de buizen bij het voortgezet gebruik mede te deelen. Terwijl de cilindrische buizen gewoonlijk na eenige uren onbruikbaar worden omdat er barsten in het glas komen, houden de kogelvormige buizen die ik heb laten maken, het vrij lang uit. Er is er mij nog geen enkele gebarsten. Toch worden zij langzamerhand minder geschikt voor het gebruik: de vonk gaat namelijk hoe langer hoe moeilijker over. Het schijnt mij toe, dat het vacuum toeneemt, ofschoon ik dit niet bewijzen of verklaren kan. Zoo kon ik de luchtledigheid van mijn eerste buis uitdrukken door te zeggen, dat een ontlading van het inductieapparaat liever door 2 cm droge lucht van den gewonen atmosferischen druk ging, dan door de buis. Voor eenige dagen, toen de buis in het geheel reeds een 12-tal uren gewerkt had, ging de ontlading liever door 8 cm lucht dan door de buis. De bol is verder inwendig met een dicht platinabeslag bedekt, dat van de electroden afkomstig is. De fluorescentie op de plek tegenover de electrode daarentegen is nagenoeg vrij van platina gebleven. Door dat platinabeslag schijnt de functie van de buis echter niet geleden te hebben. Daar aluminium niet zoo sterk verstuipt, maakt Geissler te A[msterdam] nu zijn buizen voortaan met aluminiumelectroden. Het eigenaardige van de zaak is echter, dat tweemaal 24 uren rust den vroegeren graad van luchtledigheid, gemeten door de vonklengete in open lucht, die equivalent is met den weerstand tegen het geleiden der ontlading, weder heeft teruggegeven aan mijn buis, en daarmede de vroegere geschiktheid om X-stralen af te geven. Ik weet geen verklaring voor dit feit.

Hoe wij fotografeeren met de X-stralen is eenvoudig genoeg. Wij weten, dat bij een daarvoor geschikte buis onder den invloed der electriche ontladingen de onbekende stralen ontstaan; dat zij van een fluoresceerend glasgedeelte uitgaan, en alles doordringen, enkele stoffen uitgezonderd. Treffen zij een gevoelige broomzilver-gelatineplaat, dan wordt het broomzilver op de getroffen plaatsen reduceerbaar door 'ontwikkelingsvloeistoffen' evenals de door licht getroffen plaatsen dit worden. Het voorwerp, dat gefotografeerd (s.v.v. [*sit venia verbo*: met verlof gezegd]) moet worden, plaatsen wij dus tusschen lichtbron en photographische plaat, maken ons apparaat aan den gang en de photographie is genomen. Natuurlijk zijn enkele voorzorgen en maatregelen te nemen, doch deze zijn al zeer eenvoudig. Daar wij scherpe photo's verlangen, d.w.z. schaduwbeelden zonder of met zeer geringe halfschaduw, is het noodig dat de lichtbron klein van omvang is, ver van de plaat afstaat, terwijl het voorwerp er zoo dicht mogelijk bij staat. Omgekeerd heeft verwijdering van de lichtbron lichtverzwakking tengevolge, zoodat wij aan grenzen gebonden zijn. Hoever die grenzen uit elkaar liggen durf ik nog niet opgeven. Ik kan alleen enkele maten opgeven die als leidraad

mogen dienen. Ik plaats de gevoelige plaat liefst in een gewoon cassette, en houdt de schuif gesloten. Op de schuif plaats ik het te photographeeren voorwerp. Recht hierboven wordt aan een glazen buis de geëvacueerde glasbol opgehangen, liefst direct aan de stroomvoerende draden. De afstand tusschen de ondervlakte van den glasbol en het af te beelden voorwerp bedraagt minstens 15, doch liefst 20 cm. Maakt men dien afstand korter, dan wordt de onscherpte te groot en worden de beelden gediffameerd. Ik ben nog niet gegaan boven 25 cm doch kreeg ook op dien afstand nog goede beelden. De expositieduur hangt af van den aard van het te photographeeren voorwerp. Een eenvoudig silhouet wordt reeds in 2-5 minuten door een 1 cm dikke houtlaag heen verkregen. Wil men skeletdeelen afbeelden, dan neemt de expositieduur belangrijk toe, tot 10 à 20 minuten voor een hand, 15-30 minuten voor een voet, 25-40 minuten voor een arm of been. Het ontwikkelen geschiedt op de gewone in de photographische handboeken beschreven wijze, en biedt absoluut niets bijzonders aan, evenmin de verdere behandeling van de glasplaten.

De verkregen beelden moeten geïnterpreteerd worden. Wanneer wij een positieven afdruk van het verkregen negatief voor ons zien, dienen wij ons van enkele feiten rekenschap te geven. Dat de skeletdeelen vooral in het oog springen, is reeds bekend genoeg, doch in de

teekening er van zijn enkele eigenaardigheden, waarmee wij rekening moeten houden. Vooreerst is op den afdruk rechts met links verwisseld, daar toch de eerste omkeering van het beeld bij het vervaardigen voor het negatief ontbreekt. Terwijl wij bij een gewone photographische opneming reeds direct een omgekeerd negatief verkrijgen, dat bij de gewone wijze van afdrukken opnieuw omgekeerd wordt, geeft het negatief van een 'radiographie' een recht beeld. Een geradiographeerde rechter hand zal ons dus op den afdruk als een linker hand toeschijnen. De skeletdeelen zelf vertoonen bij voldoende expositie een duidelijke gradatie (halftoon), zoodat wij onwillekeurig aan een teekening of photographie bij opvallend licht denken. Dit feit is reeds voldoende verklaard door Röntgen zelf, die er reeds op gewezen heeft, dat een cilindrische buis zich als een breede streep met een helderder gedeelte in de as zal voordoen.

Ook wensch ik nog te wijzen op de onvermijdelijke misvorming van de verkregen beelden. De X-stralen gaan van een klein oppervlak – praktisch één punt – uit. Doordien de gevoelige plaat steeds lager ligt, dan het af te beelden voorwerp, zal dit kleiner zijn dan het verkregen beeld. De vingers zullen bijvoorbeeld langer schijnen, de handpalmen breder enz. Voor de schoonheid van de beelden doet dit niets ter zake. Waar de plaat voor metingen moet dienen, heeft men er echter



[Afb. 53]. Portret van Johannes K.A. Wertheim Salomonson.

**[C19] C. Winkler,
In memoriam J.K.A. Wertheim Salomonson
(1922)**

In den morgen van 16 september, overleed, in den leeftijd van 58 jaren, plotseling, professor dr. Wertheim Salomonson. Plotseling, niet geheel onverwacht, want zijn vrienden maakten zich sedert eenige maanden ongerust over den toestand van zijn hart. Een kuur, dezen zomer te Nauheim doorgemaakt, had evenwel groote verbetering gebracht en hij was daarna zóó opgewekt teruggekeerd, dat het einde niet zoo spoedig werd verwacht. Wat verloren wordt in dezen voortreffelijken man van wetenschap, is niet in enkele bladzijden te zeggen. Begaafd met een meer dan gewonen aanleg voor wis-

en natuurkunde is hij boven zijn tijdgenooten in staat geweest de geneeskunde te zien in een bijzonder licht, in haar betrekking tot de physica.

Van dien aanleg gaf hij reeds in zijn schooljaren de bewijzen. Geboren te Ambt-Almelo, volgde hij te Almelo eerst de H.B.S. met driejarige cursus. Daarna ging hij naar Zutphen, waar de leeraar in de natuurkunde, de heer Goudsmit, een grooten invloed op hem uitoefende. Hij is tot aan den dood van dezen bescheiden geleerde zeer bevriend met hem gebleven. Wertheim Salomonson ging van Zutphen naar Leiden, promoveerde 30 juni 1888 op een proefschrift, dat tot titel had *Stereognosis*. De wijze van behandeling dezer stof teekent al op iedere bladzijde zijn aanleg voor natuurkunde. Het verbaasde geen zijner tijdgenooten, dat de jonge dokter, die zich te Amsterdam vestigde, als assistent van Pel de neurologie tot zijn arbeidsveld koos. Daar had zich, door de leer der electriciteit, na Duchenne, onder de auspiciën van Erb, een omwenteling voltrokken, die een nieuw veld van wetenschap, de electrotherapie van het zenuwstelsel, had ontgonnen. Wertheim Salomonson stond al spoedig aan de spits dier beweging hier te lande. In Amsterdam stichtte hij een polikliniek voor zenuwziekten, maakte haar onafhankelijk van haar zuster, de inwendige geneeskunde. Van daaruit zagen de talrijke mededeelingen het licht, die hem spoedig tot den leider dezer

wetenschap hier te lande maakten. Ik noem slechts zijn studiën over verschillende beroepsneurosen, de verplaatsing van het prikkelpunt bij ontaardingsreactie, de ontleding der alterneerende tremorbewegingen bij paralyse agitans. Daar legde hij den grondslag voor zijn handboek der periphere zenuwziekten.

Toen in 1896 schrijver dezes tot hoogleeraar in de neurologie te Amsterdam werd benoemd, begon de regelmatige samenwerking met hem. Wilde het onderwijs in neurologie niet versnipperd worden en voor de toekomst verzekerd zijn, dan was het noodzakelijk, dat de beide richtingen, de morphologische en de physische, samenwerkten. Dat zag Wertheim Salomonson even goed in als ik. Wij zagen al te goed het gevaar, dat de neurologie bedreigde, om doodgedrukt te worden tusschen de interne geneeskunde en de psychiatrie. Zoo is het gekomen, dat Wertheim Salomonson, ofschoon hij volkomen zelfstandig werkte, van meet af aan, assistent aan de neurologie is geworden en is gebleven, al den tijd dat hij als buitengewoon hoogleeraar werkzaam was. In 1900 werd hij als zoodanig benoemd en aanvaardde zijn ambt met een redevoering: 'Over de leer der neuronen'. Ongelooflijk is de werkracht sedert door Wertheim Salomonson ontwikkeld. De stoet daartoe werd hem eerst gegeven door Röntgen's ontdekking der X-stralen. Hij begreep onmiddellijk de geweldige betekenis, die deze ontdekking voor de practische geneeskunde

rekening mede te houden. Gelukkig leert een zeer eenvoudige meetkundige constructie of berekening, uit de gedifformeerde beelden de ware afmetingen te vinden. Wordt de lichtbron hoog genoeg boven de voorwerpen geplaatst, dan is de fout voor het oog niet waar te nemen, en wordt men alleen door nauwkeurige meting iets van de misvorming gewaar.

Wat is tot dusverre met de X-stralen verkregen, en wat kunnen wij er van verwachten? Reeds in den beginne deelden wij mede, dat de X-stralen het vermogen hadden, om zeer gemakkelijk door voor ons oog ondoorzichtige lichamen heen te dringen. Enkele stoffen van groote dichtheid zijn echter min of meer opgaak. De absorptie van X-stralen is dus bij verschillende stoffen zeer verschillend. Zoo laten hout, aluminium en papier de stralen zeer gemakkelijk door, terwijl metalen, vooral lood, goud, en enkele glassoorten sterk absorbeërend werken. Indien men dus X-stralen door een opening laat gaan, bedekt met naast elkaar liggende strooken van hout, aluminium, lood, papier enz., dan zal op een daaronder liggende gevoelige plaat een streepvormige teekening ontstaan; de plaats van het hout zal door een krachtige inwerking op het broomzilver gekarakteriseerd zijn, terwijl onder het lood bijna geen werking zal te vinden zijn. Wat echter de X-stralen voor onze wetenschap zoo belangrijk maakt, is het feit, dat het beenweefsel de X-stralen



[Afb. 54]. De eerste Röntgenfoto in het NTvG van 15 februari 1896. De foto (van de hand van een twaalfjarige jongen, behoort bij het artikel van Wertheim Salomonson.

moest hebben, was de eerste, die met Ernst Cohen haar practisch beproefde, en de eerste X-photo van een hand in een Nederlandsch tijdschrift is van hem.

Niet in de eerste plaats hield hem echter de practische toepassing bezig. Hij doorzag, dat de methodiek vooraf een groote verbetering behoefde. Zijn kennis van wis- en natuurkunde kwam hem daarbij te stade. De betere kennis van hoogere wiskunde, die hij voor dit doel noodig had, maakte hij zich eigen en zijn leeraar Heydeman erkende later nimmer een leerling gehad te hebben, die haar zóó spoedig begreep als Wertheim Salomonson. Toen kwamen er in de Vereeniging voor Röntgenologie, die hij oprichtte, in Nederlandsche en buitenlandsche tijdschriften, de lange reeks artikelen, die telkens verbeteringen in de methodologie der Röntgentoestellen brachten, waarbij hem zijn weergaloos technische vaardigheid niet weinig hielp. Hij verbindt daardoor voor goed zijn naam aan de Röntgenologie. Wie op de grensgebieden tusschen physica en geneeskunde arbeid, vindt dan ook overal den naam van Wertheim Salomonson.

Een anderen stoot voor zijn werk kreeg hij uit Nederland, toen Einthoven der wetenschap zijn snaargalvanometer schonk. Hij maakte deze op eenvoudige wijze voor zijn behoeften in de dagelijkse kliniek geschikt, gebruikte hem voor de afleiding van den stroom van het kloppende hart van het kippenembryo, wierp de

stelling op, dat de snelle Q.R.S. toppen van de aanwezigheid van dwarsgestreepte spiervezels in het hart afhingen, verrichtte er zijn studies over spiertonus mede.

Wie nu meent, dat Wertheim Salomonson de neurologie uit het oog verloor, dwaalt volkomen. Hij bezag haar uit zijn bijzonder gezichtspunt, van het zuiver natuurkundig gezichtspunt uit en zijn herhaalde publicaties over bepaalde zenuwziekten zijn het bewijs er van. Dit mag hier naar voren gebracht worden, omdat bij mijn vertrek naar Utrecht, zijn benoeming tot gewoon hoogleeraar in neurologie in den gemeenteraad van Amsterdam aanleiding gaf tot een voor hem zeer grievend en volkomen ongemotiveerd debat. Dit werd opgewogen door een demonstratie der neurologen. Op de eerste les, welke de nieuw benoemde hoogleeraar gaf, waren bijna allen aanwezig. Door hun aanwezigheid toonden zij de meening der wijze raadsleden niet te deelen.

Wertheim Salomonson was reeds lang lid van de Koninklijke Akademie van Wetenschappen en de regeering erkende zijn verdiensten, door hem bij het 25-jarig feest der X-stralontdekking door de Vereeniging voor Röntgenologie gevierd tot ridder in de Orde van den Nederlandschen Leeuw te benoemen. Meermalen was Wertheim Salomonson in de gelegenheid om de Nederlandsche wetenschap in het buitenland hoog te houden. Toen hij de fotografie der retina van den levenden mensch in

Londen demonstreerde, wekte hij daar de algemeene bewondering. Hij was dit jaar rector aan de universiteit van Amsterdam. Zijn rectorale rede: 'de levensverschijnselen als rhythmische gebeurtenissen' werd in wetenschappelijke kringen hoog aangeslagen. Over zijn werk als representator dier universiteit in een lustrumjaar was slechts één roep. Want alles wat hij deed, deed hij goed.

Wie het voorrecht had met hem samen te werken, kent zijn ongeëvenaarde hulpvaardigheid, wie met hem bevriend was, vond zijn gastvrij huis altijd open. Wie echter de levensschets van Wertheim Salomonson zal schrijven, zal dat niet kunnen doen, zonder melding te maken van den grooten invloed, die op hem werd uitgeoefend, door zijn vrouw, Henriëtte Heymans. Zij nam haar taak op een bijzondere wijze op. Johan werkte altijd, en om dit mogelijk te maken wist zij alle levensbeslommeringen van hem weg te nemen. Voor zich zelve vroeg zij niets. Alles gaf zij, mits haar man zich geheel en al aan zijn wetenschap geven kon. Hun huis was daarom een toonbeeld van een gelukkig thuis. Vrijdag deed zich onverwacht een heftige aanval van angina pectoris voor, die zich 's avonds herhaalde en, hoewel men meende, dat 's zaterdags ochtend het gevaar was geweken, trad plotseling, onverwacht de dood in. In Wertheim Salomonson verliest de geneeskundige wetenschap een harer beste vertegenwoordigers.

sterk absorbeert, terwijl de weeke deelen van het lichaam nagenoeg geen absorptie uitoefenen. Laat men dus de stralen door een hand vallen, dan zal het handskelet de stralen tegenhouden, en op de gevoelige plaat, die onder de hand geplaatst is, zal het skelet afgeteekend worden als een heldere onverlichte ruimte, terwijl de weeke deelen de stralen in onverminderde intensiteit hebben doorgelaten, zoodat daaronder het broomzilver bij de ontwikkeling ontleed wordt. Wij krijgen dus een negatief waarop het skelet van de hand is afgebeeld.

Talrijke toepassingen liggen nu voor de hand. Wij kunnen gaan onderzoeken hoedanige skeletafwijkingen gevonden worden in bepaalde ziektegevallen. In de eerste plaats komen hiervoor natuurlijk in aanmerking: fracturen, luxaties, pseudarthroses, enz. Men zal den stand der beenderen bij een fractuur ad oculos kunnen demonstreeren; een callus niet alleen laten palpeeren doch laten zien; men zal bij plaatselijke processen in de beenderen door het gezichtsvermogen volkomen de juiste plaats der laesie kunnen opzoeken enz. enz. En denken wij aan het feit, dat glas en lood en andere metalen de X-stralen tegenhouden, dan denken wij onmiddellijk aan de mogelijkheid vreemde lichamen, met name glassplinters, kogels, spelden, naalden en andere onaangename gasten in hun schuilhoeken op te sporen.

Dit alles is reeds gedaan. Von Mosetig-Moorhof heeft een revolverkogel en een naald op deze wijze ontdekt. Lannelongue, Swinton e.a. hebben pathologische handen en voeten gefotografeerd; uit Hamburg kwamen schoone phototypen tot ons van een hallux valgus, een slecht genezen radiusfractuur enz. Men heeft osteomyelitische haarden in been ontdekt met behulp van de X-stralen. Exner in Weenen vond bij een difformiteit van de hallux, dat de laatste phalanx verdubbeld was. De X-straalphotographie of de 'radiographie' zooals Lodge het noemt, bevestigde dit volkomen en toonde duidelijk aan, dat slechts een der kootjes het gewricht hielp vormen, zoodat de andere zeer gemakkelijk te verwijderen was, hetgeen door Von Mosetig-Moorhof geschiedde. Door Neusser is beproefd geëxstirpeerde galsteenen en blaassteenen te fotografeeren. Hij vond, dat de fosphaatsteenen zeer ondoorschijnend waren voor X-stralen, zoodat deze helder op de plaat te voorschijn kwamen. De cholesterinsteenen lieten nog veel licht door. Door de welwillendheid van Prof. Korteweg was ik in de gelegenheid eenige blaas- en galsteenen te onderzoeken, en verkreeg daarbij volkomen hetzelfde resultaat: de blaassteenen volkomen ondoorschijnend, daarentegen de galsteenen, zoowel die met als zonder bilirubine lieten evenveel stralen door als een even dikke laag spier of huid. Terwijl Neusser van meening is, dat misschien galsteenen toch nog kunnen ontdekt worden, moet ik op grond van het experiment dit ontkennen. De wijze waarop Neusser geëxperimenteerd heeft, laat zijn gevolgtrekking toe, doch de manier was verkeerd; hij plaatste de galsteenen onder een leverstuk van 4 cm dikte en

kreeg een afbeelding van de steenen. Dit is zeer natuurlijk, doch hij had hetzelfde verkregen indien hij onregelmatige stukken lever had genomen; de onregelmatige verdikkingen van het stuk hadden dan voor galsteenen kunnen imponeeren. Daarentegen zullen steenen in een galblaas omgeven door gal, zoodat het geheel een gladde nagenoeg even dikke massa geeft, vermoedelijk onzichtbaar zijn.

Op de afdeeling van Prof. Rotgans werd ik vriendelijk in de gelegenheid gesteld een patiëntje met spina ventosa van den metatarsus van den grooten teen te photografeeren. De opneming die op de laatste vergadering van het Genootschap ter Bevordering van Genees-, Heel- en Natuurkunde vertoond werd, geeft duidelijk een belangrijke verbreding van den metatarsus I aan. Ditzelfde cliché toont tevens nog eenige andere bijzonderheden die nog niet beschreven zijn. Terwijl bij alle skeletphotographieën van volwassenen de phalangen direct aan elkander grenzen, slechts door een nauwe gewrichtsspleet gescheiden, toont de photo van het kindervoetje (patiëntje van bijna 2 jaar oud) dat de phalangen belangrijk ver van elkaar gelegen zijn. Daar wij weten, dat in werkelijkheid de gewrichtsvlakten wel degelijk onmiddellijk tegen elkaar liggen, zoo moeten wij daaruit de gevolgtrekking maken, dat *kraakbeen de X-stralen zeer gemakkelijk doorlaat*, even sterk als de huid, de spier, de nagels enz. Datgene wat wij dus bij de skeletphotographieën van volwassenen voor een gewrichtsspleet zouden kunnen aanzien, is niets dan de overblijvende ruimte door het kraakbeen ingenomen. En hiermede opent zich van zelf weer een nieuw veld van onderzoek, daar de X-stralen toelaten den graad van ossificatie bij levende individuen te beoordeelen. Misschien kunnen ons daardoor nog ophelderingen gegeven worden bij de studie van de rachitis.

Op mijn photo's meen ik op te merken, dat de absorptie van spiermassa's iets grooter is dan van andere weeke deelen; ten minste zijn de omtrekken van de m. interossei en den adductor pollicis onmiskenbaar aangeduid.

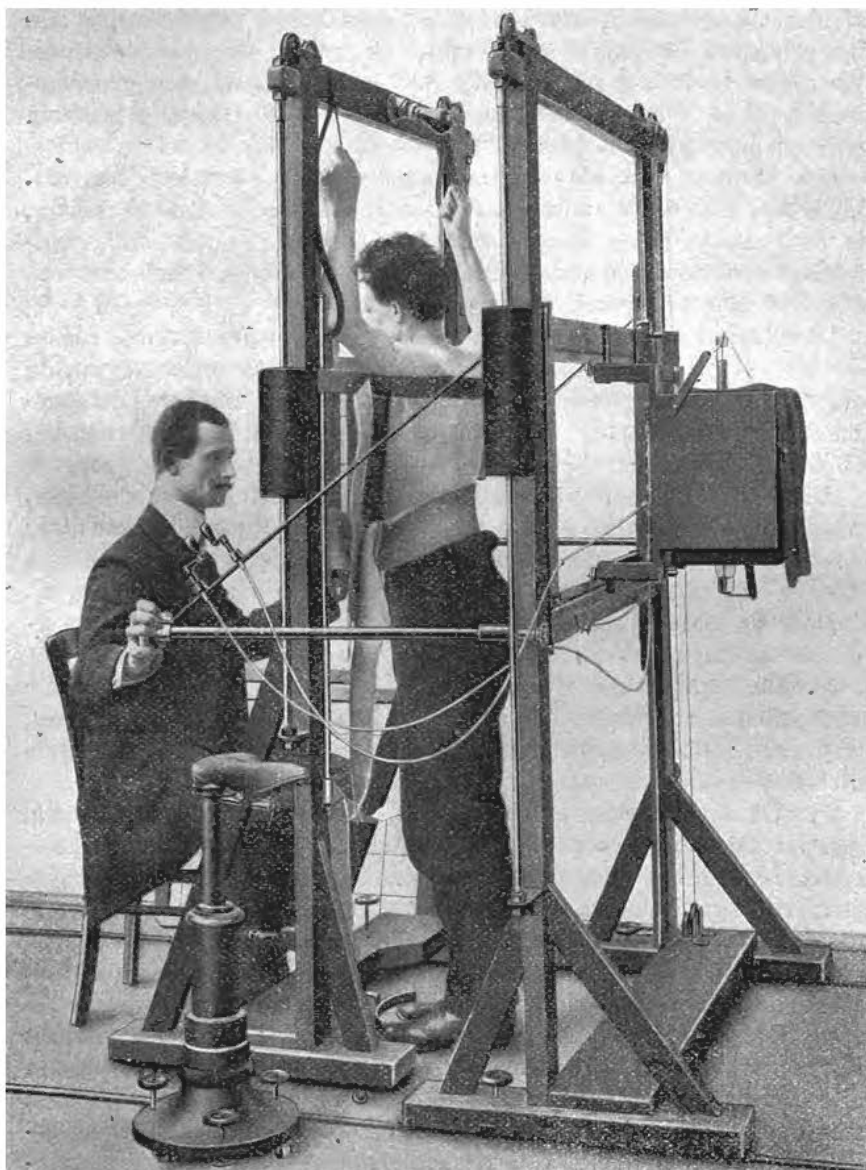
Een interessante radiographie is afkomstig van de hand van een patiënt aan osteo-arthropathie hypertrophiant, de door Marie beschreven ziekte. De afbeelding toont eenige interessante bijzonderheden. Vooreerst is duidelijk de verbreding der kleine phalangealgewichten zichtbaar. Bovendien vallen op de groote afmetingen van de vingertoppen en men kan zien, dat hoewel de beenige verdikking onmiskenbaar is, de weeke deelen toch het meest tot de volumenvermeerdering hebben bijgedragen. Eindelijk ziet men aan den eindphalanx van den wijsvinger de overblijfselen van een vroeger panaritium; de top is oneven, als hadden er muizen aan geknabbeld.

De afbeelding, die deze verhandeling vergezelt stelt de hand van een flinken jongen van bijna 12 jaar voor. Zooals men bemerkt zijn alle beenderen der hand duidelijk te zien. Bijzonder interessant is het dat de epiphysaire beenkernen duidelijk zichtbaar zijn geworden,

die nog niet beenig vergroeid zijn met de diaphysen. Ook is de ruimte tusschen de epiphysen grooter dan bij een volwassen skelet zooals uit een vergelijking met de verschillende afbeeldingen, die nu wel overal te vinden zijn duidelijk blijkt. De bijgevoegde reproductie geeft helaas slechts zeer onvolkomen de op het negatief waarneembare bijzonderheden weer.

Dat met deze korte opsomming de toepassingen van de X-stralenphotographie niet uitgeput is, behoeft wel geen betoog. Trouwens dagelijks komen er mededeelingen omtrent nieuwe ontdekkingen en toepassingen. Wij dienen voorloopig te experimenteren en op te nemen wat de experimenten voor den dag brengen, en het is te verwachten dat nog veel schoons aan het licht zal komen. Waar is de grens? Zeer weinig is te ver-

wachten van nuttige toepassing in de hersenchirurgie. De extremiteiten zullen vermoedelijk wel het hoofdmateriaal voor de toepassing opleveren. Doch niet onwaarschijnlijk is het, dat ook de blaassteen kunnen worden afgebeeld: of hier echter een belangrijke vooruitgang te verwachten is meen ik te mogen betwijfelen. Evenzeer twijfel ik aan de mogelijkheid eener photographie van de dorsaalwervels, thorax- en abdominaalorganen, terwijl daarentegen de kans bestaat, dat wij bij halswervelaandoeningen feitelijk nog eenige, en misschien zelfs een groote verbetering in de diagnostiek zullen vinden door het gebruik van de X-straal-photographie. Hoe het ook zij, de Würzburger hoogleeraar Röntgen heeft der menschheid door zijn uitvinding een onschatbaren dienst bewezen.



[Afb. 55]. Karel F. Wenckebach was een veelzijdig medicus: in 1910 beschreef hij een nieuw Röntgenstatief [54 (1910) I, 1392-1398], bedoeld 'om zowel in ziekenhuizen als in de Röntgen-kamer van den practicus veel *bijzondere* (curs. orig.) toestellen te vervangen door één voor allerlei onderzoek gemakkelijk bruikbaar apparaat, en hierdoor het werk eenvoudiger te maken'. Het prototype werd door Wenckebach zelf 'uit allerlei ingrediënten in elkaar getimmerd'; daarna werd het toestel door de Duitse firma Siemens-Halske in productie genomen.

[A23] W. Einthoven, *Het registreren van menselijke harttonen* (1906)

Onder medewerking van de heeren A. Flohil en P.J.T.A. Battaerd, assistenten aan het Physiologisch Laboratorium te Leiden.

Reeds vroeger werd in het Physiologisch Laboratorium te Leiden een methode uitgewerkt om hartstonen te registreren [W. Einthoven en M.A.J. Geluk, *Die Registrierung der Herztöne, Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie* (1894)], waarbij als registreerend instrument de capillair-electrometer werd gebruikt. De toenmaals gepubliceerde krommen wijzen niet alleen het oogenblik aan, waarop een hartstoon begint of eindigt, maar zij leeren ook de verschillen in kwaliteit kennen, die de tonen onderling aanbieden. [De methode van Hürthle (*Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1893) had in het bijzonder ten doel het juiste begin van een hartstoon scherp aan te wijzen. Dit geldt ook van de methode van Holowinski (*Archiv de physiologie normale et pathologique*, 1896).] Toch geven de krommen als zoodanig een geheel onjuiste graphische voorstelling van het onderzochte geluid.

Om de juiste graphische voorstelling te verkrijgen, zou men de krommen aan tijdroovende metingen moeten onderwerpen en zich een aantal berekeningen moeten getroosten, die wij toenmaals niet hebben uitgevoerd. Wij hebben ons in 1894 met de gefotografeerde beelden zelf voorloopig tevreden gesteld, daar deze reeds zeer typische vormen vertoonen van den 1sten en van den 2den toon, zooals die bij het konijn en op verschillende plaatsen der regio cordis bij den mensch konden worden verkregen.

Het behoeft evenwel geen betoog, dat nauwkeurige beelden boven de direct geregistreeerde capillair-electrometrische krommen moeten worden verkozen, en men bereikt reeds een voldoende mate van nauwkeurigheid, wanneer men eenvoudig den capillair-electrometer vervangt door den veel gevoeliger en tevens veel sneller reageerenden snaargalvanometer. [Onlangs nog heeft Otto Frank hierop den nadruk gelegd, zie *Münchener medizinische Wochenschrift* (1904). Door Frank zijn de hartstonen met succes direct mechanisch geregistreerd, maar de afbeeldingen van de door hem verkregen krommen zijn mij niet bekend. In zijn bovengenoemde publicatie komen zij niet voor. Over een poging om de hartstonen mechanisch te registreren zie men ook nog Hürthle, *Zentralblatt für Physiologie* (1904).]

In hoeverre de snaargalvanometer in staat is, snelle trillingen juist weer te geven, is reeds te anderz nader uiteengezet [Zie verschillende opstellen in de *Zittingsverslagen der Koninklijke Akademie van Wetenschappen* en in de *Archives Néerlandaises des Sciences exactes et naturelles* (1903-)]. Van onze verzameling van verzilverde kwartsdraaden is no. 20 de lichtste. Deze is 2,5 cm lang en 1 μ dik, terwijl hij ongeveer $1,5 \times 10^{-7}$ gram weegt, een gewicht, zóó gering, dat het met geen

weegschaal kan worden aangetoond. De draad kan als een vioolsnaar worden gespannen en vertoont dan trillingen met een eigen periode van 0,31 σ . Deze periode komt overeen met die van een toon van 3.230 trillingen per sec., dus ongeveer *gis*⁴ of bijna de hoogste toon van de gewone piano. Zonder gevaar voor breken kan de spanning van den draad nog worden verhoogd. Ook kan een kortere draad worden genomen, zoodat men desgewenscht over nog grootere trillingsfrequenties kan beschikken. Het zou echter geheel onnoodig zijn, daarvan gebruik te maken ten behoeve van het registreren van hartstonen. Wij behoeven er hier niet aan te herinneren, dat de toonhoogte der geluiden, die door de hartswerking worden veroorzaakt, veel lager is dan de genoemde, en dat onze gedempte trillende snaar van zoo hoogen eigentoon de haar medegedeelde periodieke beweging der lage hartstonen zoo goed als onberispelijk zal moeten weergeven.

Maar indien men al mag beweren, dat de kwartsdraad in den snaargalvanometer in staat is, de luchttrillingen van den hartstoon nauwkeurig te volgen, dan is daarmee nog niet gezegd, dat alle moeilijkheden, die zich bij het registreren voordoen, zijn opgelost. Bij de door ons toegepaste methode moeten de luchttrillingen van het te registreren geluid eerst de grondplaat van een mikrophoon in beweging brengen, die met behulp van een constante stroombron blijvend wordt doorstroomd. De trillingen van de grondplaat doen schommelingen in de sterkte van den mikrophoonstroom ontstaan en het zijn deze stroomschommelingen, die door tusschenkomst van een transformator den kwartsdraad in den snaargalvanometer in beweging brengen. Behalve met de eigenschappen van kwartsdraad zal men dus nog rekening moeten houden met die van de mikrophoon en van den transformator.

De mikrophonen uit den handel beantwoorden in haar vermogen om zeer frequente trillingen weer te geven weliswaar niet aan even hooge eischen als de snaargalvanometer, maar voor ons doel, de registratie der hartstonen, kan men zonder bezwaar met een bij vele telefoonmaatschappijen gebruikelijk toestel van Berliner volstaan. Ook de constructie van een doelmatigen transformator levert geen moeilijkheden op. Wij hebben een ijzervrijen reguleerbaren transformator op ebonieten klossen expresselijk voor het doel laten vervaardigen, maar konden met betrekkelijk niet veel nadeel ook van een gewonen inductietoestel van Du Bois-Reymond of Helmholtz gebruik maken, indien slechts het ijzer uit den primairen klos was verwijderd. De berekening, die wij hebben uitgevoerd, om den voor ons doel gunstigsten transformator te verkrijgen, moge hier achterwege blijven en liever bij een andere gelegenheid worden vermeld, wanneer het registreren van zeer hooge tonen ter sprake zal komen.

De onderstaande figuur wijst aan, hoe het geluid van een hartstoon naar de mikrophoon wordt geleid. De mikrophoon M is in het midden van een vrij zwaren, in de figuur niet geteekenden ijzeren ring bevestigd, die naar de methode van Julius aan drie punten dreunvrij is opgehangen. De drie staaldraden, aan welke de ring hangt, zijn aan hun onderinde van stalen veeren voorzien, waardoor de dreuning zoowel in horizontale als in verticale richting wordt opgeheven. B is een gebogen metalen buis met een zijstuk Z , waarin zich een kraan K bevindt. De buis B zelf is stevig aan een pijler of een muurtafel bevestigd en met haar ééne einde door de caoutchoubuis c_1 aan de mikrophoon, met haar andere einde door de caoutchoubuis c_2 aan den stethoscoop-trechter T verbonden. De laatstgenoemde caoutchoubuis is ongeveer 75 cm lang. Men kan den stethoscoop-trechter in de hand nemen en heen en weer bewegen, zonder dat de mikrophoon het minste spoor van dreuning vertoont. Men beoordeelt dit met behulp van een kwikspiegel, welks rimpeling een zeer gevoelig reagens voor dreuning is, en waarmee men de doeltreffendheid van Julius' methode op ieder oogenblik van de proef gemakkelijk bewijst. De

kraan Z wordt steeds ad maximum geopend gehouden, zoodat de drukking van de lucht in het buizenstelsel $c_1 B c_2$ gelijk blijft aan de drukking der buitenlucht. In deze omstandigheden is het overbrengen van schokken of stooten van den stethoscoop naar de mikrophoon geheel buitengesloten en kan de laatste alleen door geluid in den vorm van luchttrillingen worden getroffen.

Op de platen I en II zijn een aantal snaargalvanometrische photogrammen van hartstonen weergegeven. [Wij zijn gaarne bereid, aan belangstellenden op aanvraag photographische afdrukken onzer negatieven te zenden]. De gebruikte kwartsdraad, no. 15, was niet zoo licht als no. 20, maar hij werd steeds strak gespannen en beantwoordde in voldoende mate aan de gestelde eischen. Tijdens het registreeren werd evenals bij al onze vroeger met den snaargalvanometer verkregen krommen een netwerk van kwadraat millimeters op de gevoelige plaat ontworpen, waardoor een later uit te voeren nauwkeurige meting van de afgebeelde hartstonen ten zeerste wordt vergemakkelijkt. De snelheid, waarmee de gevoelige plaat tijdens het photographieeren wordt voortgeschoven, is niet voor alle hier gereproduceerde photogrammen gelijk. In de figuren 1 en 2 van



[Afb. 56]. Portret van Willem Einthoven, Nobelprijswinnaar in 1924.

**[C20] G. van Rijnberk,
In memoriam W. Einthoven (1927)**

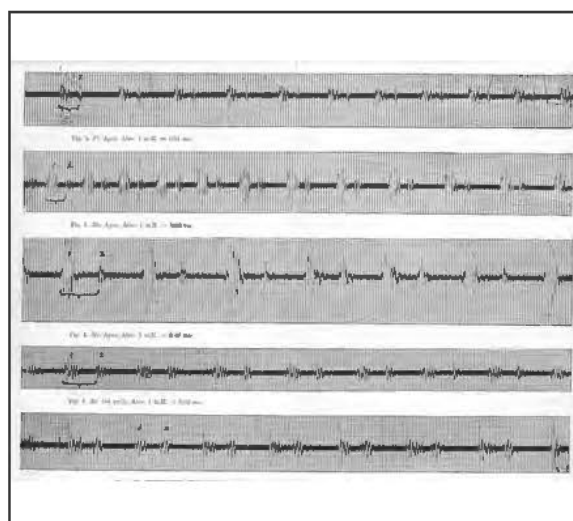
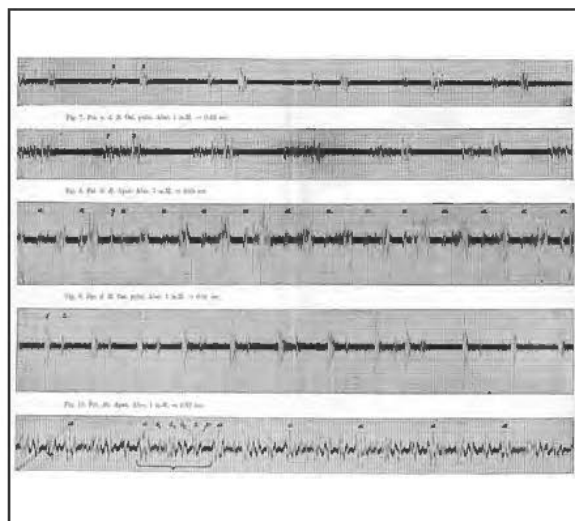
Eindelijk is dan het onherroepelijke geschied. In de laatste maanden waren de berichten over Einthoven steeds somberder geworden, en lieten zij weinig hoop op herstel. Maar toch, zoolang het leven nog worstelt, blijft er een vage verwachting, van een kleine, zij het nog zoo geringe kans op behoud. Thans is ook dat voorbij en kunnen wij slechts treuren om het verlies dat de wetenschap en ons land door den dood van Einthoven lijden moet.

Einthoven was leerling van Donders, die hem, student nog, te Leiden op den leerstoel van Heynsius bracht. Dat was wel geheel een 'credietbenoeming'. Maar Donders was een diep peiler van den geest: wier hij uitkoos, op diens bijzonderen aanleg kon men vast bouwen

en vertrouwen. En Einthoven heeft dat vertrouwen niet beschaamd. Van aard en neiging meer natuurkundige dan bioloog, man niet alleen van een bijzondere begaving, maar ook van een onverstoortbare vasthoudendheid en van een zeldzaam vermogen tot geduldige zelfbeperking en concentreering, heeft Einthoven op het grensgebied der electriciteitsleer en der physiologie, uitkomsten bereikt, bewonderenswaardig door haar diepte, technische volmaking en theoretisch voltooide doordachtheid. De roem door hem verworven wegens den snaargalvanometer is voornamelijk daarom zoo algemeen en zoo groot geweest omdat het toestel reeds spoedig in dienst der clinische diagnose gesteld, een ongeëvenaarde praktische toepassing kreeg. Hierdoor dreigt het gevaar, dat men bij de beoordeeling van zijn werk de aandacht van het wezen er van afwendt, om vooral de toepassingen te bewonderen. En dat ware een onrecht. Want de ware grootheid van Einthoven's werk ligt niet in de beteekenis der electricische en experimenteel-physiologische toepassingen van zijn vinding, maar in het ontstaan, de wording, de theoretische en technische ontwikkeling; in de voltooiing van die vinding zelf. Die vinding, Einthovens snaargalvanometer, was volmaakt te noemen. In opzet, en uitvoering, als geheel, in al zijn onderdeelen, in de hanteering is zijn snaargalvanometer geworden tot een toestel onvergelyklijk van verzorgdheid, onovertroffen in het bereiken der uiterst bereikbare verfijning en nauwkeurigheid. Ik noem hier slechts dat ondenkbaar dunne in het luchtledig trillende draadje van 1 μ dat zoo zeer en terecht de verbeeldingskracht van allen, leeken en vakgenooten, getroffen heeft.

In den omgang was Einthoven steeds van de allergrootste affabelheid. Bescheiden als weinigen, altijd meer er op uit zijn kennis en inzicht te bedekken dan ze te doen blinken. En toch — wanneer daar de gelegenheid voor was, hoe kon dan de scherpzinnigheid van zijn geest de kunstmatig opgelegde kluisters verbreken. Nergens heb ik hem meer bewonderd dan in de wijze waarop hij in de vergaderingen der Koninklijke Akademie, na een voordracht over welk onderwerp ook, een vraag wist te stellen die niet het hart, maar de regio praefrontalis der quaestie raakte. Dan meende men werkelijk een oogenblik het ruischen van den geest te hooren. In zijn eigen voordrachten daarentegen was hij van een merkwaardig streven naar eenvoudigheid en begrijpelijkheid. Zelfs bij de mededeeling der gewichtigste ontdekkingen — ik denk hierbij aan die van zijn zoon over de toepassing van den snaargalvanometer op de telegraphie zonder draden — sprak hij alsof hij zich bij zijn gehoor wilde verontschuldigen, het met zoo onbelangrijke zaken bezig te houden.

Einthoven heeft zijn levenswerk kunnen voltooien; hij heeft zijn zoon in zijn wetenschappelijk spoor zien treden; elk denkbaar eerbetoon uit de gansche wereld is hem geworden, alle eer en vereering is hem door ieder, die hem kende, bewezen. Hij is gestorven in het volle bewustzijn, zijn taak in dit leven naar vermogen voltooid, het bereikbare bereikt te hebben. Een benijdbaar uiteinde! Zijn vrienden, vakgenooten, vereerders en leerlingen over de geheele wereld dragen rouw over zijn heengaan in hun hart. Zijn naam zal blijven leven zoolang een beschaafde menscheid de heugenis harer grooten getrouw blijft.



[Afb. 57a en b]. Illustraties bij het artikel van Willem Einthoven c.s. over de snaargalvanometer. De beschrijving van de afbeeldingen is opgenomen in het artikel.

plaat I en 8 en 9 van plaat II correspondeert 1 mm van een abscis met 0,04 sec., terwijl in de overige figuren 1 mm van een abscis een waarde van 0.02 sec. heeft.

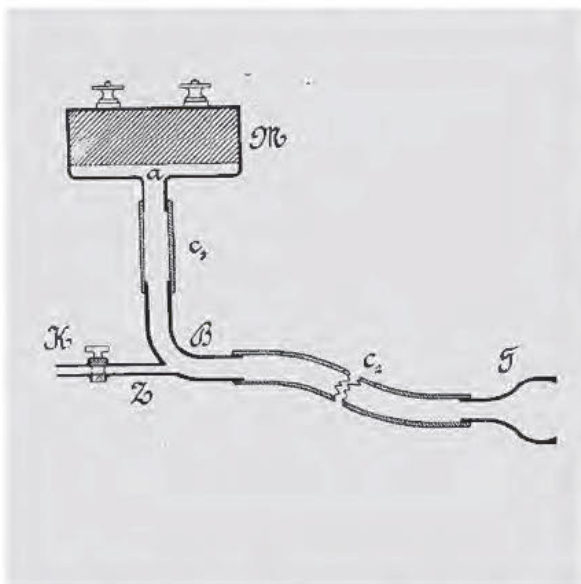
De verschillen tusschen de hier afgebeelde krommen en die, welke vroeger met behulp van den capillair-electrometer werden verkregen, springen in het oog. Wij behoeven hierbij niet lang te verwijlen, en kunnen volstaan met te wijzen op den nagenoeg symmetrischen vorm boven en onder de nullijn, waardoor onze tegenwoordige krommen zich onderscheiden, en die wel als een bewijs voor haar nauwkeurigheid mag worden aangevoerd. De figuren 1, 2, 3 en 4 stellen de puntonen van vier verschillende personen voor. Men ziet gemakkelijk, welke snaartrillingen met den systolischen en welke met den diastolischen toon correspondeeren. Ten overvloede zijn deze nog op de figuur met 1 en 2 gemerkt, terwijl met een accolade, die van het begin van den eersten tot het begin van den tweeden toon reikt, de duur der systole wordt aangeduid.

Beschouwt men de genoemde photographien nader, dan vallen in de eerste plaats eenige eigenschappen op, die zij met elkaar gemeen hebben. Men ziet, dat de eerste toon bij alle onderzochte personen krachtiger en langer van duur is dan de tweede. Een toonshoogte kan niet worden bepaald, daar de voortgebrachte geluiden onregelmatig zijn en veel meer met kortdurende geruischen dan met muzikale klanken moet worden vergeleken. Maar hoe onregelmatig het geluid ook moge zijn, voor ieder persoon is het karakteristiek. Vergelijkt men bijvoorbeeld de eerste tonen van de verschillende hartperiodes van fig. 1 met elkaar, dan merkt men zóóveel onderlinge overeenkomst op, dat het schijnt alsof zij alle slechts copieën zijn van eenzelfde model. Dit geldt ook voor de diastolische tonen, en hoewel er duidelijke verschillen zijn tusschen de figuren van de verschillende personen, zoo geldt toch voor ieder figuur afzonderlijk dezelfde opmerking als voor fig. 1.

Bij het beoordeelen van de verschillen, die de vier figuren onderling aanbieden, moet men rekening houden met twee omstandigheden. Vooreerst is, zooals boven reeds werd opgemerkt, de snelheid van de gevoelige plaat tijdens het photographeeren van fig. 3 en 4 tweemaal grooter geweest dan bij fig. 1 en 2. En vervolgens zijn de electriche stroomen, die naar den galvanometer worden geleid, bij het vervaardigen der vier photogrammen in verschillende mate verzwakt geworden. Dit heeft tengevolge, dat men uit het verschil in amplitude der snaartrillingen in de vier genoemde photogrammen niet besluiten mag tot verschil in intensiteit der hartstonen. De snaargalvanometrische inrichting was in die mate gevoelig, dat het snaarbeeld uit het gezichtsveld zou worden geslagen, wanneer men de hartstonen in volle sterkte zou wenschen te registreren. Bij alle photogrammen moesten dus de amplitudes der snaarbeweging meer of minder worden verkleind. Vooral bij jonge, magere personen met een dunnen borstwand, wier hartstonen luid klinken, zooals bijvoorbeeld bij *Mo.* fig. 3, en verder ook dikwijls in pathologische gevallen, is men genoodzaakt de snaarbewegingen belangrijk te reduceeren.

De reductie kan op verschillende wijzen plaats hebben en het zou niet moeilijk vallen, hierbij vaste maten toe te passen, zoodat uit de afmetingen der verkregen krommen en het bedrag der toegepaste reductie steeds de werkelijke intensiteiten zouden kunnen worden afgeleid. Voorloopig hebben wij deze evenwel niet berekend en ons tevreden gesteld met een verzwakking van den mikrofoonstroom tot zóódanig bedrag, dat doelmatige amplitudes der snaarbeweging werden verkregen.

De intensiteitsverhoudingen van de verschillende geluiden in *eenzelfde photogram* kunnen daarentegen onmiddellijk uit de frequentie en de amplitude der snaartrillingen worden afgeleid, en wel is de sterkte van elken toon evenredig aan het product van het kwadraat



[Afb. 58]. Illustratie bij het artikel van Willem Einthoven c.s. over de snaargalvanometer. De legenda staat in de tekst.

der trillingsfrequentie met het kwadraat der amplitudo. Om verder de verschillen tusschen de punttonen van de vier onderzochte personen te bestudeeren, lette men behalve op de trillingsfrequentie en den algemeenen vorm der geluiden nog op de verhouding der trillingsamplitude in eersten en tweeden toon, op den duur van elk der beide tonen afzonderlijk en op den duur van systole en diastole.

In de figuren 5 (Pl. I) en 6 (Pl. II) zijn van twee personen de pulmonalis-tonen weergegeven, zooals die dicht bij het sternum in de tweede linker intercostaalruimte worden gehoord. De verschillen met de punttonen komen duidelijk te voorschijn. De eerste toon is korter van duur zoowel in absolute maat als ook in verhouding tot den duur van den 2den toon. Vooral van dit laatste overtuigt men zich reeds met een enkelen oogopslag. In fig. 5 is de phase tusschen den 1sten en den 2den toon niet geheel zonder trilling, terwijl toch het auscultatorisch onderzoek bij den heer Ba, die een gezonde jonge man met normale hartswerking is, geen systolisch geruisch aan het ostium pulmonale doet kennen. Deze trillingen tusschen 1sten en 2den toon vallen in de figuur te meer op, daar de kwartsdraad in de hartspauze telkens zoo goed als volmaakt tot rust komt. In fig. 6 van den heer Ou is in tegenstelling met fig. 5 de 2de toon duidelijk sterker dan de eerste, terwijl in de phase tusschen 1sten en 2den toon even weinig trillingen te zien zijn als tijdens de hartspauze.

Wij besluiten ons opstel met te wijzen op de figuren 7, 8, 9 en 10 van Plaat II. Zij stellen de hartstonen en hartsgeruischen voor van een drietal patiënten uit het Akademisch ziekenhuis te Leiden. [noot: Gaarne brengen wij hier aan prof. Nolen en zijn assistenten onzen hartelijken dank voor de hulp, die zij ons steeds op

even welwillende als doeltreffende wijze hebben verleend]. Terwijl de patiënten zich op het ziekenhuis bevonden, werden hun hartstonen op het physiologisch laboratorium, dat is op ongeveer 1,5 kilometer afstand, met den snaargalvanometer geregistreerd. Op welke wijze deze beide gebouwen door middel van elektrische geleidraden met elkaar verbonden zijn, in hoeverre de nauwkeurigheid der te verkrijgen graphische beelden door het gebruik der verbindingskabels lijdt, en tot hoeveel kilometers de afstand tusschen den patiënt en den registreertoestel mag worden vergroot, voordat de te verkrijgen resultaten daardoor belangrijk worden benadeeld, is nog onlangs in een opstel over het telecardiogram nader ontwikkeld [*Archives Néerlandaises des Sciences exactes et naturelles*]. Wij komen daarop thans niet terug en gaan liever dadelijk tot de bespreking der photogrammen over.

Fig. 7 beeldt de pulmonalstonen af van een patiënt met een duidelijk hoorbaar systolisch geruisch. In het photogram gaat de eerste toon geleidelijk in het geruisch over; er is geen duidelijk onderscheid tusschen eersten toon en geruisch merkbaar, terwijl de tweede toon, die krachtiger is dan de eerste, zich scherp tegen het geruisch afteekent, zoodat men het tijdstip van het begin der diastole met vrij groote nauwkeurigheid zou kunnen aanwijzen. Verder mag nog worden opgemerkt, dat in de hartspauze nagenoeg geen trillingen van de snaar zichtbaar zijn.

In fig. 8 ziet men de geluiden afgebeeld, die aan de hartpunt worden gehoord van een patiënte met stenosis en insufficiëntia mitralis. Bij deze patiënte voelt men aan de hartpunt een praesystolisch fremissement, terwijl de stethoscoop ons de aanwezigheid aldaar van een praesystolisch en een systolisch geruisch leert kennen. Op het photogram, waar beide geruischen duidelijk te voorschijn komen, is het eerste met *a* nader aangeduid.

In fig. 9 vindt men de pulmonalstonen van dezelfde patiënte weergegeven. Men ziet, dat het systolisch geruisch hier niet of nauwelijks meer aanwezig is, terwijl het verder nog in het oog valt, dat de 2de toon in verhouding tot den 1sten slechts zwak is. De vraag naar het al of niet versterkt zijn van den 2den pulmonalistoon – die klinisch van beteekenis is – kan in vele gevallen moeilijk of niet door het auscultatorisch onderzoek worden opgelost, en ook in het speciale geval van onze patiënte was het antwoord twijfelachtig gebleven. Uit den aard der zaak zal men wegens de wisselende anatomische verhoudingen van den thorax geen moeite doen, om de absolute intensiteit van het geluid te leeren kennen, maar zich met een vergelijking van de toonsterkten tevreden stellen, bijvoorbeeld tusschen die van den 2den pulmonalistoon en den 1sten toon van hetzelfde ostium of tusschen die van den 2den pulmonalistoon en den 2den aortatoon. Maar ook de genoemde vergelijkingen zijn voor het waarnemende oor met een niet geringe moeilijkheid verbonden, vooral daar men met geluiden van verschillenden duur en verschillend karakter te doen

heeft. [Volgens Max Wien, *Pflüger's Archiv* (1903) moeten lage tonen van 50 trillingen per seconde objectief vele miljoenen malen intenser zijn dan hoge tonen van 2.000 trillingen per seconde, om een even sterke geluidsgewaarwording te veroorzaken.]

In deze omstandigheden mag van het registreeren der hartstonen een belangrijke hulp worden verwacht. Beschouwt men fig. 9 van onze patiënte naast de figuren 5 en 6, die de pulmonalstonen van een paar gezonde jonge mannen met normale harten weergeven, dan is men zonder eenige terughouding tot de uitspraak gerechtigd, dat de 2de pulmonalstoon bij de patiënt althans in vergelijking met den 1sten toon van hetzelfde ostium niet versterkt is.

Terwijl de krommen der tot nog toe besproken figuren gemakkelijk in overeenstemming konden worden gebracht met de auscultatorische waarnemingen, die met den stethoscoop waren verricht, levert de verklaring der ten slotte te behandelen figuur 10 ons groote moeilijkheden op. In deze figuur wordt het geluid weergegeven, dat gehoord wordt aan de hartpunt van een jongen man met insufficiëntia valvulae mitralis en sterke dilatatie en hypertrophie van de beide harthelften. Met den stethoscoop neemt men aan den apex een lang gerekt, vrijwel gelijkmatig systolisch geruisch waar, waarvan het begin niet scherp kan worden aangewezen, maar dat plotseling in den wel eenigszins doffen, maar daarom toch niet zwakken diastolischen toon eindigt. Tusschen den diastolischen toon en het begin van het daaropvolgende systolische geruisch is een duidelijke pauze aanwezig. Deze beschrijving is niet in overeenstemming met den vorm der in fig. 10 afgebeelde kromme. De figuur vertoont voor iedere hartsperiode behalve de pauze vijf duidelijk van elkaar te onderscheiden geluiden, die wij met a , s_1 , s_2 , s_3 en 2 hebben aangeduid.

Welke betekenis elk dezer geluiden heeft en in welke volgorde zij in de periode voorkomen, kunnen wij niet met zekerheid uitmaken. Onze ervaring is daarvoor nog te gering, maar wij twijfelen niet, of door voortgezet onderzoek zullen in den vervolge de 'cardiophonogrammen' – zooals onze krommen gevoeglijk heeten mogen – op voldoende wijze kunnen worden verklaard. Voor de verklaring van fig. 10 wagen wij voorloopig de volgende hypothese: a = praesystolisch geruisch; s_1 , s_2 , s_3 = drie fasen van het systolisch geruisch; 2 = diastolische toon; p = pauze, terwijl dan de accolade in de figuur verondersteld wordt, de geheele periode te begrenzen. Een der moeilijkheden van de verklaring der figuur is gelegen in den duur van het geluidlooze stadium van elke hartsperiode. Dit stadium schijnt bij het onderzoek met den stethoscoop vrij lang te zijn, terwijl het in het photogram slechts als uitermate kort voor den dag komt.

Wenscht men het gebrek aan overeenkomst tusschen de beide waarnemingsmethoden aan fouten in het

registreeren toe te schrijven, dan zou men moeten aannemen, dat een toevallig geluid de schrijvende snaar juist in het geluidlooze stadium der hartswerking in trilling had gebracht. Maar deze veronderstelling moet als hoogst onwaarschijnlijk worden verworpen, daar immers de meer dan zeven achtereenvolgende hartsperioden van het photogram aan gelijkvormigheid slechts weinig te wenschen overlaten. Onzes inziens dragen de gebreken van ons oor de schuld. Wellicht wordt alleen daarom zoo regelmatig een pauze gehoord, omdat ons oor onmiddellijk van te voren door het vrij sterke geluid van den diastolischen toon wordt getroffen, waardoor het tijdelijk wordt vermoeid. De stilte, die men hier waarneemt, zou dan te vergelijken zijn met de schijnbare stilte, die onmiddellijk na het te weegbrengen van een harden knal in een overigens zwak ruischende omgeving steeds schijnt te volgen.

Er werd boven reeds op gewezen, dat het oor een onbetrouwbare gids is bij de beoordeeling van de intensiteit van het geluid, en het is onnoodig aan nog meer gebreken van dat orgaan te herinneren, om de overtuiging te vestigen, dat de waarnemer nut zal kunnen trekken uit de methode van het registreeren der hartstonen. Wij bedoelen hiermede geenszins, dat de gewone auscultatie aan het ziekbed door de methode van het registreeren zou moet worden vervangen, maar slechts, dat de laatste met succes kan worden toegepast ter aanvulling van de eerste.

De vraag of het registreeren der hartstonen ooit een klinische methode worden zal of misschien ook thans reeds aldus mag worden genoemd, hangt uit den aard der zaak van de eischen af, die men aan een klinische methode meent te moeten stellen. Hier gelden dezelfde beschouwingen, die wij reeds aan het slot van ons opstel over het telecardiogram in het midden brachten. De snaargalvanometer is een samengesteld en kostbaar instrument, dat een bijzondere opstelling vereischt en slechts kan worden gebruikt met behulp van één of meer geoefende assistenten, zoodat het door den klinikus zelf, zittende naast den patiënt voorloopig nog wel niet zal worden ter hand genomen. Maar hier tegenover staat, dat van den waarnemer slechts kennis van het door hem gebruikte instrumentarium, en volstrekt geen bijzondere vaardigheid wordt geëischt, terwijl zoo goed als iedere photographische opname slaagt en in eenige minuten is afgelopen. Mogen de voor het registreeren benodigde instrumenten ook al niet in een ziekenzaal tehuis behooren, door een doelmatige verbinding met electrische geleidraden wordt dit bezwaar opgeheven. Terwijl de verbinding tusschen het physiologisch laboratorium en het Akademisch ziekenhuis te Leiden nu sinds ongeveer 1½ jaar in gebruik is, heeft zij nog nooit eenige stoornis opgeleverd, en waar de physioloog en de klinicus tot samenwerking kunnen worden verenigd, daar staat aan de klinische toepassing van het registreeren der hartstonen verder ook niets in den weg.

[A24] K.F. Wenkebach, *Over de beteekenis der orgaantherapie (1905)*

Voordracht, gehouden in de Geneeskundige Sectie van het 10e Natuur- en Geneeskundig Congres, Arnhem [29 april 1905].

De tijden zijn veranderd, sedert er in de geleerde wereld een homerisch gelach opging over den ouden Brown-Séguard, die in vollen ernst betoogde, dat inspuiting van testikel-extract in staat zou zijn, bij ouden van dagen de jeugdige krachten te doen wederkeeren. De tijden zijn veranderd wat in den beginne den meesten toescheen een zonderlinge fantaisie te zijn van een beroemd en begaafd, maar oud geworden geleerde, is thans de gewoonste zaak der wereld. Reeds sinds oude tijden had het denkbeeld in de hoofden der geneeskundigen rondgespookt, dat het mogelijk moest zijn, verloren gegane orgaanfuncties door het toedienen van die organen per os te vervangen. In zooverre was dan ook het denkbeeld van Brown-Séguard niet geheel nieuw; maar nooit had dit een, zoo bepaalden vorm aangenomen, nooit ook was op zóó wetenschappelijke gronden in het licht gesteld, dat de behandeling met orgaanproducten niet alleen niet absurd was, maar uitzicht gaf op goede resultaten.

Evenwel, de U allen bekende geschiedenis van de schildklier-toediening opende eerst aan een ieder de oogen en deed allen twijfel verstommen. Zoowel bij het aangeboren ontbreken der schildklier, bij infantiel cretinisme, als bij de verloren gegane schildklierfunctie, bij myxoedeem, waren de resultaten van schildkliertoe-diening zóó overtuigend, zóó onwedersprekelijk, dat met één slag de orgaantherapie en de leer der inwendige secreties gegrondvest werden. Wij hebben ons nu al weder ingeleefd in het begrip der inwendige secretie, die op tot nog toe onnaspeurbare wijze de stofwisseling, den groei en de instandhouding van het lichaam, de harmonische ontwikkeling van het intellect beheerscht; maar de meesten Uwer zullen zich toch herinneren, welken indruk de eerste resultaten van het experiment en de daaraan evenwijdig loopende klinische ervaring verwekten!

Werkelijk staan wij hier voor het paradigma eener rationeele, wetenschappelijke therapie. Het is maar jammer, dat zij toch niet anders is als een palliatieve, al is zij dan in haar soort voortreffelijk. Men vergoedt aan het organisme, wat de natuur het onthoudt, maar men moet dat *blijven* doen, anders keeren alle pas verdwenen symptomen weder terug. Het ideaal der schildkliertherapie zou dan ook zijn, dat men den myxoedeemlijder een nieuwe schildklier bezorgde, zooals dit in het dierexperiment, door het inplanten van het orgaan onder de huid of ergens anders, mogelijk is. Dit ideaal zal wel onbereikbaar blijven; al gelukte de 'greffe thyreoïdique', waar zou men het benodigd materiaal aan levend, menscheijk schildklierweefsel vandaan halen?

Het was te verwachten, dat de verbazende gevolgen der schildklier-therapie zouden leiden tot proefnemingen in dezelfde richting, dat wij zouden worden overstroomd met mededeelingen omtrent proeven en genezingen, bereikt met de toediening van andere organen. Die verwachting is in ruime mate verwezenlijkt. Na de schildklier kwam de testikel weder aan de beurt; analoge proeven werden genomen met weefsel of extract van de ovaria, van den thymus, de hypophysis, van hersenzelfstandigheid, van pancreas, bij nier, lever en milt, van nier en beenmerg. Wanneer wij thans, na een ruim tienjarige periode, op al deze proefnemingen terugzien, dan blijkt het, dat de tijd, de eenige juiste en billijke beoordeelaar, reeds een schifting heeft gemaakt, dat veel wat aanvankelijk groote verwachtingen opwekte al opgegeven en vergeten is, maar ook dat zich onverwachte resultaten en onverwachte gezichtspunten voorgedaan hebben. Kort saamgevat kan men zeggen, dat van de orgaantherapie in engeren zin, die het vervangen eener verloren orgaanfunctie beoogt, *alleen de schildklietherapie* zich, als een paal boven water, heeft staande gehouden. Daarnaast, of liever daaropvolgend, mogen genoemd worden de toediening van het uit ovaria bereide oöphorine, waarvan de gynaecologen gunstig effect meenen te zien bij de bekende bezwaren der menopauze en na castratie der vrouw; en, maar evenzeer niet in vergelijking komend met de schildklier-therapie, de *bijniertabletten*, waarvan de toediening bij morbus Addisoni soms eenig effect heeft.

Wat deze laatste ziekte betreft, zoo vinden wij vermeld, dat in een gedeelte der gevallen van *morbus Addisoni* de toestand van den lijder verbetert, de algemeene asthenie, die den zieke aan het bed kluistert, tot zekere hoogte wijkt, maar de pigmentatie, die juist een objectieve vergelijking zou toestaan, niet beïnvloed wordt, hoogstens stationair blijft. Zelf heb ik in enkele gevallen van morbus Addisoni in het geheel geen effect gezien; in één geval, waar de pigmentatie niet buitengewoon sterk, maar zeer typisch was, de krachteloosheid echter zóózeer op den voorgrond trad, dat de zieke maanden lang het bed niet kon verlaten, in dit ééne geval brachten bijniertabletten den zieke zoover, dat hij thans geregeld op de been is, al kan hij niet werken: zijn pigmentatie is niet of nauwelijks toegenomen. Onze verwachting was, den jongen man spoedig te zien succombeeren en een feit is het, dat wij hem nu al eenige jaren telkens met zijn grauwe gelaatskleur, fletse oogen en weeken kleinen pols op de polikliniek zien. Maar nog eens, de resultaten van ovarium- en bijniertoe-diening kunnen de vergelijking met die der schildkliertherapie niet doorstaan. Wel echter kunnen wij, voor zooverre er dan resultaten zijn, ook hier spreken van een *specifieke* orgaantherapie.

Dit laatste geldt ook van de wijze, waarop men tegenwoordig den *morbus Basedowi* tracht te bestrijden, en waarbij de specifieke orgaantherapie als het ware langs een omweg wordt toegepast. Men neemt tegenwoordig aan, dat morbus Basedowi is een ziekte, tegenovergesteld aan myxoedeem en berustend op een te krachtige functie der schildklier, een meening waarvoor gewichtige gronden zijn aan te voeren. Men heeft nu getracht zulke patiënten te genezen met het bloedserum of de melk van dieren, aan welke de thyroidea ontnomen is: in dit bloedserum zouden zich de stoffen opgehoopt bevinden, die anders door het product der schildklier gebonden worden. Wanneer men deze stoffen, zoo redeneerden Lanz en Moebius, nu inbrengt in het organisme, waarin zich *te veel* schildklierproducten bevinden, dan kunnen wij misschien dat te veel binden en onschadelijk maken, neutraliseeren, zooals de vorige spreker het noemde. De resultaten, in de praktijk verkregen, wettigen de hoop, dat men op deze rationeele wijze werkelijk de ééne ziekte met de andere zal kunnen bestrijden.

Ook uit algemeen pathologisch oogpunt zijn deze proefnemingen van het grootste gewicht. Tevens vormen zij een aanknoopingspunt van de leer der interne secreties aan de leer der zijketens van Erhlich; en het wordt terecht van groot gewicht geacht, wanneer men in de wetenschap van twee kanten voortschrijdend op hetzelfde punt uitkomt! Behalve in deze gevallen nu, is die specifieke orgaantherapie tot nu toe een mislukking geweest. Van de toediening van *thymus* en *hypophysis* zijn geen resultaten van waarde te noteeren.

Bij extirpatie of vernietiging van het pancreas ontstaat diabetes; de toediening van pancreas heeft echter op deze ziekte geen invloed en praeparaten van dit orgaan worden alleen nog aanbevolen ter bevordering

van de omzettingen in het darmkanaal, in gevallen waar de pankreasafscheiding in den darm geleden heeft (pankreaton). De resultaten van de toediening van *beenmerg* en *miltpraeparaten* bij bloedziekten zijn hoogst twijfelachtig, die van de toepassing van Brown-Séquard's testikelvocht toch ook, op zijn zachtst uitgedrukt, *niet schitterend*.

Hier ondervinden wij dus een teleurstelling. Gelukkig blijven ons twee troostgronden: in de eerste plaats deze, dat wat niet is nog worden kan, dat diepere kennis van de inwendige secretie der verschillende organen nog veel op kan leveren. Niet alles ligt nu juist zóó aan de oppervlakte der dingen als het gunstig gevolg van schildkliertoediening, en menige ziekte, waarvan de genese nu nog volmaakt onbekend is, mij zijn als zoodanig de perniciose anaemie en de leukaemie altijd in de gedachte, menige ziekte berust misschien op een gestoorde orgaansecretie.

De tweede troostgrond is deze, dat waar de *specifieke* orgaantherapie ons meer of minder in den steek schijnt te laten, een *niet specifieke* daarentegen reeds nu zeer verrassende uitkomsten heeft gegeven en voor de naaste toekomst veel belooft. Er is in de moderne therapie heel wat sprake van specifieke stoffen en specifieke methoden; veel echter, wat specifiek *schijnt*, blijkt ook op *niet specifieke* werkingen te kunnen berusten. Het is gemakkelijk daarvan voorbeelden aan te voeren. Niemand kan ontkennen, dat de behandeling der diphtherie met antidiphtherisch serum een zuiver specifieke therapie schijnt. Toch worden er krachtige argumenten aangevoerd voor de meening, dat dit serum ook bij andere infectieziekten, bijvoorbeeld bij acute croupseuse pneumonie, een gunstigen invloed kan uitoefenen. Uit zeer onlangs door Menzer gepubliceerde waarnemingen blijkt, dat diens *antistreptococcenserum*



[Afb. 59]. Portret van Hartog J. Hamburger.

**[C21] H. Zwaardemaker Czn,
In memoriam H.J. Hamburger (1924)**

Hartog Jakob Hamburger, 9 maart 1859-4 januari 1924. Na een lijden, dat zich geleidelijk aankondigde, doch eerst in de laatste dagen een dreigend karakter aannam, ont-

sliep te Groningen in den avond van 4 januari prof. H.J. Hamburger. Helaas, daardoor is een gevoelig verlies toegebracht aan de vaderlandsche wetenschap. Vooral de physiologie wordt er zwaar door getroffen, want Hamburger vertegenwoordigde een eigen richting, eerst aansluitend aan de botanische studies van Hugo de Vries, later Van 't Hoff's leer toepassend op de geneeskunde. Voortgekomen uit chemische school werd hij de profeet der physische chemie in onze gedachtenwereld en hij heeft er zich, zij het ook eerst na jaren, op mogen beroemen, dat gansch Europa, Amerika en Japan hem gevolgd zijn. Belangrijk is het de ontwikkeling na te gaan van dezen scherpzinnigen speurder. Het moge daarom een tijdgenoot vergund zijn de merkwaardige reeks van ontdekkingen te schetsen, die in het brein van dit vruchtbaar talent zijn gerijpt en, na haar verbreiding te hebben gevonden, der geneeskunde tot zegen zijn geworden.

Hamburger, in 1859 te Alkmaar geboren, was aldaar een aanhankelijk leerling van den

chemicus-directeur der H.B.S., dr. J.D. Boeke, met wien hij na zijn schooltijdperk nog twee jaren privaat mocht samenwerken, zooals ook een andere beroemde leerling, Bakhuis Roozeboom, het te voren had mogen doen. Eerst in 1879 kwam hij te Utrecht aan de universiteit en werkte er onder E. Mulder en Dibbits verder. In 1883 promoveerde hij in de wis- en natuurkunde, na te voren adsistent van Donders te zijn geworden. Gelijk Hamburger aan Boeke's persoonlijke invloed zijn vorming als chemicus verschuldigd was, zoo dankte hij zijn algemeene biologische ontwikkeling aan Donders. In het milieu van het Physiologische Laboratorium aan de van Wijckskade, in dagelijksche aanraking met Donders en Engelmann, ontplooidde zich dit schoon vernuft in steeds ruimere mate. Ver buiten de chemie gingen zijn gedachten, maar toch bleef gedurende het geheele volgend leven de scheikundige opvatting van het biologische gebeuren schering en inslag van al zijn doen. De studie der geneeskunde, die hij tijdens het adsistentenschap in physiologie

niet slechts op de secundaire streptococceninfectie bij longtuberculose gunstig werkt, maar ook bij zuiver *tuberculeuse* processen, bij *lupus*, schijnbaar specifieke, locale reacties te voorschijn roept. Dit geeft te denken, in verband met de voor *specifiek* gehouden locale reacties, die bij tuberculeuse processen optreden na inspuiting van Koch's tuberculine, vooral wanneer wij daarbij in aanmerking nemen, dat ook *hetol*-injecties hetzelfde gevolg kunnen hebben.

Iets dergelijks zien wij bij de maligne tumoren: ook hier denkt men met specifieke stoffen te doen te hebben, wanneer er reactie in en om de tumoren optreedt, maar deze wordt veroorzaakt door stoffen van zeer verschillende herkomst, door tumorextracten, carcinolytische sera, en door bacterieproducten van zeer verschillende organismen, die men met de aetiologie der carcinomen in verband gebracht heeft. Ook bij de orgaantherapie zien wij hetzelfde verschijnsel. Schildklierweefsel of -extract oefent niet alleen een invloed op het myxoedeem uit, maar ook op andere ziekte toestanden; het verhoogt de stofwisseling en is met succes toegepast bij huidziekten, bij zwaarlijvigheid, bij sommige geestesstoringen, waar een duidelijk verband met de schildklierfunctie niet aantoonbaar is.

In de *bijnieren* zijn buitengewoon werkzame stoffen ontdekt. Terwijl de specifieke bijniertherapie toch geen schitterende resultaten geeft, bezit de moderne geneeskunde in het *adrenaline* een hoogst merkwaardige stof, die in korten tijd overal in gebruik gekomen is: haar vaatvernauwende eigenschappen, zóó krachtig, dat het met een slappe oplossing geïmpregneerde weefsel feitelijk bloedeloos wordt, heeft het adrenaline tot den rang van een onmisbaar hulpmiddel aan de operatietafel, van een der beste haemostatica verheven. Ditzelfde bijnier-extract, in groote hoeveelheid

onderhuids ingespoten, veroorzaakt diabetes, niet maar tijdelijke glycosurie, maar echte, dodelijke diabetes met hyperglycaemie. Aan de vaatvernauwende werking van het adrenaline wordt met goed recht de verhooging der arterieele bloedsdrukking toegeschreven, die na inspuiting van minimale doses volgt. Men wachte zich natuurlijk voor al te snelle toepassing der bekend geworden feiten op de pathologie en de therapie! Van de bloedsdrukking-verhoogende werking is reeds met succes gebruik gemaakt, daar waar een kortdurende verhooging voldoende was, namelijk bij collaps; maar dat de *bijnieren* zoo vlak bij de *nieren* gelegen zijn, bewijst nog niet, dat de bijnieren de verhoogde bloedsdrukking bij nephritis veroorzaken! Wij zullen zien, dat er allerlei stoffen in ons lichaam voorkomen, die de bloedsdrukking kunnen wijzigen. Maar toch, welk een verscheidenheid van werkingen en hoe véél belovend is deze stof voor ons inzicht in het wezen van physiologische en pathologische processen, en ook voor de therapie!

Wilt gij een andere toepassing der orgaantherapie op niet-specifiek gebied, ik noem U het *spermine*. Terwijl van de specifieke testikel-therapie niet veel goeds gezegd wordt, blijkt het spermine, dat ook in andere deelen van het lichaam voorkomt, een bepaald versnellenden, bevorderenden invloed op allerlei oxydatieprocessen uit te oefenen. Deze zoogenaamde *katalytische* werking van het spermine is in vitro aangetoond; of zij ook in het menselijk en dierlijk organisme een rol speelt, is nog niet zeker uitgemaakt. Maar waar de groote beteekenis der katalyse voor den opbouw en den afbraak in ons lichaam steeds meer aan den dag komt, is het zaak deze en dergelijke stoffen niet uit het oog te verliezen. Men denke aan het *cerebrine*, waarvan een gunstige werking bij epilepsie en dergelijke wordt beschreven.

doormaakte en in 1888 bekroonde, bracht hierin geen verandering. Het neovitalisme bleef hem vreemd en wanneer dit zachte, vriendelijke gemoed iets of iemand had kunnen haten, dan zou het het vitalisme zijn geweest.

Hamburger's eerste wetenschappelijke daad valt in 1883. Donders had de gewoonte, van een zitting der Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam terugkeerend, eerst nog even aan het laboratorium aan te gaan en de adsistent Hamburger was er de man niet naar zich dan de gelegenheid te laten ontglippen het wetenschappelijke nieuws uit de eerste hand te vernemen. Hij was dus altijd present en zoo gebeurde het, dat Donders hem enkele uren, nadat Hugo de Vries zijn groote ontdekking over plasmolyse en wateraantrekking door opgeloste stoffen bekend had gemaakt, de nieuwe, gewichtige vondst vertelde en ze nog denzelfden middag met hem op bloedlichaampjes poogde toe te passen. Vlot ging dit niet, maar de jonge adsistent, wiens 'flair' voor wat belangrijk was, aan het ongelooflijke grensde, was niet

minder doortastend dan zijn leermeester en weinige dagen later waren de getallen van De Vries voor dierlijke cellen teruggevonden, niet echter voor plasmolyse, doch, en dit is het oorspronkelijke, voor het loslaten van kleurstof. Een moeilijke tijdperk volgde, want eenvoudig te ontwarren waren deze dingen niet – de bloedlichaampjes zijn nu eenmaal geen blaasjes maar met taaie volharding hield Hamburger het uitgangspunt vast, hoezeer hem de studie voor het doctoraat in de geneeskunde en het artsexamen ook op andere banen voerde. Gelukkig ontwikkelde Van 't Hoff in 1885 zijn leer van den osmotischen druk, daardoor klaarheid brengend in wat tot dusver duister was gebleven en toen in 1888 Hamburger zich het docentschap in physiologie en pathologie aan 's Rijks Veeartsenijschool toegewezen zag, werd de jonge, met dubbelen doctorshoed gesierde geleerde zich zijn roeping bewust en bracht niet slechts den osmotischen druk van Van 't Hoff, maar ook de ionenleer van Arrhenius overal in de physiologie tot haar recht.

Een heerlijk tijdperk van onafgebroken arbeid volgde, dubbel ingespannen toen Hamburger in 1891 in zijn jonge echtgenoot, Frédérique Cohen Gosschalk uit Zwolle, een helpster had gevonden, die hem na den noesten arbeid in het laboratorium 's avonds thuis in zijn publicaties trouw ter zijde stond.

Het nieuwe gezichtspunt, dat der physiische chemie, opende natuurlijk ook voor de physiologie een menigte verrassende perspectieven. Den chemicus zonder meer zouden zij verborgen zijn gebleven, maar den leerling van Donders vielen de schillen van de oogen en tal van ontdekkingen waren de vrucht. De wisseling in grootte der bloedlichaampjes door de ademhaling, de oorsprong van den lymphstroom, de permeabiliteit der dierlijke cellen voor anionen zijn de voornaamste in de periode der veeartsenijschool, naast tal van op zich zelf staande feiten. In 1901 opende zich een nieuw veld voor Hamburger's werkzaamheid door zijn benoeming tot hoogleeraar der physiologie te Groningen. Aanvankelijk moet hij zich met het

Het valt echter niet te ontkennen, dat er bij vele en niet de slechtste onderzoekers een zekere tegenzin tegen de toepassing dezer stoffen bestaat, voor een deel van wege de reclame-achtige wijze, waarop de bekende Russische onderzoeker Von Poehl voor zijn preparaten propaganda maakt: goede wijn behoeft geen krans!

Maar wij zijn meer van die geheimzinnige stoffen met nog onnaspeurbare algemeene werking op het spoor. Men is nu wel algemeen overtuigd, dat er in de verse melk stoffen aanwezig zijn, men noemt ze wel eens 'levende' stoffen, die door kookhitte of zelfs bij 70° C. vernietigd worden: aan het 'gedood' worden dier stoffen schrijft men voor een deel den schadelijken invloed van gesteriliseerde melk, den *morbus Barlowi* toe. Hier zien wij alweder een connectie met de leer der toxinen en antitoxinen, welke stoffen ook door temperaturen onder het stollingspunt van eiwit onwerkzaam worden gemaakt.

Belangrijke, nog onbekende stoffen huizen in het spiervleesch. U allen zijn de belangrijke onderzoeken bekend van Richet en anderen betreffende het gunstig effect van een rauw-vleesch-dieet bij de experimenteele tuberculose der honden. Dit gunstig effect is onbetwistbaar, maar men heeft al weder te veel gezegd door nu de gevolgtrekking te maken, dat het rauw-vleesch-dieet nu ook bij de zoo geheel anders verloopende longtuberculose van den mensch eveneens genezend zou werken. Men moet trachten de werkzame stoffen zelf in handen te krijgen om haar werkingen goed te leeren kennen. En nu heeft de laatste tijd juist over dit rauw-vleesch-dieet merkwaardige dingen aan het licht gebracht. Chalmers Watson, een Edinburgsch geneesheer, vond, dat de toediening van groote hoeveelheden rauw vleesch bij kippen een

belangrijke hypertrophie en blijkbaar een belangrijke hyperfunctie der schildklier tengevolge had. In één geval bleef die hypertrophie uit, en juist die ééne kip leed ... aan tuberculose! Men mag nu niet zeggen, dat hiermede bewezen is, dat het tuberculeuse proces die stoffen uit het rauwe vleesch absorbeert, die anders door de producten der schildklier moeten worden gebonden en verwijderd, maar ... ook dit feit geeft al weer te denken; het geeft een richting aan voor verder onderzoek. Dat er werkzame stoffen in dat rauwe vleesch voorkomen, wordt ook bewezen door de belangrijke veranderingen, welke het beenmerg ondergaat: het atrophieert en wordt vervangen door dikke, onregelmatige beenwoekeringen.

Nog eens, het is de taak der naaste toekomst, die geheimzinnige stoffen nader te bestudeeren, te toetsen aan het experiment, hun werking op het organisme zorgvuldig te analyseeren. Vele dier werkingen zijn nauwelijks, of moeilijk naspeurbaar, andere zijn duidelijker, begrijpelijker, soms meetbaar. Aan deze laatste moet ons onderzoek aangrijpen, zullen wij vorderingen maken, en het is niet te boud gesproken, wanneer dan een verrassend succes voorspeld wordt. Daarop wijzen allerlei feiten, waarvan ik U ten slotte enkele kort wil aanduiden.

De arterieele bloedsdrukking, de resultante van hartenergie en weerstand in de periphere vaten, is tegenwoordig ook bij den mensch vrij nauwkeurig meetbaar. Vaatvernauwing en vaatverwijding beheerschen, ceteris paribus, de bloedsdrukking. Welnu, tal van stoffen die in ons lichaam voorkomen, hetzij als orgaanproducten, hetzij als intermediaire stofwisselingsproducten, hebben een onmiskenbaren invloed op het lumen der vaten en op de bloedsdrukking. Ik spreek hier op gezag van G. Oliver, wiens resultaten ik

kleine, onvolkomen ingerichte laboratorium van zijn voorgangers vergenoegen. Doch in 1911 mocht hij de voldoening smaken een nieuw, groot instituut te kunnen inwijken, dat, lang voorbereid, in alle onderdeelen verzorgd, het volmaakte nabij scheen. Ook nu nog wordt het als het schoonste physiologisch laboratorium der wereld genoemd, dat alleen door dat van Noyons in Leuven geëvenaard wordt. In 1913 zetelde er het 9de Internationale Physiologencongres, dat, wederom dank zij het organisatorisch vermogen van zijn voorzitter, volledig slaagde, en nadat de oorlogsstormen verstomd waren, ontwikkelde zich allengs in het schoone, groote gebouw een opgewekt wetenschappelijk leven. [...] De digestie-fermenten, de praecipitine-reactie, de resorptie, de phagocytose, het calciumvraagstuk, de resistentie der bloedlichaampjes, de bloedstolling, de quantitative kaliumbepalingen, de microbepaling van het sulfaat, de permeabiliteit van het glomerulosepithelium voor suiker, de toestand der grenslagen der cellen, de humorale aard van

het vagus-mechanisme, de omkeerbaarheid der haemolyse, zij vonden er afwisselend belangstelling.

In Hamburger's eenvoudigen, onopgesmukten betoogtrant lag een zekere bekoring, doch vooral door zijn persoonlijken omgang oefende hij grooten invloed op een ieder, die in het laboratorium ver-scheen. Als wetenschappelijk schrijver is zijn kracht onweersaanbaar. Zijn brochures tintelen van fijne opmerkingen en het werk in drie deelen *Osmotische Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften* (1901-1904) heeft zijn weg door de geheele wereld gevonden. Het is in alle laboratorien het standaardwerk geworden voor het nu achter ons liggende eerste tijdperk der physische chemie. Allengs is het tweede tijdperk, dat der colloid-chemie, ingeluid. Hamburger schonk er alle aandacht aan, zonder het zoo in het centrum zijner belangstelling te brengen, als hij in zijn jeugd met de osmotische spanning en de leer der ionen had gedaan. Alleen heeft hij in de laatste jaren zijn permeabiliteitsbe-

schouwingen op colloid-chemischen grondslag geënt. In een voordracht te Londen [*Lancet* 1921] vindt men dit nieuwe gezichtspunt, ditmaal aan Clowes' theorie der emulsies vastgeknoopt, keurig uiteengezet. In 1922 volgde als laatste wetenschappelijke daad een reeks van voordrachten in Amerika. Intusschen verscheen in 1912 nog een kleiner afzonderlijk boek *Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phagozyten*. De gezamenlijke publicaties van het laboratorium van begin 1920 af zijn in een statig deel *Onderzoeken gedaan in het Physiologisch Laboratorium der Rijksuniversiteit te Groningen* deel 1 verenigd. Daar treft men ook een volledige bibliographie van de physiologie te Groningen aan over 1851-1870 (Van Deen), 1870-1902 (Huizinga), 1902-1922 (Hamburger).

[...]. Een voortreffelijk burger heeft de dood ons ontrukkt. Wij zullen, treurend, zijn nagedachtenis in trouwe vereering bewaren.

reeds ten deele heb kunnen verifieeren. *Hippuurzuur* in zijn verbindingen met ammonium en met lithium, is een krachtig vaatverwijdend, bloedsdrukverlagend middel, hippuurzuur, dat bij vele dieren altijd, bij den mensch onder bepaalde omstandigheden in de nier gevormd en met de urine uitgescheiden wordt. Sommige splitsingsproducten van eiwit, het bekende Witte's pepton, ook het *leucine*, verlagen de bloedsdrukking door vaatverwijding. De vaatvernauwende, bloedsdrukverhoogende werking van het *adrenaline* hebben wij reeds besproken. Een dergelijke werking komt, al is het in mindere mate, toe aan de aan het acidum uricum verwante stoffen, aan de extractief-stoffen en dergelijke en aan de derivaten der celkern, die alle een purine-kern bezitten en een rol spelen bij het ontstaan der arteriosklerose, juist misschien ten gevolge van hun invloed op den vaatwand. Eigenaardig is verder, dat die invloed bij vele dier stoffen lang duurt; zoo bijvoorbeeld duurt de vaatverwijding na toediening van hippuras ammoniae meer dan 24 uur, veel langer dan die der nitrieten.

Nog een andere werkzame stof herbergen wij in groote hoeveelheid in onze organen: het *glycogeen*, dat eveneens vaatvernauwend bloedsdrukverhoogend werkt. Wanneer deze onderzoeken bevestigd worden, dan zou het ons niet verbazen te hooren, dat het gebruik van lever de bloedsdrukking doet stijgen; en

in welk licht zou dan het gebruik van oesters komen te staan? Volgens de bekende onderzoeken van Pekelharing bevat de oester groote hoeveelheden glycogeen. Het toedienen van oesters, ook een soort van orgaantherapie, zou dan volkomen gerechtvaardigd zijn bij zwakken en herstellenden met lage bloedsdrukking; maar de oester wordt in den ban gedaan niet alleen bij diabetes, waar op deze verkapte wijze koolhydraten worden binnengesmokkeld, maar ook overal waar een te hooge bloedsdrukking in het spel is, bij jichtlijders, bij smullers! Ik zal dit onderwerp niet verder uitspinnen, het roert misschien gevoelige snaren aan en ... over twee dagen is de R uit de maand!

Het gezegde heeft misschien volstaan, om U een indruk te geven van den stand der orgaantherapie op dit oogenblik. Mogen eenerzijds de uitkomsten der specifieke orgaantherapie niet beantwoord hebben aan de verwachtingen, opgewekt door de schildkliertherapie, anderzijds hebben wij geleerd, dat het lichaam een schat van werkzame stoffen, ware artsenijen, herbergt. Wanneer wij éénmaal een grondige kennis van die stoffen en haar werkingen bezitten, en de pharmacopee dier stoffen zullen hebben samengesteld, dan zal het mogelijk zijn, daarvan in de therapie een oordeelkundig gebruik te maken, en te komen tot een physische, een natuurlijke therapie in den waren zin des woords!



[Afb. 60a en b]. De eerste-geneesheer van het Haagse Gemeente-Ziekenhuis Cornelis L. de Jongh beschreef in het *NTvG* van 1935 een 35-jarige ongehuwde naaister van wie de ziektesymptomen grotendeels overeenkwamen met het syndroom dat Harvey Cushing in 1932 had beschreven als een basofiel adenoom van de hypofyse [De ziekte van Cushing (Het basophile adenoom van de hypophysis), 79 (1935) 1805-1811]. 'Wanneer men', zo schrijft De Jongh, 'de ziekte kent is de diagnose gemakkelijk te stellen: het vollemaansgezicht, de dikke buik, de snor- en baardgroei, de blauwroode striae, de huidbloedingen, de kyphose, de gemarmerde huid van de beenen maken een diagnose à vue mogelijk. Daarbij komen nog de amenorrhoe, de hooge bloeddruk, de diabetes en de terminale adynamie.'

[A25] A. Grevenstuk Thzn, Toepassing van pancreasextracten bij diabetes (1923)

[De literatuurverwijzingen in dit uitvoerig geannoteerde artikel zijn hier grotendeels weggelaten.]

In den loop van het vorige jaar verscheen in dit Tijdschrift een kort referaat van de hand van Ringer, waarin melding gemaakt werd van eenige opmerkelijke resultaten, door eenige Canadeesche onderzoekers met pancreasaftreksels bij proefondervindelijken diabetes verkregen. Daar deze proefnemingen zich sedert dien snel verder ontwikkeld hebben, en buitengewoon belangrijk beloven te worden, moge hier nogmaals een overzicht gegeven worden over den huidige stand van dit onderzoek. Daarbij zullen wij de onderzoekers in te deelen hebben in drie groepen: een in Toronto, een in Rochester (U.S.A.) en een in Londen, welke, blijkbaar onafhankelijk van elkaar en vrijwel gelijktijdig, in dezelfde richting proeven genomen hebben. Klinisch was het veelvuldig voorkomen van pancreasveranderingen bij diabeteslijders al sedert lang bekend, en al spoedig heeft men verband trachten te leggen tusschen beide afwijkingen. Ook proefondervindelijk heeft men het vraagstuk aangepakt, en inderdaad slaagden in 1889 Von Mering en Minkowski in Duitschland, en De Dominici Italië er in, bij honden, door volledige wegneming van het pancreas een duidelijke glycosurie, gepaard met vele andere diabetes-verschijnselen te verwekken. De ziekte verloopt echter zeer acuut.

Later slaagden andere onderzoekers (Sandmeyer, Thiroloix en Jacob Allen) erin, een meer chronisch ziektebeeld, veel meer gelijkend op dat bij den mensch, te verwekken, door bij het proefdier een gedeelte van de klier in den buik achter te laten. Dan ontstaat aanvankelijk slechts nu en dan glycosurie, later echter vaker en vaker, totdat ten slotte het ziektebeeld geheel overeenkomt met dat bij volledige pancreasexstirpatie. Het komt er daarbij echter op aan, of het overgebleven stuk pancreas al dan niet in rechtstreeksche verbinding staat met het duodenum; wordt de ductus duodenalis afgebonden, dan atrophieeren alle pancreasresten, het dier vermagert snel, de diabetes neemt toe en het dier sterft. Is de ductus daarentegen nog open, dan treedt het zeer chronische, op menschelijken diabetes lijkende ziektebeeld op. Om dit te verkrijgen, moet men ongeveer $\frac{1}{5}$ à $\frac{1}{8}$ van de klier in den buik achterlaten. Hoe meer men achterlaat, des te hooger is de tolerantie voor koolhydraten. Een licht geval van proefondervindelijken diabetes is door overdadige koolhydraatvoeding in een zwaar te veranderen, en ook door laesie van het zenuwstelsel. Hoe evenwel precies de samenhang tusschen pancreas en koolhydraatstofwisseling is, weet men niet. Na pancreasexstirpatie is het eerste verschijnsel het verdwijnen van zoo goed als alle glycogeen uit de lever, dat als suiker in de urine verschijnt; dat in de spieren kan echter behouden blijven, dat in het hart zelfs vermeerderd zijn. Verhoogde koolhydraattoevoer geeft dan geen glycogeenafzetting meer in de lever. Is alle glyco-

geen verdwenen, dan begint een nieuwvorming van suiker ten koste van de weefsels, die wegteren, terwijl intoxicatie-verschijnselen aan den dag treden. Tijdens deze suikernieuwvorming vertoont zich een nieuw abnormaal verschijnsel, n.l. het onvermogen van de weefsels om suiker te verbranden, blijkend uit het respiratorisch quotiënt. Of echter de weefsels als zoodanig, dus ook bijvoorbeeld in geïsoleerden toestand, niet zoo goed als anders in staat zijn, glucose te verbranden, heeft men nog niet afdoende kunnen vaststellen, ondanks allen arbeid, die aan dit vraagstuk reeds vroeger door Cohnheim, Stoklasa en hun vele mede- en tegenstanders is besteed.

In dit verband heeft men getracht, een eventuele inwendige afscheiding van het pancreas aan te toonen. In het bloed van normale dieren gelukte dit niet. Clarke doorstroomde het geïsoleerde pancreas van een hond eenigen tijd met Locke-vloeistof. Werd deze dan vervolgens gebruikt om een geïsoleerd hart te doorstroomen, dan verdween uit deze doorstroomingsvloeistof de suiker veel sneller, dan wanneer alleen versche Locke-vloeistof gebruikt werd. Dit wijst erop, dat het pancreas aan het bloed een of andere stof afstaat, welke, in het hart (en waarschijnlijk ook in andere spieren) komende, dit in staat stelt meer suiker te verbranden.

Tot voor kort waren echter alle pogingen, om door inspuiting van pancreasextracten de hyperglykaemie of andere diabetes-verschijnselen te verminderen, zonder constant gevolg gebleven. Dit was voor Banting en Best (de een een jong arts, de ander nog student) te Toronto aanleiding om, tijdens het verblijf van hun leider Macleod in Europa, het vraagstuk opnieuw proefondervindelijk aan te pakken. Zij gingen uit van de veronderstelling, dat de onstandvastige werking van de door vroegere onderzoekers bereide extracten berusten zou op een vernieling van de werkzame stof door het tevens in zulke extracten aanwezige trypsine (een veronderstelling, die echter tot scherpe kritiek, o.a. door Roberts, geleid heeft, daar zij in strijd is met de leer, dat het pancreas slechts onwerkzaam trypsinogeen zou bevatten, dat eerst óf door de enterokinase van den darm, óf na zeer langdurige, langzame autolyse van het pancreas bij lichaamstemperatuur in het werkzame trypsine omgezet zou worden). Daarom trachtten zij een trypsine-vrij pancreas te vinden en kozen daartoe extracten met ijskoude Ringer-vloeistof van de alveeschklier van jonge foetus, dan wel van de tien weken na onderbinding van den ductus pancreaticus nog aanwezige resten. (Wright ried aan, de klier in serum fijn te malen, om het anti-trypsine hiervan te benutten). In beide zouden volgens hen de eilandjes van Langerhans nog functionneeren terwijl trypsine vrijwel afwezig zou zijn. Bij onderhuidsche inspuitingen van deze neutrale of zwak zure extracten bij volkomen

pancreaslooze honden ontstond een duidelijke verlaging van het bloedsuikergehalte (ook Kleiner vond dit reeds), en een sterke beperking van de glycosurie; herhaalden genoemde onderzoekers de inspuitingen dagelijks, dan overleefden de dieren de operatie verscheidene weken langer dan anders het geval geweest zou zijn, en bleven in uitstekenden toestand. Op gelijke wijze bereide extracten van lever of milt, of wel gekookt extract van een gedegeneerd pancreas hebben geen uitwerking, evenmin als het werkzame extract, als men dit in alkalische oplossing samen met pancreassap twee uur in de broedstoof zet. Het neutrale extract kan in de koude minstens 7 dagen bewaard worden. Onderhuidse inspuitingen werken minder snel, maar langduriger dan intraveneuse; rectale toediening heeft geen uitwerking. Storend was bij de zoo bereide extracten echter een zekere locale prikkeling ter plaatse van de inspuitingen. Daarom bereidden genoemde onderzoekers later in samenwerking met Collip alcoholische extracten van het normale pancreas van volwassen runderen (nog later ook van varkens en schapen). Door gefractioneerde precipitatie waren deze zoover te zuiveren, dat prikkelingsverschijnselen niet meer optraden. Dit alcoholisch extract gaven zij den naam *insuline*.

Ook de werking van dit insuline is bij pancreaslooze honden nagegaan. Het respiratorisch quotiënt CO_2/O_2 bedraagt bij normale individuen bij voeding met koolhydraten ongeveer 1, met vet 0,7; met eiwit 0,8. Bij ernstigen diabetes (ook bij de genoemde honden) daalt het vaak beneden 0,7 en stijgt niet noemenswaard, als men koolhydraten geeft. Geeft men echter tegelijk met de suiker insuline, dan stijgt het respiratorisch quotiënt onmiddellijk aanzienlijk, ten teken, dat het vermogen om koolhydraten te verbranden is hersteld. De uitscheiding van acetonderivaten bij den diabetischen hond is niet zoo sterk en niet zoo regelmatig als bij den mensch; echter verdwijnen zij volkomen uit de urine, zolang insuline gegeven wordt. Diabetische honden, niet met insuline behandeld, hadden in de lever hoogstens 1% glycogeen, terwijl in de hartspeer het gehalte hooger was dan normaal; na toediening van (suiker en) insuline steeg het glycogeen gehalte in de lever tot de buitengewoon hooge waarde van 12%, terwijl het gehalte in het hart daalde. Het vetgehalte van de lever daalde van ongeveer 12% bij onbehandelde dieren tot beneden 5% na insuline-toediening; eveneens daalde het vetgehalte van het bloed. Het insuline heeft dus blijkbaar ook een invloed op de vetstofwisseling. Insuline-toediening voorkomt ook het ontstaan van proefondervindelijke hyperglykaemie en glycosurie (door punctie van den bodem van de vierde hersenkamer, door onderhuidse adrenaline-inspuiting [noot: Zie ook de reeds in dezelfde richting wijzende proefresultaten van Waterman, *Verslagen Koninklijke Akademie van Wetenschappen*, 1913], of door asphyxie, bijvoorbeeld bij aethernarcose), zelfs als door voorafgaande overvloedige koolhydraat-voeding de lever rijk aan glycogeen is. Alleen groote giften

adrenaline geven soms toch hyperglykaemie; misschien blijkt dit antagonisme bruikbaar voor een quantitative waardebepaling der insuline-paraaten. Ook bij normale konijnen verlaagt insuline sterk het bloedsuikergehalte. Dit feit heeft men uitgewerkt tot een pharmacologische waardebepalingsmethode voor het praeparaat.

De snelheid en sterkte, waarmee deze hypoglykaemie ontstaat, hangt echter min of meer af van de wijze van inspuiting (onderhuids of intraveneus), van den voedingstoestand van het dier en van zijn lichaams-gewicht. Als eenheid werd aangenomen die hoeveelheid insuline, die, bij onderhuidse inspuiting, in staat is, bij een konijn van ongeveer 2 kilogram, dat in 16 à 24 uur geen voedsel gekregen heeft, het bloedsuikergehalte binnen 4 uur tot 0,045% te doen dalen. De paraaten worden zóó verdund gebruikt, dat 1 cm³ ervan één eenheid bevat. Het getal 0,045% werd gekozen, omdat bij dit bloedsuikergehalte bijna steeds uiterst karakteristieke verschijnselen aan den dag treden, bestaande in heftige convulsies, afwisselend met perioden van coma.

Deze verschijnselen eindigen ten slotte met den dood, maar als het dier bijtijds onderhuids ingespoten wordt met glucose (1 gram per kilo), herstelt het onmiddellijk en blijft verder gewoonlijk zonder verschijnselen, ofschoon een enkele maal een herhaling voorkomt, die dan echter even spoedig met glucose op te heffen is. Geen andere suiker heeft een even gunstige uitwerking, ofschoon soms galactose en laevulose voorbijgaand beterschap geven.

Hepburn en Latchford konden bij het geïsoleerde, met Locke-vloeistof doorstroomde konijnenhart vaststellen, dat toevoeging van insuline aan de doorstroomingsvloeistof hieruit bijna viermaal zoveel suiker deed verdwijnen als zonder insuline; of de suiker in verhoogde mate verbrand werd, dan wel als glycogeen werd afgezet, konden zij niet vaststellen. Met geïsoleerde weefsels (spierbrij, bloed, lever) konden Macleod en Eadie evenwel geen verhooging van het suikerverbruik door insulinetoevoeging vaststellen. Het mechanisme van de insulinewerking is dus nog onverklaard. Nadat elk onderdeel van de werking op groote schaal proefondervindelijk nagegaan was, werden de eerste klinische proeven genomen, en, daar de resultaten gunstig waren, al spoedig in een aantal andere Canadeesche en Amerikaansche klinieken voortgezet.

Het denkbeeld der klinische toepassing van pancreasextracten was al ouder. In 1908 hadden reeds Zülzer, Dohrn en Marxer zes patiënten ermee behandeld met vrij goede tijdelijke gevolgen, maar zeer onaangename bijwerkingen, en in 1909 paste Forsbach het nog eens bij twee patiënten in de kliniek van Minkowski toe, met zeer gering gevolg. Daardoor is Zülzer's praeparaat al spoedig weer verlaten, om zijn buitengewone labiliteit en sterke toxische werking.

Vatten wij nu de resultaten samen, welke in de beide laatste jaren in Toronto met het insuline verkregen en in een reeks van mededeelingen, gepubliceerd zijn, dan vinden wij het volgende: tot dusverre zijn ruim 50

gevallen van diabetes (en wel in het bijzonder zware) met insuline behandeld, sommige gedurende verscheidene maanden. Allen zonder onderscheid hebben voordeel gehad van de behandeling, en merkwaardigerwijze werden de meest treffende resultaten *bij jonge patiënten* verkregen. Velen van de patiënten waren bij hun opneming uiterst verzwakt.

Als men genoeg insuline geeft, wordt al op den eersten of tweeden dag de urine vrij van suiker, den tweeden of derden vrij van ketonen; eventuele oedemen verdwijnen, huid en haar worden minder droog. Vaak nemen de patiënten zelfs in gewicht toe, vooral als men naast veel voedsel ook veel insuline geeft. Lichte infecties bij diabeteslijders ondervinden eveneens gunstigen invloed ervan. Ook subjectief maken de patiënten het beter: zij voelen hun krachten toenemen, hun geest wordt helderder, de honger wordt vervangen door normalen eetlust, de dorst is minder; zij zijn minder prikkelbaar en slapen goed. Sommigen kunnen na behandeling gedurende een maand weer aan het werk gaan.

In alle gevallen verdween de suiker opmerkelijk snel uit de urine. Om echter den patiënt langen tijd aglycosurisch *te houden*, is veel moeilijker; in vele gevallen is daartoe echter, bij goed geregeld dieet, een veel geringer hoeveelheid insuline noodig; soms zelfs stijgt de tolerantie zoo sterk, dat in het geheel geen insuline meer toegediend behoeft te worden; het best doet men, als men de verhoogde tolerantie nog eenigen tijd ontziet, door toediening van kleine hoeveelheden van het extract. Hooge waarden aan ketonen in de urine dalen na een enkele gift insuline in een paar uur tijds tot nul, om dan echter na eenige uren weer te verschijnen.

Er werden tien gevallen van *coma* behandeld, welke allen al in het stadium van volledige anaesthesie waren; hiervan stierven er vier, en wel volgens Macleod: één doordat er op dat oogenblik niet genoeg insuline voorhanden was, één door pneumonie, één door rottend gangreen van een voet en één door vasomotorenparalyse; bij alle vier was suiker- en ketongehalte van bloed en urine bij den dood normaal. Alle andere zes patiënten leefden nog op het oogenblik der publicatie, een ervan op een ruim dieet zonder insuline, de overigen met dieet en dagelijksche inspuitingen. Naast de inspuitingen blijven echter bij de comahandeling ook de vroeger gebruikelijke maatregelen noodig; toevoer van veel vloeistof per os, per rectum, onderhuids, intraveneus; rust, warmte, purgatie, stimulatie; glucose intraveneus werkt in het begin gunstig, carbonas en bicarbonas natricus in te groote giften doodt de patiënten. Het insuline wordt bij coma gegeven óf onderhuids óf intraveneus en daarna onderhuids; de gift was meestal veel hooger dan strikt noodig was, maar het gevaar van hypoglykaemie voorkomt men door tegelijk glucose (alleen het zuiverste praeparaat, bij niet te hoogen druk gesteriliseerd) intraveneus in te spuiten. Zorgt men ervoor, het insuline voldoende proteïnevrij te maken, dan heeft men

weinig onaangename bijwerkingen te vreezen. Daarentegen kan men ook van het gezuiverde praeparaat de gift te hoog nemen en daarmee een buitengewoon sterke hypoglykaemie te voorschijn roepen. Daalt het bloedsuikergehalte beneden 0,07%, dan bemerkt de patiënt dit zelf: hij krijgt een gevoel van honger of zwakte, wordt angstig, beeft en schreeuwt soms, vertoont stoornis van coördinatie en vasomotorische verschijnselen en in ernstige gevallen zelfs verwardheid, desoriëntatie, coma. Al deze verschijnselen zijn echter onmiddellijk op te heffen door den patiënt óf per os 50 à 100 cm³ sinaasappelsap, liefst gemengd met 5 à 25 gram glucose te geven, óf, bij bewusteloosheid, 1 cm³ adrenaline 1:1000, gevolgd door glucose per os, onderhuids of intraveneus. Bij de verpleging moet men in het bijzonder op het begin van deze verschijnselen letten, vooral als kans bestaat, dat zij gedurende den slaap intreden. De grootste moeilijkheid is de doseering, en het vaststellen van de factoren, welke deze bepalen, te meer, daar de pharmacologische waardebepaling nog niet is, was zij wezen moet. Toch zijn nog geen ongelukken gebeurd. De waarde der insulinetoediening is het grootst bij dreigend coma, en ook preventief, bij de voorbereiding van diabeteslijders voor operaties.

In maart 1922 werden de eerste klinische resultaten van het onderzoek in Toronto gepubliceerd, met de bekende bijzonderheden. Als gevolg daarvan meldden zich tal van diabeteslijders voor behandeling aan. Hieruit werden, met het oog op den beperkten insulinevoorraad, de zwaarste gevallen uitgezocht, en de lichtere gevallen voorloopig niet ter behandeling aangenomen.

Voor het uitzoeken werd de volgende methode gevolgd. Bij binnenkomen in het hospitaal wordt anamnese en status praesens opgenomen. Comateuse en praecomateuse patiënten krijgen onmiddellijk insuline; voor de anderen wordt, rekening houdend met leeftijd, lengte, gewicht, en geslacht, een normale basale caloriebehoefte berekend (de wijze van berekening wordt binnenkort door Campbell gepubliceerd). Dit dieet bevat voldoende proteïne om stikstofevenwicht te handhaven, en zoveel koolhydraat en vet, dat overmatige productie van aceton en diaceetzuur vermeden wordt. Een hongerdag doet de suikeruitscheiding nog eerder standvastig worden. Den eersten tijd worden de patiënten in bed gehouden, en naderhand wordt hun slechts lichte lichaamsbeweging vergund.

Gedurende een week of langer wordt dagelijks bloed en urine onderzocht. Is aan het eind van deze periode de urine zonder suiker, dan wordt den patiënt, met het oog op den beperkten insuline-voorraad, aangeraden met de dieet-behandeling voort te gaan; met de overigen begint men de insulinekuur. Heeft men een praeparaat, dat volgens de pharmacologische waardebepaling ongeveer één eenheid per cm³ bevat, dan spuit men hiervan den patiënt een hoeveelheid in, iets geringer dan die, welke volgens berekening de urine geheel vrij van suiker zou maken. Heeft men echter, doordat men

met het zelfde preparaat reeds andere patiënten behandeld heeft, enig denkbeeld van het suikerverbrandend vermogen ervan, dan kan men terstond de gift berekenen, welke gedurende 24 uur de urine vrij van suiker houdt. Men geeft het insuline in één, twee of drie giften, bij of kort voor de maaltijden, en wel onderhuids.

Onderzoekt men dan met korte tusschenpoozen de urine, dan kan men ten naastenbij vaststellen wanneer de patiënt geen suiker meer afscheidt, en de volgende gift zóó kiezen, dat den toestand behouden wordt. Bloedsuikerbepalingen zijn nuttig, om te zien, hoe de bloedsuikerspiegel tijdens de behandeling verloopt, en hoe lang men de tusschenpoozen tusschen de inspuitingen kiezen kan.

Bijzondere zorg wordt besteed aan een smakelijk uiterlijk, lekkeren smaak en smakelijke opdiening van het voedsel, dat alles gewogen en oordeelkundig samengesteld wordt. Hiervan worden geregeld tabellen bijgehouden voor elken patiënt. De 24-uurs urine wordt kwalitatief en kwantitatief nagegaan op suiker (methoden van Benedict en Shaffer en Hartmann), op aceton en diaceetzuur (Rothera, Gerhardt, Van Slyke), en totaal stikstof (Kjeldahl-modificatie). Bloedsuiker werd bepaald volgens Folin en Wu en Shaffer-Hartmann, bloedketonen volgens Van Slyke, CO_2 -bindingsvermogen van het bloed volgens Van Slyke; alveolaire CO_2 -spanning volgens Marriott of Haldane-Roth; 'Basal metabolism' en respiratoir quotiënt volgens Douglas-Haldane en Tissot-Haldane. De meeste van deze bepalingen zijn echter voor de gewone klinische behandeling overbodig.

Op deze wijze is men dan in staat, het herstel in zijn beloop te volgen. De bereiding, waardebepaling, en distributie van het insuline staan thans nog onder toezicht van de universiteit van Toronto, die de bereidingswijze gepatenteerd heeft, om voorbarige fabricatie van minderwaardige producten te kunnen voorkomen, maar daarentegen aan wetenschappelijke instituten, o.a. aan den Medical Research Council in Engeland, heeft toegestaan, mede te werken aan de oplossing van het vraagstuk. Is eenmaal een betrouwbare bereidingswijze van een standvastig praeparaat gevonden, dan ligt het in de bedoeling, dit door bona-fide fabrikanten vrij tegen redelijken prijs in den handel te laten brengen. Zoover is het thans echter nog niet.

Gaan wij nu eens na, welke de meening is van hen, wier oordeel in dezen waarde heeft, dan zien wij, dat, ofschoon velen natuurlijk nog wat terughoudend zijn in hun oordeel; de algemeene indruk toch deze is, dat deze ontdekking inderdaad een stap vooruit is, volgens sommigen (Dale, Sherrington) er zelfs een van den eersten rang is. Voorloopig blijft natuurlijk nog een bezwaar de noodzakelijkheid, zoo vaak, en wel onderhuids, de stof toe te dienen, gevoegd bij de moeilijkheid, de zoo labiele inspuitingsvloeistof steriel te krijgen. Ook levert de bereiding in het groot eigenaardige moeilijkheden op. Verder meent Cammidge, dat men alleen dan goed resultaat zal mogen verwachten,

als de diabetes werkelijk op onvoldoende inwendige afscheiding van het pancreas berust, wat volgens hem minder vaak voorkomt dan men algemeen aanneemt, en hij gelooft, dat op den duur toch de diëetregeling de hoofdzaak zal blijken. Alleen Roberts beschouwt de geheele insulinebereiding als voortgekomen uit een verkeerd opgezette, verkeerd geleide en verkeerd uitgelegde reeks proeven; ondanks dat schijnen er, ook volgens hem, klinisch in sommige diabetesgevallen verbeteringen waargenomen te zijn. Deze kritiek heeft echter weinig bijval gevonden.

De proefondervindelijke uitkomsten zijn door een aantal andere onderzoekers bevestigd, zij het ook met ten deele op andere wijze bereide pancreasextracten, zoo bijvoorbeeld door Thomson, Carrasco-Formiguera, Cammidge c.s. Merkwaardig is, dat Thomson de proefondervindelijke alimentaire hyperglykaemie na glucosetoediening bij konijnen niet alleen voorkomen kon door intraveneuse inspuiting van een gekookt waterig pancreasaftreksel, maar ook van pepton, van salvarsaan en van T.A.B.-vaccin; daarom denkt hij sterk aan een niet-specifieken invloed, ook van insuline. Onafhankelijk van de reeds genoemde onderzoekers heeft Mackenzie Walli aanvankelijk in Indië, later in Londen, proeven genomen met een door hem bereid, stabiel pancreas-extract (van varkens), welks bereiding hij uitvoerig aangeeft, dat poedervormig is, en in gelatinecapsules per os toegediend wordt. Deze stof zou bij aanwezigheid van een spoor zuur, in afwijking van de andere extracten, opmerkelijk bestendig zijn, zij zou gekookt kunnen worden, en zou ook in vitro het suikerverbruik van bloed aanzetten. Hij deed geen dierproeven, maar bij klinische toepassing (diëet plus pancreasextract per os) kreeg hij uitkomsten, die, hoewel niet zoo duidelijk uitgesproken, toch zeer sterk overeenkwamen met die van de Canadeesche onderzoekers, en door Langdon Brown, zij het ook met reserve, bevestigd werden. De derde groep van (Amerikaansche) onderzoekers werkte onder leiding van Murlin. Zij verkregen ook met pancreasdoorstroomingsvloeistof dergelijke uitkomsten als de anderen met extracten; ook hier werkte een ietwat zure vloeistof het beste. Verschillende extracten van pancreas van varken, rund en hond werden ook toegepast bij proefondervindelijk diabetische honden. Onderhuids gegeven, was de uitwerking goed, per os daarentegen zeer gering. Ook bij een klinisch geval werd het gegeven. De uitkomsten komen vrijwel met die der anderen overeen. Hoofdzaak is bij de bereiding, dat het praeparaat zoo ver mogelijk ontdaan wordt van eiwitachtige bijmengsels. Zij noemen hun waterig extract glucopyron.

Een nieuwen steun kreeg de insulinebehandeling zeer onlangs (en ook het geheele diabetesvraagstuk heeft er een nieuw uiterlijk door gekregen), doordat Winter en Smith er op verschillende gronden (o.a. door de discongruentie van polarisatie- en reductievermogen) toe gekomen zijn, aan te nemen, dat de normale bloedsuiker niet in het gewone α - β -evenwichtsmengsel van glucose, maar de onstabiele, tot

duverre nog nooit geïsoleerde γ -glucose. Bij diabeteslijders konden zij evenwel geen γ -glucose in het bloed aantoonen. Zij veronderstellen, dat de omzetting van α - β - γ -glucose door een ferment plaats heeft, dat door het insuline geactiveerd zou worden. Leverextract alleen is niet in staat, de omzetting tot stand te brengen, wel, als ook pancreasextract aanwezig is. Dit laatste bevat, evenals extracten van andere organen, steeds phosphorus: extratoevoeging van fosfaat versnelt echter de reactie meer dan andere zouten. Gekookt leverextract is inactief. In vitro wordt al spoedig een evenwichtstoestand bereikt, waarbij nog veel α - en β -glucose aanwezig blijft. Bovendien slaagden genoemde onderzoekers erin, Collip's pancreasextract in twee componenten te splitsen.

Vatten wij tenslotte nogmaals in het kort den indruk samen, dien men bij het doorwerken van de besproken literatuur krijgt, dan moet deze wel zijn, dat er, hoe men ook over de waarde van de proefondervindelijke grondslagen der methode moge denken, toch reeds praktisch zoo gunstige uitkomsten door een vrij groot aantal onderzoekers verkregen zijn, dat men – ondanks alle terughoudendheid ten opzichte van de geestdriftige ontdekkers – mag verwachten, dat de pancreasextracten in de toekomst althans in een deel der gevallen een zeer bruikbaar geneesmiddel zullen blijken. Een gunstig teeken is ook, dat een na de eerste publicaties door den Britschen Medical Research Council naar Canada uitgezonden commissie, na de resultaten in Toronto met eigen oogen gezien te hebben, na terugkeer in Engeland met koortsachtigen ijver het onderzoek daar te lande georganiseerd heeft en dit thans op groote schaal doet verrichten. Ook op het vasteland is reeds een begin ermee gemaakt, en het is te verwachten, dat, van hoe meer zijden aan de oplossing van het vraagstuk gewerkt wordt met inachtneming van de noodige kritiek, des te spoediger een meer algemeene toepassing mogelijk zal zijn.

Aanvulling bij de correctie [van de drukproef]: Nadat het bovenstaande geschreven was, werd onze aandacht nog gevestigd op eenige in het *Journal of metabolic Research* 1922 (uitgegeven onder leiding van F.M. Allen) voorkomende mededeelingen omtrent het insuline. Allereerst geeft Allen zelf een volledig overzicht over de tot het oogenblik van uitgave (augustus 1922) verschenen publicaties, waarvan groote stukken letterlijk overgenomen worden. Vervolgens toont Jackson aan, dat in het pancreas van de rog talrijke groote eilandjes van Langerhans voorkomen, die morphologisch gelijk te stellen zijn met die der hogere dieren. Dit bracht Macleod er toe, ook van *vischpancreas* extracten te bereiden, en den invloed hiervan op het bloedsuikergehalte van normale konijnen na te gaan. In een volgend artikel in dezelfde aflevering brengt hij hierover verslag uit. Gebruikt werd: (1) het pancreas van kraakbeenvisschen [hondshaai (*Squalus acanthias*), en rog (Raja)]; (2) de zoo goed mogelijk van acineuse pancreasweefsel bevrijde eilandjes van Langerhans, en (3) het zoo goed mogelijk van eilandjes van Langerhans bevrijde acineuse pancreasweefsel, zoowel (2) als (3) van beenvisschen (*Myoxycephalus scorpius* en *Lophius piscatorius*, zeeduivel). De bereidingswijze van deze extracten wordt uitvoerig aangegeven: hoofdzak schijnt ook hier weer te zijn het extraheeren met licht aangezuurd alcohol bij zeer lage temperatuur (-15° C.) tot hoogstens $+30^{\circ}$ C. bij het indampen van het verkregen extract. Het bleek, dat met de onder (1) en (2) genoemde extracten de typische bloedsuikerdaling bij konijnen te verkrijgen was, terwijl de onder (3) genoemde geen enkele uitwerking hadden. *Dit is de eerste proefondervindelijke aandoening, dat inderdaad de suikerstofwisseling samenhangt met de eilandjes van Langerhans, en niet met het acineuse pancreasklierweefsel.*



[Afb. 61]. De protospecialist (eerst voor longziekten, later kinderziekten) Gijsbertus J. Bon presenteerde tijdens de najaarsvergadering van de Nederlandsche Vereniging voor Kindergeneeskunde de ziektegeschiedenissen van een drietal patiëntjes met leukemie [68 (1924) I, 1244-1245], toen nog een altijd dodelijke ziekte. Met veelvuldige bloedtransfusies (uitgevoerd met de techniek van begin jaren twintig!) probeerde Bon enig soelaas te bieden, maar in alle gevallen volgde een spoedig overlijden. De afbeelding betreft een meisje van bijna drie. 'Zij zag wasbleek, met uiterst bleke slijmvliezen. [...] Zij was sterk apathisch, had remitterend koorts. Zij had klierzwellingen boven de oogleden, en rechts in den hals, [...] Aan de longen waren geen afwijkingen. Het hart was iets naar rechts verwijld en over het geheele hart was een licht blaasgeruisch te hooren. De milt reikte naar beneden tot drie vingers onder den navel, naar rechts toe tot in de tepellijn. De lever reikte bijna tot aan den navel. [...] Het gehouden bloedonderzoek deed ons de diagnose chronische myeloïde leukaemie stellen, en wel een atypischen vorm wegens het ontbreken van eosinophile en basophile myelocyten'.



[Afb. 62]. Portret van Abraham A. Hijmans van den Bergh.

**[C22] I. Snapper,
40-jarig artsjubileum A.A. Hijmans van
den Bergh (1935)**

De vorige week, op 8 maart 1935, hebben de assistenten en oud-assistenten van prof. Hijmans van den Bergh, met hun leermeester den dag herdacht, waarop hij veertig jaar geleden tot arts bevorderd werd. Wanneer Hijmans van den Bergh terugziet op het tijdvak, dat achter hem ligt, dan kan hij zich gelukkig prijzen, dat hij de dikwijls te omvangrijke taak van hoog-leeraar in de interne geneeskunde heeft kunnen volbrengen op een wijze, die groote bewondering afdwingt. Leerling van de Hoogeschool te Leiden, genoot Hijmans van den Bergh het voorrecht zich als assistent van den ervaren Leidschen clinicus Nolen in de interne geneeskunde te mogen bekwalen. Van 1900 tot 1912 was hij eerste geneesheer aan het ziekenhuis aan den Coolsingel te Rotterdam; van 1912 tot 1918 hoogleeraar te Groningen, sinds 1918 hoogleeraar te Utrecht. Reeds te Rotterdam werden zijn onderwijsgaven hoog gewaardeerd. Zijn voordrachten op de artsen-cursussen en zijn lezingen op het Klinisch Genootschap werden zoo zeer gewaardeerd, dat reeds toen van heinde en ver de collega's kwamen om den jongen geneesheer te hooren. Na 1912 kwamen zijn onderwijstalenten natuurlijk pas tot volle ontwikkeling. Spreker van meer dan gewone gaven, meester van het gekuischte woord, weet hij bij een klinische voordracht of bij de demonstratie van een merkwaardigen patiënt, ook bij uitstek moeilijke en ingewikkelde problemen en begrippen zoodanig voor te dragen, dat zowel de inhoud als de vorm zijn hoorders steeds weer boeit.

Voor den klinischen leermeester is echter het geven van colleges slechts een klein onderdeel van den didactischen arbeid. De zaalvisite met de studenten aan het ziekbed vormt een veel belangrijker gedeelte van de onderwijstaak van den hoogleeraar. De rust, waarmede Hijmans van den Bergh zich steeds weer aan het ziekbed nederzet, de

zorg waarmede hij de anamnese opneemt en het onderzoek verricht, de diep menschelijke toon, dien hij steeds in zijn nooit verflauwende belangstelling voor de persoonlijkheid van den patiënt weet te leggen, vormen elementen voor het onderwijs, die niet hoog genoeg kunnen worden aangeslagen. Aan het ziekbed kan zijn scherpe blik, zijn origineele gedachtengang zich ten volle ontplooiën. Bij een zoogenaamd klassiek geval weet hij bijna steeds aanknoopingspunten te vinden om algemeene gezichtspunten te ontwikkelen, bij een patiënt met een duistere ziekte kan hij, dank zij zijn enorme ervaring en zijn scherpzinnigheid dikwijls diagnostische problemen ontwarren, waar anderen zich onmachtig moeten bekenen.

Ook op den meer ervarene oefent daardoor het werk van Hijmans van den Bergh aan het ziekbed een steeds weer boeiende aantrekkingskracht uit. Is het een wonder, dat vele geneesheeren Hijmans van den Bergh buiten het academisch ziekenhuis riepen, om met zijn ervaring hun patiënten van dienst te zijn? Gelukkig voor ons allen zijn echter de vele en verschillende onderwijsplichten, benevens de zorgen, welke de consultatieve practijk medebrengt, nooit in staat geweest de belangstelling van Hijmans van den Bergh voor de wetenschappelijke geneeskunde te doen verflauwen. Sinds meer dan dertig jaar heeft hij met groot succes actief kunnen medewerken aan den groei van de geneeskundige wetenschap. In zijn herdenkingsrede op 9 maart heeft dr. D. Klinkert op juiste en sobere wijze een overzicht gegeven van het werk van Hijmans van den Bergh. Hier zij slechts aangestipt, dat hij op het gebied der enterogene cyanose baanbrekend werk heeft verricht door aan te toonera, dat door overmatige resorptie van zwavel-waterstof uit den darm een deel van het haemoglobine der roode bloedlichamen tot sulphaemoglobine kan worden omgezet. Hierbij bleek, dat de intraglobulaire sulphaemoglobinaemie een veel frequenter oorzaak voor enterogene cyanose vormt, dan de intraglobulaire methaemoglobinaemie, die reeds enkele jaren tevoren door Talma en Stokvis beschreven was. Ook in het mechanisme van de paroxysmale haemoglobinurie wist hij door te dringen. In een aantal gevallen van deze aandoening, waar de bekende proef van Donath en Landsteiner in de oorspronkelijke uitvoering negatief was, kon hij een positieven uitslag dezer reactie verkrijgen door de proef in een atmosfeer, die met koolzuur verzadigd was, te laten verlopen. Hierdoor wist hij ons duidelijk te maken, waarom in zooveel gevallen van paroxysmale haemoglobinurie slechts de combinatie van het blootstellen aan koude met vasomotorische stoornissen den aanval van haemoglobinurie te weeg brengt.

Zijn onderzoekingen over het voorkomen

van galkleurstof in het bloed, zijn methode om op eenvoudige wijze de bilirubinaemie, veroorzaakt door galstuwung, te scheiden van de bilirubinaemie, veroorzaakt door overmatige haemolyse, zijn in den letterlijken zin in de geheele beschaafde wereld bekend. Dit gedeelte van zijn wetenschappelijk werk heeft den naam van Hijmans van den Bergh tot ver buiten Europa, tot in de meest geïsoleerde plaatsen, waar nog geneeskunde beoefend wordt, verbreid. Op de fijnzinnige en diepgaande onderzoekingen over andere, van bloedkleurstof afgeleide pigmenten, met name over de porphyrines, alsmede op zijn originele onderzoekingen over het gehalte van het bloedserum aan carotinoiden kan ik hier niet dieper ingaan. Toch zij vermeld, dat in 1913, toen nog niemand over vitamine A dacht, laat staan over een samenhang tusschen carotine en vitamine A, Hijmans van den Bergh zich reeds verdiepte in de schommelingen van het gehalte aan carotine en verwante kleurstoffen in bloedserum en in verschillende organen. Hij gaf methodes aan om het gehalte aan deze kleurstoffen, destijds lipochromen genaamd, te schatten en ook tegenwoordig moeten de meest gespecialiseerde onderzoekers op dit gebied nog vermelden, dat reeds omstreeks 1920 de beteekenis van de lever als stapelorgaan voor deze kleurstoffen door Hijmans van den Bergh beschreven is, een feit, dat niet veel moeite voor enkele jaren opnieuw ontdekt is.

Zijn onderzoekingen over den tetra-edrischen thorax, vaak samengaan met trommelstokvingers, over elliptische roode bloedlichaampjes, over merkwaardige anaemieën bij levercirrhose, lieten hem nog tijd voor het schrijven van het bekende boek over levensverzekeringsgeneeskunde samen met zijn leermeester Nolen en zijn vriend Siegenbeek van Heukelom. Het boek, waarin de voordrachten over de suikerziekte werden samengevat, beleefde reeds twee uitgaven, terwijl een lange reeks artikelen en een ongetelde serie voordrachten voor de verbreiding van de nieuwe feiten der zich snel ontwikkelende geneeskunde onder de artsen zorg droeg. In zijn kliniek en laboratorium weet hij steeds weer leerlingen en medewerkers te interesseeren voor de problemen, welke ook zijn belangstelling hebben, gelijk uit de staag vloeiende reeks proefschriften uit zijn kliniek ten duidelijkste blijkt. De tijdgenooten hebben reeds de volle beteekenis van dezen geleerde beseft en doorvoeld. Zelfs in het buitenland wordt door ieder wetenschappelijk onderlegd internist of biochemicus de naam Hijmans van den Bergh slechts met het hoogste ontzag genoemd. Allen zien op tegen dezen man, die nieuwe wegen voor de interne pathologie heeft gebaan. Zeer vele buitenlandsche wetenschappelijke vereenigingen hebben het zich dan ook tot een eer gerekend hem onder

hun leden te mogen tellen. Ook in Nederland mocht hij de hoogste eer, namelijk het lidmaatschap van de Koninklijke Akademie van Wetenschappen verwerven.

Ook al blijkt uit deze enkele grepen uit het leven van Hijmans van den Bergh, dat hij den naam van de Nederlandsche wetenschap ver over de grenzen van ons land en van ons werelddeel heeft uitgedragen, toch is hiermede het beeld van dezen merkwaardigen man volstrekt niet volledig geschilderd. Immers, naast al deze zeer bijzondere gaven van verstand en geest, bezit Hijmans van den Bergh een zoo fijn besnaard gemoed, als men slechts bij wijze van groote uitzondering vindt onder degenen, die met beide beenen stevig in het praktische leven moeten staan. Deze fijngevoeligheid gaat bij Hijmans van den Bergh gepaard met een groote bescheidenheid. In dezen tijd, zoo rijk aan perskabaal, zweven slechts de namen diergenen, die

dezen maalstroom niet schuwen, op ieders lippen. De beteekenis van Hijmans van den Bergh wordt dan ook slechts ten volle beseft door degenen, die in eng contact met hem hebben mogen samenwerken. Vandaar dat tusschen hem en zijn assistenten een zeer bijzondere band is ontstaan. Elke samenkomsst tusschen dezen leermeester en degenen, die zijn medewerkers zijn of in vroeger jaren geweest zijn, heeft een eigenaardig cachet. De band, die hier bestaat, is niet alleen gesmeed uit dankbaarheid voor den man, die ons de geheimen der interne geneeskunde heeft onthuld, of die ons door zijn persoonlijker invloed in verder leven of loopbaan heeft geholpen. Neen, men komt terug tot den grooten geleerde in wiens nabijheid men eenige jaren heeft mogen leven en werken.

Zijn assistenten en oud-assistenten hebben met de grootste zorg en de grootste dis-

cretie een ietwat meer officieel samenzijn met Hijmans van den Bergh op den 9den maart voorbereid, steeds bevreesd, dat hij zich toch aan alles, wat slechts in de verte op uiterlijke hulde zou kunnen gelijken, zou onttrekken. De welgekozen woorden, waarmede dr. Klinkert, de man die zijn eerste universitaire assistent was, het werk van Hijmans van den Bergh heeft geschetst, zijn reeds boven gememo-reerd. Het was voor het honderdtal vroegere en tegenwoordige medewerkers, die uit alle hoeken van ons vaderland waren opgekomen, een groot voorrecht mede te mogen getuigen van hun dankbaarheid en vereering. Hoog en eenzaam is degeen, die langs eigen banen tot de toppen der wetenschap tracht door te dringen. Hijmans van den Bergh kan er van overtuigd zijn dat hij op dezen, soms moeilijken weg, steeds vergezeld wordt door de bewondering en eerbied van zijn medewerkers.



[Afb. 63]. Regelmatig besteedde het NTvG aandacht aan de nieuwe ontwikkelingen op het terrein van de erfelijkheidsleer, inclusief het thema van de eugenetica. De joodse medicus Jacob Sanders Azn was op dit terrein een voor-aanstaand onderzoeker, die meerdere bijdragen schreef voor het NTvG. Als directeur van 'de afdeling Medisch-statistisch Erfelijkheids-onderzoek van het Nederlandsche Instituut voor Erfelijkheidsonderzoek bij den mensch en voor Rassenonderzoek' presenteerde hij in 1936 'Een familie met kroeshaar' [80 (1936) 741-743], bestaande uit 139 personen waarvan 68 personen met kroeshaar. De samenvatting luidde: 'Kroeshaar overheerscht, maar is niet bij allen in even sterke mate gekroesd. Of dit kroeshaar op een of meer genen berust, is niet met zekerheid te zeggen'.

[A26] N. Lubsen, *Penicilline* (1944)

Uit een aantal kleinere mededeelingen was reeds bekend, dat het Engelsche en Amerikaansche leger beschikken over een nieuw geneesmiddel tegen infecties, het penicilline [NTvG 1944]. Nu de *Schweizerische medizinische Wochenschrift* een geheel nummer aan dit onderwerp heeft gewijd, waarin de in Nederland niet beschikbare Engelsche en Amerikaansche literatuur in een drietal artikelen van prof. C. Hallauer (Bern), A. Wettstein (Basel) en G. Rieben (Basel) volledig zijn verwerkt, lijkt het juist, hierover iets mede te deelen. [noot: In dit nummer zijn tevens referaten opgenomen van artikelen van Lawrence P. Garrod, Alexander Fleming, E. Chain en H.W. Florey uit de *British medical Bulletin*[sic], 1944.]

Inleiding. Dat naast symbiose in de natuur ook anti-biose voorkomt, d.w.z. dat de groei van sommige organismes door andere organismes wordt geremd, was reeds aan Pasteur bekend, die in 1877 een tegen *Bacillus anthracis* werkzame stof vond. Pasteur heeft toen reeds op de mogelijke therapeutische consequenties gewezen! In de laatste jaren blijken nu in Engeland en Amerika zeer vele van dergelijke antibiotica te zijn afgezonderd, voornamelijk uit bodembacteriën, schimmels en saprophytaire *Actinomyces*, waarvan de meeste echter zeer giftig bleken te zijn. [noot: De naam antibioticum is ontleend aan de nieuwere Engelsche en Amerikaansche literatuur. Door Vonkennel, Kimmig en Lembke (*Klinische Wochenschrift*, 1943) is voor antibiotica, uitsluitend afkomstig van schimmels, de naam *mycoines* ingevoerd. Daar er echter geen reden is om aan te nemen, dat deze zoogenaamde mycoines essentieel van de overige antibiotica verschillen, lijkt de invoering van den naam mycoine onjuist.]

In 1929 heeft Fleming [*British Journal of experimental Pathology*, 1929] de antibiotische werking van het *Penicillium notatum* (Westling) beschreven. Deze onderzoeker had namelijk waargenomen, dat plaatcultures van *Staphylococcus aureus*, die in zijn laboratorium langen tijd ongedekt stonden, door deze schimmel verontreinigd werden. Hij zag toen, dat rondom de verontreiniging de *Staphylococcikolonies* werden opgelost. Bouillon, waarin deze schimmel gekweekt werd, bleek na acht dagen 500 tot 800 maal zoo antiseptisch als carbol te zijn. De werkzame factor noemde Fleming penicilline (P.). Hoewel hij reeds in 1931 had waargenomen, dat dit penicilline zeer weinig giftig was en hij het met succes bij etterige wonden had toegepast, zijn zijn onderzoekingen op moeilijkheden bij de extractie ervan vastgelopen. In 1939 is dit onderzoek in Oxford door Chain, Florey en medewerkers weer opgevat.

Bereiding. Penicilline wordt in het groot bereid. Groote tanks, gevuld met een geschikte voedingsvloeistof, worden met *Penicillium notatum* geënt. In enkele dagen ontstaat aan de oppervlakte een mycelium, dat

in de voedingsvloeistof penicilline afscheidt. Zoodra de maximale penicillineconcentratie is bereikt, wordt de voedingsvloeistof ververscht. Wordt deze cultuur door in de lucht aanwezige microorganismes verontreinigd, dan wordt penicilline vernietigd. De bepaling van de sterkte kan nog slechts volgens biologische methodes geschieden. De sterkte wordt uitgedrukt in Oxford-eenheden (ook Florey- of Heatley-eenheden genoemd). Een Oxford-eenheid (O.E.) is de hoeveelheid penicilline, die, opgelost in 50 cm³ bouillon, den groei van een bepaalden stam van *Staphylococcus aureus* nog juist volkomen verhindert. Aanvankelijk bevatten de eerste filtraten 1-2 O.E./cm³. Door verbetering van de techniek verkrijgt men tegenwoordig filtraten met enkele tientallen O.E./cm³. Het is verder gelukt kristallijn zouten van 1.000 O.E./mg, in Amerika zelfs van 1.650 O.E./mg te bereiden.

Eigenschappen. Penicilline is een zwak zuur. Door verdunde zuren en alcaliën, primaire alcoholen, zink, cadmium, koper, kwik, oxydantia en door verwarming wordt het geïnactiveerd. De zouten zijn in kristallijne vorm goed duurzaam, in de kou ten minste verscheiden maanden. De zouten worden geleverd in ampullen, afgesloten door een gummikapje, waardoor voor het gebruik gedestilleerd water wordt toe gevoegd.

Bacteriologisch onderzoek. Reeds Fleming had gevonden, dat penicilline slechts tegen bepaalde microorganismen antibiotisch werkte. Uit zeer vele onderzoekingen blijkt hierover nu het volgende bekend te zijn. In vitro zijn voor penicilline het gevoeligst *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Pneumococcus*, *Gonococcus* en *Meningococcus*. De groei wordt hier reeds volledig geremd in verdunningen van meer dan 1:10.000.000 of 1 tot 0,01 y P/cm³. Penicilline is onwerkzaam tegen *Staphylococcus albus* en *Streptococcus faecalis*. Van de bacteriën worden, uitgezonderd *Bacillus tuberculosis*, slechts de Gram-positieve sterk in hun groei geremd, namelijk het *Corynebacterium diphtheriae* en de diphtheroïde bacteriën, alle anaërobe sporenvormers (*Clostridium tetani* en de *Clostridia* van het gasgangraen), *Bacillus anthracis*, de melkzuurbacteriën en bovendien ook *Actinomyces bovis*. Tegen Gram-negatieve bacteriën is penicilline in het algemeen niet werkzaam: het is weinig werkzaam tegen *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis* Gärtner en *Shigella dysenteriae* Shiga en Flexner; het is onwerkzaam tegen *Escherichia coli*, de meeste *Salmonellae*, *Klebsiellae* (waaronder den *Friedländer-bacil*), *Haemophili*, *Brucella abortus bovis* Bang, *Vibrio cholerae* en *Pasteurella pestis*. In vitro berust de werking van penicilline voornamelijk op bacteriostase. Gemeten met het toestel van Warburg verandert de ademhaling van de microorganismen na toevoeging van de stof niet. Het sulfanilamide en zijn derivaten werken in vitro alleen tijdens de groeifase van een bacteriecultuur na

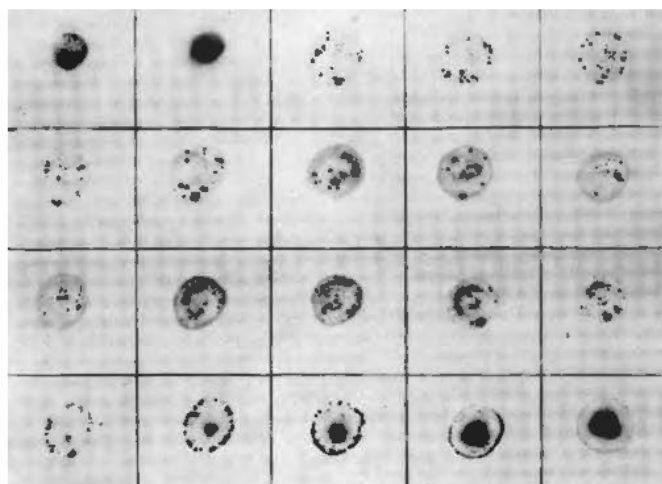
veldtocht werd penicilline gebruikt in de zoogenaamde Forward Base Hospitals, waar de patiënten 3 tot 12 dagen na de verwonding worden opgenomen. Jeffrey deed mededeeling over 171 meestal geïnfecteerde verwondingen der weeke deelen. Na de wondexcisie werden alle wonden (ook de groote!) primair gesloten, terwijl in de wonden drains werden achtergelaten, waardoor tweemaal daags kleine hoeveelheden penicilline werden gespoten. In slechts zeven gevallen sprong de hechting open. Ook werd bij 31 versche gecompliceerde fracturen van de lange pijpbeenderen de huid primair gesloten; plaatselijk en intra-musculair of intraveneus werd dan penicilline toegediend; slechts vijfmaal mislukte deze methode. Florey en Williams vergeleken 110 geïnfecteerde hand- en vingerverwondingen, die naast de gewone chirurgische behandeling tevens met penicilline waren behandeld, met 102 niet met penicilline behandelde gevallen. Vooral de tendovaginitis bleek zeer gunstig te reageeren; er vormde zich weinig etter, de functie keerde snel terug en er kwam geen verlies van vingers voor. Het arbeidsverzuim van de met penicilline behandelde patiënten was ongeveer 1.000 dagen korter dan dat van de niet met penicilline behandelde. Ook bij brandwonden schijnen de uitkomsten zeer gunstig te zijn. Bij het gasgangraen kon de serumbehandeling nog niet worden gemist.

Zeer fraai zijn ook de resultaten van de behandeling van gonorrhoe met een intraveneus druppelinfuus of met herhaalde intramusculaire injecties. Op zijn minst 97% der zieken genas onmiddellijk, zoowel klinisch als bacteriologisch. Spring behandelde 700 patiënten in het Amerikaansche leger; van dezen werden 120 sulfanilamide-resistente personen met penicilline behandeld, met slechts 6 mislukkingen. Robinson nam bij 95 sulfanilamide-resistente patiënten slechts één mislukking waar. Bij lues werd penicilline door Mahoney in vier, en door Bloomfield in zeven gevallen toegepast.

De serologische reacties werden negatief en de primaire affecten verdwenen snel; het verdere beloop moet vanzelfsprekend worden afgewacht. Het is moeilijk een indruk te krijgen van de therapeutische werking bij infecties met staphylococci, streptococci en pneumococci. Waarschijnlijk is penicilline hier in voldoende dosering nog te weinig gebruikt en dan voornamelijk bij sulfanilamide-resistente gevallen. Zoo vinden sommige schrijvers slechts lage percentages genezingen, andere uitsluitend gunstige resultaten. Waren de ervaringen bij pneumococcus-meningitis aanvankelijk slecht, nadat penicilline intralumbaal werd toegediend, verloor Dawson van vier patiënten er echter geen enkele meer.

Naast penicilline wordt ook gebruikt het *gramicidine*, dat zeer toxisch is en uitsluitend plaatselijk kan worden toegepast, en het *patuline*, dat door Raistrick werd geïsoleerd uit *Penicillium patulum*. Daar van dit laatste de structuurformule bekend is, zou het ook synthetisch kunnen worden bereid. Het patuline is minder werkzaam tegen de Gram-positieve microorganismen dan penicilline, maar is sterk bacteriostatisch voor *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* A en B, *Shigella dysenteriae* Shiga en Flexner. Raistrick heeft het toegepast bij gewone verkoudheden, waarbij het in den neus werd gedruppeld. Deze werking kon echter door Harris, Francis en Stanfeld niet worden bevestigd.

Met penicilline hebben wij dus de beschikking gekregen over een zeer krachtig middel tegen verschillende infecties. Evenals bij de therapie met de sulfanilamide-derivaten blijft het ook hier van het allergrootste belang zoo vroeg mogelijk de bacteriologische diagnose te stellen. De klinische toepassing is moeilijk en zal (voorloopig?) slechts in klinieken met bijzondere ervaring hiervan kunnen geschieden.



[Afb. 65]. De ontwikkelingen op het terrein van de hematologie werden in het NTvG met belangstelling gevolgd. Tijdens een wetenschappelijk vergadering van de Vereeniging Het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde in oktober 1950 hield Johannes J. van Loghem (junior!), zojuist benoemd tot privaatdocent voor hemato-immunologie aan de Universiteit van Amsterdam, een voordracht over 'Recente vorderingen op het gebied van bloedgroepenonderzoek, in het bijzonder met betrekking tot de pathogenese van erythroblastosis foetalis' [95 (1951) 879-892]. De bijbehorende plaat moest de reactie van bloedcellen op het Coombs-serum illustreren: 'De sterk gesensibiliseerde cellen agglutineren met het anti-globulineserum tot in hoge verdunning, de zwak gesensibiliseerde cellen in mindere mate. Zij tonen bovendien een duidelijke prozone-effect, d.w.z. dat in de eerste verdunningen de agglutinaties geheel achterwege blijft, en in de volgende verdunningen geleidelijk aan in sterkte toeneemt.' De secretaresse Emma Sluiter kwalificeerde de voordracht niet ten onrechte als 'moeilijk'.

[A27] *Chr. Eijkman, Over de voorgeschiedenis der vitamineleer (1928)*

De naam 'vitamine' is, zooals bekend, afkomstig van den Poolschen onderzoeker Funk, die in 1912 een groep van ziekten tezamenvatte, die hij deficiëntie-ziekten of avitaminoses noemde. Hij rekende daartoe beri-beri, scorbuut, pellagra en later nog rhachitis en bepaalde ziekten van dieren. Met het door hem geschapen woord vitamine beoogde Funk in de eerste plaats een chemisch bekend lichaam aan te duiden, een voor het dierlijke leven onmisbare organische stikstof-base, die hij in kristalvorm uit rijstzemelen had afgezonderd, en waarvan het ontbreken in de voeding, de beri-beri zou veroorzaken. Ofschoon deze bevinding door anderen en later ook door hem zelf niet kon worden bevestigd, moet men het toch Funk als een groote verdienste aanrekenen, dat hij ons heeft geleerd, een geheele groep van belangrijke ziekten van een gemeenschappelijk gezichtspunt uit te beschouwen. En zoo mag men er zich getroost bij neerleggen, dat de naam vitamine, hoewel op zich zelf onjuist, zich niet alleen heeft gehandhaafd, maar zelfs een verzamelbegrip is geworden.

Overigens is de gedachte, welke aan de deficiëntie-leer ten grondslag ligt, niet bepaald nieuw. Reeds in het midden der vorige eeuw heeft de Fransche onderzoeker Chatin door systematische onderzoekingen van het jodiumgehalte van den bodem en de producten ervan, het zeer waarschijnlijk gemaakt, dat armoede aan jodium een factor is voor het ontstaan van den endemischen krop en het cretinisme. In historische volgorde moet dan Justus von Liebig's wet van het minimum (1862) genoemd worden, die weliswaar met betrekking tot de agronomie werd opgesteld, maar die ook voor het dierlijk organisme beteekenis heeft, zooals, twintig jaren later, door Lunin (onder Bunge) het eerst werd aangetoond. Deze wet zegt, dat van de noodzakelijke voedingsstoffen die, welke in de kleinste hoeveelheid aanwezig is, den groei bepaalt, geheel onverschillig of de andere voedingsstoffen in overvloed voorhanden zijn.

Toen men proeven ging nemen met een synthetische voeding, d.w.z. met een mengsel, uitsluitend samengesteld uit de als voornaamste geldende zuivere voedingsstoffen, eiwit, vet, koolhydraten en aschbestanddeelen, bleek, dat de dieren daarmee op den duur niet in het leven konden worden gehouden. Lunin, de eerste, die zulke proeven nam, trok daaruit de juiste gevolgtrekking, dat in een volledig voedsel, zooals melk, behalve de caseïne, het vet, de melksuiker en de zouten nog andere stoffen aanwezig moesten zijn, die voor de voeding onontbeerlijk zijn. Om deze stoffen op te sporen, zegt hij, en hun beteekenis voor de voeding uit te verschenen, is een onderzoek van het grootste belang. Men zou, voegt hij er aan toe, kunnen vermoeden, dat de die-

ren het gebruik van het eentonige voedsel hadden geweigerd. Zij aten echter inderdaad tot het laatst toe en bij de secties bleek, dat de maag bijna steeds spijsen bevatte.

Tot deze onontbeerlijke voedingsbestanddeelen, die als minimum-factoren den groei en de gezondheid der dieren beheerschen, moeten wij ook de vitaminen rekenen. Lunin heeft den door hem aangegeven weg niet verder vervolgd, en het heeft meer dan twintig jaren moeten duren, voor zijn onderzoekingen weer door anderen werden ter hand genomen. Daarbij vonden, onafhankelijk van elkaar, Pekelharing (1905) en Hopkins (1912), dat het toevoegen van een kleine hoeveelheid melk aan de synthetische voeding – een hoeveelheid, die een naar verhouding onbelangrijk quantum aan hoofdvoedingsstoffen bevatte – reeds voldoende was, om de voeding sufficiënt te maken. Het gelukte hun echter niet om het werkzame bestanddeel te isoleren. Stepp (1911) toonde aan, dat dit door alcohol en aether geëxtraheerd kon worden en vermoedde daarom, dat het om een lipoide ging, maar kon dit vermoeden toch nog niet proefondervindelijk bevestigen, zonder dat daarmee gezegd wil worden, dat het foutief is.

Gelukkig verschaft de natuur ons die onontbeerlijke stoffen op den koop toe, maar wanneer de keuze van spijsen te eenzijdig is, en nog meer, wanneer de wijze van bereiding ingrijpende veranderingen in den natuurlijke toestand ten gevolge heeft, kunnen deze gaan gelijken op een kunstmatig samengestelde, synthetische voeding. Zoo komen wij geleidelijk van het gebied der physiologie op dat der pathologie. Zooals Funk in de inleiding van zijn boek opmerkt, sluiten deze onderzoekingen zich onmiddellijk aan bij de destijds nieuwe inzichten in het wezen van de beri-beri. Daar ik persoonlijk deze ziekte meer in het bijzonder heb bestudeerd, zult gij het begrijpen en, naar ik hoop, ook verontschuldigen, dat mijn verdere uiteenzettingen speciaal hierop betrekking hebben. Weliswaar behooren ook de classieke onderzoekingen van Holst en Fröhlich, die zich bij de mijne aansluiten, over scorbuut, nog hiertoe, maar de stof is toch al omvangrijk genoeg voor een korte voordracht.

De beri-beri is een ziekte, die vooral in de tropische en subtropische gebieden van Oost-Azië heerscht, waar rijst het voornaamste voedingsmiddel is, maar ook onder de sago-eters (Molukken) en in Zuid-Amerika, waar men zich in hoofdzaak met cassavemeel voedt, zooals in Brazilië. Ook echter in de gematigder zone zijn sporadische, ja, hier en daar zelfs gevallen van deze ziekte groepsgewijze waargenomen. De ziekte uit zich meestal in een van de onderste ledematen uitgaande verlamming en gevoelloosheid en in klachten betreffende hart en ademhaling, tezamen met waterzucht. Soms treden de laatste symptomen meer op den

voorgond, men spreekt dan van natte beri-beri, soms zijn de stoornissen in gevoel en beweging, met spieratrofie samengaande, bij de zieken sterker op den voorgond tredend (droge beri-beri). De patiënten vertoonen een merkwaardigen gang, de extensoren van den voet zijn verlamd en zij moeten dus hun knieën hoog optrekken, om niet over de naar beneden hangende punten van de teenen te struikelen. Jonge, sterke mannen worden dikwijls door natte beri-beri aangetast en sterven dan niet zelden plotseling onder vreeselijken ademnood. Dikwijls wordt deze doodelijke afloop, ook in gevallen met een meer chronisch beloop, door bijkomstige oorzaken, zooals te groote lichamelijke inspanning, of ziekten, zooals malaria, dysenterie enz., teweeg gebracht.

Ofschoon de beri-beri reeds in de eerste helft van de zeventiende eeuw door den Nederlandschen tropenarts Bontius werd beschreven, heeft zij zich toch eerst sedert ongeveer 1860 als een buitengewoon boosaardige ziekte doen kennen. Wij zullen spoedig zien, hoe dit verklaard kan worden. Tot voor korten tijd, toen voorbehoedende maatregelen tegen de epidemie na veel vergeefsche pogingen eindelijk met goed succes werden bekroond, heerschte die meestal minder onder de vrije bevolking, dan onder menschen, die in een eenigszins gedwongen gemeenschap leefden, zooals soldaten, zeelieden, gevangenen, geïmporteerde koelies in de mijnen en op plantages en dergelijken. In de inlandsche gevangenis voor al kwam de beri-beri zeer veel voor; zelfs stierf menig preventief geïnterneerde er aan, voordat er vonnis over hem had kunnen worden gewezen. En wat de inlandsche ziekenhuizen betreft, stierf menig een, die voor een betrekkelijk ongevaarlijke aandoening, als gonorrhoe, een beenbreuk of iets dergelijks, gedurende vrij langen tijd werd verpleegd, daar aan beri-beri. In den langdurigen Atjeh-oorlog – een ware guerilla – hadden leger en vloot buitengewoon ernstig van de ziekte te lijden. Pas aangevoerde inlandsche troepen waren dikwijls reeds na zes weken niet meer gevechtswaardig en het jammerlijk overschot moest zoo snel mogelijk worden teruggezonden. Er kwamen gevallen voor als dat, waarbij een man 's ochtends oogenschijnlijk nog gezond was, bij het prijschieten zelfs nog bewijzen van zijn bekwaamheid aflegde en 's avonds reeds het slachtoffer van de ziekte werd. Kiewiet de Jonge vermeldt, dat het hem als wachthebbend officier van gezondheid is overkomen, dat in zijn hospitaal op één dag 18 soldaten aan beri-beri stierven. Hoewel in geringer mate dan de inlandsche, hadden toch ook de Europeesche manschappen veel van de ziekte te lijden.

Onder deze zeer moeilijke omstandigheden besloot de Regeering van het moederland in 1886 tot het uitzenden van een commissie voor beri-berionderzoek. Prof. Pekelharing en lector Winkler van de geneeskundige faculteit der universiteit van Utrecht kregen hiertoe opdracht en ik was een dergenen, die aan de Commissie als assistenten werden toegevoegd. De Commissie was in het geheel negen maanden in Indië, deels op Java, deels

in Atjeh, werkzaam. In overeenstemming met de onderzoekingen van Baelz en Scheube in Japan kon door Winkler worden vastgesteld, dat men met een algemeene zenuwdegeneratie, een polyneuritis (juister: multi-pele neurotrophie) te doen had. Ook de klinische verschijnselen waren met deze pathologisch-anatomische diagnose goed in overeenstemming te brengen, terwijl deze bovendien nog bij den levende door het electrisch onderzoek (ontaardingsreactie enz.) bevestigd kon worden.

Over de oorzaak der beri-beri bestonden toen reeds natuurlijk verschillende hypothesen. Twee daarvan gingen er van uit, dat de ziekte speciaal onder rijst etende bevolkingen heerschte, wat overigens, zooals reeds is opgemerkt, niet overal uitkomt. Aan den eenen kant dacht men aan een rijstvergiftiging, aan den anderen kant aan een onvoldoende zijn der voeding met rijst, maar in anderen zin dan zooals wij dit thans opvatten.

Wat de eerste hypothese aangaat – welke in ons land vooral door Van Dieren op critisch-historische gronden met eigenaardig talent verdedigd is – maar al te vaak zag men, waar de rijst van voortreffelijke kwaliteit was, van culinair standpunt bezien, de ziekte toch ontstaan. Ook was het daadwerkelijk bewijs van een in de rijstvoeding praeëxisterend vergift niet geleverd, ja, had men ook niet getracht dit te leveren. Dit laatste geldt ook voor andere hypothesen van vergiften, waarbij bijvoorbeeld aan bedorven visch of aan uit den bodem opstijgende mephitische gassen werd gedacht (Fiebig). De tweede hypothese werd in 1879 door Van Leent op grond van zijn ondervindingen bij de marine opgesteld. Volgens hem voerde de eenzijdige voeding met rijst door haar armoede aan eiwit en vet naar een toestand van ondervoeding, die het ontstaan van beri-beri zou begunstigen. Hij vond, dat het ziektecijfer der Maleische matrozen aanmerkelijk daalde, toen hun voeding volgens Europeesch voorbeeld werd gewijzigd. Er waren groote bezwaren tegen deze hypothese, voornamelijk, dat dikwijls juist menschen met sterke spieren en goed ontwikkelden panniculus adiposus door de ziekte werden aangetast en dan, dat ook de Europeesche manschappen, bij kost, die voldoende rijk, was aan eiwit en vet, niet gespaard bleven, ook dan niet, wanneer deze zoo goed als geen rijst bevatte.

In het rapport, dat de Commissie na haar terugkeer in Nederland uitbracht, verwierp zij de hypothese, daar niet aan te nemen zou zijn, dat ondervoeding op zich zelf tot vernietiging van peripherische zenuwen leidde. Hiertoe was een bepaald schadelijke werking op de zenuwen of hun centra noodig. Maar volgens onze tegenwoordige kennis stak er in Van Leent's opvatting toch een heel gezonde kern en men kan er nauwelijks aan twifelen, dat een duurzame verbetering in den gezondheidstoestand der Maleische manschappen verkregen had kunnen worden, indien het gelukt was de Nederlandsche scheepskost bij hen door te voeren. Nu is het echter altijd een netelige zaak, om in de voeding, waaraan de menschen van jongs af gewend zijn, ingrijpende veranderingen aan te brengen, en zoo kwam

het, dat zij, met zeldzame uitzonderingen, van erwtensoep met worst en spek, van aardappels en boterhammen met kaas niet wilden weten en weer naar de eenzijdige en armelijke rijstvoeding, die zij zich doorgaans wel konden verschaffen, verlangden.

Ook Takaki, die uit soortgelijke overwegingen als Van Leent eenige jaren later de voeding bij de Japanse marine naar Europeesch model veranderde, en daarmee een blijvend succes bij de bestrijding der beri-beri scheen bereikt te hebben, moest toch toegeven dat de doorvoering van dezen maatregel niet goed gelukken wilde. 'By last year's experience', zegt hij, 'we have found that most of the men dislike meat as well as bread, and we do not know what we shall do next.' Bij den beperkten tijd, die de Commissie ter beschikking stond, was het niet mogelijk om experimenteele onderzoekingen in iedere denkbare richting te ondernemen en het behoeft na het bovenstaande niet te verwonderen, nog te minder in een tijd, toen juist de bacteriologie onder leiding van Pasteur en Koch haar triomphen vierde, dat zij besloot eerst de methodes hiervan op het onderhavige probleem toe te passen. Zij had nog te meer redenen om dezen weg in te slaan, omdat de beri-beri een ziekte is, die een duidelijke dispositie vertoont in den zin van Pettenkofer, wat betreft plaats en tijd. De schommelingen naar tijd, het bij voorkeur heerschen bij bepaalde omstandigheden van klimaat en weersgesteldheid, het epidemisch optreden in bepaalde landen en op bepaalde plaatsen, het gebonden zijn aan gebouwen, en tenslotte de in de literatuur beschreven gevallen van overbrenging der ziekte, dit alles sprak er voor, dat men met een infectie te doen had. Weliswaar kon men in dit verband ook aan een

invasieziekte denken – men heeft vooral de in de tropen veel voorkomende ankylostomiasis beschuldigd de grondoorzaak van de beri-beri te zijn – maar de Commissie kon vaststellen, dat een bloedarmoede van eenige beteekenis niet tot het wezen van deze ziekte behoort.

Over de resultaten der bacteriologische onderzoekingen van de Commissie wil ik kort zijn, daar zij, hun toen oogenschijnlijk fundamenteele beteekenis sedert lang hebben verloren. Er werden, hoewel ook niet regelmatig, polymorphe bacteriën in het bloed gevonden en men kon door herhaalde inspuiting met een daaruit gekweekte cultuur van coccen bij dieren zenuwontaarding verwekken. De Commissie sprak in haar rapport het overigens voorzichtig geformuleerde vermoeden uit, dat hiermede de oorzaak der beri-beri ontdekt was. Een coccus, dien zij voor identiek met den bewusten hield, kon ook uit de lucht van een kazerne, welke van haar standpunt uit als besmet was te beschouwen, worden geïsoleerd.

Toen wij na het vertrek der commissie met het voortzetten van haar onderzoekingen waren belast, gelukte het ons eerst niet daarmee verder te komen. Ook de door haar consequent aanbevolen ontsmettingsmaatregelen hadden niet het gehoopte succes. Toen bracht een toeval ons uit de moeilijkheid. In het hoenderhok van ons laboratorium in Batavia brak plotseling een ziekte uit, die ons door haar in menig opzicht in het oog vallende overeenkomst met de beri-beri, dadelijk levendig belang inboezemde. Zooals de symptomen en het beloop der ziekte reeds deden vermoeden en het microscopische onderzoek boven allen twijfel verhief, was het een vorm van polyneuritis. Wat de aetiologie betreft, werd ons aanvankelijk vermoeden,

[C23] J.J. van Loghem, *In memoriam Chr. Eijkman (1930)*

Juist een jaar geleden ontving Eijkman den Nobel-prijs voor physiologie en geneeskunde, en werd hem in het Tijdschrift *[NTvG 1929]* namens de Nederlandsche vakgenooten hulde gebracht. En thans reeds eischt zijn heengaan woorden van herdenking en afscheid. Met betrekkelijk weinige data is zijn levensloop te schetsen. Christiaan Eijkman werd den 11den augustus 1858 te Nijkerk geboren, begon in 1876 te Amsterdam zijn studie als aanstaand officier van gezondheid en promoveerde in 1883 op een proefschrift *Over polarisatie in de zenuwen*. Het zelfde jaar vertrok hij naar Indië. Na een verlof wegens ziekte maakte hij in 1886 opnieuw de reis, nu als medewerker der beri-beri-commissie Pekelharing-Winkler. In zijn tweede Indische periode was hij te Batavia werkzaam als directeur van het nieuwe laboratorium voor pathologische anatomie en bacteriologie en als directeur van de dokter-djawaschool. In 1896 kwam hij opnieuw met verlof in het vaderland.

Dan volgde, toen hij op het punt stond zijn werk in Indië te hervatten, den 5den augustus 1898 zijn benoeming tot hoogleeraar in de hygiëne, medische politie en gerechtelijke geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Utrecht. Aan het einde van het academiejaar 1927-1928 nam hij, wegens het bereiken van de leeftijdsgrens, zijn afscheid; den zeden juni 1928 gaf hij zijn laatste college.

Minder eenvoudig is de kenschetsing van het monumentale werk, dat in dit lange, aan louter wetenschap gewijde leven tot stand werd gebracht. Eijkman's studieperiode viel samen met den grooten tijd van het onderzoek der stofwisseling, met den begintijd van het onderzoek der krachtwisseling. Zoo zou hij als physioloog aan de tropische gezondheidsleer een nieuwen grondslag geven. Vóór Eijkman was het tropische klimaat de bron van alle tropische kwalen: het lichamelijke verbrandingsproces, de regeling der lichaamswarmte zou door de hooge temperatuur der lucht – zoo redeneerde men – geschaad worden. Daarbij onderstelde men nog een tropische bloedarmoede als karakteristiek scha-

delijk gevolg van de inwerking van het heete klimaat op den Europeaan, hetgeen in verband zou staan met een lager zuurstofgehalte van de warme, ijlere lucht. Eijkman heeft stuk voor stuk deze leerstellingen getoetst en verworpen. De Europeaan in Indië lijdt niet aan bloedarmoede, hij heeft geen belangrijk verhoogde lichaamstemperatuur, zijn stof- en krachtwisseling is niet anders dan in Europa en onderscheidt zich niet van die van den inlander.

Zoo dankt de specieele physiologie in de tropen aan Eijkman haar huidig aspect. Doch tevens verkreeg de tropische hygiëne nieuwen inhoud. Geen acclimatisatie van den Europeaan, maar verhooging der tropische volksgezondheid door bewuste ziekte-bestrijding werd het nieuwe doel, nu de onjuiste denkbeelden over klimaatsinvloed waren weggevaagd.

dat wij bij het zoo duidelijk epizoötisch ontstaan der ziekte met een infectie te doen hadden, niet bevestigd. Pogingen tot besmetting met materiaal, dat aan zieke of aan de ziekte gestorven dieren was ontleend, gaven geen ondubbelzinnig resultaat, daar alle hoenders zonder onderscheid, ook de niet geïnfecteerde controledieren, door de ziekte werden aangetast. Een specifieke microbe werd niet gevonden en evenmin een hooger georganiseerde parasiet. Toen ontviel ons plotseling de mogelijkheid tot verdere onderzoekingen, daar de ziekte onverwacht tot staan kwam. De zieke hoenders genazen en er kwamen geen nieuwe ziektegevallen meer bij. Gelukkig werd toen de verdenking op het voedsel gericht, en met recht, zooals spoedig bleek. Ons laboratorium was op zeer armelijke wijze, in het militaire hospitaal te Weltevreden ondergebracht. De laboratorumbediende had, zooals ik achteraf hoorde, uit zuinigheid voor het voederen der hoenders gekookte rijst uit de keuken van het hospitaal betrokken. Toen de kok werd overgeplaatst, weigerde zijn opvolger de verdere verstrekking daarvan. Zoo kwam het, dat deze alleen van 10 juni tot 20 november plaats had. De epizoötie begon echter op 10 juli en eindigde in de laatste dagen van november.

Nadat wij dit alles te weten waren gekomen, werden opzettelijk proeven genomen om den vermoedelijker samenhang van voedsel en ziekte nader te onderzoeken. Daaruit bleek met zekerheid, dat de ziekte haar oorzaak vond in de voeding met tafelryst. De hoenders werden daarbij na 3-4 weken, niet zelden echter ook later, door de ziekte aangetast, terwijl de met ongepelde rijst gevoede controledieren gezond bleven. Ook gelukte het dikwijls om reeds ziek geworden dieren door geschikte voeding weer te genezen. Dit onderscheid tusschen gepelde (geslepen) rijst en rijst met volle korrel lag niet daarin, dat de eerste bij het bewaren minder goed bleef, want ook pas gepelde rijst kon, evengoed als die eenigen tijd opgeslagen was geweest, de ziekte verwekken. Daar kwam nog bij, dat half gepelde rijst, die veel eerder bederft, d.w.z. door mijten, schimmel en dergelijke wordt aangetast, bij beproeven onschadelijk bleek te zijn. Deze rijst, zooals die bij het eenvoudige stampen van de geheele korrel verkregen wordt, heeft nog het binnenhulsje, het zoogenaamde zilervliesje en het kiempje geheel of voor het grootste deel behouden in tegenstelling met de tafelryst, welke machinaal gepeld en geslepen is. Zooals dan uit veelvuldig gevarieerde proeven besloten kon worden, bevindt zich het antineuritisch werkende principe in het bijzonder in deze deelen van de rijst, en in het algemeen van de graankorrel. Het is gemakkelijk dit uit deze deelen (zemelen) met water te extraheeren en dan, zelfs parenteraal, als geneesmiddel toe te passen.

Voeding met andere amylaceën, zooals sago en tapioca, had precies hetzelfde gevolg als die met gekookte tafelryst. Daar deze behalve zetmeel slechts sporen van de andere voornaamste voedingsstoffen bevatten, kon de gedachte niet zonder meer van de hand worden gewezen, dat eenvoudige inanitie de

grondslag van de ziekte was, te meer daar zij met aanzienlijke vermagering gepaard ging. En het was bijna als een *experimentum crucis* te beschouwen; toen de zieke dieren weer genazen door voeding met uitsluitend vleesch. Aan den anderen kant echter kon door het toevoegen van vleesch aan zetmeelbevattend voedsel de vermagering wel worden verhinderd, maar niet het, hoewel eenigszins vertraagd, uitbreken der ziekte. Derhalve kon inanitie op zich zelf, hoewel zij de ziekte begunstigde, toch de essentiële oorzaak daarvan niet zijn. Tegelijkertijd viel daarmede een aanvankelijk door ons aangenomen verschil met de menschelijke beri-beri weg, die immers niet zelden goed gevoede, krachtige menschen aantast. Ook in vleesch, dus in het dierlijke organisme, mochten wij het aanwezig zijn van een anti-neuritisch bestanddeel op grond van deze proeven voor waarschijnlijk houden, maar in betrekkelijk geringe hoeveelheid, die dan bij de voeding met *amylum* gaandeweg werd verbruikt.

Het lag voor de hand de voorbehoedende en genezende werking van de half gepelde rijst met betrekking tot de beri-beri door doelbewuste proeven en controleproeven te probeeren. Toen de voorgenomen proeven met voeding van menschen, die door beri-beri werden bedreigd, pas op gang waren, werd een waarneming gedaan, waaraan bijna de waarde van een *experimentum crucis* toekwam, en die wij aan Vorderman te danken hebben. Als inspecteur van den Burgerlijken Geneeskundigen Dienst op het eiland Java met Madoera was het hem bekend, dat men, overeenkomstig de plaatselijke gebruiken, den inlandschen gevangenen in sommige streken geslepen, in andere echter half gepelde rijst verschaftte. Het was dus van belang uit te vorschen, of er samenhang bestond tusschen deze hoedanigheid van het voornaamste voedsel en van de frequentie der beri-beri in de gevangenen. Dit onderzoek werd door Vorderman, in opdracht der Regeering, ter plaatse ingesteld, waarbij ook nog op andere factoren, die in aanmerking kwamen, behalve de voeding, werd gelet. Het resultaat van dit met bewonderenswaardige kennis en doorzettingsvermogen volbrachte onderzoek was een volkomen bevestiging van de veronderstelling, waarbij de proeven op de hoenders als uitgangspunt waren genomen. Het ging om niet minder dan 100 gevangenen met nagenoeg 300.000 geïnterneerden, waarover de enquête zich uitstreckte. In het kort gezegd, er kwamen in verhouding tot de getalsterkte rond 300 maal zooveel gevallen van beri-beri voor in de gevangenen met geslepen rijst als in die met ongeslepen (half gepelde) rijst.

Een ongunstig lot heeft het echter gewild, dat de toepassing van de pas ontdekte feiten tot de bestrijding der beri-beri destijds bij ons niet recht op gang wou komen. Te Batavia bleef het voorloopig bij proeven op hoenders, welke Grijns na mijn vertrek voortzette en die onder andere tot de belangrijke ontdekking van de voorbehoedende en genezende eigenschappen van een bepaalde boonsoort, de katjang idjoe, leidde, welke daarop met succes prophylactisch tegen beri-beri werd toe-

gepast (Roelfsema, Hulshoff Pol en Kiewiet de Jonge). Ook is het Grijs geweest, die nog vóór Funk het begrip deficiëntieziekte ten aanzien zoowel van de experimentele polyneuritis als van de beri-beri scherp geformuleerd heeft. Nieuwe opwekking is daarna vooral uit Engelsch-Indië gekomen (Braddon, Fletcher, Fraser en Stanton, Ellis), waarop in 1910 bij een resolutie van de Far Eastern Association of Tropical Medicine de erkenning van de juistheid van Vorderman's waarnemingen en gevolgtrekkingen kwam, welke genoegdoening na veel bestrijding deze helaas niet meer beleefd heeft.

Er blijven niettemin nog veel vragen open, waarop ik in dit kort bestek niet nader kan ingaan. Hoe dit zij, practisch is men het er vrij algemeen over eens, dat men den toestand meester kan worden en blijven, waar en wanneer het gelukt om, als rijst het hoofdvoedsel uitmaakt, het gebruik van ongeslepen rijst door te zetten. Natuurlijk gaat zulks niet zonder bezwaren. Ik wees reeds op het lichte bederf dezer rijst en in dit verband verdient de raad vermeld door Van Dieren, zij het ook op geheel andere gronden, gegeven om de rijst versch en volgens landelijk gebruik gepeld te verstrekken. Andere bezwaren komen van de zijde der consumenten. Zooals wittebrood tegenover grauw brood, is ook geslepen rijst tegenover ongeslepene een weeldeartikel, waarvan men, eenmaal daaraan gewoon, noode afstand doet. Wie hiertoe gedwongen

wordt, verzet zich, hij vindt de grovere soort, hoewel die vroeger veelal zijn dagelijksche kost was, alleen goed voor veevoeder. Voor gezondheidsleering is alom in zulke gevallen zelfs de ontwikkelde nauwlijks toegankelijk; men denke aan de macht der conventie en der mode. Hoe dan de onontwikkelde in zijn onkunde en primitieve voorstellingen! Eén paar voorbeelden tot besluit. Jennissen, arts der Biliton-Maatschappij, wilde de koelies van de minderwaardigheid der geslepen rijst overtuigen, door hun de ziekte aan met zulke rijst gevoederde hoenders te demonstreeren. Hij kreeg ten antwoord: orang boekan ajam, d.w.z., de mensch is geen kip. Schüffner en Kuenen, destijds artsen eener Tabakscultuur-Maatschappij in Deli, konden een der ondernemingen, die het meest door beri-beri was bezocht, van rijst voorzien, welke ter plaatse met primitieve molens gepeld en in ongeslepen vorm aan de koelies verstrekt werd. Terwijl op alle andere plantages, die zooals steeds van geslepen rijst werden voorzien, de beri-beri zelfs in veelvuldigheid toenam, verdween de ziekte op deze eene op één geval na. Het bleek, dat de zieke een opzichter was, dus een beter gesitueerde. Hij verklaarde, dat hij dat bocht niet had kunnen eten en zelf rijst gekocht had, en wel Siamrijst. Deze rijst, die als delicatessé geldt, omdat zij er sneeuwwit en glanzend uitziet, is geheel en al van het zilvervliesje ontdaan.



[Afb. 66]. De artikelen over het werk van Christiaan Eijkman c.s. onderstrepen de betekenis van het medisch onderzoek dat door Nederlandse artsen in de voormalige koloniën werd verricht. Hoewel Nederlands-Indië over een eigen tijdschrift beschikte (het *Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indië*), werd in het *NTvG* toch regelmatig aandacht besteed aan de medische ontwikkelingen aldaar. In 1936 schreef de Amsterdamse hoogleraar gezondheidsleer Johannes J. van Loghem een uitvoerig en rijk geïllustreerd overzicht van de gezondheidszorg in Nederlands-Indië, i.h.b. op Java en in Deli (Sumatra) [80 (1936) 569-5086]. Deze afbeelding is één van deze illustraties.

[A28] E.C. van Leersum, *Over vitamines* (1921)

Voordracht, gehouden in de vergadering der Nederlandsche Algemeene Ziektekundige Vereeniging, 11 december 1920.

Het lag voor de hand, dat de physiologen, na kennisneming van de uitkomsten der omstreeks het midden der vorige eeuw door Von Liebig, Gerrit Jan Mulder en anderen aangevangen, stelselmatige scheikundige analyse der voedingsmiddelen, zouden pogen de voeding van het dier te bewerkstelligen met een kost, die uit louter voedingsstoffen bestond. Het is nu veertig jaar geleden, dat Voit zich over de kansen van dit soort van voedingsproeven in dezer voege uitliet: 'Zu dem Zwecke wäre es unstreitig am besten, könnte man nur reine, chemische Verbindungen (die reinen Nahrungstoffe) z.B. reines Eiweiss, Fett, Zucker, Stärkemehl, Aschebestandtheile, oder Gemische derselben geben. Da aber die Menschen und auch die Thiere nur selten solche geschmacklose Gemenge auf die Dauer aufzunehmen oder zu ertragen vermögen, so bleibt für die meisten Fälle nichts anderes übrig als schon durch die Natur zusammengesetzte Mischungen (die Nahrungsmittel) zu wählen. Jedoch wäre es wohl möglich und ganz verdienstvoll, die Grundversuche, nachdem vorher der Weg mit Hilfe der letzteren Mischungen gefunden worden ist, mit den reinen Stoffen zu wiederholen, obwohl sich dabei sicherlich im Wesentlichen keine anderen Resultaten ergeben werden' [Hermann's *Handbuch der Physiologie*, 1881]. Voit heeft, niettegenstaande hij de moeilijkheden, waarop zulke proeven zouden stuiten, wel erkende, toch nog te optimistisch geoordeeld, want hoe dikwijls men ook getracht heeft dieren met een kunstmatig mengsel van voedingsstoffen in het leven te houden, steeds bleek het dat de dieren daarop niet konden gedijen.

Zes en twintig jaar later heeft Hopkins zijn ervaring met dit werk medegedeeld in bewoordingen, die aan stelligheid niets te wenschen overlieten. 'But further', schreef hij, 'no animal can live upon a mixture of pure protein, fat, and carbohydrate, and even when the necessary inorganic material is carefully supplied, the animal still cannot flourish. The animal body is adjusted to live either upon plant tissues of other animals, and these contain countless substances other than the proteins, carbohydrates, and fats. Physiological evolution, I believe, has made some of these well nigh as essential as are the basal constituents of diet; lecithin, for instance, has been repeatedly shown to have a marked influence upon nutrition, and this just happens to be something already familiar, and a substance that happens to have been tried. The field is almost unexplored, only it is certain that there are many minor factors in all diets, of which the body takes account. In diseases, such as rickets, and particularly in scurvy, we have had for long years knowledge of a dietetic factor, but though we know how to benefit these conditions

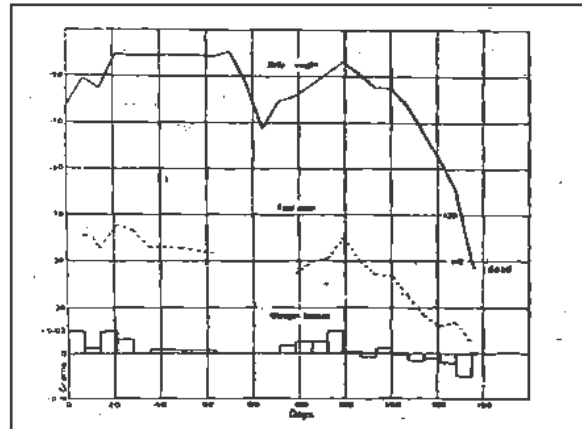
empirically, the real errors in the diet are to this day quite obscure. They are, however, certainly of the kind which comprises these minimal qualitative factors that I am considering. Scurvy and rickets are conditions so severe that they force themselves upon our attention, but many other nutritive errors affect the health of individuals to a degree most important to themselves, and some of them depend upon unsuspected dietetic factors' [*The Analyst*, 1906].

Doch reeds veel eerder, toevalligerwijze in hetzelfde jaar, waarin Voit zijn meening te kennen gaf, heeft Lunin naar aanleiding van zijn belangrijke waarneming, dat muizen wel teren kunnen op melk, doch niet op een mengsel van de daaruit afgezonderde voedingsstoffen, in een vrijwel vergeten opstel, op de ontoereikendheid der tot dusver bekende voedingsstoffen voor de voeding gewezen en in verband daarmee op het bestaan van nog onbekende, doch even onmisbare stoffen gezinspeeld. 'Die Mause', schreef hij, 'konnten also unter diesen Lebensbedingungen bei geeigneter Nahrung sehr wohl bestehen; da sie aber, wie die obigen Versuche lehren, mit Albuminaten, Fett, Zucker, Salzen und Wasser nicht zu leben vermochten, so folgt daraus, dass in der Milch ausser dem Casein, Fett, Milchzucker und den Salzen noch andere Stoffe vorhanden sein müssen, welche für die Ernährung unentbehrlich sind. Diesen Stoffen nach zu spüren und ihre Bedeutung für die Ernährung zu erforschen, wäre eine Untersuchung von hohem Interesse' [*Hoppe Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1881].

Harriëtte Chick en Hopkins hebben de geschiedenis een dienst bewezen, door in hun belangrijk Vitamine-rapport deze, voor de kennis van de ontwikkeling van de studie der gebreksziekten zoo gewichtige feiten in herinnering te brengen. Indien de schrijvers met de Nederlandsche literatuur bekend waren geweest, dan zouden zij ongetwijfeld nog een anderen naam hebben genoemd, namelijk dien van Pekelharing. Want hetgeen Hopkins in 1906 in *The Analyst* verklaarde en voorspelde, was met zooveel woorden reeds een jaar van tevoren door onzen landgenoot in de Algemeene Vergadering van de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst gezegd geworden [*NTvG* 1895]. Pekelharing deelde toen mede, dat hetgeen door andere onderzoekers – hij doelde ook op Lunin – omtrent het al of niet toereikende van een voeding met eiwitstoffen, vet, koolhydraten, de noodige zouten en water is medegedeeld, hij door eigen proeve op witte muizen bevestigd heeft gevonden. 'Wanneer men', zeide hij, 'witte muizen voedt met brood gebakken uit caseïne, albumine, rijstmeel, reuzel en een mengsel van alle zouten die in het voedsel behooren voor te komen, dan sterven, indien alleen water als drank gegeven wordt, de dieren aan gebrek. In de eerste dagen gaat

het goed. Het brood wordt gretig geknabbeld en de muizen zien er gezond uit. Maar al spoedig vermageren zij, de eetlust vermindert en binnen vier weken zijn alle dieren dood. Wordt echter in plaats van water, melk te drinken gegeven, dan blijven zij gezond, ofschoon de hoeveelheid eiwit, melksuiker en vet, die zij met de melk opnemen, uiterst onbeduidend is in vergelijking met hetgeen het brood, waarmee zij gevoed worden, bevat. Het bestanddeel van de melk, dat de dieren in het leven houdt, komt ook nog voor in de wei, waaruit caseïne en vet verwijderd zijn. Tot dusverre hebben mijn, reeds sedert eenige jaren telkens weer herhaalde pogingen, om dit bestanddeel van de wei af te scheiden en nader te leeren kennen, geen bevredigenden uitslag opgeleverd. Daarover zal ik dus niet spreken. Mijn bedoeling is slechts, in het licht te stellen, dat er in de melk een nog onbekende stof voorkomt, die, reeds in zeer kleine hoeveelheden, voor de voeding van overwegend belang is. Ontbreekt die stof, dan verliest het organisme het vermogen om de bekende hoofdbestanddelen van het voedsel goed te gebruiken; de eetlust gaat verloren en bij schijnbaren overvloed, sterven de dieren van gebrek. Het valt wel niet te betwijfelen of zulk een stof komt niet alleen in de melk, maar ook in allerlei voedingsmiddelen van plantaardigen zoowel als van dierlijken oorsprong voor.'

Onlangs is mij door iemand, die in het vraagstuk der vitamines belang stelt; de vraag gedaan, hoe de thans algemeen erkende onmisbaarheid dezer stoffen voor den groei en de instandhouding van mensch en dier te rijmen is met het feit, dat Osborne en Mendel hun onderzoekingen omtrent de voedingswaarde der eiwitstoffen met behulp van mengsels van geïsoleerde en gezuiverde voedingsstoffen tot een bevredigend einde hebben kunnen brengen? Zou men uit deze proeven niet moeten afleiden, dat de vitale beteekenis der vitamines overschat is geworden? In geen deele. In werkelijkheid zijn hun resultaten met de leer der vitamines niet in strijd, want evenmin als hun voorgangers hebben zij op den duur hun proefdieren met dien 'synthetischen' kost in het leven kunnen houden. 'Although', schrijven zij in hunne klassieke studie, 'these apparently successfull experiments indicated that the combinations of isolated foodstuffs employed satisfied the nutritive requirements of the rats and consequently constituted a complete food for the maintenance of mature animals, a prolongation of the observations has led to a less favorable outcome. A continuation of the experiments over longer periods has shown that in every case, sooner or later, the animal declined; and unless a change in the diet was now instituted within a comparatively short time, the animals died. The Charts XIV, XV, XVI in our earlier paper illustrate this very well. The rats 23, 24, 25 were maintained without noteworthy alterations in weight over 130 to 160 days on a constant, mixture including a single protein. The animals ate well, as the food records show, until the final period of decline (zie fig. 1) [=afb. 67]. Osborne en Mendel, *Feeding experiments with iso-*



[Afb. 67]. Figuur uit het artikel van Osborne en Mendel. 'Rat 25, welke gedurende 176 dagen met gezuiverde voedingsstoffen gevoed is geworden, doch ten slotte is gesuccombeerd.'

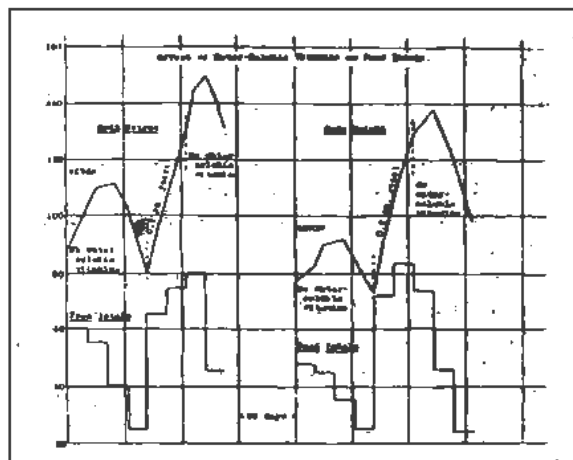
lated food-substances, 1911]. Osborne en Mendel geven nog verscheidene andere sprekende voorbeelden van de ontoereikendheid van dezen kost. Wel heeft een hunner ratten het 454 dagen lang op gezuiverde voedingsstoffen, waaronder glutenine als eenigen vertegenwoordiger van de groep der proteïnes, kunnen uithouden, doch zij verhalen niet dat dit een exceptioneel geval is en komen dan ook tot de slotsom 'that as a maintenance diet our food lacked something other than protein and energy'. Dit 'something' is het, waarvoor collega Eijkman en ik, op uitnoodiging van het bestuur der Nederlandsche Algemeene Ziektekundige Vereeniging, heden zullen spreken. Om collega Eijkman niet het gras voor de voeten weg te maaïen, zal ik mij bepalen tot opmerkingen van algemeen aard, en temet wel gelegenheid vinden u eenige bijzonderheden omtrent de in Noord-Amerika in zwang zijnde verzorging der proefdieren, met name ratten, mede te deelen.

Hoewel ik, mij niet aan deze vereerende opdracht heb willen onttrekken, moet ik toch bekennen, dat deze taak mij niet gemakkelijk toescheen, om de eenvoudige reden, dat er nog zoo weinig feitelijks van de bedoelde stoffen bekend is, zóó weinig dat ik, indien ik mij tot bezonken kennis bepaalde, in een ommezien klaar zou zijn. Om te beginnen merk ik op, dat men nog niet eens een passenden naam voor deze raadselachtige stoffen heeft weten te bedenken. Casimir Funk heeft hen, zooals gij weet, vitamines gedoopt, op grond van hun vitale beteekenis en van het resultaat van zijn chemisch onderzoek van het extract van het pericarp of zilvervlies van de rijst. Deze naam is echter niet steekhoudend, want primo zijn de vitamines niet onmisbaarder dan andere voedingsstoffen, zooals de eiwitstoffen en de anorganische zouten, of, als men nog andere voorbeelden verlangt, de producten van de inwendige secretie, en secundo moet Funk nog klemmender bewijs leveren voor de aanwezigheid van de aminestikstof in het molecule dezer stoffen. Om laatstgenoemde reden kan men dan ook niet met den

door Abderhalden voorgestelden naam van 'nutraminen' genoeg nemen. Hopkins spreekt van 'accessory factors' en in navolging daarvan trachten sommigen hier te lande het woord 'bijkomstig' ingang te doen vinden. Maar, zoo waag ik te vragen, zijn stoffen, waarvan gebleken is, dat zij van vitale beteekenis zijn, niet meer dan 'bijkomstig'? Om den drommel niet! had ik mij bijna laten ontvallen. Zoolang men van het chemisch karakter of de physiologische functie dezer stoffen niets weet, is het een onbegonnen werk om naar een geschikten naam te zoeken, weshalve men wijs doet zijn tijd niet nutteloos te verspillen en zich voorloopig te houden aan den door Funk bedachten naam, waarvan de deskundige de bedoeling vat en die trouwens in de wandeling doorgaans gebruikt wordt, ook door Hopkins, zooals ik gemerkt heb. Ter nadere onderscheiding kan men dan tevens, in navolging van McCollum, de niets prejudiciërende en in alle geval op één kenmerkende eigenschap doelende namen van 'in vet oplosbaar A' en 'in water oplosbaar B', spreken, of kortheidshalve, zooals J.C. Drummond wil, de letters A en B bezigen. Dat diens voorstel, om het vitamine, dat tegen scheurbuik vrijwaart, C te noemen, ingang zal vinden, betwijfel ik intusschen.

Nu wij ons toch met de nomenclatuur bezighouden, rijst de vraag, welke plaats de vitamines in de groep der voedingsstoffen toekomt? Zijn het plastica, zooals de proteïnes bij uitnemendheid zijn, of energetica, zooals de vetten en de koolhydraten? Naar het schijnt geen van beide. Te oordeelen naar de zeer geringe hoeveelheden, waarin zij, bovendien zoo snel, werkzaam zijn, kan men hen kwalijk tot de bouwstoffen rekenen en nog veel minder tot de dragers van chemische energie. Veeleer maakt hun werking den indruk van een katalyserende of prikkelende en zou men hen dus, tot nader order stimulerende voedingsstoffen kunnen noemen. De verandering die een hoeveelheid gistextract van eenige milligrammen (zie fig. 2 [= afb. 68]), of een niet veel grootere hoeveelheid van een extract van boter, spinazie, of tomaten, in den ellendigen toestand van een aan vitamines gebreklijgend individu teweeg brengt, is zóó opmerkelijk, ja wonderbaarlijk, en zij treedt zóó snel op, dat men niet aan een aperitieve of gusteduise werking kan denken. Veeleer moet men de verbetering van den eetlust, die ook prompt terugkeert, als men het middel afzonderlijk bij wijze van medicament toedient, waarbij dus verbetering van den smaak van den kost buitengesloten is, als van secundaire aard beschouwen, te meer omdat de gebruikelijke aperitieven op de anorexie bij gebreksziekten zonder invloed zijn. Men komt dus vanzelf tot de slotsom, dat de vitamines een of andere rol in de stofwisseling spelen. Welke, is voorhands niet te zeggen en daarom moet men ook den naam van 'food hormones', die door Graham Lusk aan de hand is gedaan, voorbarig achten.

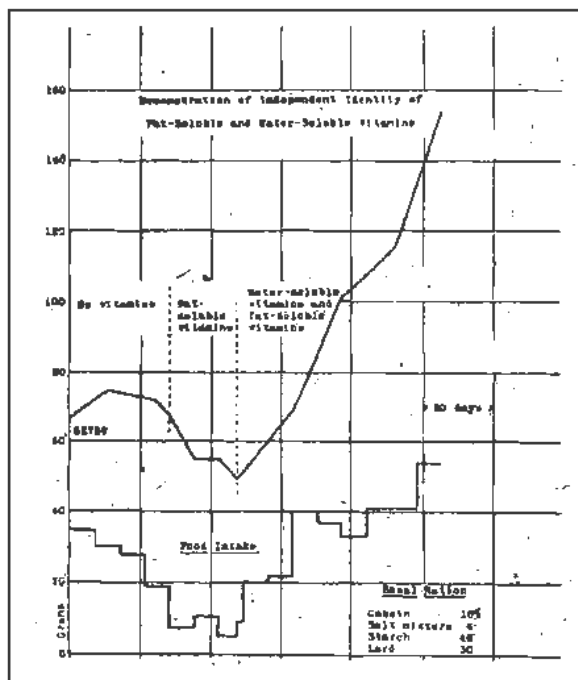
Tot dusver heeft men zich bijkans uitsluitend bepaald tot den pathologischen kant van het vraagstuk der vitamines en zich voornamelijk beziggehouden met de studie van de uitwerking, die zij op het gebrekkig gevoe-



[Afb. 68]. Invloed van in water oplosbaar B, uit gist, op het lichaamsgewicht (Osborne).

de individu hebben; maar het spreekt vanzelf, dat ook de physiologen, in het bijzonder zij, die zich op het gebied der stofwisseling bewegen, hun aandacht aan deze stoffen zullen moeten gaan schenken. Wellicht kan de calorimetrie hier eenig licht verschaffen.

Intusschen is de invloed van de vitamines op de stofwisseling, van welke aard hij dan moge zijn, onmiskenbaar. Dat leert, de keratomalacie of xerophthalmie bij de rat, welke door Knapp [*Zeitschrift für experimentelle Pathologie*, 1908] is beschreven en door Osborne en Mendel [*JAMA* 1917] aan gebrek aan vitamine A kon worden toegeschreven; verder de nephrolithiasis, welke door de laatstgenoemde schrijvers zóó dikwerf bij aan vitamine A gebrek lijdende ratten is aangetroffen geworden, dat geen toeval in het spel kan zijn. Het geval is zoo vreemd niet, want kalkphosphaatstenen komen bij Oostersche volken, die hoofdzakelijk plantaardigen kost doch weinig dierlijk vet gebruiken, veelvuldig voor. Maar bovenal is het de door gebrek aan vitamines veroorzaakte stoornis van den wasdom, die op hun belangrijk aandeel in de stofwisseling wijst. Hopkins, die verscheidene jaren geleden reeds dezen gebrekkigen groei waargenomen en beschreven heeft, en Pekelharing hebben er op gewezen, dat het niet door gebrek aan bouwstof en energie veroorzaakt wordt, aangezien hun dieren al niet meer groeiden, toen hun eetlust nog niets te wenschen overliet. Aanvankelijk koesterden McCollum en Davis en Osborne en Mendel de meening, dat men met een enkelvoudig groei stimulant te maken had, hetwelk alleen in dierlijk vet, vooral boter, aanwezig zou zijn, doch nadat Funk, McCollum en anderen gemerkt hadden, dat de boter op zich zelf niet bij machte is om den uit gezuiverde voedingsstoffen bestaanden grondkost toereikend te maken en men dit doel eerst door toevoeging van gist bereiken kan, was men wel gedwongen de gedachte aan een enkelvoudige stof te laten varen. Gij weet, dat thans door degenen, die op dit gebied ervaring hebben opgedaan, aan de dualiteit niet meer getwijfeld wordt



[Afb. 69]. Noodzakelijkheid van vitamines A en B (Osborne).

(zie fig. 3 [=afb. 69]). Wel oefenen de vitamines A en B beide invloed op den groei, doch niet op volkomen eendere wijze. Het is gebleken, dat het jonge dier ontvankelijker is voor het gemis aan vitamine A dan het volwassene en dat dit laatste geruimen tijd gezond kan blijven met veel kleinere hoeveelheden dan het eerste voor zijn groei nodig heeft. Wat echter de behoefte aan vitamine B betreft, maakt de leeftijd geen verschil.

Doch ook in andere opzichten wijkt hun gedrag uiteen. Van de eigenschappen, die men tot dusver op het spoor is gekomen, is het gedrag tegenover de gewone extractiemiddelen, aether eenzijdig en water en alcohol anderzijds, wel de meest belangrijke, niet alleen omdat de mate van oplosbaarheid in deze solventia als bruikbaar middel ter afscheiding dienst doet, doch tevens een aannemelijke verklaring geeft, waarom jonge ratten aanvankelijk, zij het slechts kort, zonder Fat Soluble A gedijen. Harriette, Chick en Hopkins veronderstellen, dat in het lichaam, hetzij van de moeder, die het jong zoogt, of van het jong zelf, een reservevoorraad van dit vitamine voorhanden is, waarop het dier voorloopig kan teren. De verminderde groei en de xerophthalmie zouden eerst komen, wanneer de voorraad opgebruikt is.

Mijn erachtens is de opslag van vitamine A in het lichaam eenvoudig het gevolg van zijn oplosbaarheid in lipoinen. De eenige of beter de voornaamste weg, waarlangs het 't lichaam verlaten kan, is die van de melk, zoodat er van een uitscheiding van beteekenis alleen gedurende de lactatie sprake kan zijn. Daarentegen, moet de onophoudelijke drainage van het lichaam een ophooping van het in water oplosbare vitamine B

beletten. Is deze onderstelling juist, dan zou dit vitamine in de urine aanwezig moeten zijn. Inderdaad hebben Muckenfuss [*Journal of the American Chemical Society*, 1918] en Gaglio [*Policlinico*, 1919] daarin vitamine aangetroffen. Met deze opvatting stemt de waarneming overeen, dat afwezigheid van de B-stof in het voedsel zich veel spoediger wrekt. De deficiëntieverschijnselen treden zóó spoedig op, dat in geval van algeheele onthouding van vitamines de dieren te gronde gaan, voordat de gevolgen van het gebrek aan vitamine A tijd hebben gehad zich te openbaren. Men zou evenwel overijld handelen, deze verklaring voor de eenige mogelijke te houden, zoolang niet is bewezen, dat het dierlijk organisme niet in staat is zelf vitamines voort te brengen. Wat het anti-scheurbuik-vitamine betreft, schijnt de jongste waarneming van Helen Parsons en McCollum [*Journal of biological Chemistry*, 1920], dat ratten zeer lang op een kost kunnen leven, die daaraan zeer arm is, er voor te pleiten, dat er een synthese in het lichaam van dit knaagdier en ook van den prairiehond plaats grijpt.

Terwijl de meeste onderzoekers de identiteit van het water soluble B en het zoogenaamde antineuritische of anti-beri-beri-vitamine, het bestanddeel van het pericarp of zilvervliesje der rijst, aanvaard hebben, is zij kort geleden door Emmett, Stockholm en Luros [*Journal of biological Chemistry*, 1920] op grond van de uitkomsten van hun onderzoek naar het weerstandsvermogen dezer stoffen tegen hitte, weer in twijfel getrokken. Met behulp van gefractioneerde verhitting, zoo zou men hun methode kunnen noemen, zou gebleken zijn, dat de anti-neuritische stof minder goed tegen hoge temperatuur bestand is dan het vitamine B, en dat het vitamine uit de gist zich in dit opzicht ook anders zou gedragen. Alhoewel, ook hier liggen voetangels en klemmen, want wie kan zeggen, dat er in de onzuivere extracten, waarmede deze onderzoekers zich hebben moeten behelpen, geen lichamen verborgen zijn, die op het weerstandsvermogen der vitamines invloed uitoefenen? Overigens staat het nu wel vast dat de thermostabiliteit grooter is dan men, Steenbock onder anderen, tot voor korten tijd, geloofde. Van het vet van de boter hebben Osborne en Mendel gevonden, dat men twee en een half uur lang stoom er door heen kan jagen, zonder dat zijn werkzaamheid er onder lijdt, en Steenbock heeft later toegegeven, dat het vitamine A, in den toestand, waarin het in plantaardige weefsels voorkomt, meer hitte kan verdragen dan hij aanvankelijk meende. Ook de extracten van de tomaat en de sinaasappel zijn tegen hitte wel bestand; verhitting van een uur lang op 120° C. schaadt hen niet. Chick en Hume konden eerst door twee uur lang op 124° C. te verhitten, het extract werkeloos maken.

Het schijnt ook, dat de invloed van alkaliën overschat is geworden. Wel slaagden McCollum en Simon er in het werkzame bestanddeel van zoogenaamde 'navy beans' te vernietigen, door die een uur lang met een oplossing van 0,28% natronloog te koken, maar Osborne kon door biergist met een 0,1% natronloog

gedurende vele uren te koken, dat doel niet bereiken. Omtrent de labiliteit van het vitamine, dat tegen scheurbuik vrijwaart, heerst geen twijfel meer. De ervaring met sterk verhitte of op andere onoordeelkundige wijzen verduurzaamde voedingsmiddelen laat die niet toe. Nauwkeurige kennis van het weerstandsvermogen der vitamines is natuurlijk van groot belang voor de praktijk van het verduurzamen van voedingsmiddelen. Het zoogenaamde verhardingsproces van vloeibare vetten vernietigt de vitamines geheel. Ook weet men thans, dat het drogen met omzichtigheid moet geschieden. Het onderzoek van Givens naar den invloed van het drogen van aardappelen bij matige temperatuur, doet vermoeden, dat enzymen, onder omstandigheden, die, voor hun optimale werkzaamheid gunstig zijn, in staat zijn de vitamines te beschadigen. Hiermede stemt de waarneming van Hart in Madison overeen, dat vee, hetwelk met droog voer gevoederd wordt, een minder werkzame melk geeft dan de gewelde dieren.

Het blijkt dus wel, dat de vitamines niet tot de zeer standvastige lichamen behoren, en het is noodig, dat de verduurzamingsindustrie hiermede rekening houdt. Hoe minder de voedingsmiddelen bewerkt worden, des te beter. Daarom zijn voorloopig pogingen om vitamines in geraffineerden toestand, als pharmaceutisch praeparaat, in den handel te brengen, niet zonder bedenking. Toch zijn er hier en daar fabrikanten, die dit beoogen, ook in de Vereenigde Staten, waar de handel in specialité's bloeit. Weldenkende mannen hebben met leedwezen bespeurd, dat een der meest bekende onderzoekers der vitamines in de 'business' is gegaan en Mendel heeft aan zijn wrevel daarover in zijn belangrijke voordracht in het in maart (1920) te New-York gehouden Symposium over vitamines, in de volgende bewoordingen uiting gegeven: 'It needs to be clearly emphasized to most audiences that the so-called vitamines have not yet been isolated; nor has much light been thrown upon their chemical nature. Up to the present time at best little more than the solubilities and possible methods of partial concentration have been reported. In view of this fact physicians and others interested in practical dietetics should beware of false or exaggerated statements regarding the superior potency of proprietary preparations or nostrums which may lay to claim to unusual merit as sources of vitamines. At the present time it still seems most rational to depend upon the demonstrated sources of the vitamines as they occur in our natural food products'. Of, zooals de geestige Osborne het korter zeide: Vitamines koopt men niet in de apotheek, doch van den groenteman.

Nog een merkwaardigheid wil ik hier vermelden, namelijk de door Steenbock gedane en door Osborne en Mendel bevestigde waarneming van het bestaan eener nog niet opgehelderde betrekking tusschen vitamines en plantaardige pigmenten. Gele pigmentatie en hoog vitamine-gehalte schijnen gaarne samen te gaan. De geel gekleurde zoete aardappel, de gele wortel en de

gele mais zijn veel werkzamer gebleken dan de bleeke mais, de gewone aardappel en andere bleeke knollen en wortelen. Chlorophyll noch carotine schijnen met dit feit iets uitstaande te hebben. Ook de van nature sterk geel gekleurde boter bevat veel vitamine en men weet, dat zij zóó gewild is, dat de boterboer, daarop speculerend, zijn product zoo noodig kleurt. Tot nog toe is het gebruik van onschuldig boterkleursel geoorloofd, doch in het licht van Steenbock's ontdekking moest het niet oirbaar zijn. Immers door dit kunstmatig kleuren wordt een voor den leek bruikbaar herkenningmiddel van boter met een hoog vitaminegehalte onmogelijk gemaakt.

Over de verbreiding der vitamines over de producten van het planten- en dierenrijk kan ik kort zijn. In het rapport van Lister Institute komt een uitgebreide lijst voor, waarin men het gehalte, natuurlijk ruw geschat, aangeduid vindt. Alleen wil ik er aan herinneren, dat vitamine A niet uitsluitend in boter en eieren voorkomt, doch ook rijkelijk in levertraan en dat het merkwaardigerwijs in spek en plantaardige vetten ontbreekt. Maar behalve deze dierlijke producten zijn ook spinazie en tomaten rijk aan dit vitamine gebleken. Osborne en Mendel konden uit spinazie een zeer werkzame olie trekken. Biergist, de kiempjes van graan en het pericarp van de rijst zijn wel de beste bronnen voor water soluble B. Melk bevat het ook wel, doch volgens Osborne en Mendel niet in die mate, als men aanvankelijk gedacht heeft. Dat vruchten, met name de citroen en de sinaasappel duidelijke anti-scorbutische eigenschap bezitten, was reeds bekend, voordat men het bestaan van vitamines vermoedde.

Hoewel het wenschelijk is, dat men zich nauwkeuriger van het gehalte der levensmiddelen, inzonderheid der verduurzaamde, op de hoogte stelt, valt daaraan zonder een geschikte kwantitatieve methode niet te denken. Met het zoeken daarnaar is reeds een begin gemaakt. Die, welke Williams aan de hand heeft gedaan, berust op zijn veronderstelling dat op het vermenigvuldigingsvermogen der gist door vitamines gunstige invloed wordt uitgeoefend. Om de werkzaamheid van een extract te bepalen, brengt hij onder het microscoop een enkele cel daarmede in aanraking, om dan na verloop van tijd de nakomelingschap te tellen. Deze methode heeft op het eerste gezicht veel aantrekkelijks, doch bij nader inzien rijzen verschillende bezwaren er tegen. Een van deze is, dat de groei der uit die enkele cel voortspruitende kolonie in drie dimensies gaat, waardoor het tellen niet gemakkelijk valt.

Daarom gaan McCollum en Souza niet van een enkele cel uit, doch bezigen zij een suspensie van bekende dichtheid en voor het tellen een bloedlichaampjes-telkamer. Funk heeft bovendien, om het tijdroovende tellen te ontgaan, de centrifuge te baat genomen en schat, aan de hoogte van den neerslag van gistcellen in een haematokriet, het aantal. Het grootste bezwaar tegen William's methode schuilt echter niet in de techniek, doch in de kans op aanwezigheid van andere groei-stimulantia in het te beproeven extract, en als zoodanig,

gelden, volgens McCollum en Souza glucose en zekere hydrolytische splitsingsproducten vleesch, vermoedelijk wel aminozuren. Geen wonder, dat Bertha K. Whipple heeft bevonden, dat het vermenigvuldigingsvermogen der gistcellen zóó weinig gelijkmatig is, dat men niet sterk er op bouwen kan. Doch gesteld al, dat het op een of andere wijze mogelijk ware de medewerking van zulke bijkomstige groeiprikkelers in de extracten buiten te sluiten, dan is het nog niet zeker, dat McCollum's gistsuspensie wel aanbeveling verdient, immers er bestaat kans, dat doode of beschadigde cellen, die daarin wel niet zullen ontbreken, vitaminen of andere bestanddeelen loslaten, die op den groei der overige hun invloed kunnen doen gelden.

De groote bedrijvigheid der Noord-Amerikaansche biologen op het gebied der vitamines was de reden, waarom ik een bezoek aan de Amerikaansche rattenkolonies boven aan het programma van mijn bezoek aan de Vereenigde Staten had geplaatst. En ik kan verklaren, dat hetgeen ik bij Donaldson in Wistar Institute of Anatomy and Biology te Philadelphia, bij McCollum in de School of Hygiene and Public Health te Baltimore, bij Hart en Steenbock in het Departement of Agricultural Chemistry der Universiteit van Wisconsin te Madison en bij Osborne in het Connecticut Agricultural Experiment Station te New Haven Connecticut, om nu maar de voornaamste te noemen, gezien en geleerd heb, mijn verwachtingen verre heeft overtroffen. Omdat zulke voortreffelijk ingerichte en groote rattenkolonies hier te lande niet bestaan en wellicht deze of gene van plan zal zijn op deze dieren voedingsproeven te nemen, kan het zijn nut hebben, dat ik daarover een kort verslag geef. Om niet te uitvoerig te worden, zal ik niet over de behandeling van andere dieren, die voor voedingsproeven gebruikt worden, zooals cavia's, konijnen, prairiehonden, apen, gevegelte, grooter vee en gevangen(!), spreken, hoeveel belangrijks ook daarover te zeggen zou zijn. Evenmin wil ik, van de muizenkolonie van Miss Maud Slye van Otho Sprague Memorial Institute te Chicago, welke 13.000 individuen telt, van den eenvoudigen met weinig kostbare middelen ingerichten muizenstal van onzen landgenoot dr. Hagedoorn te Berkeley, California, van het Genetics Station der Universiteit van Illinois te Urbana, Illinois, van den stal van den anatoom Jackson, te St. Paul, Minnesota, en van de fraaie stallen van Rockefeller-Institute te New York, gewagen, omdat die allen voor andere doeleinden dan de kennis van de voeding dienen.

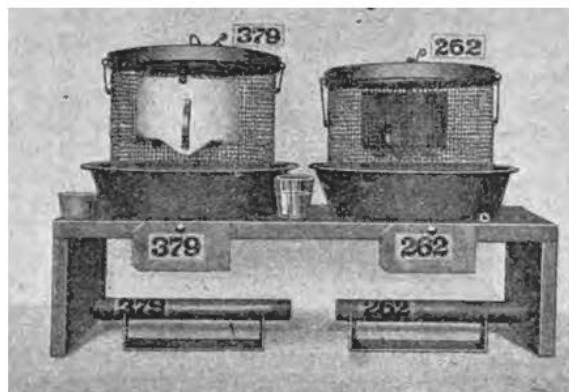
Om u van den omvang der Noord-Amerikaansche rattenstallen een denkbeeld te geven, wil ik eenige cijfers noemen. Osborne en Mendel beschikten den vorigen winter over een duizendtall witte ratten en Donaldson over ongeveer drieduizend. Vóór den oorlog herbergde de Wistar Institute er een vijfduizend, maar de High Cost of Living heeft ook op de rattenkolonies haar invloed doen gelden, zoodat Donaldson zich genoodzaakt heeft gezien de zijne in te krimpen. Hoeveel McCollum er onderhield in den tijd, dat ik hem

bezocht, weet ik niet, maar zeker waren het er eenige honderden. Groote kolonies zijn voor hem, die zich met de studie der voedingsstoffen wil bezighouden, van groot nut, of liever onmisbaar. Hoewel de rat kort genoeg leeft en zich snel genoeg vermenigvuldigt om een waarnemer in staat te stellen zelf de uitwerking van gebrekkige voeding na te gaan, zijn met dit soort van proeven toch allicht eenige maanden gemoeid, zoodat hij om met zijn tijd te woekeren, wel doet gelijktijdig meer proeven op touw te zetten, en de grillen van het toeval buiten te sluiten, groote groepen van dieren te gebruiken. Hij heeft dus een groote 'stock' noodig en daarom levert een eigen fokkerij groot gemak op. De fokkerij, de opslag en de voorbereiding van het voedsel vereischen veel ruimte, zoodat Donaldson en miss Slye zich genoodzaakt hebben gezien, geheele huizen voor hun kolonies in te richten. Noodzakelijk is ook een volledig laboratorium voor de preparatie, de chemische zuivering en de analyse der voedingsstoffen en de voorbereiding van de rantsoenen. Hygiënische verzorging der dieren is een eerste vereischte om het uitbreken van epidemieën te voorkomen, die voor de kolonie noodlottig zouden kunnen worden. Daarom zijn de stallen van omvangrijke ontsmettingsinrichtingen voorzien om de talrijke kooien binnen bekwamen tijd te kunnen reinigen, ontsmetten en uitstoomen. Donaldson's hygiënische voorzorgsmaatregelen zijn zóó minitieuus, als men slechts in een modern hospitaal zou verwachten. Hij ontsmet zelfs het strooisel, dat voor de kooien bestemd en waarvan de herkomst natuurlijk niet te vertrouwen is, en bewaart het in zakken, die aan den zolder van de voorraadkamer opgehangen worden, om te beletten dat wilde ratten en muizen zich er in zouden nestelen en het verontreinigen of besmetten. Om het verspreiden van smetstoffen te voorkomen, verlangt hij, dat de bezoeker vóór het verlaten van een vertrek, waarin zich verdachte dieren bevinden, zijn schoenen reinigt, waartoe bij elk vertrek een bakje met creoline-oplossingen en een dweil geplaatst is. Donaldson, die ongetwijfeld de meeste ervaring in het kweken en verzorgen van ratten heeft, merkt in zijn, voor rattenhouders onmisbare werk [*The rat. Data and reference tables*, 1915] op, dat dit dier zeer gevoelig is en een liefderijke verzorging goede voeding, behoorlijke huisvesting, gelijkmatige temperatuur, veel lichaamsbeweging verlangt en niet gaarne gestoord wordt. Dat de gemiddelde grootten van verschillende stallen afkomstige dieren merkbaar verschillen, schrijft hij toe aan de ongelijke omstandigheden, waaronder zij gehouden worden. Afgezien van de voornaamste stallen, wordt door velen met de eischen van de rat onvoldoende rekening gehouden. Zoo zag ik in de drukke spreekkamer van een bekend leeraar in de voedingsleer de rattenkooien, gedeeltelijk bedolven onder boeken en papierassen, op een tafel staan, waarnaast een paar secretaressen druk met de schrijfmachine in de weer waren. In de groote stallen in de Vereenigde Staten is de verzorging der dieren doorgaans aan meisjes of vrouwen toe-

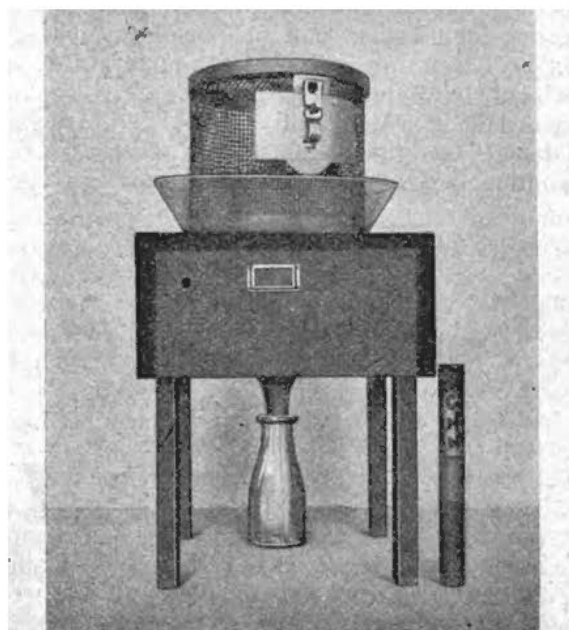
vertrouwd, die deze taak met toewijding vervullen. De dieren zijn voor een goede verzorging zeer ontvankelijk en worden zeer tam. Slechts in één stal waren de dieren schuw en kribbig, maar dat kwam, zooals ik gelegenheid had op te merken, doordat de onderzoeker een heimelijken afkeer van ratten heeft en zóó bang van hen is, dat hij hen met een tang pleegt aan te vatten.

Ik ben bij mijn bezoek aan Amerika en Engeland in de meening versterkt geworden, dat een wetenschappelijke internationale rattenwoningwet verre van overbodig is. Lichaamsbeweging is van grooten invloed op den groei der rat en aangezien het lichaamsgewicht als een der voornaamste maatstaven voor beoordeeling van de voedingswaarde van den toegedienden kost is, is het dus van belang dat men kooien van behoorlijke afmetingen gebruikt. Donaldson heeft een aardige proef genomen om de noodzakelijkheid van lichaamsbeweging voor een goede ontwikkeling der dieren aan te toonen. Hij bevestigde aan een kooi een met gaas afgesloten rijwielrad, dat als tredmolen dienst deed en waarin de dieren zich vrijwillig konden begeven. Door middel van een cyclometer kon hij zich vergewissen van de hoeveelheid beweging, die zij plachten te nemen; zij legden in één nacht soms 16 km af. Het merkwaardigste was de nawerking van deze sport op de nakomelingschap. Niet alleen de kinderen, doch ook de kleinkinderen onderscheidten zich door buitengewone zwaarte, ofschoon hun geen gelegenheid voor veel lichaamsbeweging gegeven was.

De afmetingen der kooien van de voornaamste stallen, loopen zeer uiteen. In het Lister Institute of Preventive Medicine, in Chelsea Gardens Londen, worden de ratten gehouden in kooitjes van slechts enkele centimeters hoog en zóó klein van oppervlak, dat de dieren kwalijk gelegenheid vinden zich wat te vertreden. Donaldson heeft langwerpige kooien van wel een meter lengte en ongeveer 30 cm hoogte en diepte. Zij bestaan uit een houten geraamte, dat met gaas is afgesloten en zijn voorzien van een lade, opdat men het vuil gemakkelijk kan verwijderen. In deze groote kooien kunnen de dieren naar hartelust ravotten en zij doen dit blijkbaar gaarne. Voor de fokkerij zijn deze zeer geschikt, doch niet voor voedingsproeven, omdat de dieren daartoe afgezonderd moeten worden gehouden en zooveel ruimte niet noodig hebben. Osborne's kooien zijn cilindervormig en hebben een middellijn van ongeveer 30 en een hoogte van 36 cm (zie fig. 4 en 5 [=afb. 70 en 71]). Op den bodem ligt een schijf filtreerpapier, welke bedekt is met gegalvaniseerd gaas, zoodat de dieren niet aan hun faeces kunnen komen, die zij instinctmatig plegen te eten, wanneer zij gebrek aan vitamines hebben. Daarom verwonderde het mij zeer, dat een der meest bekende onderzoekers op dit gebied daartegen geen voorzorgsmaatregelen pleegt te nemen. Ook zorgde hij niet voor een geregelde verversing van het drinkwater, tengevolge waarvan de drinkwaterfleschjes van binnen met een dik beslag van groene algen bedekt waren, waarvan het wel eens zou kunnen blijken dat zij vitamines



[Afb. 70]. Rattenkooi voor voedingsproeven, model van Thomas B. Osborne.



[Afb. 71]. Rattenkooi, met inrichting voor het verzamelen van uitwerpselen, model Thomas B. Osborne.

bevatten. Over het algemeen echter hecht men in Amerika aan een geregelde en grondige reiniging der flesschen wel gewicht. Sommigen hebben fleschjes, waarin door een kurk een nauw buisje steekt, dat aan het buitenste eind omgebogen is; Donaldson gebruikt rood koperen buisjes, die niet breekbaar zijn en de ontwikkeling van algen beletten. Anderen gebruiken een glazen buis met een buik en een nauwe opening aan het omgebogen eind. De druk der atmosfeer belet het water uit het ondersteboven gehouden vat weg te vloeien.

De wijze waarop het voedsel aan de onder observatie staande dieren verstrekt wordt, loopt mede uiteen. McCollum doet het in een blikken bakje, waarboven zich een blikken trechter met zeer flauwen hoek en een groote opening bevindt, waardoor het dier bij het voedsel kan komen. Als het morst, rollen de kruimels

weer in het bakje terug. Terwijl McCollum het voedsel droog en tot poeder gemalen geeft, maken Mendel Osborne er een pasta van, die zij in een glazen buis in voorraad houden en met behulp van een stang er uit kunnen schuiven. Zij doen de pasta in een gewoon blikken bakje, dat vrij hoog aan de wand van de kooi opgehangen is. De taaie consistentie der pasta maakt morsen vrijwel onmogelijk, zoodat zij daartegen geen bizonderen voorzorgsmaatregel behoeven te nemen. Door weging van de buis komen zij de hoeveelheid van het verstrekte voedsel te weten.

De samenstelling van den grondkost (basal ration) hangt af van het doel, dat men voor oogen heeft. In het algemeen bestaat hij uit de bekende voedingsstoffen en extracten met vitamines. Als eiwitstof bezigt men veelal caseïne, als vet spek of reuzel, voor de koolhydraten een of ander zetmeel en voor de zouten asch van melk of mengsel van anorganische zouten, waarvoor verschillende recepten bestaan. Om bij cavia's scheurbuik op te wekken, gebruikt Givens, van West Penn Hospital te Pittsburgh o.a. verhit soyaboonmeel. De zuivering van de voedingsstoffen, welke natuurlijk van het hoogste gewicht is, baart veel moeite en last, omdat de vitamines zich niet gemakkelijk laten verwijderen, en daar de voorbereiding in het groot moet geschieden, geeft zij vele handen werk. Harden in Lister Institute gebruikt voor het zuiveren van caseïne een koperen Soxhlet-toestel van buitengewone afmetingen. Als vitamineloos vet bezigt Osborne spek, dat bovendien aan de pasta de verlangde consistentie geeft. Wie nu meent, dat men met een aan de eischen van het organisme beantwoorden den grondkost van voedingsstoffen kan volstaan, vergist zich zeer. De meeste dieren krijgen daarop last van spijsverteringsstoornissen o.a. verstopping en jonge kuikens worden er bepaald ziek van. Nu moet men weten, dat de kippenfokkers reeds lang ervaren hebben, dat kuikens, die in de ren gevangen gehouden worden, gevaar loopen van een ziekte te krijgen, welke met verlamming van de pooten gepaard gaat en deswege in Amerika 'leg weakness' is gedoopt. Men heeft er verschillende verklaringen voor gegeven, en onder andere ook aan gebrek van beweging en scheurbuik gedacht, doch de maatregelen daartegen hebben gefaald. Daar kippen gewoon zijn van alles op te pikken, hebben Osborne en Mendel zich afgevraagd, of men altemet met een digestiestoornis als gevolg van het ontbreken in den kost van mechanisch prikkelende bestanddeelen te doen kon hebben. Dit is inderdaad gebleken het geval te zijn, want door eenvoudig aan het dieet papierpap toe te voegen, slaagden zij er in de ziekte te voorkomen. Het schijnt, dat men het doel het best met papier bereikt, want Hart, Steenbock en Halpin, die ook agar-agar, houtskool, gewone en Fuller's aarde beproefd hebben, verkregen met papier de beste resultaten.

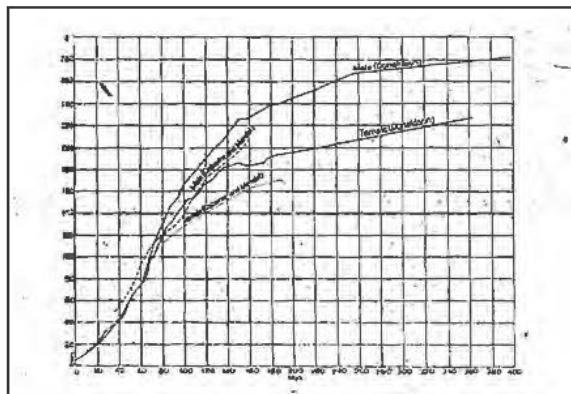
De fokdieren worden gewoonlijk met afval van keuken en tafel gevoederd, waarbij ter deeg moet worden opgepast, dat de samenstelling toereikend is voor de behoeften van het organisme en genoeg verschei-

denheid in samenstelling bezit. De noodzakelijkheid daarvan heeft miss Helen King ondervonden, bij gelegenheid van een onderzoek naar de gevolgen van inteelt, die men algemeen als nadeelig beschouwt. Ten einde zich te vergewissen of, en in hoeverre, de gezondheidstoestand van de stamouders en de levensomstandigheden zich doen gelden, heeft zij een uitvoerig onderzoek ingesteld, waartoe de hygiënisch ingerichte rattenstallen van Wistar Institute een gunstige gelegenheid boden. Aanvankelijk waren de uitkomsten verre van bemoedigend. De van een enkel gezond rattenpaar afkomstige en uitsluitend door paring van broeders en zusters geteelde generaties vertoonden al de gebreken, die men aan inteelt pleegt toe te schrijven. Vele wijfjes bleken onvruchtbaar te zijn, en andere konden het niet verder brengen dan één of twee worpen, terwijl hun jongen in een of ander opzicht gebrekkig ontwikkelden, niet groeien wilden en niet oud werden. Maar nu wilde het toeval, dat ook onder de dieren, die niet door inteelt gefokt waren, steriliteit en degeneratie veelvuldig voorkwamen. Dit leidde tot een onderzoek van de omstandigheden, waaronder de dieren in Donaldson's stal gehouden werden, en toen bleek, dat de oorzaak in de samenstelling van den kost schulde, welke alleen uit wittebrood, in melk geweekt, en maïs met slechts eenmaal 's weeks een weinig vleesch en groenten bestond en te weinig eiwitstof en te veel koolhydraten bevatte. De uitwerking van een grondige verbetering van dezen eentonigen en eenzijdigen kost overtrof de verwachtingen. Steriliteit kwam niet meer voor, de worpen werden groter en veelvuldiger, de jongen bleven vrij van gebreken en groeiden als kool. Ik heb exemplaren van de 28e generatie gezien, die door bijzondere grootte en zwaarte uitmunten. Sommige hunner wogen zwaarder dan een half kilogram. Donalds zorgt er sedert voor, dat zijn dieren niet te kort komen. Hun voedsel bestaat tegenwoordig uit den volgende kost. 's Maandags gekookte tarwe met melk en boonen of erwten; dinsdags groenten en een gerecht, dat McCollum heeft bedacht, namelijk een mengsel van gemalen tarwe, gekneusde haver, maïs-, lijnkoeken- en beendermeel; 's woensdags en vrijdags groenten en tarwe met melk; donderdags McCollum's mengsel, en zaterdag en zondags maïsmeel of aardappelen en visch of lever. Zulk een voeding loopt in de papieren; Donaldson vertelde mij, dat hij in een jaar 2.200 Dollar voor de voeding zijner ratten heeft uitgegeven.

Een van de gewichtigste takken van dienst in een rattenkolonie is de burgerlijke stand en de registratie. Elk lid der rattengemeente staat met nummer en toenummer in het bevolkingsregister ingeschreven, van de talrijke geboorten en de sterfgevallen wordt zonder verwijl aangifte gedaan, de laatste met vermelding van de oorzaak van den dood. Het gaat er meer dan Spartaansch toe, want huwelijken uit vrijen wil zijn er onbekend en de kinderen vervallen, zoodra zij gespeend zijn, aan het gemeenebest, dat hen ten bate van de wetenschap gebruikt. De zwakkelingen verhuizen

onverbidelijk naar de apothetae, anders gezegd verbrandingsoven 'Survival of the fittest', maar dan bij de gratie van den proefnemer. Alle dieren worden geregeld gewogen, en die, welke onder observatie staan, tweemaal in de week. Ook dit geeft handenvol werk. Ter beoordeeling van den groei, bezigt men normale gewichtskrommen, waarvan die van Donaldson en Osborne, omdat zij uit de gewichten van tal van dieren en met groote nauwkeurigheid afgeleid zijn het meeste vertrouwen verdienen. Uit deze krommen blijkt, dat Osborne's dieren minder hard groeien dan die van Donaldson, hetgeen wel aan verschil in behandeling mag worden toegeschreven (zie fig. 6); reden te meer om te verlangen, dat allerwege een uniforme verzorging ingevoerd worde.

Men stelt zich tegenwoordig, ter beoordeeling van de toereikendheid der diëten nog tevreden met het lichaamsgewicht en de in het oog vallende verschijnselen der gebreksziekten, doch zal daar op den duur niet mee kunnen volstaan. Voor een grondiger kennis van de voedingswaarde der onderscheidene eiwitstoffen en de physiologische beteekenis der vitamines zal het noodig zijn ook op de organen afzonderlijk acht te slaan en op hunne afmetingen en zwaarte te letten. Daarvoor is echter kennis van de normale organen noodzakelijk. Eenige jaren geleden heeft Lazarus, enkel op grond van microscopische bezichtiging van eenige doorsneden verkondigd, dat phloridizine in staat zou zijn de eilandjes van Langerhans in het pankreas te hypertrophieeren, ja zelfs het vermoeden geuit, dat deze stof hen zou activeeren en zij daarom wellicht als geneesmiddel tegen diabetes in aanmerking zou komen. Dr. Jeannette Polenaar en ik hebben door zoo nauwkeurig mogelijke berekening van het volumen der eilandjes en vergelijking van onze bevindingen bij normale en bij langen tijd met phloridzine behandelde cavia's deze stoute bewering naar het rijk der fabelen kunnen verwijzen. Wij hebben bij die gelegenheid ervaren, welke groote leemten er nog in de kennis van de organen der



[Afb. 72]. Gewichtskrommen van de witte rat, naar Donaldson en Osborne-Mendel (Uit: Donaldson's *The rat*).

gebruikelijke proefdieren zijn, die noodzakelijk aangevuld moeten worden. Tot mijn genoegen vernam ik van Jackson, den anatoom van de Universiteit van Minnesota, dat hij van die behoefte zóó doordrongen is, dat hij zich aan de tijdroovende, maar nuttige studie der morphologie der organen onzer proefdieren is gaan wijden.

Ik hoop, dat gij uit het noemen van zoo veel Amerikaansche namen, niet zult afleiden, dat ik aan de verdiensten van onderzoekers van andere nationaliteit op het gebied der vitamines, in het bijzonder van onze vaderlandsche, tekort heb willen doen. Dat de verdiensten der Nederlanders in de Vereenigde Staten ten volle worden erkend, bleek mij in talrijke gesprekken, die ik met Amerikaansche biologen heb mogen voeren en kwam vooral tot uitdrukking in de verklaring van McCollum, die Eijkmans' herkenning van de polyneuritis gallinarum als een gebreksziekte noemde: 'the epoch-making experiment which led to the unravelling of the problem relating to the etiology of the deficiency diseases'!



[Afb. 73]. In het hoofdstuk over de vitamines nemen de geschiedenis van de rachitis en de ontdekking van de betekenis van het vitamine D voor het ontstaan van deze vroeger wijdverbreide ziekte een prominente plaats in. In 1938 beschreef de Groningse medicus Johan H. van den Berg 'een 18-jarigen idioot' die in het ziekenhuis te Winschoten werd verpleegd wegens ernstige beenverweking (osteomalacie) met spontane fracturen [Een geval van zeer sterke rhachitis tarda, 82 (1938) 3202-3207]. Levertraan weigerde de patiënt in te nemen. Rachitis tarda, zo luidde de waarschijnlijkheidsdiagnose. Een zo ernstig geval van rachitis wilde Van den Berg overigens 'in onze streken tegenwoordig wel tot de zeldzaamheden' rekenen.

[A29] B.C.P. Jansen, *Het verband tusschen krop en jodiumarmoede van voeding* (1924)

Inleiding. Een opmerkelijk, feit is het, dat men zich bij de bestudeering van onze voeding voornamelijk, zelfs langen tijd bijna uitsluitend, heeft beziggehouden met de organische bestanddeelen ervan. Zoo zijn er ettelijke tientallen onderzoekingen bekend over het eiwitminimum, dat wij met onze voeding tot ons moeten nemen, om een negatieve stikstofbalans te voorkomen. En met zeer groote eenstemmigheid komen bijna al deze onderzoekingen tot ongeveer dezelfde uitkomst. Over de vraag van het eiwitoptimum zijn de meeningen wel meer verdeeld, maar, op een enkele uitzondering na, is ook hier de overeenstemming tusschen de vele onderzoekers zeer goed te noemen. Van de vetten en koolhydraten weten wij, dat zij elkaar kunnen vervangen en weten wij met vrij groote nauwkeurigheid de som van beide – uitgedrukt in calorieën – die in ons dagelijksch voedsel noodig is. Verder kennen wij sedert onderzoekingen van Eijkman een aantal ziekten, die het gevolg zijn van een tekort aan bepaalde organische bestanddeelen, de vitamines, in onze voeding.

Vergelijken wij dit met hetgeen er bekend is van de minerale bestanddeelen van ons voedsel, dan maakt deze laatste kennis wel een zeer pover figuur. Wij weten alleen, dat er zeer veel elementen, zij het vaak in kleine spoortjes, zooals Cu, Zn, Mn, J, As enz., in ons normale voedsel voorkomen. Over de optimum- en minimum-hoeveelheid, en over het verband van het tekort van deze elementen met bepaalde ziekte toestanden, is nog zoo goed als niets bekend, behalve dan misschien het verband tusschen rachitis en een verkeerde verhouding van Ca en P_2O_5 in ons voedsel. Er is echter één element, dat, merkwaardigerwijs, slechts in zeer kleine sporen in ons voedsel aanwezig is, dat hierop een uitzondering maakt. En dat is het jodium. Door de onderzoekingen van de laatste jaren (voornamelijk van Zwitsersche schrijvers) kennen wij namelijk met eenige benadering het optimum van dit element en weten wij ook, dat een tekort van dit element een zeer bepaalden ziekte toestand tengevolge heeft: de krop.

Historisch overzicht. Ik laat hier nu eerst volgen een historisch overzicht van de onderzoekingen, waardoor het verband tusschen krop en een tekort aan jodium in onze voeding (voeding in ruimen zin genomen = voedsel, water én lucht) is duidelijk geworden. Reeds in oude tijden waren er velerlei 'kropmiddelen' bekend. Bij latere ontleding bleken deze stoffen (verschillende waterplanten, asch van sponzen, enz.) min of meer rijk te zijn aan jodium. In 1820 zag Coindet, een geneesheer uit Genève, gunstige uitwerking van geringe hoeveelheden jodium bij kroplijders. De eerste echter, die een verband tusschen het voorkomen van krop in een bepaalde streek, en de jodium-armoede van water voedsel lucht in die streek aantoonde, was G.A. Chatin [*Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences*, 1850 en volgende jaren], professor aan de pharmaceutische

school te Parijs. Deze scherpzinnige onderzoeker en nauwkeurige analyticus onderzocht eerst te Parijs en later op verschillende andere plaatsen het jodiumgehalte van het water, van allerlei voedingsmiddelen en van de dampkringslucht. Het bleek hem in de eerste plaats, dat bijna overal sporen jodium voorkomen, zoo kon hij in ruim 300 soorten water, uit bronnen, rivieren en putten, slechts in ongeveer 20 dus in 7% geen jodium aantoonen. In de tweede plaats vond hij, dat bij het gaan van de vlakte naar het gebergte, het jodiumgehalte van de verschillende natuurproducten afnam. Evenwijdig hiermee trof Chatin bij het hooger komen steeds meer krop en cretinisme aan, die in de laagvlakte ontbraken. Op grond van zijn zeer uitgebreide onderzoekingen kwam Chatin er toe om de volgende vier zônes te onderscheiden [*idem*, 1852]: 1e zône, normaal (Parijs) krop en cretinisme onbekend. Het water, het voedsel en de inademingslucht, die een mensch hier per 24 uur opneemt, bevatten ieder $1/100$ à $1/200$ mgr. jodium. 2e zône (Soissonnais) weinig krop, geen cretinisme. Het onderscheid met de 1e zône bestaat alleen in het voorkomen van hard, jodiumvrij water. 3e zône (Lyon en Turijn) vrij veel krop, bijna geen cretinisme. De hoeveelheid jodium bedraagt niet meer dan $1/500$ – $1/1.000$ mgr. 4e zône (Alpendalen) krop en cretinisme endemisch. De hoeveelheid jodium, die per 24 uur in lucht, water en voedsel opgenomen wordt, bedraagt, op zijn hoogst $1/2.000$ mgr.

De Académie benoemde een commissie, waarin onder anderen mannen als Magendie, Dumas en Regnault zitting hadden, om deze opzienbarende uitkomsten nader te onderzoeken. Deze commissie heeft haar taak ernstig opgevat, en zelfs allerlei onderdeelen van het werk van Chatin onderzocht. In de zitting van 11 oktober 1852 bracht zij verslag uit en erkende volmondig het groote belang van de ontdekking van Chatin, dat jodium niet, zooals men vroeger dacht, slechts op enkele plaatsen in de natuur voorkomt, maar dat het een zeer algemeen verspreid element is. Het verband, dat Chatin legt tusschen voorkomen van krop en cretinisme en een tekort aan jodium in de voeding, was naar het oordeel der commissie echter nog niet stevig genoeg gefundeerd, onder andere omdat het niet zeker was, dat de door Chatin gebruikte methode volkomen quantitative uitkomsten gaf: wel moedigde zij echter Chatin (en ook anderen zooals bijvoorbeeld Marchand, die zij het op grond van minder omvangrijke proeven tot dezelfde slotsom als Chatin gekomen waren) aan, hun belangrijke onderzoekingen voort te zetten.

Later (1853) kwam Chatin nog een feit op het spoor, dat zeer ten gunste van het verband tusschen krop en jodiumarmoede pleit. Hij vernam namelijk dat twee gemeenten, Fully en Saillon, gelegen vlak naast elkaar tegenover Martigny op den rechter Rhône-oever, in precies dezelfde omstandigheden verkeerden, wat

betreft klimaat, bodem, voeding, enz., terwijl in Fully in sterke mate krop en cretinisme heerschten, Saillon daarentegen sinds menschenheugenis daarvan verschoond was gebleven. Bij een onderzoek, dat Chatin ter plaatse instelde, bleek hem, dat inderdaad in Fully zeer veel krop en cretinisme heerschten, dat echter ook in Saillon, zij het in veel mindere mate krop voorkwam. Verder, dat de krop in Saillon was opgetreden, nadat men voor de watervoorziening een nieuwe prise d'eau genomen had. Chatin analyseerde nu het water van Fully, en zoowel het water uit de vroegere als dat uit de tegenwoordige bron van Saillon. Daarbij vond hij, dat zoowel de bron van Fully, als de nieuwe bron voor Saillon geen aantoonbare hoeveelheden jodium bevatten, terwijl het water van de vroeger voor Saillon gebruikte bron zeer rijk was aan jodium, zelfs rijker dan dat van Parijs. Zeer voor de hand ligt het dus wel aan te nemen, dat Saillon vroeger tengevolge van zijn jodiumhoudend water van krop en cretinisme was verschoond gebleven.

Het werk van Chatin werd door verschillende andere onderzoekers bevestigd, terwijl anderen de aanwezigheid van jodium in allerlei natuurproducten ontkenden. Het gelukte Chatin echter gemakkelijk, om de onjuistheid van deze negatieve vondsten aan te toonen. Zoo beweerde een scheikundige uit Havana, dat daar ter plaatse in den bodem en in allerlei planten en water geen jodium voorkwam, terwijl er toch geen krop heerschte. Chatin bewees echter, dat reeds in een Havana-sigaar een duidelijk aantoonbare hoeveelheid jodium aanwezig was. Een andere scheikundige had, ettelijke m³ lucht door twee liter gedestilleerd water laten strijken, en kon daarin toch geen jodium aantoonen. Chatin liet hem echter zien dat reeds in 0,5 liter van datzelfde gedestilleerde water, ook zonder lucht doorleiden, jodium te vinden was. Ten slotte is men er dan toe overgegaan, om in drie departementen den krop te bestrijden met extra-jodium-toevoeging en wel door middel van met joodkalium vermengd keukenzout, jodiumbevattende pastilles met mondelinge en schriftelijke toelichting enz. Men beging daarbij echter één groote fout, zooals later zou blijken. Hoewel Chatin, zooals wij boven zagen, ook in niet-kropstreken, slechts spoortjes jodium in de voeding vond (in het geheel ongeveer 1/20 mgr. jodium per dag), nam men nu de gift veel te groot: aan het keukenzout werd 0,5 à 1 gr. joodkalium per kg zout toegevoegd, zoodat iemand, die per dag ongeveer 10 gram zout gebruikt, daarmee alleen al 5 à 10 mgr. joodkali opneemt, dus 150 à 300 maal zooveel als een Parijzenaar met zijn voeding; daarenboven gaf men nog aan volwassenen als therapeutische gift 100 mgr. joodkalium per dag. Het gevolg was, dat weliswaar de kroppen slonken, maar dat verschillende personen, vooral volwassenen boven het veertigste jaar, die vroeger weinig hinder van hun krop hadden, nu de veel ernstiger verschijnselen van jodiumvergiftiging kregen. Deze verschijnselen jodismus genoemd, gelijken veel op die van de ziekte van Basedow en zijn waarschijnlijk het gevolg van een hyperfunctie van de schildklier. Zodoende geraakte de methode van krop-

bestrijding door middel van jodium in discrediet, en werd spoedig geheel verlaten. En bij den grooten opbloei van de bacteriologie, in het laatst van de vorige eeuw, werd natuurlijk getracht om den krop als een infectieziekte te verklaren. [noot: Een uitvoerige bestrijding van de infectie-theorie van den krop kan men vinden bij Bayard, *Beiträge zur Schilddrüsenfrage*, 1919.] Toen dan ook Hunziker [*Die Prophylaxe der groszen Schilddrüse*, 1924] in Zwitserland in 1915 voorstelde, om krop te bestrijden door sporen jodium aan het keukenzout toe te voegen (1/10 mgr. jodium per dag), vond deze voorslag geen ingang, omdat men te bang was voor jodiumvergiftiging.

Eenige jaren geleden echter, brak zich in Amerika en in Zwitserland hoe langer hoe meer het denkbeeld baan, dat inderdaad een nauw verband bestaat tusschen jodiumgebrek in de voeding en het ontstaan van krop, dat men dus krop logischerwijs voorkomen kan door dit element op een of andere wijze extra aan de voeding toe te voegen. Reeds in 1892 had Baumann in Freiburg gevonden, dat de schildklier betrekkelijk vrij groote hoeveelheden jodium bevat. Later toonde Marine aan dat de vergroting van de schildklier omgekeerd evenredig is met het jodiumgehalte ervan. Verder zijn er een aantal waarnemingen bij dieren (koeien, schapen, varkens, pluimvee, ratten en visschen) gedaan, waaruit blijkt, dat vergroting van de schildklier voorkomen kan worden door toedienen van zeer geringe hoeveelheden jodium. Zoo was in Michigan schapenteelt onmogelijk, vóórdat men gebruik maakte van jodiumhoudend zout. In bepaalde streken van Montana werd een groot deel der biggen zonder haar en niet-levensvatbaar geboren; bij deze dieren was de schildklier vergroot en bevatte slechts sporen jodium: door toevoegen van geringe hoeveelheden joodkali aan het voedsel der zeugen, werd de voortplanting normaal. Een bepaalde forenlenkweek gaf zeer slechte uitkomsten, terwijl de dieren duidelijke vergroting van de schildklier vertoonden: door toevoegen van sporen jodium aan het water werd dit euvel verholpen. Naar aanleiding van deze duidelijke uitkomsten bij dieren, hebben Marine en Kimball [*Archive of Internal Medicine*, 1918] de meisjes van verschillende scholen te Akron in Cleveland U.S.A. behandeld met natriumjodide, met den volgende uitslag: van 2.190 leerlingen, die met natriumjodide behandeld werden, kregen slechts 5 een vergroting van de schildklier: van 2.305 niet behandelde leerlingen kregen 495 een vergroting, Van 1.182 leerlingen, die bij het eerste onderzoek reeds een vergroote schildklier hadden, en die daarna natriumjodide innamen, gaven 773 een vermindering van de vergroting te zien, terwijl van 1.048 leerlingen met overgroote schildklier zonder behandeling met natriumjodide, slechts 145 een verkleining van de schildklier vertoonden. Deze schrijvers gaven echter ook weer vrij groote giften jodium namelijk 4 tot 8 gram natrium-jodide per jaar. Toch hadden slechts vijf meisjes een spoedig voorbijgaande huiduitslag en vertoonde niemand Basedow-verschijnselen. Later gaven Marine en Kimball [*JAMA*

1921] ook veel kleinere giften namelijk 48 tot 80 mgr. per jaar, en bereikten ook daarmee zeer gunstige uitkomsten, zonder schadelijke gevolgen.

Hirschfelder [JAMA 1922] ried aan om in de kropstreken in Amerika geijodeerd zout naast het gewone tafelzout te gebruiken. McClendon en Williams [JAMA 1922] verdeelden Amerika, op overeenkomstige wijze als Chatin dit voor Frankrijk gedaan had, in vier zônes naar gelang van het jodiumgehalte van het drinkwater. Naarmate dit jodiumgehalte hooger wordt, neemt het relatieve aantal kroplijders af. De schrijvers meenen niet, dat de geringe hoeveelheid jodium in het water der kropstreken de eenig werkzame factor is, maar dat in streken met jodiumarm drinkwater ook alle gewassen en andere voedingsmiddelen weinig jodium zullen bevatten. Ook in Zwitserland heeft men de laatste jaren niet stilgezeten, wat betreft den strijd tegen den krop. En dat is begrijpelijk, want de krop is een echte Zwitsersche ziekte. Op zeer veel plaatsen heeft 75 tot 100% van de schoolkinderen een vergrootte schildklier, en 5-7% van de recruten hebben zulke sterke kropverschijnselen, dat zij daarom voor den dienst worden afgekeurd. Bij een onderzoek in kanton St. Gallen, ingesteld door zestig geneesheeren bij 44.500 schoolkinderen bleek, dat slechts 6,4% der kinderen geheel vrij van krop waren. Ook komen hier, waar de krop endemisch heerscht, de ernstige gevolgen van den krop namelijk cretinisme, idiotie en doofstomheid voor den dag. Ook belemmert de krop den lichaamsgroei. Volgens een berekening van prof. Ad[olf] Oswald [*Die Kropfkrankheit*, 1922] zou het Zwitsersche leger bijna één vierde van zijn manschappen missen, die door krop zelf, of door de gevolgen ervan te geringe lichaamslengte, cretinisme, doofstomheid of idiotie, voor den dienst onbruikbaar zijn. Geen wonder dus, dat men ook in Zwitserland aan het werk toog.

Tot de eersten, die het jodium stelselmatig aanwendden in den strijd tegen den krop, behooren prof. C. Roux uit Lausanne [*Korrespondenzblatt für Schweizerische Ärzte*, 1918], dr. Hunziker in Adliswill bij Zürich [*Die prophylaxe der groszen Schilddrüse*, 1924] en dr. Bayard in Zermatt [*Beiträge zur Schilddrüsenfrage*, 1919], die ieder op een andere wijze het jodium toedienden. Roux gaf eerst aan patiënten, die wegens krop geopeerd waren, om recidief te voorkomen, een houten doosje met jodiumkristallen om als medaillon om den hals te hangen, waardoor zij steeds jodium inademden. Op aansporing van Roux liet Weith [*Korrespondenzblatt für Schweizerische Ärzte*, 1919] op verschillende scholen in Lausanne in de schoollokalen fleschjes met jodiumtinctuur verdampen, zoodat ook hierdoor de schoolkinderen met de ademhalingslucht sporen jodium daar binnen kregen. Hunziker gaf de helft der schoolkinderen te Adliswill elken Maandag een chocoladetabletje, dat 1 mgr. joodkali bevatte (de andere helft diende als controle). Bayard behandelde verschillende families in het dorp Grächen bij Zermatt, waarvan de leden meer of minder groote kroppen hadden, met keukenzout, waaraan resp. 20, 40, 60, 80 en 100 mgr. joodkali per 5

kg keukenzout (ongeveer het jaarlijksch verbruik van een volwassen persoon) waren toegevoegd.

Voor al de toediening van tabletten met joodkalium of, zooals onder anderen Klinger [*Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1921] uit Zürich gebruikt, met organische jodiumverbindingen, vond in het begin veel navolging. Alle onderzoekers, zonder onderscheid, zagen zeer gunstige gevolgen van dezen extra-jodiumtoevoer bij kroplijders, en zonder eenige onaangename bijverschijnselen. Zoo zag Hunziker bij de onbehandelde schoolkinderen te Adliswill de schildklier grooter worden met gemiddeld 2,4 cm, gedurende het jaar, dat de proef duurde; bij de, gedurende het schooljaar, met in het geheel 40 mgr. joodkali behandelde kinderen nam bij een kleiner worden van gemiddeld 4 cm waar. Als grootte van de schildklier werd in deze proeven aangenomen de oppervlakte van den rechthoek, die men, door uitwendig betasten, om de schildklier heen beschrijven kan, m.a.w. het product van grootste lengte maal grootste breedte. Verder bleek de lengtegroei en de gewichtstoename van de behandelde schoolkinderen belangrijk grooter dan van de onbehandelde kinderen. Het gemiddelde rapportcijfer van de onbehandelde kinderen was echter iets verbeterd (0,1 punt) ten opzichte van dat van de behandelde kinderen: misschien een gevolg van de grootere levendigheid en dus minder-zoet-zijn van de behandelde kinderen?

Ook had men in Zwitserland een eigenaardig verschijnsel ten opzichte van het voorkomen van krop opgemerkt, dat nu in het licht van de theorie van het jodiumtekort geheel verklaard kan worden, en dat omgekeerd weer een sterk argument ten gunste van deze theorie opleverde. Zooals Hunziker reeds in 1915 opmerkte, moesten er van 1884-1891 in het kanton Waadtland zeer weinig recruten wegens krop afgekeurd worden. In het aangrenzende kanton Freiburg daarentegen waren veel meer (gemiddeld zes maal zoo veel) recruten wegens krop ongeschikt voor den krijgsdienst. Nog vreemder was het, dat in de kleine Freiburgsche enklave Surpierre gemiddeld 25% der recruten, in de vlak er naast liggende Waadtlandsche gemeenten slechts 4% wegens krop afgekeurd moesten worden; daarentegen bleef de in Freiburg gelegen Waadtlandsche enklave Avenches bijna geheel van krop verschoond. In een latere periode (1908-1912) was van dit verschil in veelvuldigheid van krop tusschen Waadtland en Freiburg niet veel meer over. Hoe kan nu dit wonderlijke verschijnsel verklaard worden? Het kanton Waadtland betreft zijn zout, waarvan de verkoop kantons-monopolie is, uit de zoutmijn te Hese, het kanton Freiburg uit die te Rheinfelden. Nu was vroeger de zoutmijn te Bex sterk jodiumhoudend, terwijl het zout slechts weinig geraffineerd werd; de zoutmijn te Rheinfelden bevat bijna geen jodium; tegenwoordig bevat ook de zoutmijn te Bex slechts sporen jodium, terwijl het zout veel verder geraffineerd wordt. Vroeger kregen dus de Waadtlanders veel meer jodium binnen, door middel van hun jodiumhoudend zout dan de inwoners van Freiburg, tegenwoordig bestaat dit verschil niet meer.

Deze feiten zijn dus volkomen in overeenstemming met de leer, dat krop veroorzaakt wordt door een tekort aan jodium in de voeding.

In verband met al deze gunstige ervaringen is er nu in Zwitserland een commissie benoemd met den directeur van het 'Eidgenössische Gesundheitsamt' als voorzitter, om de mogelijkheid te bestudeeren Zwitserland binnen een menschenleeftijd van krop en van de bij de nakomelingschap zoozeer gevreesde gevolgen er van: cretinisme, doofstomheid en idiotisme te bevrijden. Indien men zich nu op het standpunt stelt, dat dit kon geschieden door aan de geheele bevolking kleine hoeveelheden jodium extra aan hun voeding toe te voegen, dan doet zich in de eerste plaats de vraag voor, hoe dit te bereiken én tevens te voorkomen, dat er niet personen zijn, die teveel jodium binnenkrijgen. Iedere inwoner hoofd voor hoofd, regelmatig tabletjes of dragées te laten slikken, is natuurlijk een onbegonnen werk. Het eenvoudigst is, sporen jodium toe te voegen aan een voedingsmiddel, dat door iedereen en in ongeveer gelijke hoeveelheid gebruikt wordt. Hiervoor komt dan in de eerste plaats in aanmerking het keukenzout en in het bijzonder in een land, waar de verkoop ervan gouvèrnementsmonopolie is. Een tweede vraag echter, en hierover hebben voornamelijk de discussies in de commissie geloopt, is die van de dosering. En dit is een zeer gewichtige vraag, omdat, zooals wij boven zagen, de vroeger in Frankrijk toegepaste jodeering van het zout schipbreuk heeft geleden, wegens de schadelijke gevolgen, tengevolge van de te hoge dosering. Een nauwkeurige beantwoording van deze vraag is te verwachten door een volledige analyse, wat betreft jodiumgehalte, van de voedingsmiddelen, het water en de lucht in niet-kropstreken, in vergelijking met die in kropstreken. In opdracht van de kropcommissie is dr. Von Tellenburg, scheikundige aan het laboratorium van het Eidgenössische Gesundheitsamt te Bern dan ook met dit werk begonnen en heeft daarbij een aantal zeer belangwekkende uitkomsten verkregen, waarop ik straks nog terugkom. Daar het echter te voorzien was, dat het jaren zou duren, eer deze arbeid geheel afgesloten zou zijn, moest men beginnen met een schatting. Hiervoor had men echter reeds verscheidene aanknoopingspunten, zoo onder andere de vroegere uitkomsten van Chatin, en de proeven van Bayard in Zermatt en van Hunziker in Adliswill. Reeds bij een toevoeging van 4 mgr. joodkali per kg zout (ongeveer 20 mgr. joodkali per jaar) had Bayard goede uitkomsten gezien, evenals Hunziker met de ongeveer dubbele hoeveelheid (40 mgr. joodkali per jaar). Verder had dr. Eggenberger, de voorzitter van het Roode Kruis te Herisau, een studiereis gemaakt naar West-Frankrijk, waar geen krop voorkomt, in de hoop daar wel zout aan te treffen, dat van nature al merkbare hoeveelheden jodium bevatte. Inderdaad vond hij in Bordeaux een zout, dat als bijproduct in een salpeteraffinaderij verkregen werd, en dat merkbare hoeveelheden jodium bevatte. Een analyse van eenige monsters van dit zout door dr. Von Tellenburg

wees uit, dat het geraffineerde zout 4-17 mgr. joodkalium per kg zout bevatte. Ongeveer de helft der inwoners van Bordeaux gebruikte dit zout. Verder bleek het Eggenberger bij een rondvraag aan de internisten en chirurgen, dat er in de laatste tien jaren slechts één Basedow-geval bekend was geworden, terwijl krop alleen bij de vreemdelingen, niet bij de eigenlijke inwoners van Bordeaux voorkomt. De commissie besloot nu, om voorloopig aan het te jodeeren keukenzout 5 mgr. joodkali per kg zout toe te voegen, zoodat een volwassene, die ongeveer 10 gram keukenzout per dag gebruikt; daarmee 1/20 mgr. joodkali extra binnen krijgt. Op grond van de ervaringen van Bayard, van Hunziker en anderen was te verwachten, dat dit voldoende zou zijn als voorbehoedmiddel en ook voor behandeling van (weeke) kroppen; terwijl uit het onderzoek van Eggenberger te Bordeaux gebleken was, dat van deze geringe hoeveelheid geen gevaren voor jodismus, voor Basedow-verschijnselen te vreezen waren.

Eggenberger had ook een methode aangeraden om het joodkalium gelijkmatig te vermengen met het zout, door namelijk het droge keukenzout te vermengen met een oplossing van joodkalium. Volgens deze methode wordt nu aan de zoutmijnen te Rheinsfelden een groot deel van het zout gejodeerd. Voor het gebruik van dit gejodeerde zout, dat men den naam 'Vollsalz' heeft gegeven' wordt nu op verschillende plaatsen propaganda gemaakt, met dit gevolg, dat in het kanton Appenzell bijvoorbeeld reeds meer dan de helft der bevolking dit 'Vollsalz' gebruikt, terwijl er verscheiden gemeenten zijn waar 75,85% der bevolking de voorkeur, aan 'Vollsalz' geeft. Naar mij verteld werd, wordt bijvoorbeeld in Zürich altijd 'Vollsalz' verkocht, tenzij men uitdrukkelijk niet-gejodeerd zout verlangt.

In de *Schweitzer Zeitschrift für Gesundheitspflege* (1923) geeft Eggenberger een overzicht van de uitkomsten van het eerste jaar na het gebruik van het 'Vollsalz' in Alpenzell am Rhein en vertelt daarin onder andere, dat bij ouders, die dit zout gebruiken, geen kinderen met een krop meer geboren worden; de endemie is er door 'geblokkeerd', zooals hij het uitdrukt. Ook voor Basedow-patiënten zou het 'Vollsalz' niet schadelijk, maar integendeel heilzaam zijn. Tot nu toe heeft de kropcommissie nog niet aangeraden om het 'Vollsalz' verplicht in te voeren, maar op den duur zal het daar wel toe komen. Er is echter nog een ander punt, dat de aandacht verdient: door de publiciteit, die er gegeven is aan het feit, dat jodium een specifiek geneesmiddel is tegen krop, worden velen ertoe gebracht, om nu zichzelf te gaan cureeren en dan vaak met zeer groote giften jodium, waardoor dus weer het gevaar voor jodisme ontstaat. Om dit gevaar, en het daaruit voortvloeiende gevaar van het in discrediet geraken van de jodiumbehandeling en voorbehoeding tegen te gaan, wil men nu trachten de regeering er toe te brengen, een verbod uit te vaardigen op den verkoop van jodiumhoudende praeparaten, anders dan op geneeskundig voorschrift. Sommigen willen naast het gejodeerde zout, dat dan voornamelijk als voorbehoedmiddel

dienst zou doen, nog als therapeutisch agens vasthouden aan het verstrekken van tabletjes met 1 à 3 mgr. joodkali per week aan schoolkinderen. Uit proeven van Bayard, Eggenberger, e.a. schijnt echter wel te blijken, dat de uiterst geringe hoeveelheid jodium in het 'Vollsalz' (1/20 mgr. per dag) reeds voldoende is om ook een bestaande (weeke) krop te doen slinken.

Met een enkel woord wil ik nog even terugkomen op de keurige onderzoeking van Von Tellenburg te Bern [*Biochemische Zeitschrift*, 1923]. Deze heeft in de eerste plaats een methode uitgewerkt, waarmee het hem gelukte, nog 0,0001 mgr. jodium aan te toonen. Omdat wij hier over zeer kleine hoeveelheden te spreken krijgen, gebruiken wij liever als maat niet een milligram, maar het één miljoenste deel van een gram, of 1 mikrogram = γ . 0,0001 mgr. is dus gelijk aan 0,1 γ . Terwijl Von Tellenburg in het begin van zijn onderzoek in 80 kg gras geen jodium kon vinden, gelukte het hem later dit element in 200 gram, nu zelfs in 25 gram gras aan te toonen. Hij heeft nu een groot aantal analyses verricht van verschillende zoutmonsters, van water, lucht en allerlei voedingsmiddelen. Hij vond onder andere dat broomzouten, die immers bij Basedow-patiënten gebruikt worden, zeer vaak vrij groote hoeveelheden jodium bevatten. Verder heeft hij het water en verschillende voedingsmiddelen onderzocht uit La Chaux-de-Fonds, waar nagenoeg geen krop voorkomt, en uit Signau, waar zeer veel krop voorkomt. Op een enkele uitzondering na, bevatten alle voedingsmiddelen uit La Chaux-de-Fonds belangrijk meer jodium dan die uit Signau. Op grond van zijn analyses, kon hij nu bij een willekeurige, dagelijksche spijslijst aangeven, hoeveel meer jodium een inwoner van La Chaux-de-Fonds tot zich neemt, dan een Signauer. Zoo geeft hij het volgende voorbeeld:

	Jodium per dag	
	La Chaux-de-Fonds	Signau
300 gram brood	4,0	2,4
500 gram aardappelen	3,5	2,0
300 gram groenten	4,2	3,1
1,5 liter melk	13,5	4,5
3,0 gram vruchten	1,8	0,3
60 gram vet	0,6	0,6
2 liter water	2,8	0,1
Samen	31,3	13,0
Grootere opneming in La Chaux-de-Fonds		18,3

Bij een andere samenstelling van de spijslijst kan het onderscheid natuurlijk grooter of kleiner zijn. Maar steeds zal het van dezelfde orde van grootte zijn. Indien nu een inwoner van een kropstreek het 'Vollsalz' gebruikt en daarvan 10 gram per dag tot zich neemt, dan krijgt hij daarmee 50 γ joodkali binnen, wat ongeveer overeenkomt met 40 γ jodium. Hieruit zou dus volgen, dat de doseering van het jodium in het 'Vollsalz' ruim voldoende is te achten. Meer analyses, ook van voedingsmiddelen uit streken geheel zonder krop, zullen

echter noodig zijn, om de vraag volledig te kunnen beantwoorden. Ongeveer 30 γ per dag, wat een inwoner van Chaux-de-Fonds aan jodium tot zich neemt, komt merkwaardig mooi overeen met hetgeen Chatin vijftig jaar geleden voor een dagelijksche jodiumgift van een Parijzenaar gevonden had. Als wij aannemen, dat een mensch per dag ongeveer 3.000 gram voedsel en water tot zich neemt, en hierin ongeveer 30 γ jodium aanwezig is, dan is de verhouding van het jodium ten opzichte van de totale massa: 1:100.000.000. Geen wonder dus, dat deze kleine hoeveelheid aan de aandacht van vroegere onderzoekers ontsnapt is.

Toepassing op Nederlandsche toestanden. In allerlei mededeelingen over den krop kan men lezen, dat in de landen, die nabij de zeekust gelegen zijn, krop niet of nagenoeg niet voorkomt. Dit zou dan samenhangen met het jodiumgehalte van het zeewater. Inderdaad komt in Nederland krop weinig voor, en voor zoover ik weet, kent men hier in het geheel niet het cretinisme, het bij de nakomelingschap zoozeer gevreesde gevolg van den endemischen krop. Toch moesten er in 1913 572 personen voor den militairen dienst afgekeurd worden wegens krop waarvan 184 alleen in de provincie Utrecht. Deze menschen zullen ook in het burgerlijk leven voor vele betrekkingen ongeschikt zijn. Bovendien hadden ruim 5% van alle soldaten een min of meer vergroote schildklier. Dit wijst dus zeer waarschijnlijk op een tekort aan jodium in de voeding op verschillende plaatsen. In de Nederlandsche literatuur zijn dan ook verscheidene onderzoekingen over de kropvraag aan te treffen. Een volledige overzicht van hetgeen van 1900-1917 in Nederlandsche tijdschriften is verschenen, vindt men in de door den Centralen Gezondheidsraad, uitgegeven publicatie: *Vergrooting der schildklier in Nederland*. Ook uit deze Nederlandsche onderzoekingen, blijkt wel, dat de krop een veel grootere pathologische beteekenis heeft, dan men oppervlakkig wel zou meenen. Zoo vond dr. Kappenburg, die de ziektegeschiedenissen van 493 verpleegsters van het algemeene ziekenhuis te Utrecht bestudeerde, dat 56 verpleegsters meer of minder duidelijk krop hadden. Van deze 56 waren er 10 (dus 18%) met depressieve verschijnselen, terwijl er van de overblijvende 437 niet-strumabezitsters slechts 5 (1,1%) verschijnselen van depressie te zien gaven. Verwonderlijk zijn deze pathologische verschijnselen niet, indien men aanneemt, dat krop een gevolg is van jodiumtekort in de voeding. Het is dan zeer aannemelijk, dat dit tekort, behalve op de schildklier, op allerlei andere onderdeelen van ons organisme een schadelijken invloed uitoefent.

Nu is het bekend, dat Utrecht in veel sterkere mate onder krop te lijden heeft, dan bijvoorbeeld Amsterdam; dit blijkt ook uit de cijfers van het bovengenoemde geschrift van den Centralen Gezondheidsraad. Weliswaar bleek ook het percentage personen met vergroote schildklieren in Amsterdam vrij groot (evenals in alle groote steden, maar het aantal personen, die zóó zeer onder krop leden, dat zij daardoor voor den militairen dienst (en dus ook wel voor vele andere beroepen)

ongeschikt waren, was toch in Utrecht betrekkelijk ruim vijftig maal zoo groot als in Amsterdam. [noot: Waardoor dit verschil tusschen het platteland, waar nagenoeg geen krop voorkomt, en de steden, verklaard moet worden, is nog moeilijk te zeggen. Het lijkt mij echter lang niet onmogelijk, dat het in de voeding te zoeken is; immers de stadsbevolking gebruikt over het algemeen verder machinaal toebeide spijzen (wit brood) dan de plattelandsbewoners. Het aschgehalte en dus waarschijnlijk ook het jodiumgehalte van wit brood is veel kleiner dan dat van bruin brood. Met zekerheid kan dit pas door nauwkeurige analyse uitgemakt worden.] Uitdrukkelijk vermeldt Broers in zijn inleiding tot het bovengenoemde rapport van den Centralen Gezondheidsraad, dat de toestand, wat krop betreft, hoogstwaarschijnlijk vroeger in Utrecht veel beter was. Onwillekeurig vraagt men zich nu af, of niet dit veelvuldiger worden van den krop in Utrecht het gevolg kan zijn van de invoering der waterleiding daar ter plaatse. En dit te meer, omdat het Utrechtsche water bijna zonder chloor is, heel anders dan bijvoorbeeld het Amsterdamsche leidingwater, dat betrekkelijk groote hoeveelheden chloor bevat. En nu is het een zeer aannemelijke hypothese van McClendon, dat het chloorgehalte van een watersoort evenwijdig zou gaan met het jodiumgehalte ervan. Ook dr. A. Potter [*NTvG* 1919] vond, dat ratten, die met ongekookt of gekookt Utrechtsch leidingwater gedrenkt werden, een vergroote schildklier kregen, terwijl ratten, die duinwater (tafelwater van Hollandia) als drank ontvingen, een normale schildklier behielden.

Het leek mij dus wel belangwekkend het jodiumgehalte van het Utrechtsche leidingwater te vergelijken met dat van het Amsterdamsche. Dit werd mij zeer vergemakkelijkt, doordat dr. Von Tellenburg zoo vriendelijk was, mij bij een bezoek aan zijn laboratorium, de door hem uitgewerkte micromethode te vertoonen. Van te voren had ik reeds voorloopige onderzoekingen gedaan in 100 liter Amsterdamsch en in 50 liter Utrechtsch leidingwater, die beide onder toevoeging van een groote overmaat natrium-hydroxyde tot droog waren ingedampt en gegloeid. Daarbij had ik in het Amsterdamsche water duidelijk jodium kunnen aantoonen, in het Utrechtsche niet. Met behulp van de methode van Von Tellenburg heb ik nu de bepalingen quantitatief herhaald, en daarbij nauwkeurig het voorschrift van Von Tellenburg gevolgd, v.n.l. ook wat betreft het van te voren vrij van jodium maken der verschillende reagentiën. Van het Amsterdamsche leidingwater, afgetapt uit de kraan van het physiologisch laboratorium [noot: In Amsterdam worden twee soorten water gedronken: duinwater en bronwater; navraag aan het Hoofdkantoor der Waterleiding bleek het aan het physiologisch laboratorium verstrekte water, duinwater te zijn], werd telkens 1 liter, onder toevoeging van kaliumcarbonaat ingedroogd en verascht, en het jodiumgehalte na vrijmaken van het jodium en uitschudden met chloroform, calorimetrisch bepaald. Na eenige wisselende uitkomsten in het begin, kreeg ik

later geregeld een bedrag van ongeveer 12 γ jodium per liter. D.w.z., dat de kleur even donkerder was, dan die van een op dezelfde wijze verkregen chloroformoplossing uit een standaard-vloeistof, die 10 γ jodium bevatte en duidelijk lichter dan een met 15 γ jodium, terwijl de kleur het meest overeenkwam met een oplossing van 12 γ jodium. Deze uitkomst werd bevestigd, door het droogresidu van 5 liter water te behandelen volgens Winklers [zie bij Von Tellenburg, *Biochemische Zeitschrift*, 1923]. Hierbij wordt het joodkali geoxydeerd met chloorwater tot kaliumjodaat; na weggoken van de overmaat chloor voegt men kaliumjodide toe; uit één atoom oorspronkelijk aanwezig jodium, worden dan 5 atomen jodium vrijgemaakt. Dit jodium wordt met thiosulfaat gefiltreerd. Ook nu werd 12 γ jodium per liter gevonden. Van het Utrechtsche leidingwater werd telkens 1 liter ingedampt, enz., en het jodium calorimetrisch bepaald. Hierbij werd steeds gevonden 2,5-3 γ jodium per liter. Dr. P. Muller, conservator aan het laboratorium der Rijkskliniek te Utrecht, was zoo vriendelijk een hoeveelheid van 25 liter Utrechtsch water, onder toevoeging van kaliumcarbonaat in te dampen tot ongeveer 200 cm³. Deze vloeistof werd door mij mee naar Amsterdam genomen en hier verder verwerkt volgens Winkler. Hierbij vond ik echter slechts 2 γ jodium per liter. Deze overeenstemming is dus niet zoo mooi als bij het Amsterdamsche water.

Nemen wij echter het hoogste getal, namelijk 3 per liter, dan zien wij, dat het duinwater in Amsterdam belangrijk meer jodium bevat dan het heidewater van de Utrechtsche waterleiding, namelijk ongeveer 9 γ jodium per liter. Nemen wij aan, dat een mensch ongeveer 1½ liter water per dag tot zich neemt in zijn spijzen en dranken, dan zou dit dus voor Amsterdam en Utrecht een verschil geven van ongeveer 13 γ jodium per dag. Daar, zooals wij boven zagen, het totale jodiumverbruik per dag ongeveer 30 à 40 γ bedraagt, is dit verschil dus wel zeer belangrijk te noemen. Het verschil tusschen Amsterdam en Utrecht is ongeveer gelijk aan dat tusschen de eerste en tweede zône van Chatin (zie boven).

Slotsom. Wij hebben dus gezien, dat het feit, dat in Utrecht gemiddeld ruim vijftig maal zooveel personen wegens krop ongeschikt zijn voor den militairen dienst als in Amsterdam, waarschijnlijk verklaard moet worden uit den belangrijk grooteren rijkdom aan jodium van het Amsterdamsche leidingwater. Wil men dus in Utrecht denzelfden gunstigen toestand bereiken als in Amsterdam, dan kan men dit eenvoudig doen, door aan het leidingwater 9 γ jodium per liter toe te voegen. Dit komt ongeveer overeen met 10 mgr. joodkalium per m³, of 1 kg joodkalium per 100.000 m³. De kosten zijn dus zeer gering. Nemen wij aan, dat een stadsbewoner per dag 150 liter water verbruikt, dus per jaar 60 m³, dan is hiervoor 0,6 gram joodkalium noodig, wat ongeveer 1,5 cent kost. Voor een stad van 150.000 inwoners dus slechts één bedrag van ongeveer f 2.500 per jaar. Daar wij boven gezien

hebben, dat krop lang niet altijd onschuldig is, weegt dit geld ruimschoots op alleen al tegen de vermeerderde arbeidsprestatie. Het eenige bezwaar, dat men tegen dezen maatregel zou kunnen aanvoeren, zou zijn, dat ook personen, die overgevoelig zijn voor jodium, nu gedwongen worden, die grotere hoeveelheid jodium te gebruiken, terwijl men bij de invoering van gejodeerd zout, altijd voor de overgevoeligen een klein gedeelte van het zout zonder extra-jodium kan laten. Men blijft echter met een toevoeging van 10 γ joodkalium per liter water, wat dus overeenkomt met een extra-opnemen van ongeveer 15 γ joodkali per dag, nog belangrijk beneden de gift van het Zwitsersche

'Vollsalz', waarmee per dag ongeveer 50 joodkali extra wordt opgenomen. Indien dit mogelijk is, zou men echter van te voren kunnen nagaan, of er in Amsterdam betrekkelijk veel meer Basedow-patiënten voorkomen dan in Utrecht. Mocht dan blijken, dat dit niet het geval is, dan zal men mijns inziens zonder bezwaar die 10 mgr. joodkalium per m³ aan het Utrechtsche water kunnen toevoegen. Mochten er echter wel belangrijk meer Basedow-patiënten in Amsterdam voorkomen (en in het bijzonder in de buurten, die met duinwater voorzien worden), dan zou men in Utrecht ook bijvoorbeeld gejodeerd zout kunnen verkrijgbaar stellen en hiervoor propaganda maken.



[Afb. 74a en b]. Het Laboratorium voor Physiologische Chemie van de Gemeente-Universiteit van Amsterdam, de werkplaats van de hoogleraar fysiologische chemie Barend C.P. Jansen. Zijn onderzoek richtte zich in het bijzonder op de voedingsleer en voedingschemie. In 1933 beschreef Jansen uitvoerig de inrichting van en werkwijze in zijn laboratorium in een artikel dat door de redactie als 'feuilleton' werd gerubriceerd [77 (1933) 5422-5424]. Op de afbeelding zijn het chemisch laboratorium (boven, afb. 74a) en 'het lokaal voor voedselbereiding met supercentrifuge en vacuum droogkast' (onder, afb. 74b) te zien.

[A30] C. Gobée, *Klinische aantekeningen: typhus* (1857)

Een der veel voorkomende verschijnselen van den beginnenden typhus is: eene aanhoudende, dag en nacht onafgebroken voortdurende en door geene midelen te bedaren hoofdpijn. Dit verschijnsel heeft in vele gevallen eene diagnostische waarde, vooral ten tijde van heerschenden typhus. De omstandigheid vooral, dat geene behandeling in staat is die hoofdpijn te doen ophouden of ook slechts te verzachten, kan ons onder de gegevene omstandigheden reeds vroegtijdig het ontstaan van typhus doen voorspellen. Wij hebben nog dezer dagen een geval van dien aard bij eenen geëmploijeerden van ons hospitaal waargenomen, die na verscheidene nachten achtereenvolgend bij een patient te hebben gewaakt, waarbij waarschijnlijk ook eenig misbruik van sterken drank kwam, door eene ondragelijke hoofdpijn, vooral in het voorhoofd, aangetast werd, die gedurende vier dagen onafgebroken aanhield, zoodat pat[iënt] in al dien tijd geen oogenblik sliep. Het gelaat was daarbij zeer bleek, de warmte van het hoofd weinig verhoogd, de stand van beide pupillen normaal. Hiermede gingen tevens gastrische verschijnselen en matige koorts gepaard. Bloedzuigers in den neus en achter de ooren, sinapismi, vesicans ad nucham, koude fomenta, clysmata, niets vermogt de hevigheid der pijn slechts één oogenblik te verminderen. Den zesden dag reeds openbaarden zich duidelijk zichtbare petechiae op borst, buik, rug en ledematen in groote hoeveelheid. Toen de lijder niet meer over hoofdpijn klaagde, werd hij soporeus; de sopor duurde vier dagen, met onwillekeurige, dunne, gele sedes en onwillekeurige urinelozing. Pat[iënt], die nu convalesceert, herinnert zich niets meer van die zware hoofdpijn, die men dus niet als prodromus, maar als initium morbi beschouwen moet.

De vraag komt hier onwillekeurig in ons op, welke was de toestand der hersenen bij deze typhouse hoofdpijn? Wij zijn aan het ziekbed in de meeste gevallen bereid, dien toestand als hyperaemie te beschouwen. Wij zetten derhalve bloedzuigers in de neusholte of achter de ooren, leggen koude fomenta, derivieren door sinapismi enz. Is zoodanige onderstelling juist? Uit de negatieve werking der aangewende middelen zou men geregtigd zijn, die vraag ontkennend te beantwoorden. Of is het wel, het typhouse bloed, dat de hersenen op eene eigenaardige wijze prikkelt en het verschijnsel van pijn teweeg brengt? Opmerkelijk is het, dat, wanneer de drukings- (comateuse-) verschijnselen beginnen, die pijn meestal ophoudt. Men zou derhalve genegen zijn, die hoofdpijn meer aan eene chemische dan aan eene mechanische oorzaak toe te schrijven. De plaatselijke bloedontlastingen zouden derhalve geheel achterwege kunnen blijven en de antidyscratische behandeling met chlore en zuren reeds in dat

tijdperk, welligt met meer vrucht aangewend worden dan elke andere.

Chinine in het begin van den typhus. Nog altijd zijn de practici oneens omtrent het nut van dat middel bij typhus. De meesten zijn van oordeel dat, waar het werkelijk helpt, eene larvata intermittens in het spel is, en dat de werkelijke typhus niet door chinine kan worden gecoupeerd. Het gaat met die stelling als met zoo vele andere in de therapie. Zij blijven bij eene gebrekkige statistiek onbeslist. Daarom is het van belang van tijd tot tijd op dit onderwerp terug te komen en de gevallen, waar chinine al dan niet geholpen heeft, naauwkeurig aan te teekenen. Nog onlangs is mij het nut van chinine bij eenige gevallen van f[ebri] typhoidea weder gebleken, doch moet ik tevens bekenen, dat het mij ook tweemaal kort achterein in den steek heeft gelaten; dat zich in die gevallen het proces echter niet het minst aan deze chininebemoeijingen gestoord heeft en zijn gewoon verloop had. Een dier gevallen, waar chinine den voortgang der ziekte werkelijk gestuit heeft, is in het kort het volgende:

Een 25-jarige kanonnier, van gewonen lichaamsbouw, doch eenigzins bleek en cachectisch uitzienende, overigens goed gevoed, die binnen het jaar vijfmaal in het hospitaal opgenomen werd (eens wegens diarrhee en de vier andere malen wegens f[ebri] interm[ittens] tertiana), werd den 10den april j.l., na reeds verscheidene dagen in de kazerne ziek te zijn geweest, op nieuw opgenomen, met verschijnselen van f[ebri] gastrica. Hij klaagde over hoofdpijn, bitteren smaak in den mond, verlies van eetlust; de buik was bij drukking onpijnlijk, gargouillement in de coecalestreek duidelijk te hooren, trage ontlasting, er bestond tevens een aanmerkelijke milttumor, ademhaling onpijnlijk, 20 in de minuut, hoest met opgeven van eenigzins bruin gekleurde sputa, matig ontwikkelde, weeke en versnelde pols (120), drooge, heete huid, donkere urine, moeilijke spraak, doch mentis compos, sterk beven der handen en subsultus tendinum, zeer duidelijke, over borst, buik en ledematen verspreide, vrij donkere, bijna op petechiae gelijkende roseola typhosa. Aan het bestaan van f[ebri] typhoidea viel hier niet meer te twijfelen. Na van den 10-16den april met potio Riverii en clysmata te zijn behandeld, waarbij de hersenverschijnselen al meer en meer toenamen, werd op dien dag wegens eenige remissie in den ochtend, eene solutie van 15 gr[ain] sulph[as] chinine gegeven en in vier keeren, uursgewijze, gebruikt. Na gedurende 3 dagen telkens in den voormiddag deze mixtuur te hebben genomen, verminderden de avondexacerbatien, hield de tremor artuum, de peeshuppeling en de lallende spraak geheel op. Na eene vierde mixtuur was pat[iënt] als convalescent te beschouwen. Den 10den ingekomen, waren den 19den reeds alle typhouse verschijnselen ten eenenmale verdwenen, even als

de miltumor. In twee andere gevallen van hevige typhouse koorts (dat van den bovenvermeldden hospitaalgeëmployeerden medegerekend) werden insgelijks vier mixturen van 15 gr[ain] chinine toegediend, zonder het minste gevolg. Beide deze lijders hadden geen *miltumor*!

Melk als voedsel bij typhus. Op nieuw meen ik de aandacht hierop te moeten vestigen [vgl. *Practisch Tijdschrift voor de Geneeskunde*, 1855]. Ik geef gedurende het geheele verloop der ziekte ruim melk, met en zonder water, de lijders drinken de melk gaarne en zij wordt ook goed verdragen. Bouillon wekt de koorts te zeer op, waarvan ik mij meermalen overtuigd heb. Bij een proces als dat van den typhus, speelt de inanitie eene groote rol; melk alleen is in staat haar te voorkomen. Jammer maar, dat in het gewone leven zoo veel 'slijmerige' vooroordeelen tegen melk bestaan.

Manie na typhus. Welken invloed sterke gemoedsaandoeningen kunnen hebben, bij door het typhusproces verzwakte hersenen, blijkt uit het volgend geval.

Een 20 jaren oud milicien, dragonder, lang en mager en van een blijkbaar zeer prikkelbaar gestel, met donkere, levendige oogen en bruine haren, voor zoover ik kon vernemen, zonder erfelijken aanleg voor krankzinnigheid, van zijne jeugd af steeds gezond, doch vóór zijne in dienst treding door werkzaamheden in de Haarlemmermeerpolder aan moeraskoorts en geleden hebbende, kwam, te Haarlem in garnizoen zijnde, voor eenige dagen naar A. om zijne hier woonachtige familie te bezoeken, doch moest na twee dagen reeds wegens eene gastrische koorts in het hospitaal alhier opgenomen worden, welke koorts spoedig in abdominaal typhus overging. Pat[iënt] herstelde onder eene vrij passieve behandeling, zoodat hij op het punt was gebruik te maken van een hem toegestaan verlof tot herstel van gezondheid voor den tijd van eene maand naar de woonplaats zijner moeder (een dorp in de Provincie Utrecht); waarnaar hij vurig verlangde. Reeds gedurende zijne herstelling viel mij meermalen eene eigenaardige manier van doen van hem op, die mij twijfelachtig voorkwam, of ik ze als eene zekere boerachtige naïviteit, dan wel als een abnormalen psychischen toestand moest beschouwen. Den zevenden februari, eenige dagen vóór hij met verlof moest gaan, kwam zijne hier woonachtige zuster bij hem en verweet hem, dat hij een verlof verzocht had, wyl hij toch wist dat zijne moeder ter naauwernood in haar levensonderhoud kon voorzien, hem dus de kost niet kon geven enz. Dit verwijt en eene daarop volgende woordenwisseling trok hij zich zóó sterk aan, dat hij nog dienzelfden dag allerhande zonderlinge dingen deed en veel in zich zelven sprak.

Bij de ochtendvisite van den achtsten februari vond ik hem voor zijn bed staan, met glanzende, eenigzins opgespoten oogen, levendigen blik en roode wangen, veel wartaal en onder anderen ook van een valschen eed sprekende, dien hij gedaan had enz. De pols was zeer versneld, de huid-warmte verhoogd. Slechts gedwongen ging hij naar bed, in het bed liggende begon hij zoo hard mogelijk te schreeuwen. Zijne opgewondenheid nam dien dag zoodanig toe, dat hem een dwangbuis moest worden aangelegd, waarop

hij eenigzins bedaarde. Hij kreeg een koud stortbad en ? grein morphine om het half uur (1 grein in het geheel). Een en ander had weinig uitwerking, 's avonds werden hem nog twee poeders van ? gr. morph[in]e gegeven. Ook den volgenden nacht was hij zeer onrustig en sliep geen oogenblik. Bij de ochtendvisite van den 9den februari vond ik hem in denzelfden toestand. Ik liet hem een stortbad geven en schreef 3 grein tart[arus] stibiat[us] in solutio voor. Tegen den avond werd het stortbad herhaald en voor den nacht weder 1 grein acet[as] morph[i] in vier poeders verdeeld, voorgeschreven en om het half uur een poeder toegediend. De nacht werd deels slapend, deels onrustig doorgebracht. Den 10den februari (derden dag) werd de solutio tart[artaris] stibiat[i] herhaald, en wegens obstipatie een paar clysmata van azijn en water gegeven, die eene copieuse ontlasting teweeg bragten. Ook de urine sedimenteerde zeer sterk (uraten). De psychische toestand steeds dezelfde blijvende, werden 's avonds 4 grein pulv[is] opii in 4 poeders voorgeschreven en om het half uur 1 gegeven. Hierop is hij in den voornacht vrij rustig geweest, doch werd in den nanacht weder woest en heeft van een onbewaakt oogenblik gebruik gemaakt, om, niettegenstaande de dwangbuis aangelegd was, een ruit stuk te slaan. Den 11den februari (vierden dag) werd de solut[io] tart[artari] stibiat[i] andermaal gegeven, en 's avonds 8 grein pulv[is] opii, in 4 poeders verdeeld, voorgeschreven. Den 12den februari (5den dag). Nog steeds zeer groote psychische opgewektheid, zingen en schreeuwen zoo hard hij kon. Op een koud stortbad werd hij kalmer en gewilliger. Voorschrift: pulv[is] opii gr[ain] vi in 3 poeders verdeeld, en 's avonds nog 2 gr[ain] pulv[is] opii in eens. Den 13den februari (6den dag): het opium heeft nog zeer weinig uitgewerkt, daar pat[iënt], enkele oogenblikken van rust uitgezonderd, den geheelen nacht woest is geweest en verscheidene malen getracht heeft uit het bed te springen: Solutio tart[ari] stibiat[i] als de vorige dagen en 's avonds 10 grein pulv[is] opii, in 5 poeders verdeeld, om het half uur gegeven. Den 14den februari (7den dag). Na een tamelijk kalmen nacht is pat[iënt] heden veel stiller en handelbaarder, geeft nu en dan behoorlijk antwoord, zegt dat hem het dwangbuis hinderlijk is, dat hem ook wordt afgenomen. Rep[etite] solutio tart[ari] stib[iati]; 's avonds pulv[is] opii gr[ain] ii.

Den 15den februari (8sten dag). Pat[iënt] heeft bijna den geheelen nacht geslapen. Heden zeer gunstige verandering in den psychischen toestand, pat[iënt] is kalm en antwoordt na lang nadenken zeer goed en juist op de tot hem gerigte vragen, heeft veel honger en verzoekt niet zoo alleen op eene zaal te liggen. Den dag door was hij geheel rustig, sliep den volgenden nacht zeer goed zonder gebruik van opium, ontwaakte volkomen wel en heeft van dien dag af geen spoor van krankzinnigheid meer vertoond. Zijne krachten namen spoedig toe, hij wandelde dagelijks op de plaats van het hospitaal, zocht zijne kameraden in de andere zalen op. Hij had een groot verlangen naar zijne moeder. Den 1sten maart verliet hij volkomen wel het hospitaal, om naar zijn garnizoen te Haarlem terug te keeren, vanwaar hij met onbepaald verlof naar zijne haardstede moest vertrekken. De herstelling was slechts van korten

duur, want kort na zijn vertrek van hier vernam ik, dat hij te Haarlem bij zijn korps aangekomen zijnde, weder allereerste wartaal begon te spreken en dat hij vervolgens naar zijne haardstede getransporteerd, ook daar blijken gaf van psychische alienatie.

Ook in dit geval hadden groote giften pul[vis] opii eene gewenschte uitwerking ter bestrijding dier hersenhyperaesthesie, en hoewel de gift van 10 grein in één nacht nog al aanmerkelijk is, heeft er toch op de laatste gifte geene andere werking plaats gehad dan bedaring en slaap, terwijl die slaap ook zeer natuurlijk en niet comateus was. Dit middel door Erlenmeijer met klem aanbevolen bij beginnende krankzinnigheid (*Deutsche Klinik*, 1854 en *Repertorium*, 1854), heeft dus ook hier weder van zijne deugdelijkheid doen blijken, terwijl de morphine in het begin in nog al vrij hooge giften toegediend, niet aan de verwachting beantwoord heeft, die ik er mij van voorstelde. Wat de reden was dier zoo onverwachte en spoedige wederinstorting is duister. In elk geval leert ook deze waarneming weder, hoe weinig staat men kan maken op eene duurzame herstelling van krankzinnigheid en hoe de recidiven geheel onverwachts kunnen ontstaan. Of gebruik van sterken drank hiertoe min of meer aanleiding gegeven heeft, heb ik niet kunnen ontdekken. De onderstelling dier causa occasionalis zou echter niet te gewaagd zijn.

Oedema acutum pulmonum. Een welligt niet zoo zeldzaam voorkomend proces als men over het algemeen onderstelt en bij eene groote uitgebreidheid bijna altijd doodelijk. Ik had gelegenheid een jaar geleden eene sterk gebouwde, overigens gezonde vrouw van 35 jaren, binnen den tijd van 4 dagen aan het acuut longoedema te zien bezwijken. Het ontwikkelde zich als complicatie van mazelen. Tot de uitzonderingen behooren gelukkig die gevallen, welke als primair oedema optreden en binnen 24-36 uren doodelijk afloopen. Een geval van dien aard, door mij waargenomen, komt mij voor, der mededeeling waardig te zijn.

Een 31-jarig marinier, vroeger schilder van beroep, van eene sterke constitutie, goed gespierd en breed van borst, die vroeger vrij ingetogen leefde, doch sedert eenigen tijd sterke uitpattingen in venere et baccho deed (gelijk ik eerst na zijnen dood vernam), bemerkte den 11den december 1856, 's middags ten 4 ure, bij het afmarcheren van de wacht, dat hij moeite had zijne kameraden bij te houden. Hij was toen zeer kortademig, doch had geen pijn op de borst. Nadat hij zich in de kazerne te bed begeven had, nam zijn toestand dermate in hevigheid toe, dat des nachts de officier van gezondheid, dienst doende bij het korps mariniers, geroepen werd, die hem een vesicans op de borst legde. Daar de ziekte hand over hand toenam, werd pat[iënt] in den ochtend van den 12den december naar het hospitaal gebragt, waar ik hem in den volgende toestand vond: bleek gelaat, min of meer cyanotische kleur van wangen, lippen en nagels, koude ledematen, hevige dyspnoe, zoodat hij eene zittende houding in het bed moest aannemen, reeds op een afstand hoorbare reutelen-

de ademhaling, de inademing is zeer kort en gaat met hevige inspanning gepaard. De percussie geeft over den geheelen thorax een helderen toon, de auscultatie doet eene zeer korte, met fijne vochtige reutels gepaarde inademing en eene zeer verlengde uitademing hooren, de harttoon zijn wegens de sterkte der reutels naauwelijks waarneembaar, doch zijn overigens normaal. Pat[iënt] hoest van tijd tot tijd en geeft daarbij eenige bloederig gekleurde, taaije sputa op. Pols min of meer onderdrukt, 100 slagen in de minuut, de huidwarmte is laag, de ledematen koel, urineloozing normaal, urine zonder eiwit, zuivere tong, veel dorst. Pat[iënt] klaagt over hoofdpijn, het bewustzijn is ongestoord. Ten einde de stoornis in de circulatie te verhelpen en de zoo aanmerkelijke longcongestie met verhoogde afscheiding in de fijnere bronchi en longcellen te ontlasten en het gevaar van suffocatie te voorkomen, wordt eene V[ena] S[ectio] van circa 1 med[icinaal] pond gedaan en tevens een emeticum van tart[arus] stibiat[um] en ipecac[uanha] gegeven. Na de aderlating kon pat[iënt] iets ruimer ademen, de inademing was minder afgebroken, de uitademing minder verlengd, de onderdrukte pols kwam eenigzins op, ook de hoofdpijn werd minder. Het uit de ader gelaten bloed vertoonde geene crusta, een zeer week koek en buitengewoon veel serum, vooral na de werking van het emeticum, werd de ademhaling ruimer en de dyspnoe minder, de huidwarmte keerde terug en hij kon weder op de zijde liggen. Ter bevordering der expectoratie werd een infus[um] ipecac[uanhae] gegeven en liet men hem veel warme thee drinken. Tegen den middag evenwel begon pat[iënt] weder benaauwder te worden; er werden ambulante sinapismi gelegd en 15 gr[ein] pul[vis] Doveri gegeven. Tegen den avond klom de benaauwdheid ten top en waren alle hulpspijeren der ademhaling werkzaam, om eenige lucht te kunnen krijgen. Er werd andermaal een emeticum voorgeschreven, dat nu echter zonder werking bleef. Tegen den nacht werd pat[iënt] van lieverlede kalmer, totdat hij den anderen morgen circa 6 uur ontsliep. Bij de 30 uren na den dood gedane lijkopening vonden wij het volgende:

Uitwendig voorkomen. Stevige lichaamsbouw, sterke musculatuur, lijkstijfheid nog niet verdwenen. Het geheele lichaam als bezaaid met likteekens van schurftblaasjes (hij was kort te voren aan scabies behandeld).

Borstholte. Bij de huidsnede vloeide reeds eene ruime hoeveelheid dun bloed uit, de longen vallen na de opening der borstholte niet zamen. De rand en de oppervlakte van beide longen emphysemateus, de kleur der longen donker rood, bij de doorsnijding van het parenchyma vertoonen de longen eene helder roode kleur en zijpelt overal een schuimend, bloederig vocht uit, dat, even als uit eene spons van alle kanten ten voorschijn komt, hoe lang men de drukking ook voortzet. Aan de achter- en ondervlakte van de linker long eene kleine, zeer innige (oude) adhaesie met den borstwand. In het cavum pleurae circa 2 med[icinale] ponden helder, groen serum, pleura costalis en pulmonalis normaal en glad, zonder spoor van ontsteking. De oppervlakte van het hart vertoonde veel vetvorming, de hartspeer flets, het klapvliestoestel in het regter en linker hart normaal, het hart van normale grootte.

Buikholte. De lever matig groot, donker gekleurd en zeer bloedrijk, overigens normaal, milt vrij groot en zeer week, maag en darmkanaal zonder abnormiteit, de darmen zeer donker gekleurd, beide nieren normaal van weefsel, de regter evenwel nagenoeg dubbel zoo groot als de linker. Hersen- en ruggemergsholte zijn niet geopend.

Wij zien hier het primaire acute longoedema in zijnen reinsten vorm, zonder hart- of nierlijden en zonder andere complicatie dan eenig emphysema, dat zeker in de laatste uren van het leven zich gevormd heeft, even als het in de borstholte gevonden serum, dat waarschijnlijk het gevolg was van drukking en belemmerden aderlijken bloedsomloop. Eene andere bron hiervoor is bij de volkomen normale pleurae niet denkbaar. Ook was het bij zijne komst in het hospitaal bepaald nog niet aanwezig, daar de percussie over de geheele achter- en onderzijde van den thorax volkomen helder was.

Het ontstaan van dit acuut oedema is duister, intusschen niet duisterder dan het ontstaan van eene pneumonie. Waarom zich in dit geval geen croupeus, maar een sereusbloederig exsudaat in de longblaasjes gevormd heeft, zou men alleen uit eene zieke crasis kunnen afleiden. Daar wij van die crasis bij onzen lijder echter niets bepaalds weten, onthouden wij ons daarover in eenige nadere beschouwing te treden. Dat hij sedert eenigen tijd een sterke potator was, zou intusschen hier eenig licht kunnen geven, ware het niet dat de ondervinding leert, dat ook bij potatores croupeuse pneumoniae voorkwamen en dat het oedema pulmonum als uitgang eener sterke longhyperaemie ook bij hen tot de uitzonderingen behoort. In een therapeutisch opzicht verdient hier nog aangestipt te worden, dat, hoezeer de hevige dyspnoe, de cyanose en de acuïteit van het geval à priori ook de aderlating mogten schijnen aan te wijzen, hare uitwerking op de crasis zeker niet gunstig was, het bloed nog meer er door gedefibrineerd en het oedema pulmonum er door bevorderd werd. De geaardheid van het uit de ader gelaten bloed wees dit ook vrij duidelijk aan. In het boven vermeld geval der 35jarige athletisch gebouwde vrouw, die ten gevolge van het mazelenproces oedema pulmonum kreeg, werd insgelijks eene aderlating wegens de hevige benaauwdheid verrigt. Ook dat bloed had dezelfde kenmerken als dat bij onzen lijder, het bevatte 2/3 serum, een kleinen weeken bloedkoek en geen spoor van crusta. Ook bij haar nam het proces na de aderlating zeer spoedig in hevigheid toe, de dyspnoe verminderde wel is waar kortstondig, doch nam nog denzelfden dag weder zóó schielijk in hevigheid toe, dat er gevaar van stikking dreigde. Ook zij bezweek aan paralysis pulmonum. Waar overigens beide longen als in het boven vermelde geval door acuut oedema aangetast zijn, zal wel elke behandeling vruchteloos en de doodelijke uitgang niet te verhoeden zijn.

Rubeola niet te onderscheiden van scarlatina. Het medegedeelde omtrent dit onderwerp in dit Tijd-

schrift [1857] door ons veel geacht medelid Z[ee]man], geeft mij aanleiding hier ter plaatse over dezelfde stof te spreken, wat ik zeker zonder die causa occasionalis niet gedaan had, omdat ik het niet belangrijk genoeg achtte, er over te spreken of te schrijven. Nu echter dr. Balfour die diagnostische kwestie weder opgevat heeft en een merklijk verschil tusschen rubeola, en scarlatina meent te kunnen aantoonen [noot: De mazelen had hij geheel daar buiten kunnen laten, omdat er wel zelden zwarigheid zal bestaan, scarlatina en mazelen van elkander te onderscheiden], komt het mij niet ongepast voor, gewag te maken van eene kleine rubeola-scarlatina epidemie, die ik in de tweede helft van het vorig jaar in het hospitaal alhier heb waargenomen. Van september tot en met ultimo december 1856 zijn achtereenvolgens 16 mariniers opgenomen, behebt met een acuut huiduitslag, dat ik toen met den naam van rubeola bestempeld heb, omdat het mij als eene zachte vorm van scarlatina voorkwam.

Toen echter een der manschappen aan de gevolgen van dat exantheem, namelijk aan pharynxcrup en pneumonie bezweek, had ik weder lust om het scarlatina te noemen. Gelukkig dat die epidemie zich bij één korps bepaalde en wel bij de mariniers, wier kazerne op het einde der lange Kattenburgerstraat ligt en dus verwijderd van de kazerne der infanterie, kavallerie en artillerie, waardoor de verdere verspreiding bij de troepen van dit garnizoen belet werd. Hoedanig dat uitslag ingesleept is, heb ik nimmer kunnen opsporen. De Heer De Jong, officier van gezondheid 1ste kl[asse], dienst doende bij dat korps en eenige civiele geneeskundigen, die in die wijk practiseren, hebben mij verzekerd, dat in die geheele wijk geen een geval van scarlatina of rubeola op dat tijdstip voorkwam. Waarschijnlijk is dus die ziekte van elders aangebragt en heeft bij de vroegtijdige verwijdering der aangetaste manschappen uit de kazerne weinig gelegenheid gehad zich uit te breiden, hoewel er langzamerhand 16 door aangetast zijn.

Het verloop der ziekte was als volgt: gewoonlijk kwamen de manschappen met eene lichtere of zwaardere angina in het hospitaal, meestal met koorts gepaard. Na verloop van 1-2 dagen, soms ook reeds bij hunne komst, was de huid van hals, borst, buik en ledematen (in enkele gevallen ook van het aangezicht) gelijkmatig rood, zonder gezonde tusschenruimten. De roodheid verdween bij drukking met den vinger, zonder in het midden een stigma over te laten en keerde weder van de peripherie naar het centrum terug. Het exantheem was in verre na de meeste gevallen volkomen glad, slechts enkele malen iets boven de huid verheven (exsudaat). Na verloop van 3-4 dagen verbleekte het uitslag en hield de matige koorts en de angina op. Eerst na 8-10 dagen kwam het tot poedervormige afschilfering, die nimmer ontbrak. Slechts in één geval zag ik de opperhuid in groote lappen zich afstooten. De tong was bij de meesten reeds in den beginne kenmerkend rood, glad als gevernisd, doch vochtig, even als bij scarlatina. Het verloop was in verre na de meeste

gevallen zóó zacht, dat de lijders zich weinig ziek gevoelden, en goeden eetlust hadden. Bij allen werd de urine op verschillende tijdperken der ziekte op eiwit onderzocht, doch nimmer is gevonden, iets, wat bij scarlatina, vooral in het laatst en in het begin der desquamatie dan eens voorkomt, dan weder ontbreekt. Bij geen een is hydrops als naziekte ontstaan. De behandeling was in bijna alle gevallen eene zuivere expectative, en bepaalde zich bij bedwarmte, en verkoelende dranken of ook ligte diaphoretica. Bij hevige angina werden scarificatiën gedaan, of ook bloed zuigers aan den hals gezet. Zonder te kunnen ontdekken, waar die epidemie vandaan kwam, heb ik ook niet kunnen nagaan, waar zij gebleven is en waarom zij opgehouden heeft (de kleedingstukken der uitgaans manschappen werden intusschen met chlore beroekt). Daar de lijders slechts achtereenvolgens om de 3-14 dagen in het hospitaal kwamen en de meesten alleen over angina bij hunne komst klaagden, werden zij onder de ander zieken op de koortszaal gelegd, zonder dat er in den beginne besmetting plaats had. Tegen het einde der epidemie kregen 2 lijders (waarvan één op dezelfde zaal en een tweede die op eene bovenzaal lag) van andere korpsen insgelijks dat uitslag, en eerst van dien dag af liet ik de nog in behandeling zijnde (reeds convalescente) en alle van het korps mariniers met angina inkomende manschappen op eene afzonderlijke zaal leggen, die zoo veel mogelijk afgesloten bleef, waarna het bij die twee gevallen van besmetting in het hospitaal gebleven is. De genomene informatiën omtrent vroeger bestaan hebbende scarlatina leidden tot geen resultaat, omdat dat slag van lieden zich weinig uit hunne kinderjaren weten te herinneren. Nadat het laatste geval meer dan eene maand geleden voorgekomen was, zijn in de maanden februari en maart weder kort achtereën 2 manschappen, met dat exantheem behebt, van datzelfde korps opgenomen, waarbij het tot heden

gebleven is. Teregt noemt Canstatt de rubeola een hybriden ziektevorm en is de onderscheiding van scarlatina volgens dien schrijver ook geheel willekeurig. Zoodanige met veel spitsvondigheid, uit allerhande kleine symptoompjes zamengestelde differentiële diagnosen, die op zich zelve niets om het lijf hebben, waar men aan een symptoompje van de kleinste soort het grootste gewigt hechtte, om toch eene nieuwe nosologische species te kunnen creëren, zijn heden niet meer aan den tijd en van nul en geener waarde. Het genetisch moment op te sporen, waar zulks mogelijk is, zou van meerdere waarde voor de pathologie zijn, terwijl het karakter van gevaar het enige is wat den therapeut interesseert. Dit karakter van gevaar toch, is voor beide exanthemen tamelijk gelijk, en er zijn epidemiën van goedaardige scarlatina en kwaadaardige rubeolae genoeg opgeteekend, om voor beide huiduitslagen – wanneer werkelijk een verschil voor beide bestaat – steeds onze aandacht gaande te houden. Dat karakter van gevaar ligt echter niet in het uitslag zelf, maar gelijk alle vroegere goede waarnemers reeds opgemerkt hebben in de zoogenaamde complicatiën. De naauwkeurige en vroegtijdige opsporing der localprocessen, die als gevolg dier acute exanthemen optreden en die het leven in gevaar kunnen brengen, boezemen den therapeut vooral belang in (meningitis, pharynx- en larynxcroup, pneumonie enz.); dus ook hier is het weder de lokaalpathologie der inwendige organen en geenendeel het phantaseren over een hooger of lager plekje, een glas of een verheven stukje ontstoken huid, waarop het hoofdzakelijk aankomt. Men herinnere zich den lang gevoerden, nu geheel obsoleten strijd over het verschil van variola en varioloïd, die zoo vele pennen in beweging gebracht heeft en die ten laatste op niets uitgelopen is. Diezelfde verhouding bestaat waarschijnlijk ook ten opzichte van de scarlatina en de rubeola.



[Afb. 75]. Tyfus bleef ook in de eerste helft van de twintigste eeuw een belangrijke bedreiging van de volksgezondheid. In 1936 beschreven Hendrik Peeters, als arts werkzaam bij de GG en GD van Amsterdam, de bacteriologe A. Charlotte Ruys en de technisch opzichter ter plaatse C.H. Ephraïm de tyfusuitbraak van dat jaar te Uithoorn [80 (1936) 2353-2356]. Hun onderzoek was vooral gericht op de oorsprong van de eerste tyfusgevallen die in januari 1936 bij de Inspectie waren aangegeven. Dit leidde uiteindelijk tot de reconstructie van de besmettingsroute vanaf het riool van de eerste patiënt : deze kwam uit op een sloot die in verbinding stond met een andere sloot, waaruit het water voor een koeienstal werd opgepompt. Via de melk van de besmette koeien kon de ziekte een volgend slachtoffer maken. De afbeelding toont de onderhavige koeienstal en de verbinding (bij de pijl) tussen de genoemde sloten.

[A31] W. Nolen, *Influenza (griep)* (1889)

In de laatste weken hebben de dagbladen ons overstelpt met berichten over het heerschen van influenza in verschillende deelen van Europa, en, door de eenigszins alarmeerende wijze, waarop die berichten in de wereld werden gezonden, bij het publiek eenige bezorgdheid over de, natuurlijk ook ons bedreigende epidemie, gewekt. De 'influenza' is alzoo het onderwerp van het gesprek van den dag geworden. Merkwaardig is het, dat ook nu weder, evenals bij vroegere influenza-epidemieën, de ziekte door velen voor een nieuwe ziekte wordt gehouden; gelijk thans de influenza 'de ziekte van den dag' kan worden genoemd, werd zij jaren en jaren geleden met den naam van 'moderne ziekte' of van 'modeziekte' bestempeld. De verklaring daarvan wordt gemakkelijk hierin gevonden, dat de influenza zich steeds met verbazende snelheid uitbreidt, en gelijk bijna geen andere ziekte, dáár waar zij verschijnt, het grootste gedeelte der bevolking aantast. [noot: De nu en dan in de tropen, in pandemieën optredende, 'dengue-' of 'knokkelkoorts' vertoont niet alleen wat haar verbreiding, maar ook wat haar verschijnselen betreft, belangrijke overeenkomst met de influenza. Door sommigen is de dengue met de influenza geïdentificeerd, of ten minste voor een, door tropische invloeden(?) gewijzigde influenza gehouden.] Daardoor heeft binnen korten tijd de ziekte uitgewoed, en, omdat de mortaliteit uiterst en uiterst gering is, slechts een spoedig voorbijgaanden indruk teweeggebracht. Treedt nu, na een reeks van jaren de ziekte op nieuw met haar gewone kracht op, dan is de laatste epidemie reeds lang vergeten, en het heeft den schijn alsof 'iets nieuws onder de zon' is gekomen.

Hoewel dus de influenza alléén voor den leek een nieuwe ziekte is, boezemt zij toch ook den medicus de grootste belangstelling in. [noot: Volgens Hirsch, *Handbuch der historisch-geographischen Pathologie*, dateeren de eerste bekende epidemieën van 1173. Van 1173 tot 1875 vermeldt Hirsch 298 groote epidemieën. In 1510 verbreidde er zich een van Malta uit over Europa, in 1557 een tweede van Azië over Europa, in 1580 een derde over Azië, Europa en Afrika; in de 17de en 18de eeuw zijn een groot aantal epidemieën in Amerika en Europa voorgekomen, zoo ook in de eerste helft onzer eeuw, onder andere in 1831 en 1836. De laatste groote epidemie werd waargenomen in 1874 en 1875.] Het schijnt ons daarom gewenscht, dat ook thans in ons Tijdschrift eenige woorden aan die ziekte worden gewijd, al heeft de nu heerschende epidemie tot heden voor de wetenschap nog niets nieuws gebracht. Immers de ongelooflijk snelle verbreiding der ziekte, is op zich zelf reeds een feit, dat in hooge mate onze aandacht trekt, want het is duidelijk, dat, al moge de influenza door een contagium wellicht van individu op individu kunnen worden overgebracht, toch zonder twijfel de snelle verbreiding der ziekte

door de lucht moet plaats hebben. [noot: Daarvoor pleit ook het meermalen waargenomen feit, dat de influenza plotseling uitbrak op schepen in volle zee, gedurende het heerschen der ziekte in naburige kustlanden.] En het stemt tot nadenken, wanneer men ziet, dat binnen enkele weken een groot deel der bevolking van Europa door éénzelfde besmettelijke ziekte kan worden aangetast.

De thans heerschende influenza-epidemie heeft zich het eerst in Rusland vertoond, en wanneer men weet, dat de ziekte in quaestie ook wel 'Russische catarrh' genoemd is, dan blijkt daaruit, dat het niet de eerste maal is, dat de influenza in Rusland haar oorsprong had. De influenza-epidemieën, welke steeds ware pandemieën werden, breidden zich meest van het Noord-Oosten naar het Zuid-Westen uit. Schönlein was van meening, dat de influenza altijd in het Noorden ontstond, en dat de kiemen zich in de vlakten bij het Ladoga- en Onegameer ontwikkelden. In de *St. Petersburger medizinische Wochenschrift* van 18 en 25 november l.l. vinden wij belangrijke mededeelingen aangaande de jongste in St. Petersburg en verschillende andere steden van Rusland uitgebroken epidemie. In circa drie weken, werd ongeveer de helft der inwoners van St. Petersburg door de ziekte aangetast. Vele scholen werden gesloten, omdat 25 tot 50% der leerlingen en onderwijzers ontbrak, verschillende fabrieken moesten tijdelijk het werk geheel of gedeeltelijk staken, terwijl de hospitalen overvuld werden. Geen geslacht, geen leeftijd, geen maatschappelijke stand bleef van de ziekte verschoond.

Het incubatietijdperk der ziekte bedraagt volgens het bovengenoemde tijdschrift twee dagen; het prodromaalstadium is kort, duurt vaak slechts eenige uren, en kenmerkt zich door een gevoel van matheid, door hoofdpijn, huiverigheid enz., gelijk bij andere infectieziekten. De symptomen zijn in alle gevallen niet dezelfde, en men kan, naar de verschillen, welke zich in de hoofdverschijnselen der ziekte voordoen, drie vormen onderscheiden: den zuiver nerveusen, den catarrhalen, door aandoening van het respiratie-apparaat gekenmerkten, en den gastrischen vorm. Doch steeds treden nerveuse verschijnselen (gevoel van moeheid en zwakte, pijn in de ledematen, duizeligheid enz.) op den voorgrond. Bij den eersten vorm, waarbij de verschijnselen van den kant van het zenuwstelsel bijzonder sterk zijn, blijft het slijmvlies der ademhalingsorganen en der darmen intact; bij den tweeden vorm doen zich sterke bronchiaalcarrh, neuscarrh en conjunctivitis voor; bij den derden, catarrhale aandoening van het digestie-apparaat, welke vaak met hevige braking aanvangt. De koorts stijgt op den eersten dag dikwijls tot 40° C. en houdt, met of zonder belangrijke remissies 3, zelden 5 à 6 dagen aan. Geringe miltzwellings is meestal aanwezig.

Van bijzondere verschijnselen, in verschillende gevallen waargenomen, worden genoemd; herpes labialis en nasalis, erytheem, roseola, urticaria; als complicaties, die evenwel zeer zeldzaam zijn, werden meningitische verschijnselen en catarrhale pneumonie geobserveerd. Behalve de goed gekarakteriseerde gevallen, komen ook tal van abortievormen voor. De reconvalescentie heeft meestal binnen weinige dagen plaats. Nu en dan worden na 5 à 7 dagen recidieven waargenomen. Therapeutisch wordt chinine het meest aangewend.

Aangestipt slechts, zij ten slotte te dezer plaatse, dat te Parijs [*Le Progrès médicale*, 1889] alwaar, naar het schijnt, de ziekte het eerst bij het personeel der 'Magasins du Louvre' is uitgebroken, op last van den prefect van politie een enquête naar den aard en den oorsprong der epidemie door de doctoren Brouardel en Proust heeft plaats gehad. Eenig resultaat van gewicht heeft die enquête, tot nog toe, niet gehad.

**[C24] W.A. Kuenen,
In memoriam W. Nolen (1939)**

Willem Nolen is op 84-jarigen leeftijd gestorven, veertien jaren nadat hij het ambt van hoogleeraar had neergelegd; nog vele jaren daarna bleef hij werkzaam op geneeskundig gebied, als geneesheer-directeur van het Roode Kruis-Ziekenhuis en als trouw bezoeker, vaak als voorzitter, van de vereenigingen, waarvan hij zoo vele jaren lid was geweest. Pas de laatste jaren zag men hem niet meer, maar wij wisten hem in zijn woning in den Haag en nu het bericht van zijn dood ons heeft bereikt, zijn wij diep ontroerd, want wij kennen het medische Nederland slechts met Nolen en wij kunnen het ons niet voorstellen zonder dien man, die door zijn veeljarigen en vruchtbaren arbeid misschien meer dan iemand anders op den gang der geneeskunde in Nederland invloed heeft gehad.

Nolen werd in 1891 hoogleeraar; een tijd, die geheel onder den invloed stond der groote ontdekkingen op het gebied der bacteriologie en men mag zeggen, dat hij zich als taak stelde in zijn onderwijs de nieuwe leer der infectieziekten en haar invloed op de geheele medische beschouwingswijze tot hun recht te doen komen. Vooral Robert Koch beschouwde hij als den grooten man, die in het bijzonder door de ontdekking van den tuberkelbacil de menscheit een weldaad had bewezen. Reeds voordat hij hoogleeraar werd, had hij in voordrachten getuigd van zijn geloof in de groote beteekenis van deze ontdekkingen. Zijn grooten eerbied voor Koch vindt men terug in zijn rede, waarmee hij het achtste congres van de 'Union internationale contre la Tuberculose' in 1932 als voorzitter opende. Hij was toen 78 jaar. Dit voorzitterschap van de internationale vereeniging was een welverdiende hulde aan den arbeid, dien Nolen op het gebied der tuberculose heeft verricht. Maar men denke niet, dat Nolen de ziekteleer eenzijdig van den kant der infectieeler bekeek. Integendeel, het lag geheel in zijn critischen geest onmiddellijk het tegendeel in zijn beschouwingen op te nemen en zoo zien wij hem dan ook van zijn optreden af bezig te bepalen welke beteekenis het menschelijke lichaam in zijn aangeboren en verworven eigenschappen heeft voor het ontstaan der ziekten. De leer der constitutie als ziekmakende factor

heeft hem zijn geheele leven bezig gehouden en onvermoeid hield hij zijn leerlingen op zijn colleges voor, dat men den zieken mensch niet kon begrijpen zonder zijn aanleg en zijn geheele persoonlijkheid mede in aanmerking te nemen. Nog na zijn aftreden heeft hij zijn colleges dienaangaande voortgezet. De met de constitutieleer nauw verwante endocrinologie behandelde hij in zijn klinische voordrachten, die hij in het eerste begin van deze eeuw in het licht gaf. Ook de neurologie beoefende hij met voorliefde, evenals zoovele klinici uit den tijd van 1900. Nog herinner ik mij zijn met zorg voorbereide colleges over tabes dorsalis en verwante ziekten, die hij in mijn studententijd op zaterdagochtend gaf. Zijn studies over de door hem als 'chlorosis tarda' aangeduide ziekte geven blijk van den scherpsten blik, waarmee hij een éenheid temidden van een verwarrende veelheid van ziekten kon herkennen.

Nolen was wars van alle eenzijdigheid. De kliniek kon slechts groeien en bloeien door alle wetenschap waarover de biologie beschikt samen te brengen aan het ziekbed. Deze wetenschappelijke overtuiging vond haar uiting in zijn stichting: de Nederlandsche Algemeene Ziektekundige Vereeniging, waarin hij hoopte de klinici met bacteriologen, patholoog-anatomen en physiologen tezamen te brengen ter bespreking van de groote medische vraagstukken. Zijn stichting is een bloeiende vereeniging geworden, zij het ook niet geheel in den zin, dien hij zich voorstelde. Hij is lid en vaak voorzitter geweest van tal van commissies en geneeskundige raden. De opdracht, hem bij zijn benoeming tot hoogleeraar gegeven, omvatte naast de geneeskunde de geneesmiddelen en hun kennis. Dit heeft medegebracht, dat hij jarenlang lid is geweest van de Pharmacopee-Commissie. Ons Tijdschrift rekende hem tot zijn leden, die trouw de vergaderingen bezochten en velen herinneren zich de geestige woorden waarmee hij de bijeenkomsten kon opluisteren.

Doch het is niet mijn bedoeling hier een volledige opsomming te geven van alles, wat Nolen in zijn leven heeft gedaan. Liever wil ik als een zijner oud-assistenten mij onzen leermeester voor den geest roepen, zooals wij hem hebben leeren kennen en hoogachten. En dan

staan wij met hem aan het ziekbed, want daar leerden wij van hem hetgeen wij nooit zouden vergeten. Nolen was met hart en ziel geneesheer; naast den wil te begrijpen, waaraan de zieke leed, stond zijn streven om te helpen. Zijn vaste overtuiging was, dat de geneesheer dit doel pas kon bereiken door een volstrekt objectief en minutieus onderzoek aan het ziekbed. Voor hem was een anamnese een kunst en het physische onderzoek een kunstwerk. Pas hij, die deze kunst verstond, had het recht een klinisch oordeel te vellen. Onvoorwaardelijk en zonder genade keurde hij af, hetgeen zich als klinische kennis aanmeldde, doch niet met voldoende ernst of met, onvoldoende kennis van de kliniek was bewerkt. Hijzelf was een meester in het physische onderzoek en in groote spanning luisterde ik als zijn assistent, naar den toon, dien hij met zijn percussie te voorschijn riep, en lette ik op de bewegingen van zijn handen en vaak voordat hij zijn oordeel uitsprak, wist ik reeds of ik fout was geweest of niet.

Nooit vergeet de leerling zijn meester, die hem vooring in eerlijk objectief onderzoek, in scherpe critiek op eigen oordeel, die steeds weer bereid was te aanvaarden hetgeen de objectieve waarneming leerde, wiens streven steeds gericht bleef op dieper inzicht, opdat beter hulp zou kunnen worden geboden. Velen, zeer velen heeft hij de kennis der klinische geneeskunde en de plichten van den geneesheer bijgebracht. In het lange leven, dat hem was beschoren, heeft hij zijn leerlingen uit zijn eersten tijd zien opgroeien tot mannen, vergrijsd in den dienst van het vak, dat hem lief was. Allen zijn hem dankbaar gebleven voor hetgeen hij hun heeft medegegeven op hun levenspad; een dankbaarheid, die groeide met het groeien der jaren, omdat een rijper inzicht in 's levens loop beter doet inzien hoeveel men heeft te danken aan het voorbeeld van een man, rechtschapen van inborst, groot in kennis, eerlijk in zijn streven en dien men het voorrecht heeft nader te leeren kennen als leermeester en leidsman. Nolen heeft gegeven vele jaren lang, hij gebruikte de gaven, hem geschonken, tot heil van zijn omgeving, hij verwierf zich een plaats, die hem de mogelijkheid opende goed te doen in wijden kring, en hij heeft dit gedaan. Wij gedenken hem in dankbaarheid.

[A32] J. Kuiper, *Over het diagnosticeren van pokken* (1916)

Voor de bestrijding van besmettelijke ziekten, die niet altijd heerschen, is het van het grootste belang, dat de ziekte spoedig na haar optreden wordt herkend. Af en toe wordt Nederland bezocht door pokken. Zoodra de diagnose is gesteld, kunnen doeltreffende middelen worden genomen, zooals: afzondering van de patiënten, onder toezicht nemen en inenten dergenen, die onmiddellijk met de patiënten in aanraking zijn geweest (de 'contacten'), inenten en herinenten der inwoners van de plaats, waar de pokken heerschen, en van allen, die deze plaats tijdens de epidemie bezoeken. Ik wensch de aandacht te vestigen op datgene in de anamnese en op die verschijnselen, waaraan m.i. de meeste waarde is toe te kennen.

Gelukkig voor Amsterdam komt het veel en veel vaker voor, dat een patiënt, met de diagnose 'pokken' naar het Wilhelmina-gasthuis gezonden, geen pokken heeft, dan wel, dat een patiënt, komende met de diagnose waterpokken, mazelen of lues, hier als poklijder wordt herkend. De juistheid der diagnose 'waterpokken' bij een als poklijder gezonden patiënt mag wel bewezen worden verklaard, indien noch inenting, noch strenge afzondering van den patiënt, noch ontsmetting van huisraad, beddegoed en kleding worden toegepast, en toch niet in het ziekenhuis en niet in het huis en in de omgeving van den patiënt één enkel geval van pokken optreedt. In den loop der jaren is het verschil van meening meermalen in dezen zin opgelost. Als eenig wezenlijk onderscheid tusschen pokken en waterpokken hield ik daarbij steeds in het oog: het bij pokken en waterpokken bestaande verschil in den tijd, die verloopt tusschen het ziekworden en het uitbreken van het exantheem. Een volwassen lijder aan waterpokken kan er angstwekkend 'pokachtig' uitzien: hij heeft waterpokken, indien hij óf zich niet onwel heeft gevoeld, óf slechts één dag (24 uur) zich onwel en koortsig heeft gevoeld, vóórdat de kenmerkende, van een centrale inzinking voorziene, blaasjes bij hem werden opgemerkt. Een kind, dat vol 'pokken' zit, heeft waterpokken, als het den dag vóór het uitbreken van het uitslag nog naar school is geweest, of slechts één dag thuis ziek of onwel is geweest. Is de anamnese betrouwbaar en blijkt daaruit, dat geen langere tijd dan één dag is verlopen tusschen het gezond-zijn en het uitbreken van het exantheem, dan heeft de patiënt waterpokken, hij moge er nòg zoo 'pokachtig' uitzien, en al moge de pokkenvrees in het gezin of bij den arts nòg zoo groot zijn.

Ziet men den patiënt voor het eerst eenige dagen na het optreden van het uitslag, dan kan behalve de anamnese ook het uiterlijk van het exantheem ons helpen: zijn er over het geheele lichaam papels, blaasjes en blaasjes met centrale inzinking, dan zijn de nieuwe erupties (papels en blaasjes), naast de voor waterpokken pleitende anamnese, een tweede, zij het ook niet zoo sterk, argument voor het bestaan van

waterpokken. Een enkele maal ziet men toch ook bij pokken dergelijke nieuwe erupties.

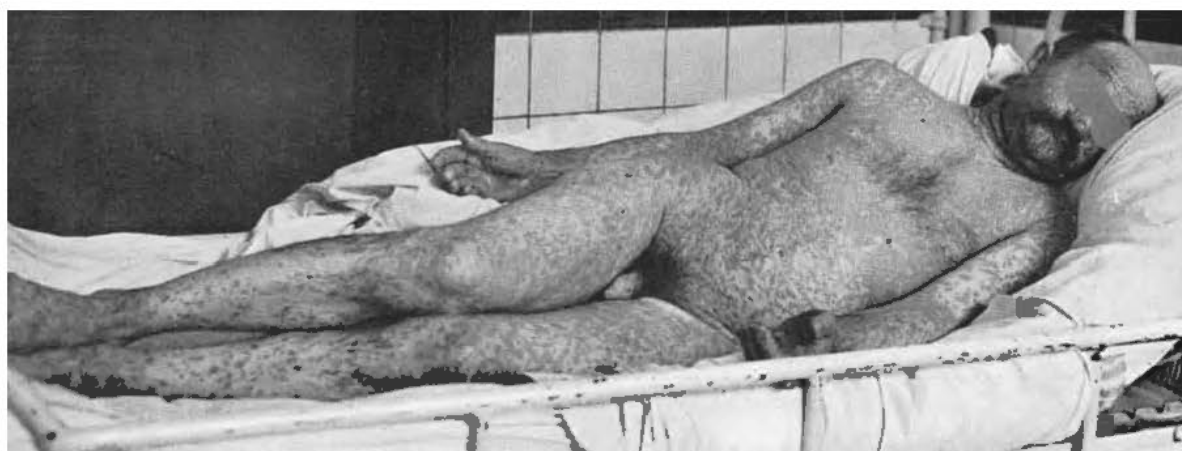
En nu de variola vera. De 'echte' poklijder wordt plotseling ziek; hij heeft drie dagen hooge temperatuur met of zonder 'rash'. In die eerste drie dagen is er geen sprake van eenig papuleus of blaasjesuitslag; den 4den dag krijgt hij papels, die den 5den, 6den of 7den dag na het optreden der ziekte tot blaasjes zijn geworden, die geleidelijk een centrale inzinking krijgen; de papels hebben twee, de meeste drie dagen noodig om tot blaasjes met centrale inzinking te worden (bij waterpokken eenige uren). Een patiënt, wegens pokken gezonden, was een tijdlang elders verpleegd en, daar a priori de diagnose voor juist moest worden gehouden, in het Wilhelmina-gasthuis terstond afgezonderd. Hij had inderdaad blaasjes met centrale inzinking over het geheele lichaam. De anamnese pleitte echter allerminst voor pokken: hij was niet plotseling ziek geworden, de kenmerkende pokken waren niet eerst na 5-7 dagen gekomen. Ik stelde de diagnose geprotraheerde waterpokken en liet den patiënt, een volwassen man, nog denzelfden avond naar een kamer in een andere barak overbrengen, waar geen strenge afzondering was. Niemand in zijn omgeving heeft pokken gekregen. Telkens en telkens kwamen nieuwe erupties op; met stijfselbaden, rood licht en chinine inwendig is de patiënt eindelijk genezen.

De varioloïs is voor de diagnostiek de lastigste van het drietal. Hier is het ziektebeeld van variola vera 'verkort' te zien: minder heftige verschijnselen, snellere opeenvolging van ziek-worden en optreden van het uitslag, veel minder blaasjes, veel minder neiging tot etteren; en toch: de lijder aan zeer lichte varioloïs heeft minstens één dag, vaak twee, soms drie dagen hooge temperatuur gehad, voordat het blaasjes-uitslag kwam. De volwassen lijder aan varioloïs is volgens mijn ervaring de eerste dagen heviger ziek dan de volwassen lijder aan waterpokken, en de volwassen lijder aan varioloïs heeft volgens mijn ervaring veel minder pokken, dan de volwassen varicellaelijder waterpokken. Dit zijn zeer zwakke onderscheidingsmiddelen, dit weet ik, en juist wegens het korte ziek-zijn, het geringe aantal pokken van den lijder aan varioloïs met niet te verwachten geringere besmettelijkheid dan de variola-vera-lijder, maakt het zoo noodig allen, die met hem in aanraking zijn geweest, ter waarneming op te nemen. Meermalen zag ik zeer lichte varioloïs optreden onder die personen. Op grond van het bovenstaande zou ik niemand willen hardvallen, die een lijder aan varioloïs niet als zoodanig herkent. Wel is het noodzakelijk, dat in een tijd, waarin pokken voorkomen, ieder arts steeds indachtig zij, dat een volwassene met enkele 'waterpokken' zeer waarschijnlijk een lijder aan varioloïs is, en wel, omdat volwassenen slechts zelden zeer weinige waterpokken hebben. Ik zag een volwassen varioloïsljder met over

het geheele lichaam verspreid, nauwkeurig geteld, 25 papels, blaasjes en blaasjes met centrale inzinking tezamen. Heeft een arts, terwijl de pokken niet heerschen, een volwassen patiënt met, naar hij meent, waterpokken, en krijgt hij in hetzelfde gezin een tweeden volwassene met een dergelijk uitslag, dan moet hij, gegeven de zeldzaamheid van waterpokken bij volwassenen, er aan denken, dat zijn tweede patiënt hoogstwaarschijnlijk pokken heeft en de eerste patiënt hoogstwaarschijnlijk pokken had (en nog besmettelijk is). Neemt hij de anamnese van beiden nauwkeurig op, dan zal deze hem wel licht brengen.

Verder denke men er aan, dat alle acute exanthemen algemeene ziekten zijn, met een over het geheele lichaam verspreid, zij het ook schaars of dun gezaaid uitslag. Er bestaat geen plaatselijk roodvonk, geen

plaatselijke waterpokken, geen plaatselijke pokken, al gelijk de eruptie zelf er nog zooveel op. Om bij waterpokken en pokken te blijven: een patiënt, wegens waterpokken gezonden, had die schijnbare waterpokken voornamelijk op de ledematen, slechts enkele, en nog minder dan de andere op waterpokken gelijkende, op den romp, en geen enkele op het behaarde hoofd, noch in het gelaat. De patiënt, een kind, had scabies, was verwaarloosd en had secundaire infectie. Een patiënt, voor pokken gezonden, had een prachtige pokken-eruptie in de lenden, ter weerszijden van de wervelkolom; bij navraag bleek hij een zalf op de huid te hebben gesmeerd van niet verder na te speuren samenstelling (ung[uentum] Autenriethii?). Een patiënt, van pokken verdacht, had pokken in één lies en op de aangrenzende dij: een herpes zoster.



[Afb. 76a-c]. Jarenlang (1913-1948) schreef de eerste geneesheer van het Gemeenteziekenhuis Bergweg te Rotterdam Petrus H. Kramer artikelen voor het *NTvG* over infectieziekten. Zijn bemoeienis met de pokkenepidemie te Rotterdam van 1929 beschreef hij onder de titel 'Mededeeling over pokken. Naar aanleiding van 118 behandelde lijdens' [74 (1930) 2366-2382]. In dit artikel leert men het klinisch beeld van de pokken (als overkoepelend begrip voor verschillende aandoeningen) tot in de details kennen. De afbeelding boven (afb. 76a) laat een patiënt zien met een 'volontwikkelde eruptie. Verschillende pustels hebben reeds bloederigen inhoud gekregen (gelaat, rug, beenen), de samenvloeiing van de uitslag van het gelaat is nog niet volkomen, het oedeem is hier nog matig sterk, de oogen kunnen nog worden geopend. Vijf dagen later is patiënt overleden.' Het gelaat van dezelfde patiënt is te zien op de afbeelding linksonder (afb. 76b). De illustratie rechtsonder (afb. 76c) toont de 'samenvloeiend[e] uitslag in het gelaat bij een ongevaccineerd kind. Verschillende pustels zijn zwart en gangraeneus geworden, met sterken foetor. Eén dag later overleden.'

[A33] J.J. van Loghem, *Het grensgebied van commensalisme en parasitisme* (1917)

Mededeeling uit de afdeling voor tropische hygiëne van het Koloniaal Instituut te Amsterdam. Voordracht, gehouden in de Nederlandsche Vereeniging voor Tropische Geneeskunde, 28 januari 1916.

A. *Inleiding.* Met betrekking tot het samenleven (symbiose) van ongelijksoortigen onderscheidt men drie mogelijkheden: mutualisme (symbiose s.s.), waarbij gastheer en gast elkander tot voordeel strekken; commensalisme, waarbij slechts de gast voordeel, de ander geen nadeel heeft, en parasitisme [noot: Behalve de in deze voordracht aanvaarde omschrijving van parasitisme is er een, die het aanduidt als het onvermogen zonder gastheer te leven; in de bacteriënwereld dus de tegenstelling van saprophytisme], voordeel voor den gast in het nadeel van den gastheer.

Wat mutualisme betreft, herinner ik slechts aan Pasteur's 'idée préconçue' (naar aanleiding van Duclaux' proeven over de beteekenis der bodembacteriën voor de plant) over de onmisbaarheid van bacteriën in het darmkanaal van mensch en dier en aan de verschillende beoordeelde proeven van Schottelius, Nuttall en Thierfelder en mevr. Metchnikoff; ook aan de opvatting van Metchnikoff en zijn school over de schadelijkheid der darmbacteriën en de latere proeven van Cohendy en Küster. In het volgende vraag ik de aandacht, voor den geleidelijken overgang van commensalisme tot parasitisme, zoowel binnen groepen van soorten, als binnen één soort, en de beteekenis van dezen overgang voor het ontstaan en de verbreiding van besmettelijke ziekten.

Binnen de groepen van soorten wijs ik op de biologische zijde van het vraagstuk, waar het samenhangt met wat men zou kunnen noemen: 'de phylogenese van het parasitisme'. Zoo geeft ons de coli-paratyphus B-paratyphus A-typhus-groep een climax te zien van commensalisme tot parasitisme: een stijgende aanpassing aan de levende stof, die als het ware gelijken tred houdt met de afnemende van het vermogen doode stoffen tot eigen opbouw om te zetten (saprophytisme).

Onderstaand tabelletje moge dit toelichten; in het bijzonder is m.i. te letten op de verschillende wijzen, waarop B. coli en B. paratyphi B eenerzijds, B. paratyphi A en B. typhi anderzijds zich tegenover NH₄ als stikstof bron gedragen: de beide eerstgenoemde groeien zeer welig in de karige middenstof, waarin slechts een ammoniakzout de stikstof vertegenwoordigt; B. paratyphi A slechts matig, en de meeste typhusstammen in het geheel niet.

Ook binnen de groep der dysenteriebacillen en de coccen kan men dergelijke tegenstellingen tusschen parasitisme en uit saprophytisch vermogen voortkomend commensalisme aanwijzen.

De ontwikkeling van commensalisme tot parasitisme binnen de soort-zelve heeft behalve biologische ook pathologische beteekenis: mikroben, gewoon onschuldig met hun gastheer mee te leven, kunnen onder zekere

omstandigheden hun vermogen ziekte te verwekken openbaren. Drieërlei mogelijkheid is te onderscheiden: (1) verminderde weerstand van den gastheer, (2) toeneming van virulentie en (3) toeneming in aantal bij den commensaal.

1. De voorbeelden, waaruit de vermindering van den weerstand van den gastheer zich doet kennen als een omstandigheid, die den overgang van commensalisme tot parasitisme begunstigt, zijn talrijk. Ik zal nog gelegenheid hebben te wijzen op het niet-zelden doorbreken van darmcommensalen naar het milieu intérieur bij ziekten der buikorganen, op het verkrijgen van commensalen na het opheffen van den normalen samenhang en de normale voeding van weefsels (wondbesmetting, kraamvrouwenkoorts), op de toekomstige besmetting bij zoo tal van besmettelijke en andere ziekten, en op de beteekenis van koude vatten en verkeerde voeding voor het tot stand komen van 'spontane infecties'.

2. Het vermogen van sommige commensale bacteriën sterk in virulentie toe te nemen speelt bij de ontwikkeling van commensalisme tot parasitisme een zeer gewichtige rol. De proeven met streptococci, met pasteurella's, wier ziekteverwekkend vermogen tot het uiterste is op te voeren, zijn welbekend. Het wezen der progressieve virulentie is onbegrepen; men kan het slechts omschrijven als een toenemende aanpassing aan een bepaalde levende middenstof.

3. Tenslotte dan is er aan te herinneren, dat een ongewone verhooging van het aantal commensalen hun gewone onschuldigheid in parasitisme kan keeren. Zoogenaamde voedselvergiftigingen zijn veelal ware infecties door commensalen; ook zou men hieronder kunnen brengen de reeds aangestipte mogelijkheid, dat een zeker voedsel een schadelijke vermeerdering van normale darmbacillen teweegbrengt.

B. *Voorbeelden van uit commensalisme zich ontwikkelend parasitisme.* Bacterium coli commune. Vaak genoeg worden bacillen, in niets te onderkennen van den zelden ontbrekende darmcommensaal van mensch en dier, aangetroffen onder omstandigheden, die aan het ziektemakend vermogen geen twijfel overlaten. Het bacteriologisch onderzoek van urine en exsudaten bij ziekten der urinewegen, van bloed, milt en gal bij ziekten van het darmkanaal toont aan, dat de colibacil niet zelden de door een gezonden gastheer aan dezen commensaal gestelde grenzen weet te overschrijden. Om een tropische ervaring te noemen: bij lijkopeningen in Deli verricht vond ik den colibacil in de milt: driemaal bij amoebendysenterie met peritonitis, één maal bij typhus met peritonitis, één maal bij beri-beri met haemorrhagische colitis, één maal bij colitis ulcerosa; in de gal: tweemaal bij amoebendysenterie, tweemaal bij andere dysenterie, één maal bij typhus en bij ileitis, tweemaal bij colitis haemorrhagica; één maal in

mesenteriale lymphklier bij ileitis, vier maal in peritoneaal exsudaat bij amoebendysenterie en typhus, één maal in den etter van een absces in het kleine bekken, één maal in ascitesvocht (gezamenlijk met *B. paratyphi* B) bij amoebendysenterie, en, tenslotte, één maal in exsudaat bij meningitis. Stelt men echter hier tegenover het groot aantal onderzoeken, waarbij milt en gal steriel werden gevonden, of slechts andere organismen bevatten (milt 107 maal, gal 42 maal), dan is er een aanwijzing, dat de omstandigheden wel bijzonder gunstig moeten zijn, voordat de colibacil doorbreekt. Men vindt dit door stelselmatige onderzoeken van lijkenbloed in Europa volkomen bevestigd. In de grote statistiek (2.000 gevallen) van Strauch bij Fränkel in Hamburg komt de colibacil slechts in ruim 9% in het lijkenbloed voor, en dan nagenoeg uitsluitend bij peritonitis, ziekten van het darmkanaal, lever, galblaas en urogenitale stelsel.

Belangrijker is de rol, die colibacillen in de ziektekunde der dieren spelen: in de oorzakenleer der kalversterfte staat, zooals onze landgenoot Poels heeft aangetoond, de colibacillose bovenaan. Deze 'zuigelingendiarrhee' der runderen doet zich voor als sporadische ziektegevallen: 'spontane infecties', of als epizootieën van korteren of langeren duur. Men vraagt zich af, of een gewone commensale rundercolibacil in het spel is, die door bijzondere omstandigheden voor een bepaald individu virulent wordt (spontane infectie) en een tijdlang virulent blijft, tot gevaar van de omgeving, of een zelfstandige parasitaire colisoort. In dit verband is de vondst van Jensen opmerkelijk: kalveren kunnen gedurende de eerste 24 uur na de geboorte geen gekookte melk verdragen; de dieren sterven dan aan een enteritis, waarbij bacteriologisch niets dan colibacillen wordt gevonden. Deze vondst doet sterk denken aan die van Heuser bij normale muizen; deze dieren sterven bij eiwitvoeding zonder meer, aan een paratyphusenteritis; bovendien zag Heuser aan de aldus proefondervindelijk verkregen 'spontane infecties' nieuwe gevallen bij normaal gevoede muizen zich aansluiten. Wij zien hier dus, hoe door verkeerde voeding een commensaal van het darmkanaal wordt aangekweekt, ziekte veroorzaakt en in virulentie zoodanig toeneemt, dat in de omgeving van het geval van spontane infectie zich nieuwe gevallen voordoen: *van individuele indigestie tot epidemie*.

Van dit gezichtspunt uit moge ik hier de in 1909 door mij beschreven choleriforme enteritis vermelden, waarbij een colibacil den indruk maakte als oorzaak in het spel te zijn. De 'bacillus pseudocholerae' werd toen in Deli zes malen (éénmaal door Schüffner) gevonden in lijken van menschen, die aan een op cholera gelijkende ziekte (zonder choleravibrionen) waren gestorven; niet slechts in het darmkanaal, doch in de meerderheid der gevallen ook in de milt en mesenteriale lymphklieren. De zes stammen weken slechts in één opzicht van den gewonen colibacil af, door hun opvallend bleeken groei op lactose-fuchsine-agar; zij waren echter wel in staat uit lactose zuur te vormen. Opmerkelijk was

	<i>B. Coli.</i>	<i>B. paratyphi</i> B.	<i>B. paratyphi</i> A.	<i>B. typhi</i> .
Melkweel.....	+	+	(+)	(+)
Reductie neutraalrood.	+	+	+	—
Gas uit glykose.....	+	+	+	—
NH ₃ als stikstofbron.	+	+	(+)	(—)
Indol uit pepton.....	+	(±)	—	—
Zuur uit Lactose.....	+	—	—	—

[Afb. 77]. Tabel behorend bij het artikel van Van Loghem. De toelichting is opgenomen in de tekst.

voorts, dat zij agglutinatorisch bij elkander hoorden.

Na mijn vertrek uit Deli is door dr. Kuenen en zijn medewerker Snijders nog herhaaldelijk de *B. pseudocholerae* gevonden; in den laatsten tijd echter niet meer, zoodat men zich in het verband met het voorgaande tot een speculatieve beschouwing over het tijdelijke parasitisme van dezen van huis uit commensalen mikrobe zou kunnen laten verleiden. De onwaarde hiervan erkennend, mag ik toch niet verzuimen hier aan te teekenen, dat ik de in het laboratorium voortgekweekte pseudocholera stammen nog jaren lang op de standvastigheid hunner eigenschappen heb nagegaan; en met opmerkelijken uitslag. In 1910 stonden zij nog ver achter bij gewone colibacillen in hun vermogen lactose om te zetten; twee jaar later waren zij niet van deze te onderscheiden. De *B. pseudocholerae* is dus in dit opzicht inderdaad tot den norm teruggekeerd.

Bacterium paratyphi B. Deze mikrobe met zijn verwanten vormt het meest dankbare onderwerp voor de studie der parasitaire geneigdheid bij commensale organismen. (Dat de paratyphus-B-bacil bij tal van dieren, soms ook bij den mensch, commensaal is, staat buiten twijfel). De voorbeelden, dat *ongewone hoeveelheden* van dezen commensaal niet verdragen worden, zijn talloos: de paratyphus-B-bacillen zijn uit de leer der voedselvergiftigingen welbekend: als oorzaak van enteritiden, soms van onschuldigen aard, soms van ietwat typhus karakter, soms met stormachtig (choleriform) verloop.

Ook de beteekenis van den *verminderden weerstand* van den gastheer staat buiten twijfel. De paratyphus-B-bacil treedt daarbij soms zóó op den voorgrond, dat de ware aard van de ziekte wordt miskend. Het meest treffend is in dit opzicht de geschiedenis van de varkenspest (hogcholera), die door de veelvuldigheid der gevallen, waarin de paratyphus-B-bacil uit het bloed der zieke dieren kan worden gekweekt (in Amerika evenzeer als in Europa en op Sumatra), bijna 20 jaar lang op rekening van den paratyphusbacil werd gesteld. Eerst in 1903 is gebleken, dat de varkenspest door een filterbaar virus wordt veroorzaakt.

De tropische ziektekunde geeft een dergelijke leerzame vergissing; in het onlangs verschenen boek van Gorgas kan men nog eens lezen, welke moeite de *Bacillus icteroides* van Sanarelli – eveneens een paratyphusbacil –

heeft opgeleverd. Nog in 1899, een jaar vóór de 'Reed'-commissie, het werk van Finlay vervolgende, de filterbaarheid van het gele-koorts-virus en de beteekenis van *stegomyia calopus* aantoonde, had een andere Amerikaansche commissie den bacil van Sanarelli tot oorzaak van de gele koorts verklaard. Bij typhus komt de paratyphus-B-bacil eveneens niet zelden in den bloedsomloop. Ook op grond van eenige eigen ervaring ben ik daardoor de als paratyphus-B beschreven ziektegevallen, die het volledige beeld van een zwaren typhus hebben gegeven, met wantrouwen aan de juistheid der diagnose gaan bezien.

Kenmerkend voor het half-parasitaire karakter van den paratyphus-B-bacil is ook de bonte verscheidenheid der ziektegevallen, waarbij de paratyphus-B-bacil een rol speelt. In Nederlandsch Indië is dit niet anders dan in Europa. Destijds vond ik den bacil, behalve in darmkanaal en milt bij enteritis acuta, in reïncultuur in het purulente exsudaat bij meningitis cerebrospinalis, eveneens bij etterige peritonitis (zonder perforatie); voorts secundair bij typhus (in het bloed), bij amoebiasis (in leveretter, ascitesvocht), bij peritonitis perforativa (in milt en gal), bij levercirrhose (in de milt).

Wat de vatbaarheid voor virulentiewijziging bij den paratyphusbacil betreft, geeft de epidemiologie weinig houvast, al kan men geneigd zijn menige paratyphus-B-epidemie tot een spontane infectie (bijv. een voedselvergiftiging) terug te brengen. De virulentiewijziging bij de proefneming staat wel vast; in het bijzonder door de proeven van Heuser, die sterfte in de kweek zag, nadat hij een enkel dier door eiwitvoeding een spontane infectie had bezorgd. Zooals ik reeds opmerkte, wijst deze proef inderdaad op de mogelijkheid, dat ook onder natuurlijke omstandigheden een individueele indigestie een epidemie tweeebrengt.

Bacterium vulgare en *Bacterium anindologenes* (proteusbacillen). De bacillen van de proteusgroep, bewegelijke, gelatine-ervloeiende Gram-negatieve staafjes (aan wier rangschikking nog veel ontbreekt), nemen aan allerlei rottingsprocessen deel. Uit vleesch of urine, die eenigen tijd bewaard zijn, uit mest enz. kan men proteusbacillen kweken. Ook als commensaal van het menschelijke darmkanaal komen zij vaak voor, daar allerlei spijs in staat van gevorderde ontbinding wordt genuttigd. Het vermogen van proteusbacillen de levende materie aan te grijpen en zich in het milieu intérieur te handhaven is niet groot. Toch staat het vast, dat twee der boven besproken omstandigheden (ongewone hoeveelheid van den commensaal en verminderde weerstand van den gastheer) tot 'spontane proteus-infecties' kunnen leiden: proteuserenteritis door bedorven eetwaar is van het ééne een voorbeeld, het optreden van proteusbacillen bij cystitis, empyeem, buikwandabsces enz. van het andere.

Het laat zich aanzien, dat *Bacterium anindologenes* – een soort, die door mij van *Bacterium vulgare* (Hauser) werd onderscheiden op grond van haar onvermogen indol te vormen (Steensma) – zal blijken den mensch in schadelijkheid nader te staan dan de

indologene proteusbacillen. Ik verwijs daarvoor naar de in mijn laboratorium verkregen uitkomsten van dr. K.P. Groot, die een aanzienlijk aantal indologene en anindologene stammen heeft opgespoord, doch tot nog toe den anindologenes slechts in het menschelijke lichaam of in menschelijke producten aantrof. In het bijzonder moet de vondst van Groot de aandacht trekken, dat het darmkanaal van den zuigeling zeer vaak *Bacterium anindologenes* herbergt, hetgeen, in verband met de vroeger uitgesproken hypothese, dat proteusbacillen een rol spelen bij de cholera infantum, tot een nader onderzoek van dezen commensaal en van zijn geneigdheid tot parasitisme uitlokt.

Micrococcus en *streptococcus*. In dezen gedachtengang zijn ook de staphylococci van de huid, de streptococci van de slijmvliezen, de pneumococcus (*streptococcus lanceolatus*) en de meningococcus als commensalen op te vatten, die door meer of min of in het geheel niet bekende omstandigheden in een toestand van parasitisme kunnen overgaan. Wel kan men in het algemeen zeggen, dat de verminderde weerstand, van den gastheer er vaak bij in het spel is. Wat de staphylococci betreft, behoeven wij slechts te denken aan de wondbesmetting, en aan de voorbeschikking tot furunculose door diabetes en puberteit. De streptococci maken van elk exsudaat op de slijmvliezen gebruik om zich te vermeerderen en wellicht ook in virulentie toe te nemen: bij roodvonk, mazelen, diphtherie, bij aandoeningen der vrouwelijke geslachtsorganen, in de tropen bij bacillaire dysenterie, bij amoebendysenterie, niet zelden tot gevaar van hun gastheer. Met betrekking hiertoe is de reeds aangehaalde statistiek van Strauch leerzaam, die op 2.000 lijkopeningen niet minder dan 548 maal den streptococcus, 197 maal den pneumococcus en 138 maal den staphylococcus in het lijkenbloed vond.

De overgang van commensaal tot parasiet openbaart zich bij den pneumococcus, die wij zoowel in gematigde luchtstreken als in de tropen in hoofdzaak als oorzaak van 'spontane infecties' (croupeuze pneumonie, oogaandoeningen, pneumococcose met polyserositis fibrinosa) kennen. Er is echter geen twijfel aan, dat de pneumococcus evenals de muizetyphusbacil van Heuser zoodanig in virulentie kan toenemen, dat de omgeving van den zieke gevaar loopt. Of pneumococcose-epidemieën in Nederland reeds beschreven zijn, is mij niet bekend; meer dan één ervaring hier te lande werd mij mondeling meegedeeld. De epidemische pneumococcose wordt in tropische arbeiderskwartieren niet zelden waargenomen; ook in de ziektegeschiedenis van dezen oorlog ontbreekt zij niet.

Pseudotuberculosis rodentium is de slecht gekozen naam van een knaagdierenziekte, die uiterst verwant is met een andere knaagdierenziekte, namelijk pest. De bacil van Pfeiffer is soms niet gemakkelijk van den pestbacil te onderscheiden en ook het ziektebeeld kan zoowel op onder abscesvorming genezende knaagdierenpest, als op den acuut en dodelijk verlopenden vorm van pest gelijken. Ook te Amsterdam zagen wij onder onze proefdieren behalve de typische verschijn-

selen (talrijke abscesjes in de buikorganen) in een enkel geval een hevige hyperaemie der subcutis met haemorrhagieën in de lymphkliergebieden op den voorgrond staan. In verband met ons onderwerp doe ik opmerken, dat de meeste onderzoekers bij onderzinking slechts de 'spontane infecties', niet de epizoötiën kennen; terwijl het eveneens treft, dat die spontane gevallen van doodelijke pseudotuberculose niet zelden zijn gedaan bij dieren, die voor een proefneming hebben gediend. Zoo zag men de ziekte optreden bij konijnen en Guineesche biggetjes, die geënt waren met stoffen achtergebleven op een luchtfilter van een ziekenzaal; met materiaal van een van malleus verdacht paard, met menselijk hypertrophisch pharynxweefsel, met vloeistof uit een gewricht. De heer Mebius, assistent van prof. De Vries, was zoo vriendelijk mij mee te deelen, dat onder de proefdieren van het pathologisch-anatomisch laboratorium te Amsterdam in den loop van 4 jaren op 224 geënte Guineesche biggetjes 9 spontane infecties van pseudotuberculose of vermoedelijke pseudotuberculose zijn waargenomen, waarvan 6 tusschen 3 weken en 3 maanden stierven na de enting met pathologisch materiaal (lymphogranuloma, tuberculose). In de overige gevallen was de tijd te kort of te lang om een verband tusschen enting en pseudotuberculose aan te nemen, terwijl ook tweemaal bij niet behandelde dieren de ziekte werd waargenomen.

Zelf zag ik nog geen pseudotuberculose onder nieuwe dieren; wel bij Guineesche biggetjes, die voor diphtherie onderzoek dienst hadden gedaan. De stammen, die wij afzonderden en na eenige overentingen op hun virulentie onderzochten, waren zóó weinig virulent, dat noch toediening per os, noch onderhuids, noch zelfs intercardiaal een duidelijke besmetting teweegbracht.

Uit een en ander blijkt het voorkomen van den bacil van Pfeiffer als commensaal bij Guineesche biggetjes en andere knaagdieren buiten twijfel te staan. Onder omstandigheden, die wij niet kennen, neemt zijn virulentie zoodanig toe, dat de bacil ten opzichte van zijn gastheer parasitair wordt (spontane infectie). Het feit, dat er ook epizoötiën van pseudotuberculose voorkomen, wijst er op, dat deze toeneming van virulentie ook bij deze ziekte zóó ver kan gaan, dat zij een 'besmettelijk' karakter krijgt. *Bacillus bipolaris septicus* of *pasteurella*, speelt in de ziektekunde van talrijke diergroepen een rol: een staafje, dat eenigszins op den pestbacil gelijkt. De Franschen spreken van *pasteurella* en *pasteurellose*, de Duitschers van *Bac[terium] bipolaris avi-ovi-bovi-equisepticus*. De kippecholera, bekend door de klassieke vaccinatieproeven van Pasteur, is een *pasteurellose*. De *pasteurella*'s behooren tot het grensgebied van commensalisme en parasitisme. Evenals de hogcholerabacil treden zij vaak secundair op. Waar zij een primaire rol spelen en epizoötiën veroorzaken, is er soms wel aanleiding te denken aan een 'spontane infectie' als uitgangspunt. Of de waarneming, dat een epizoötie van kippecholera zich heeft aangesloten aan het gebruik van ondeugdelijk voedsel reeds proefondervindelijk werd getoetst, is mij niet bekend. Zij herinnert

ons weer aan de proefondervindelijke muizetyphusepizoötie. Wel is de groote labiliteit der virulentie bij de *pasteurella*'s in tal van proeven vastgesteld. Uit het onlangs medegedeelde onderzoek van Elders [NTvG 1916] en uit enkele andere mededeelingen weet men, dat de *pasteurella*'s een enkele maal ook vat op het menschelijk organisme krijgen.

C. *Tot commensalisme geneigde parasieten*. De grens tusschen het gebied der commensalen en dat der parasieten is moeilijk aan te geven. Diphtheriebacil, influenzabacil, meningococcus enz. zijn op te vatten als commensalen, die onder bepaalde omstandigheden tot parasitisme worden opgevoerd; doch evenzeer als parasieten met neiging tot commensalisme. Kent men slechts de Europeesche diphtherie, dan rekent men den bacil allicht tot de parasieten, in de tropen neigt men eer tot de andere opvatting. In Nederlandsch Indië bijvoorbeeld, waar, ook naar mijn ervaring in Deli, diphtherie met zekerheid voorkomt, zijn de gevallen verrassend zeldzaam. Hoe dit te verklaren? Het eenvoudigste misschien door aan te nemen dat die sporadische gevallen 'spontane infecties' zijn, d.w.z. het bij enkele individuen parasitair worden van den als commensaal van mensch op mensch zich verbreidenden bacil.

Binnen het onbetwiste gebied der parasieten zijn de schakeeringen niet minder talrijk. Men vergelijke bijvoorbeeld de niet toxische, in den regel manniet omzettende dysenteriebacillen (Flexner, Y, X-Van den Bosch, Tor e.a.) met den toxischen, niet-manniet-omzettenden Shiga-bacil; de vertegenwoordigers der eerste meer saprophytisch aangelegde groep geven gemiddeld lichtere gevallen, met meer bacillendragers, meer recidieven, meer chronisch verloop, wat alles te zamen de uitdrukking van neiging tot commensalisme kan zijn.

De *choleravibrio* draagt blijkens de talrijke lichte gevallen, en de zoogenaamd gezonde vibrionendragers in de omgeving der zieken vrij duidelijk den stempel van zijn commensale afkomst. Van commensalisme is echter geen sprake meer; ook de 'gezonde' vibrionendrager is blijkens de tegenstoffen in zijn bloed 'besmet'; tenslotte 'geneest' hij en raakt de vibrionen kwijt. Een ander voorbeeld van *schijn-commensalisme* geeft de typhusbacil, die, terecht gekomen in de galblaas van den zieke, zich na de genezing daar handhaaft. Zooals wel bekend is uit het groot aantal slachtoffers, dat typhusbacillendragers kunnen maken, kan de virulentie van den bacil daarbij onverzwakt blijven.

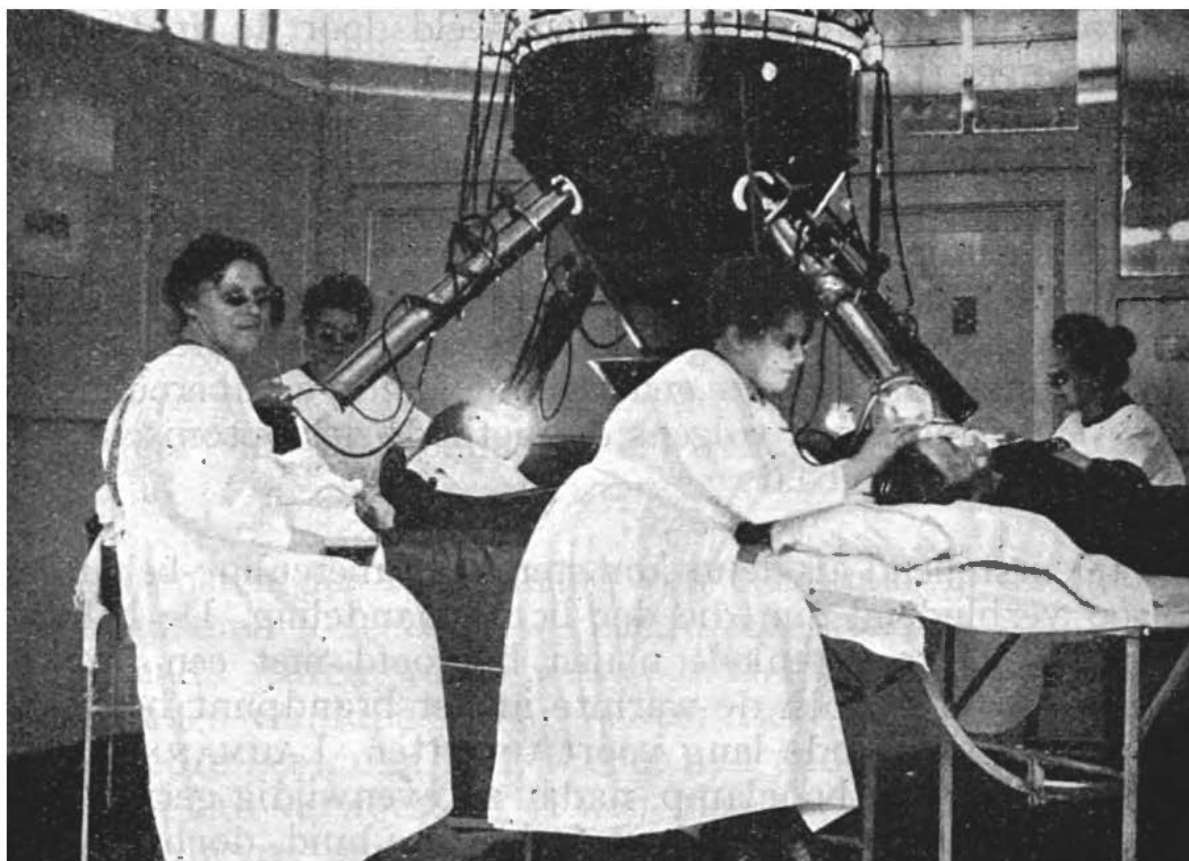
Intusschen vormt de *choleravibrio* met zijn wisseling in virulentie en zijn vermogen zich betrekkelijk lang in de buitenwereld staande te houden een scherpe tegenstelling met een echten weefselparasiet als de syphilispirochaete, bij wie noch van commensale, noch van saprophytische neigingen iets bekend is. De toestand van 'weefselcommensalisme', waarmede Schöffner het latent blijven van den framboesiaspirochaete in de 'Spätformen' van deze ziekte eens aanduidde, is naar mij voorkomt eerder als *schijn-commensalisme* (waarbij de

aanvallende kracht van den parasiet en de tegenweer van den gastheer elkaar in evenwicht houden) op te vatten. Bovendien heeft men ook bij strikt-parasitaire microben met virulentiewisselingen rekening te houden. Builenpest in Egypte had een sterfte van 45%; in Engelsch en Nederlandsch Indië 80%. Bovendien zag men in Egypte zieken met primaire longpest herstellen, wat tijdens de longpestepidemie in Mandsjoerije nimmer voorkwam.

In de voorgaande beschouwing heb ik de schimmelziekten, waarbij ook tuberculose en lepra zijn te rekenen, niet opgenomen. Ik volsta ditmaal met de opmerking, dat ook bij deze groep een grensgebied tusschen commensalisme en parasitisme is aan te wijzen. De *Nocardiasoorten*, die actinomycose en streptothrichose veroorzaken, staan als tot parasitisme

geneigde commensalen op grooten afstand van de als echte parasieten op te vatten haarschimmels en de mycobacteriën van lepra en tuberculose.

Slotopmerking. De oorzaak, dat aan het grensgebied van commensalisme en parasitisme nog weinig belangstelling wordt geschonken, ligt, naar ik vermoed, in het weinige houvast, dat het onderzoek der virulentie tot nog toe biedt. Het is echter te verwachten, dat dit vraagstuk der 'proefondervindelijke epidemiologie' meer en meer de aandacht zal trekken. De epidemiologie wortelt in de aetiologie: de wijze, waarop besmettelijke ziekten zich verbreiden, is immers tot de verrichtingen van de betreffende microben zelve te rekenen; in het bijzonder van hun vermogen eenerzijds zich in de buitenwereld staande te houden, anderzijds op hun gastheer vat te krijgen.



[Afb. 78]. *Lupus vulgaris*, een ernstige vorm van huidtuberculose, was tot het begin van de twintigste eeuw een gevreesde ziekte waarvoor geen effectieve therapie beschikbaar was. Thermo- (met de brander volgens Claude A. Paquelin) en galvanocauterisaties waren gangbare middelen. De ontdekking van de behandeling met licht door Niels R. Finsen (Nobelprijs 1903) bracht daarin verandering. In zijn artikel 'Lupus en zijn bestrijding in Nederland' [68 (1924) II, 48-52] schetste Samuel Mendes da Costa de geschiedenis van de Finsen-therapie in Nederland, waar in verschillende steden speciale Finsen-instituten werden opgericht om patiënten met lupus te behandelen. De illustratie (zonder bijschrift) bij het artikel zal genomen zijn in het Finsen-Instituut te Amsterdam dat in 1911 aan de Prinsengracht werd geopend.

[A34-36] Over de Spaanse griep: Oljenick, Ploem en Wesenhagen (1918)

[A34] I. Oljenick, *Spaansche ziekte* (1918)

In het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* van 20 juli j.l. worden door collega Kloosterman eenige ziektegevallen beschreven als gevallen van 'Spaansche griep'. Ik wil geenszins de juistheid dezer diagnose in twijfel trekken, ofschoon bij de drie uitvoeriger beschreven gevallen de longverschijnselen zóózeer het ziektebeeld beheerschen, dat veeleer de diagnose lobulaire pneumonie bij mij zou zijn opgekomen. De reden, dat ik, hoewel chirurg zijnde, over dit specifiek interne onderwerp iets in het midden brengen wil, is deze, dat ik tijdens een studiereis in Berlijn enkele weken geleden in de gelegenheid was, verschillende gevallen van Spaansche ziekte waar te nemen, van verschillende geneesheeren mededeelingen omtrent verloop en verschijnselen dezer ziekte te ontvangen en ten slotte aan eigen lijf het ziektebeeld te kunnen bestudeeren. Al deze gevallen verliepen vrijwel gelijk, maar geheel verschillend van de door collega Kloosterman waargenomen gevallen.

Kenmerkend is het peracute begin. Een helpster op eene polikliniek voor zenuwziekten werd tijdens het electriseeren ziek, klaagde over plotseling optredende heftige hoofdpijn. Eenige minuten later gevoelde zij zich zóó ziek, dat het onverantwoordelijk geweest zou zijn haar zonder geleide naar huis te laten gaan. De temperatuur was toen reeds 38,2°. Mijn vrouw werd, terwijl zij zich volmaakt goed gevoeld had, tijdens een tramrit plotseling ziek met heftige hoofdpijn, gevoel van ziek zijn, misselijkheid en pijn in de maagstreek. Ik zelf kreeg tijdens het assisteeren bij een operatie heftige hoofdpijn. Toen na korten tijd de operatie beëindigd was, gevoelde ik mij zóó ziek, dat ik ternauwernood loopen kon. Een tweede verschijnsel is de hooge koorts; kort na het begin der ziekte treedt de temperatuurverhoging op, die snel, althans gedurende de eerste twaalf uur, tot ongeveer 40° stijgen kan. De kenmerkende koortsverschijnselen: huiverig gevoel en koude rillingen ontbreken niet. Een derde verschijnsel is de keelpijn, die aan de voorzijde van den hals, in het strottenhoofd gelocaliseerd wordt. Bij onderzoek vertoonen mondholte en pharynx, behalve een lichte roodheid, geen afwijkingen. Slikbezwaren zijn gering. In de eerste 24 uur treedt hoestprikkel op, het gevolg van een katarrh van het strottenhoofd. In het verloop der ziekte zakt de katarrh omlaag, doch breidt zich slechts uit tot de groote luchtwegen. In de longen worden percutorisch geen afwijkingen gevonden. Auscultatorisch evenmin, behalve een ruwheid van het ademhalingsgeruis in de hoofdbronchi. Van de bekende piepende, fluitende of brommende geluiden der echte bronchitis werd niets gehoord.

Het meest opvallend is wel het verloop. De koorts blijft 3 dagen hoog en toont het verloop van een febris continua (indien niet door koortswerende middelen de temperatuur kunstmatig verlaagd wordt). Den

4den dag vertoont de zieke een geheel ander beeld. De temperatuur is gedaald, wellicht nog even boven de normale, om in den loop van den dag weer geheel normaal te worden. Hiermede gaat een groote verbetering van den algemeenen toestand gepaard. De eetlust neemt toe, de dorst vermindert, de slaap wordt beter, kortom de algemeene infectie is overwonnen.

Nog behoort bij den typischen aanval van Spaansche ziekte, dat de patiënten, als zij den zesden dag weer op de been komen, het gevoel hebben alsof zij weken lang bedlegerig geweest zijn. Algemeene vermoeidheid, moeheid in de beenen zijn veel sterker dan men na zulk een kortdurende ziekte verwacht.

Hiermede is het typische ziektebeeld beschreven. Dat individuele verschillen voorkomen, en nog talrijke andere plaatselijke verschijnselen zich kunnen voordoen, is bij deze algemeene infectie (optreden van miltzwelling) begrijpelijk. De hoofdpijn, die moeilijk te bestrijden is, verdwijnt met de koorts. Voordat het slijmvlies der luchtwegen weer geheel genezen is, gaan verscheidene dagen voorbij, doch, zooals reeds gezegd werd, koorts treedt niet meer op. Het sputum is geel, groen, somtijds ook wat licht roestkleurig en heeft een zoetigen smaak. Van andere verschijnselen moeten vooral genoemd worden: pijn in armen en beenen, prikkelingsverschijnselen van maag- en darmkanaal, diarree. De pols is in overeenstemming met de hooge temperatuur frequent (110-120), de ademhaling niet of slechts weinig versneld. In Amsterdam door mij waargenomen gevallen vertoonden ook de bovengenoemde hoofdverschijnselen en hadden eveneens het snelle verloop. Pneumonieën werden in Duitschland als verwikkelingen beschouwd. Bij het onderzoek van het sputum werd herhaaldelijk de influenzabacil van Pfeiffer gevonden en gekweekt, doch ook wel eens de diplococcus pneumoniae, die zelfs uit het bloed gekweekt werd.

Aangezien de typische Spaansche ziekte, zooals die zich bij haar epidemisch optreden in Duitschland voordoet, een geheel ander verloop heeft dan de gevallen van collega Kloosterman, welke toch als prototypen werden voorgesteld, meen ik mijn indruk van deze epidemisch optredende influenza te moeten vermelden. Dat in het sputum der patiënten te Almelo wel pneumococci en streptococci, doch geen influenzabacillen gevonden zijn, mag mede een aanwijzing zijn voor mijn meening, dat het in Almelo geen onverwikkelde gevallen van Spaansche ziekte gold, doch – op welke wijze dan ook – secundaire besmetting op een door influenza voorbereiden bodem.

In de *Deutsche medizinische Wochenschrift* van dit jaar, worden de meeningen van eenige bekende bacteriologen vermeld. Enkel en hebben de influenzabacillen als oorzaak der Spaansche ziekte nog niet gevonden. Een der onderzoekers wijt dit echter aan de moeilijkheid van het onderzoek, zooals dit ook reeds tijdens de groote

influenza-epidemie van 1889/1890 opgemerkt werd. Verder staat daar vermeld, dat bij bijkomende pneumonie meestal pneumococcon of streptococcon als verwekkers der longontsteking gevonden zijn. De groote mate van besmettelijkheid der Spaansche ziekte kwam herhaaldelijk tot uiting; verschillende huisgenooten werden achtereenvolgens aangetast, terwijl de zieken in Almelo, ofschoon zij niet afgezonderd werden, hun huisgenooten niet besmet hebben.

Nog een enkel woord over de behandeling. Bedrust staat op den voorgrond. De korte duur en de goede prognose maken bijzondere geneeskundige maatregelen overbodig. Van belang is echter het voorkomen der verwickelingen, vooral longaandoeningen, welke door bedrust en gelijkmatige warmte wel het best gewaarborgd wordt. Chinine en aspirine werden veel voorgeschreven. Hoewel ik het laatste als antisepticum (salicylzuur) zelf ook gebruikte, en de koortsverlagende werking dezer middelen den patiënt af en toe een aangenamer half uurtje verschaft, hebben zij als specifiek middel geenerlei waarde. Dat de verschillende klachten symptomatisch bestreden kunnen worden, behoeft verder geen betoog.

Naschrift bij de proefverbetering. Tot de mogelijke verwickelingen moet wellicht ook de acute blindedarmontsteking gerekend worden. Bij een zieke, die een typisch verloopenden aanval van Spaansche ziekte doormaakt had, waarbij de temperatuur den avond van den derden dag weer tot de normale gedaald was, traden den volgenden morgen verschijnselen van acute blindedarmontsteking op. Wegens den toenemenden ernst der buikverschijnselen en de stijging van de temperatuur besloot ik, ondanks de pas doorstane ziekte, toch tot vroegoperatie, die zeer gerechtvaardigd bleek.

[A35] R.W.J. Ploem, Een 'Spaansche griep' epidemie (1918)

Het plaatsje Vaals [8.500 zielen], in het uiterste zuidoosten van ons land gelegen, is steeds meer als een voorstadje van de fabrieksplaats Aken te beschouwen geweest, dan als een stuk van Nederlandschen bodem (hetgeen niets afdoet aan het nationaliteitsgevoel zijner inwoners!). Ten deele is de reden hiervan te zoeken in het feit, dat de plaats geen enkele spoor- of tramverbinding heeft met de rest van Nederland (het naaste station ligt op een afstand van ruim 10 km), terwijl van den anderen kant de stad Aken per elektrische tram binnen een kwartier te bereiken is. Bovendien behoort het gros der bevolking tot de arbeidende klasse, welke in vreedstijd hoofdzakelijk als wevers in Aken werk vond, doch in dezen somberen tijd in de oorlogsindustrie meer van zijn lichaamskrachten verlangen moet, dan in overeenstemming te brengen is met de hoeveelheid en de hoedanigheid der voedingsmiddelen, welke ter beschikking zijn.

Meer dan 2.000 arbeiders, mannen en vrouwen, jongens en meisjes, waaronder veel kinderen van nauwelijks 14 jaar, trekken hier dagelijks over de grens en naar Aken aan het werk. Geen wonder dus, dat, toen eenmaal in

Aken de 'Spaansche' haar intrede gedaan had, wij hier in Vaals er op voorbereid moesten zijn de eerste gevallen weldra onder de oogen te krijgen. Deze lieten niet lang op zich wachten. Van 15 juni af deden zich reeds enkele gevallen voor, sporadisch nog, totdat plotseling in de eerste dagen van juli de gevallen talrijker en talrijker werden met een geweldigen en snellen climax in hun aantal tot ongeveer 15 juli, om van dien datum af weer spoedig in menigvuldigheid te verminderen. In de laatste dagen hebben nog slechts enkele nieuwe patiënten mijn hulp ingeroepen. Wij zien dus, dat de ziekte zich hier ter plaatse zeer snel uitbreidde. Het leek wel, alsof 'de plaag' over Vaals uitgezaaid was. Wat het ziekteverloop en de verschijnselen betreft, deze wil ik hier in het kort beschrijven, voorzoover ik ze persoonlijk heb waargenomen; naar schatting heb ik in de laatste maand ruim 200 lijdende aan de 'Spaansche ziekte' behandeld.

De incubatietijd duurt blijkbaar slechts enkele dagen. De patiënten komen, plotseling ziek geworden, van hun werk naar huis, waar zij de huisgenooten besmetten, die twee of drie dagen later reeds de eerste ziekteverschijnselen vertoonen. De ziekte begint peracut, vrijwel zonder voorlooper-verschijnselen met koude rillingen en een plotseling stijgen der temperatuur tot 38° à 40° of zelfs daarboven. Onmiddellijk treden heftige voorhoofdpijnen op en een gevoel van zware loomheid en moeheid in de ledematen. Verder algemeen heftige pijnen in rug of kruis. In de gevallen zonder verwickelingen daalt de temperatuur weer spoedig, vaak nog denzelfden dag, na sterke zweetafscheiding, kritisch tot de normale, of ook blijft, na daling tot 37° of 37,5°, enkele dagen deze subfebriele toestand voortduren, voordat de temperatuur weer normaal geworden is. In vrijwel alle gevallen zien wij dan, soms onmiddellijk, vaak eerst op den tweeden of derden ziektedag, een zeer lastigen prikkelhoest optreden, gewoonlijk gepaard met geringe heescheheid, pijnlijkheid van het strottenhoofd bij druk en een 'raar gevoel' achter het borstbeen. De oorzaak hiervan is zonder twijfel een laryngo-tracheitis. Na veel inspanning lukt het den patiënten wel een enkele fluim zeer taai, cohaerent en adhaerent sputum kwijt te raken, dat vaak een klein streepje donker gekleurd bloed bevat. Bronchitische geruischen waren in het meerendeel der gevallen afwezig, hoewel ik ze verscheidene keeren waargenomen heb. Ook diffuse algemeene bronchiolitis met sterke dyspnoe zag ik twee keer (bij een volwassen man en een kind), goed reagerend op joodkali.

De gevaarlijke verwickeling dezer ziekte is de pneumonie, die ik gewoonlijk zag optreden enkele dagen, nadat de patiënten weder het bed verlaten hadden. Ik zag acht gevallen. Het waren alle lobulaire pneumonien met sterk op den voorgrond tredende dyspnoe, slechts weinig typisch roestkleurig sputum. Bij objectief onderzoek waren steeds slechts geringe afwijkingen te vinden. Hier en daar wat crepiteren, een enkel plekje bronchiaal-ademen, een rijksdaaldergrootte demping, soms niets. M.i. moeten wij talrijke kleine haardjes, ook centraal, aannemen, om de werkelijk opvallende

dyspnoe te verklaren. Drie dezer patiënten zijn reconvalescent, terwijl wij het ziekteverloop der anderen kalm moeten afwachten. Het zijn allen krachtige jonge mensen. Bij een dezer gevallen ontwikkelde zich in de laatste dagen een massieve demping over de geheele achtervlakte der rechter long met verzwakt ademen en volmaakt opgeheven stemfremitus; vijf maal herhaalde proefpunctie gaf geen nadere inlichtingen. De diagnose empyeem lijkt mij echter toch de eenig mogelijke. De chirurg zal in dit geval moeten beslissen. Verder zag ik een geval van pleuritis sicca zonder pneumonische verschijnselen, hetwelk schitterend op salicylas natrium reageerde en na enkele dagen verdwenen was.

Na nog opgemerkt te hebben, dat ik bij kinderen vaak gedurende de eerste ziektedagen een bijna niet te stelpen neusbloeding heb waargenomen, meen ik van de ademhalingsorganen te kunnen afstappen en over te kunnen gaan tot de bespreking van den tractus digestivus.

Over het algemeen treden de verschijnselen van het spijsverteringsorgaan niet op den voorgrond. Een uitzondering moet ik maken voor het volslagen gebrek aan eetlust en de vaak optredende diarrhoe, voorafgegaan door lichte klachten over buikpijn. Bovendien zag ik regelmatig bij kinderen braken bij het uitbreken der ziekte, het analogon der koude rillingen bij de volwassenen bij zoo vele acute infectieziekten. De tong is over het algemeen slechts licht beslagen, de pharynx slechts weinig aangedaan, de amandelen ietwat glazig, doch niet gezwollen, noch rood. Wel zag ik vaker een heftige pharyngitis en tonsillitis optreden, tot ettervorming toe, doch dit bleef uitzondering. Dat deze ontstekingen den weg openen voor een ontsteking van het middenoor, ligt voor de hand, hoewel ik onder mijn patiënten geen enkel voorbeeld hiervan zag. In Aken komt deze verwikkeling vaker voor. Zooals wij boven zagen, is de ontlasting zeer dikwijls dun; normale ontlasting en obstipatie komen echter ook vaak voor. Lever en milt leverden geen bijzonderheden op en waren klinisch niet vergroot. Bij voorheen gezonde personen baarde mij het hart in de gevallen zonder verwikkelingen geen zorg; wel was de polsfrequentie in verhouding tot de temperatuur meestal iets te hoog. Toch lijkt het mij wenschelijk bij de pandemie, welke Nederland zal overvallen, alle aandacht aan de hartfunctie te blijven schenken om redenen, die ik hieronder zal aangeven.

De urine vertoonde, met uitzondering van een lichte febriele albuminurie, welke onmiddellijk na het dalen der temperatuur verdween, geen bijzonderheden. Anders gesteld was het met het perifere zenuwstelsel. Heftige neuralgieën kwamen betrekkelijk veel voor. Vooral de zeer pijnlijke trigeminusneuralgie, in het bijzonder van den nervus supra-orbitalis, zag ik verschiedene keeren, waaronder tweemaal met sterk ontwikkelde herpeseruptions. Verder vertoonde één patiënt een ulnarisneuralgie. Hier wil ik even aanstippen, dat ook de neuralgia intercostalis met herpes zoster in de laatste maanden veel vaker door mij gezien werd dan vroeger, hoewel ik ze slechts bij één patiënt in verband

kon brengen met de 'Spaansche griep'. Aandoeningen van het centrale zenuwstelsel zag ik niet. De huid vertoonde een enkelen keer een diffuse roodheid, die op het eerste oogenblik sterk aan roodvonk herinnerde. Naast deze hierboven beschreven duidelijk uitgesproken gevallen der ziekte, zien wij nu een groot aantal (het grootste gedeelte der patiënten, die ik behandelde) abortiegevallen, alleen gekenmerkt door een bijzondere lusteloosheid en loomheid, door een gevoel van groote vermoeidheid. Een lichte, echter zeer hinderlijke laryngotracheitis, die slecht luisterde naar geneesmiddelen, was echter bijna steeds aanwezig. Dit verschijnsel bleef ook bij de typische gevallen nog voortkwelen, nadat alle andere verschijnselen reeds verdwenen waren.

De prognose bij de gevallen zonder verwikkelingen gunstig te stellen. 'Een slag om den arm' is echter steeds zeer aan te bevelen, met het oog op de dreigende longverwikkelingen. Bij de behandeling bediende ik mij, behalve van de algemeen diëtische en hygiënische maatregelen, hoofdzakelijk van acidum aceto-salicylicum (tot 6 gram daags) en chinine (3 d.d. 0,3-0,5), terwijl ook vaak geringe giften morphine onmisbaar waren (bij hevigen hoestprikkel en de neuralgieën). De verwikkelingen behandelde ik volgens de algemeen gebruikelijke methoden. Als voorzorg liet ik wel driemaal daags $\frac{1}{2}$ gram aspirine gebruiken, naar ik meen met gunstig gevolg; bij mij zelf weliswaar niet met goed gevolg, daar ik ook, hoewel gelukkig in geringe mate, persoonlijk kennis heb moeten maken met deze ziekte, die thans op aller lippen ligt. Mij rest nog mede te deelen, dat ik bij kinderen beneden $2\frac{1}{2}$ jaar geen enkel en bij menschen boven het 45ste jaar slechts zeer sporadisch een geval der ziekte kon waarnemen. Waren deze laatsten reeds in vroeger jaren actief geïmmuniseerd?

Na deze uiteenzetting van de ziekteverschijnselen en de verwikkelingen, welke ik althans persoonlijk heb kunnen waarnemen, wil ik niet nalaten, mede te deelen, tot welk besluit ik gekomen ben, wat betreft den aard dezer ziekte. Bij het doorlezen van het voorgaande zal het den lezer zonder twijfel opvallen, welk een treffende gelijkenis deze ziektebeschrijving vertoont met de vroeger beschreven influenza-epidemieën. Het pandemisch karakter, het plotselinge begin, de temperatuurkromme, de hoofdpijn en pijn in de lendenen, de massa abortiegevallen, de matheid, de prikkelhoest, kortom alle verschijnselen en verwikkelingen werden ook beschreven bij de vroegere influenza-epidemieën. Wel miste ik hier in Vaals de rhinitis en de ontsteking van het oogbindvlies, en zag bij de beschrijving der vroegere epidemieën niets vermeld van de zoo op den voorgrond tredende neusbloedingen bij kinderen. Maar iedere epidemie heeft haar eigen bijzonderheden. En misschien zullen collegae in het noorden van ons land ook wel gevallen onder oogen krijgen met ontsteking van het neusslijmvlies en het oogbindvlies. Klinisch meen ik dus vast te mogen stellen hier met een typische influenza-epidemie te doen te hebben, zooals die ook in 1889-1890 door Europa gevlogen is.

En zolang men algemeen de pandemie van 1889-1890 influenza noemen zal – een diagnose toch, die ook slechts klinisch gesteld werd, daar Pfeiffer eerst enkele jaren later den microbacillus ontdekte –, zolang zullen wij ook aan onze klinische eer verplicht zijn den modenaam ‘Spaansche griep’ te laten varen en kortweg te spreken van influenza bij de thans heerschende epidemie. Aan onze bacteriologen thans de taak – en deze is hun toevertrouwd – na te gaan of werkelijk de bacil van Pfeiffer recht heeft op den naam influenzabacil of niet. Juist omdat ik vast er van overtuigd ben, dat wij thans te doen hebben met een zuivere influenza, waar-schuwde ik hierboven, vooral toch het hart der zieken goed waar te nemen, daar ons van vroeger bekend is, hoe deze ziekte soms zulk een ongunstigen invloed op de hartfunctie kan uitoefenen, dat men zelfs van een cardialen vorm der influenza spreekt.

[A36] *G.F. Wesenhagen, Spaansche ziekte? (1918)*

Met genoegen heb ik de stukken van collega Oljenick en Ploem gelezen, die deze pandemie als influenza beschouwen. Ik heb hier slechts patiënten met influenza. De neiging, om maar direct iets nieuws aan te nemen, zonder kritiek, is zoo groot, dat thans niet meer aan influenza wordt gedacht en alles met de diagnose Spaansche ziekte wordt bestempeld. De patiënten vertellen zelf dat zij Spaansche ziekte hebben. Slaa men de handboeken na, dan vindt men o.a. vermeld, dat de influenza peracut kan optreden (Strümpell, Dieulafoy) en soms de patiënten plotseling zich hard ziek gevoelen. Het is mij zelf overkomen, toen verleden jaar niemand aan Spaansche ziekte dacht, dat ik onderweg, op mijn motor, mij plotseling ziek voelde (algemeen lam, vooral in de lendenen, hoofdpijn) en influenza kreeg. Dat patiënten, die opkwamen, zich soms voelden alsof zij hard ziek waren geweest, vertoonden mijn influenza-patiënten vroeger ook wel eens. Velen vertoonden ook toen neiging tot braken of braakten. Diarrhee zag ik vroeger, zoover ik mij herinner, niet, nu ook slechts zelden. Wel valt mij de slaperigheid van

sommige patiënten thans op; Eichhorst beschrijft evenwel bij influenza soms groote slaperigheid. Een mijner patiënten viel, onder het opnemen van de anamnese, steeds weer in slaap. Dieulafoy en Strümpell beschrijven echter diarrhee bij influenza, en de Parijsche epidemie van 1830 zou volgens Dieulafoy gekenmerkt zijn door diarrhee, terwijl in Weenen in 1775 veel icterus voorkwam.

Pandemieën, als thans, zijn van influenza niet vreemd, zoo is er een in Europa geweest van 1830-1833, voorts de bekende van 1889-1890, waarbij geheele gezinnen tegelijk ziek werden. Behoeft het ons, na dit alles, te verwonderen, dat de Spaansche ziekte niets anders is dan influenza? Dat de bacillus influenzae niet altijd te vinden is, geven sommige bacteriologen toe, terwijl Wassermann zegt, dat die spoedig verdwijnt. Het feit, dat de bacillus influenzae niet steeds gevonden wordt, behoeft geen reden te zijn, de diagnose Spaansche ziekte te stellen, zooals uit het bovenstaande blijkt, terwijl men niet moet vergeten, dat van onze vroegere influenzalijders nooit een bacteriologische diagnose werd gesteld en in gewone tijden dus velen geen bacillus influenzae zullen hebben vertoond, evenals thans.

De complicaties worden volgens de handboeken meestal door pneumo- of streptococci veroorzaakt, zeldzaam door den bacillus influenzae. Eichhorst wijst er nog op, dat de influenza abortus kan veroorzaken en het aantal bevallingen na een epidemie doen afnemen; voor de toekomst geen prettig vooruitzicht in dezen tijd van menschen-slachting. Het peracut, het snel om zich heen grijpen, enz. zijn alle verschijnselen van de gewone influenza, vooral in tijden van pandemieën, zoodat men, op grond hiervan, verstandig doet, zich aan de oude diagnose influenza te houden, en ik vind het dwaas, evenals collega Ploem, een nieuwe ziekte te diagnosticeeren, die feitelijk niet bestaat. Wat de therapie betreft zijn de salicyl-paaparat (ac[idum] aceto-salicylic[um], salic[ylas] natricus), zoo noodig, in groote hoeveelheid, steeds welkom, vooral voor de hoofdpijnen.



[Afb. 79]. De allergologie, met Willem Storm van Leeuwen als pionier in Nederland, was een bijzonder medisch specialisme met in de beginjaren slechts een handjevol beoefenaren. In 1930 bood George F. Gezelle Meerburg de lezers van het *NTvG* de status quo van het vak [Op zoek naar het allergeen, 74 (1930) 4315-4323], waarbij hij bijzondere aandacht besteedde aan de behandeling van astmalijders met allergeenvrije lucht die door een verblijf in een allergeenvrije-kamer of via een masker dat aan een ‘allergolix-apparaat’ was gekoppeld, kon worden toegediend. De voordelen van het masker waren duidelijk: ‘Voor hen, die in een goeden toestand gebracht worden bij masker behandeling, bestaat gelegenheid zelf een allergolix-apparaat te bezitten tegen betrekkelijk geringe kosten. Het toestel is gemakkelijk mee te nemen. Overal waar een stopcontact is, kan men zich met behulp van den kleinen motor en het allergolix-filter allergeenvrije lucht verschaffen’.

[A37] *J.H. Koetsier e.a., Over de dysenterie-epidemie te Staphorst (1925)*

De meeste lezers van dit Tijdschrift zullen Staphorst slechts bij naam kennen, en wel voornamelijk door het bekende Staphorster boertje. Het dorp is gelegen aan den rijksweg, tusschen Zwolle en Meppel en bestaat uit twee gedeelten, Rouveen en het eigenlijke Staphorst, die onmerkbaar in elkander overgaan. De reden, waarom de dysenterie-epidemie, die omstreeks 10 juli 1925 begonnen is, en gewoed heeft tot half september, zulke groote afmetingen heeft aangenomen, is voornamelijk gelegen in den buitengewoon slechten hygiënischen toestand. De woningen zijn klein en bestaan meestal uit één groote kamer met een zijkamer, die voor keuken, tevens huiskamer en slaapkamer gebruikt wordt. Onmiddellijk daarachter grenst de schuur en de koestal. Een W.C. ontbreekt ten eenen male, en de ontlasting wordt eenvoudig in den koestal gedeponeerd. Tijdens de epidemie hebben wij meermalen de vertooning gezien, dat een aan dysenterie lijdend kind de ontlasting op den steenen vloer van de huiskamer liet loopen, zonder dat de huisgenooten zich iets er van aantrokken. De bevuilde doeken van zieke zuigelingen en kleine kinderen slingerden ook door het vertrek. Ook de straten en tuinen worden door hen bevuild en zondags strijken zij, alvorens de kerk binnen te treden, als vogels op den grond neer om hun behoefte te doen. Behoorlijke reiniging van mond en tanden heeft slechts hoogst zelden plaats. Gewoonlijk wordt volstaan zich met een vies vochtig doekje langs gezicht en tanden te wrijven, en even later bedienen de andere huisgenooten zich op dezelfde wijze van dit doekje, en worden de borden, pannen, tafels, enz. ook daarmee schoongemaakt. Slapen doet iedereen daar met de kleeren aan, waarmee zij overdag hun werk hebben gedaan.

Gezien de slechte hygiënische toestand te Staphorst, is het dus geen wonder, dat een besmettelijke ziekte zich daar gemakkelijk tot een epidemie kan uitbreiden. Praktisch kunnen wij dan ook aannemen, dat het heele dorp besmet was. Omstreeks half juli deden zich de eerste gevallen voor en wel uitsluitend onder de kinderen. Gemiddeld kwamen er drie per dag bij. Na een paar weken kwamen ook volwassenen met een gelijk ziektebeeld onder behandeling. De volwassenen bleven echter in de minderheid, meer dan de helft van onze patiënten waren kinderen. Van de volwassenen waren 2/3 deel vrouwen, 1/3 deel mannen. Dit wijst op de mogelijkheid, dat de volwassenen door aanraking met de kinderen zijn besmet, omdat juist de vrouwen meer met de kinderen in innige aanraking komen. Aangezien het in het begin zeer warm was, en daar elk jaar in den zomer ettelijke gevallen van kinderdiarrrhoe voorkwamen, werd de ziekte oorspronkelijk gehouden voor een cholera nostras. Dat deze diagnose niet gehandhaafd kon worden, had zijn oorzaak: (1) In de snelle en sterke uitbreiding der ziekte, die in één woning ook meestal niet tot één geval beperkt bleef;

(2) in het feit, dat na verloop van een paar weken ook volwassenen werden aangetast.

Eigenaardig was, dat de epidemie is begonnen midden in Rouveen, zich vandaar over Rouveen verspreidde, terwijl Staphorst den eersten tijd gespaard bleef. De volwassenen kregen deze buikaandoening in het begin meestal in zeer lichten graad en vonden het zelfs niet noodig zich als ziek op te geven en den dokter te raadplegen. Toch is ons later gebleken, dat deze volwassenen er nog weken en weken bleek en slapjes uitzagen en nog langen tijd zelfs niet in staat waren, hun werk naar behooren te doen. Deze laatsten vormden een groot gevaar voor de verdere uitbreiding der ziekte, want het had ons getroffen, dat de besmetting hoofdzakelijk plaats vond door aanraking. Zoo gingen dagelijks 10 tot 15 kinderen van school weg met dysenterieklachten, en op grond hiervan hebben wij toen besloten de scholen te doen sluiten.

Deze contactinfectie was ook duidelijk waar te nemen in een huisgezin, waar meestal eerst één der leden ziek werd, na een paar dagen of na een week een andere huisgenoot en ten slotte het heele huisgezin. Bij het overbrengen van de smetstof van den een op den ander speelden de vliegen, die in onnoemlijk aantal in de huiskamer aanwezig waren, hoogstwaarschijnlijk ook een groote rol. Dat de besmetting werd overgebracht door het drinkwater, dat verkregen wordt uit putten of door pompen, lijkt ons niet waarschijnlijk, doordat de besmetting van zoo'n huisgezin niet gelijktijdig geschiedde. Samenvattend kunnen wij dus onze meening over de wijze van de verspreiding zóó formuleren, dat in het begin de ziekte heeft geheerscht voornamelijk onder de kinderen, die elkaar (bijv. in de school) besmetten. Daarna hebben de kinderen ook de volwassenen, en wel hoofdzakelijk de moeders besmet. Tenslotte echter vormden de niet bedlegerige volwassen zieken een groot gevaar voor de verdere verspreiding. Daarnaast komen dan de vliegen als overbrengers in aanmerking.

Het beloop der ziekte bij volwassenen was zeer gunstig; alleen bij zeer jonge kinderen en zuigelingen en bij oude en zwakke patiënten had deze ziekte vaak een doodelijken afloop. De vatbaarheid echter bij verschillende personen was verschillend, zoodat niet ieder de ziekte in denzelfden graad kreeg. Zoo hebben wij een paar duidelijke voorbeelden kunnen waarnemen, waar in een huisgezin het kind niet ernstig ziek was, terwijl de moeder, die kort daarna ziek werd, deze ziekte in hevige mate kreeg. De ziekte begon acuut met misselijkheid en braken, borborygmi en buikpijn. Eenige uren, in sommige gevallen zelfs een dag daarna begon de diarrrhoe, 10, 20, 30 of nog meer keeren per etmaal met heftige tenesmi. De meeste patiënten maakten een zieken indruk en hadden koorts om en bij 39° C, enkelen hadden herpes er bij. De pols was frequent en

klein. Bij inspectie van den buik zag men geen darm-peristaltiek, en bij palpatie vond men altijd pijnlijkeheid bij druk op het sigmoëd, en dit verschijnsel ontbrak nooit, ook in de lichtste gevallen niet. Bij de zwaardere gevallen strekte deze pijnlijkeheid bij druk zich uit tot het colon transversum en colon ascendens en slechts bij één patiënt zelfs tot het coecum.

Keek men naar de ontlasting, dan onderscheidde men drie soorten: (1) Dun erwtesoepachtig, zonder vaste bestanddeelen, alleen met een fijn geel groen bezinsel en wat slijm en heftig stinkend. In één geval was er ook wat bloed bij, zoodat de ontlasting er licht rose uitzag, te vergelijken met troebel vleeschnat. De gevallen met deze soort ontlasting gaven meest een doodelijken afloop in zeer korten tijd. Wij hebben tijdens de epidemie vier van zulke gevallen gehad, die allen met den dood zijn geëindigd. (2) Dunne, bruin-groene ontlasting, waarin duidelijk zichtbaar waren, zachte faecaal massa met stukken slijm en darmslijmvlies, waarop strepen bloed aanwezig waren. Terecht werd dan door de patiënten of huisgenooten de opmerking gemaakt, dat er in de pot op vleesch gelijkende stukjes te zien waren. (3) Gewone dunne ontlasting met slijm en bloed, en kort daarna uitsluitend zuiver bloed met geel glanzend slijm door elkaar gemengd, zonder faecaal massa. Deze ontlasting nu heeft de typische sperma-achtige geur. Bij deze laatste twee soorten van ontlasting bleek de prognose zeer gunstig te zijn. Ongeveer na vier dagen waren de tenesmi verminderd en zoodra weer wat meer vaste ontlasting kwam, was het ziekteproces aan het beteren, en over het algemeen genazen de patiënten dan in 10 of 14 dagen. Bij de lichte gevallen voelden de patiënten zich niet ziek, de koorts ontbrak en de buikpijn en tenesmi waren zeer gering. Deze patiënten kregen wij alleen onder handen, wanneer het ziekteproces volgens hen te lang duurde en zij daardoor gingen vermageren, of wanneer de ontlasting te menigvuldig werd en de tenesmi hen kwelden.

In de eerste ontlasting, die wij naar het Centraal Laboratorium te Utrecht opzonden voor onderzoek naar dysenterie-bacillen, werd niets gevonden. Toch stond voor ons klinisch vast, dat wij hier te doen hadden met dysenterie. Den 19den augustus werd weer versche ontlasting en bloed van een acuut ziek geworden patiënt opgestuurd, doch hierin werden ook geen dysenteriebacillen gevonden. Alleen het serologisch bloedonderzoek was 1/50 positief voor den stam Flexner. Daar deze agglutinatietiter volgens Lentz niet bewijzend is voor dysenterie, werd een week daarna van denzelfden patiënt weer bloed opgestuurd, en toen bleek de agglutinatietiter gestegen te zijn tot 1/1000 voor Flexner en 1/500 voor Hiss. In dien tusschentijd was het ook te Utrecht gelukt uit de vele, door ons zoo versch mogelijke opgezonden ontlastingen van acuut ziek geworden patiënten, bacillen van Hiss te kweken en met dezen stam uit Staphorst gaf het bloed van bovengenoemden patiënt een agglutinatietiter van hooger dan 1/1000. Ofschoon de bevolking groote bezwaren maakte, wanneer wij, om bloed

te verkrijgen, in vinger of oorlel wilden prikken, is het ons toch nog mogen gelukken van twee acuut ziek geworden patiënten bloed te krijgen, waarvan de uitslag van het serologisch onderzoek was: bij de eerste: 1/250 positief met den stam uit Staphorst; bij de tweede: 1/500 positief Hiss, 1/100 positief Flexner.

Dat het kweken van bacillen uit de ontlasting slechts uiterst zelden gelukt, bewijst het volgende. Ondanks het feit, dat patiënten vaak in onze tegenwoordigheid afgingen, en wij dus versche ontlasting hadden voor het bacteriologisch onderzoek, was het in Utrecht slechts één maal gelukt bacillen te kweken uit de ongeveer 8 ontlastingen, die wij opgestuurd hadden. Later is dr. Van der Hoeden uit Utrecht te Staphorst geweest en heeft hij daar ter plaatse het materiaal uitgestreken en verder de uitkomsten in Utrecht nagegaan. De ontlasting was in alle gevallen niet ouder dan 6 uur en van de 25 ontlastingen was slechts één positief. Niettegenstaande de schrale oogst van het bacteriologisch onderzoek van de ontlasting, mochten wij hier toch aannemen, dat wij te doen hadden met een epidemie van pseudo- of atoxische dysenterie, gezien ook de klinische verschijnselen, het epidemisch karakter en de positieve agglutinatieproeven, waarvan een zelfs bewijzend is voor dysenterie, omdat in het begin van de ziekte de agglutinatietiter slechts 1/50 was en deze na een week gestegen was tot 1/1000.

Nu de diagnose vaststond, en de ziekte zich verder uitbreidde, moesten er krachtige maatregelen genomen worden om verdere uitbreiding te voorkomen. Van gemeentewege werden drie wijkzusters aangesteld, om de bevolking te leeren, zich te ontsmetten na in aanraking met zieken te zijn geweest. Die huizen, waarin zieken waren met duidelijke dysenterieverschijnselen, werden beplakt met een papier 'Besmettelijke ziekte dysenterie'. De voornaamste reden, waarom wij op het aanbrengen van dit papier gesteld waren, was, dat de zieken dan gedwongen waren onder onze behandeling te blijven, totdat wij het besmettingsgevaar geweken achtten. Wanneer deze dwang niet bestond, gaven de patiënten, zoodra zij zich weer iets beter voelden, den dokter te kennen, dat zij hem niet meer noodig hadden. Zij bleven dan natuurlijk nog een gevaar voor hun omgeving. Daarentegen hielden wij al die patiënten, die door het besmettelijke-ziektebriefje aan ons gebonden waren, onder toezicht, totdat na hun klinisch herstel, macroscopisch alle bloed en slijm uit de ontlasting verdwenen waren. Het hoogtepunt van de epidemie was bereikt ongeveer einde augustus. Na dien tijd waren de ziektegevallen duidelijk aan het verminderen, naar onze meening deels te danken aan de temperatuursverandering (het werd namelijk kouder en dus verminderde de vliegenplaag) en verder aan het feit, dat door het werk van de wijkzusters, de bevolking beter werd beschermd tegen de contactinfectie. Geheel geweken is echter de epidemie ook nu nog niet. Af en toe duikt nog weer een enkel geval op, waarvan niet met zekerheid valt uit te maken, of dit versche gevallen betreft, dan wel zulke, die te beschouwen zijn

als eenvoudig een opflikkering van het ondertusschen chronisch geworden proces.

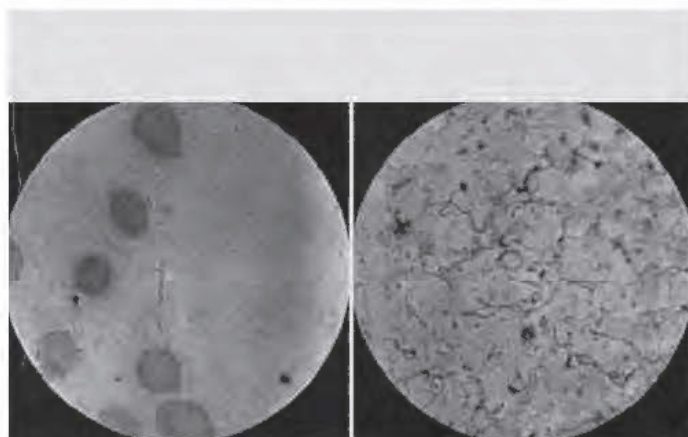
De behandeling van de dysenterie bestond hoofdzakelijk in het leggen van warme pappen op den buik en sterk laxeerende met wonderolie, of bij zeer kleine kinderen met sirupus Sennae. Verder gaven wij inwendig pulvis gummosus en salicyl[as] bismuth[icus] basic[us] en bij volwassenen vaak ook laudanum. Het diëet bestond uit melk met een weinig maizena of kindermeel en later werd dit voorzichtig uitgebreid met soep en een zacht gekookt eitje. De volstreekte bedrust was ook een voorname factor bij de behandeling der ziekte. Bestond er neiging tot collaps door de heftige tenesmi, dan werd natuurlijk gestimuleerd. Van de specifieke geneesmiddelen hebben wij er twee toegepast. Het eene was Bilivaccin. De behandelingswijze bestond in het laten innemen van 3 tabletjes op drie achtereenvolgende ochtenden op de nuchtere maag. Deze tabletjes bevatten per stuk ongeveer 80 milliard gedooide dysenterie-bacillen van Shiga-Kruse, Hiss, Flexner enz. Slechts drie patiënten hebben wij hiermee behandeld, doch zonder eenigen invloed ervan te bespeuren, noch ten goede, noch ten kwade. Het andere specifieke middel was het polyvalente dysenterieserum van het Rijks Serologisch Instituut te Utrecht. Hiervan werd 20 cm³ intramusculair ingespoten. Men kan zelfs 40 tot 60 cm³ inspuiten, doch met het oog op den hoogen prijs, hebben wij niet meer dan 20 cm³ ingespoten. Van de tien patiënten, die wij met het serum behandelden, was één een volwassene van 52 jaar, die reeds 2 weken ziek was, en de overige alle negen, kinderen. Hiervan waren vier reeds langer dan drie weken en de andere vijf slechts enkele dagen ziek. Opmerkelijk was de goede werking van het serum.

Deze was reeds na 24 uur te zien, zoowel in de acute als in de subacute gevallen. Men zag duidelijk, dat het bloed in de ontlasting verminderde en dat er veel meer slijm en darmslijmvlies losgelaten werd, terwijl de tenesmi sterk verminderden. Ook de algemeene toestand van de patiënten werd beter. Zoo zagen wij

meermalen, dat kinderen, die vóór de seruminspuiting dood ziek, lusteloos en slap waren, zoo zelfs, dat zij hun hoofd niet meer konden opheffen, 24 uur na de inspuiting er veel fleuriger uitzagen en lust kregen in het spelen, terwijl het hoofd nu gemakkelijk werd opgeheven. Een serumexanthem ontstond in drie gevallen, ongeveer één week na de inspuiting. Het bleef eenige dagen bestaan. Een patiënte werd met serum behandeld, zes weken nadat zij dysenterie had gekregen. De ontlasting was ten tijde van de serumtoediening weer vrijwel normaal. Te voren was zij behandeld met Bilivaccin doch zonder gevolg. Daar de patiënte nog steeds klaagde over moeheid en slapheid, werd 20 cm³ serum ingespoten. Twee dagen daarna voelde zij zich volkomen gezond en prettig.

Ofschoon de prognose bij deze ziekte over het algemeen zeer gunstig was, doch alleen grijsaards, zwakken en kleine kinderen deze ziekte vaak niet weerstaan konden, hadden wij tijdens de heele epidemie toch nog 30 sterfgevallen, waarvan 23 kinderen, wier leeftijden wisselden van 12 weken tot 6 jaar; zeven volwassenen, waarvan zes grijsaards. Daar wij tijdens de epidemie ongeveer 300 zieken behandeld hebben, kunnen wij dus niet bogen op een geringe sterfte. Deze hooge sterfte van 10% zou herinneren aan het beloop van een dysenterie-epidemie met den bacil van Shiga, maar wij moeten niet vergeten, dat het geheele aantal zieken verre overtreft het aantal, dat zich onder onze behandeling stelde. Een zeer hoog percentage van de ongeveer 5.000 in aantal zijnde bewoners van het dorp hebben aan lichte dysenterie-achtige klachten geleden zonder den dokter te raadplegen. Neemt men dit in aanmerking, dan mag men het aantal sterfgevallen zonder twijfel zeer gering noemen.

Over het algemeen zijn zeker de niet overleden patiënten volledig hersteld. Zooals echter reeds werd vermeld, komen nog af en toe gevallen voor, die mischien te beschouwen zijn als verergeringen van chronisch geworden lijden. Met zekerheid is dit niet uit te maken, bovendien zijn het slechts enkele gevallen.



[Afb. 80]. De Duitse medicus Wilhelm A.P. Schüffner, die internationale roem verwierf als 'malariaoloog', was sinds zijn benoeming in 1924 tot hoogleraar tropenhygiëne te Amsterdam (Koloniaal Instituut) de belangrijkste autoriteit voor de tropische geneeskunde in Nederland. In een voordracht voor het Genootschap ter bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde te Amsterdam informeerde hij de Nederlandse medici in 1927 over de voortgang van het onderzoek naar 'het leptospiravraagstuk' in het algemeen en naar de etiologie van de gele koorts in het bijzonder [De aetiologie der gele koorts, 71 (1927) I, 3186-3191]. Onder meer sprak hij over de verbeterde techniek om leptospiren in een bloedpreparaat zichtbaar te maken: (A) is een gewoon bloedpreparaat, (B) een preparaat na centrifugeren, met in het gezichtsveld circa vijftig leptospiren.

[A38] E. Zurhelle, *De diagnose en behandeling van scabies* (1918)

In tijden van oorlog en mobilisatie, als vele mensen onder minder hygiënische omstandigheden dan gewoonlijk dicht bij elkaar ondergebracht worden, neemt het aantal scabiespatiënten meestal snel toe. Daarom heb ik gemeend aan het tot mij gericht verzoek, om iets over de behandeling van scabies te schrijven, gevolg te moeten geven. Het lijkt mij wenschelijk met enkele opmerkingen over de *diagnostiek* van scabies of schurft te beginnen.

Scabies wordt veroorzaakt door den *Acarus hominis*. De besmetting vindt meestal plaats door een bevrucht wijfje, dat op de huid gekomen zich ingraaft en in de diepere deelen der hoornlaag een gangetje maakt; in dit gangetje, dat meestal niet langer wordt dan 1 cm, legt ze haar eieren. Uit deze eieren ontstaan de larven die weldra naar buiten kruipen en zich aan de oppervlakte der huid verder ontwikkelen tot bevruchtbare mijten. De mannetjes blijven meestal aan de oppervlakte der huid. Het meest op den voorgrond tredende verschijnsel van scabies is de jeuk: deze ontbreekt vrijwel nooit en wordt gekenmerkt door nachtelijke verergeringen als de patiënt in bed is, daar de mijten hun grootste activiteit ontvouwen in een warme omgeving. Periodiek 's avonds ontstaande jeuk bij meer dan één lid van een gezin, of bij mensen die veel met elkaar in contact komen, moet ons dadelijk op de gedachte brengen, dat wij met scabies te maken hebben; hoewel natuurlijk ook andere jeukende huidaandoeningen zoals bij voorbeeld pediculosis of allergische eczemen door spoolwormen tegelijkertijd bij verscheiden leden van een gezin kunnen voorkomen.

De *objectieve verschijnselen*, die door het binnendringen van de met het bloote oog nauwelijks zichtbare scabiesmijt verwekt worden, kunnen zeer uiteenloopen en hangen voor een groot deel af van de zorg, die de patiënt aan zijn huid besteedt. Terwijl er bij mensen die gewend zijn zich zorgvuldig schoon te houden, naast den jeuk slechts weinig objectieve symptomen, bestaande uit enkele papels en krabeffecten met eenige nauwelijks zichtbare grijswitte gangetjes zijn, vinden we bij hen die onder minder hygiënische omstandigheden leven en zich aan de reinheid van hun lichaam weinig gelegen laten, een heel ander en duidelijker beeld. Bij het krabben verspreiden zich ettercoccinfecties over het geheele lichaam, zoodat het beeld der scabies impetiginisata of eczematisata ontstaat, soms zoo uitgebreid dat met uitzondering van het hoofd, waar de scabiesmijt niet voorkomt, nauwelijks een plekje van de huid vrij is van ontstekingen, blaren, papels, pustels of korsten; tusschen deze efflorescenties zijn dan de hier meestal zwarte scabiesgangetjes te vinden. In de meeste gevallen is de aandoening echter niet zoo uitgebreid en blijven de gangetjes, krabeffecten en papulovesikels voornamelijk beperkt tot de plaatsen van voorkeur voor de scabies. Dan vinden wij

vooral de schurftefflorescenties tusschen de vingers, aan de handpalmen en buigzijden der polsen, verder in de oksels (voorste okselplooi), in de omgeving van den navel en in de bilplooien. Bij vrouwen zijn de perimamillaire papels, erosies en krabeffecten zeer kenmerkend voor scabies, daar eczemen hier, behalve gedurende de zwangerschap en lactatieperiode, weinig voorkomen; ook blijft na de genezing vaak nog een tijdlang het zoogenaamde postscabieuse perimamillaire eczeem over. Bij mannen zijn evenzeer kenmerkend de papels op de huid van den penis en het scrotum (of glans penis).

De teere huid van zuigelingen reageert op het binnendringen van de scabiesmijt vaak met een blaar, waaroverheen dan het zwarte scabiesgangetje duidelijk te zien is; meestal zijn deze gezeteld aan de handpalmen en voetzolen. Ook bij oudere kinderen komen dergelijke blaren voor, deze zijn dan echter meestal meer gespannen en met etter gevuld. De in de boeken regelmatig vermelde scabies norvegica seu crustosa is hier te lande voor de practijk van geen beteekenis; voorwaarde hiervoor is blijkbaar een bijzonder slechte verzorging, zooals die bij geestelijk onvolwaardigen soms voorkomt.

Belangrijker daarentegen is de animale scabies, die door katten, honden of paarden wordt overgebracht en waarvan de schurft der paarden gedurende den wereldoorlog in Oost-Europa talrijke infecties bij menschen heeft veroorzaakt. De acarus der dieren maakt bij den mensch geen gangen; men moet dus de diagnose dierlijke schurft stellen op grond van de localisatie en het beeld der prurigineuse huidaandoening, terwijl de mogelijke infectiebron bekend moet zijn. Soortgelijke huidaandoeningen kunnen veroorzaakt worden door vogelmijten (*Dermanyssus avium*), bij voorbeeld bij duivenliefhebbers, wier beddegoed bij het luchten in het raam met parasieten besmet wordt. De schurft der kruideniers wordt door mijten die in meel (*Tyroglyphus farinae*) of kaas kunnen voorkomen, veroorzaakt; een dergelijke aandoening kan ook berusten op insecten die in hooi voorkomen of op een korenmijt, bijvoorbeeld de *Pediculoides ventricosus* (bij transportarbeiders in Italiaansche havens).

De localisatie van al deze door mijten veroorzaakte prurigineuse huidaandoeningen komt overeen met de plaatsen van rechtstreeksche aanraking tusschen patiënt en infectiebron. Bij de menschelijke scabies behoeft men daarentegen de diagnose niet alleen op het klinische beeld, de localisatie of anamnese, dus indirect te stellen, maar kan men den verwekker rechtstreeks in het gangetje aantonen. Het is een kleine moeite om met een lancetje het in de epidermis gelegen schurftgangetje zonder bloeding uit te snijden, met 10% kali-loog microscopisch te onderzoeken en in het blinde einde der gang, de schurftmijt, de eieren of de ontlasting (scybala) te vinden.

De afdoende behandeling van den scabieslijder en zijn omgeving brengt mijns inziens zooveel last mee, dat de diagnose door het vinden van den verwekker verzekerd moet zijn, alvorens men tot behandeling kan overgaan. Het gelukt echter niet altijd den verwekker te vinden; men ziet soms scabiesgevallen, waar, ook na herhaald onderzoek, geen mijten of eieren te vinden zijn. Zeer moeilijk kan ook de beoordeeling van een reeds behandelde scabiespatiënt worden, als men nog klinisch typische gangetjes vindt, die bij microscopisch onderzoek geen mijt bevatten.

Dit leidt ons tot de vraag: 'Wie moet worden behandeld?' Het antwoord is vaak niet eenvoudig: Zeer zeker de patiënt en – om ongewenste recidieven te voorkomen – zijn onmiddellijke omgeving, dus het gehele gezin, ook de leden die géén jeuk hebben. Gewoonlijk behoort in dit opzicht ook het dienstmeisje tot het gezin en zal mee behandeld moeten worden. Hoe echter te handelen in het omgekeerde geval, als alleen het dienstmeisje scabies heeft, moet men dan ook het gezin waarin ze werkt, dadelijk gaan behandelen? Nog moeilijker wordt de quaestie bij den gemobiliseerden scabiespatiënt, vanwege het groote aantal personen waarmede hij in contact komt, en de zoo vaak wisselende omgeving. Het ligt zeker niet in 's lands belang het aantal prophylactisch behandelde contactpersonen onnoodig groot te maken. Het lijkt mij niet mogelijk voor de oplossing van dit vraagstuk vaste regels op te stellen, daarvoor verschillen de omstandigheden te veel. Ook de vraag, wanneer men zal overgaan tot een tweede behandeling van een patiënt, die na een kuur nog steeds jeuk heeft, is vaak moeilijk op te lossen. Voordat men een recidief vaststelt zal men vaak graag den patiënt een tijd observeeren om te zien, of met kalmeerende middelen alsnog verbetering verkregen kan worden.

Voor de *behandeling van scabies* wordt gebruik gemaakt van sterk antiparasitaire middelen onder welke zwavel de belangrijkste plaats inneemt. Eigenlijk kunnen we drie behandelingssystemen onderscheiden, namelijk de zoogenaamde snelle kuur, de zalf- of mitigalkuur en de poederbehandeling. Bij de snelle kuur, welke in een ziekenhuis gegeven moet worden, krijgt de patiënt eerst een warm bad waarbij hij gedurende een half uur met groene zeep flink gewassen en geborsteld wordt om de oppervlakkige lagen van de hoornlaag te verwijderen; daarna wordt hij zeer stevig ingewreven met een zalf met potasch, die verweekend werkt, en zwavel. Deze zalf moet geheel in de huid worden gewreven. Patiënt krijgt dan ziekenhuiskleeren aan, terwijl zijn eigen kleeven en beddegoed gedesinfecteerd worden. Zoodra deze desinfectie klaar is, kan hij zijn eigen kleeven weer aantrekken en het ziekenhuis verlaten; twee dagen na deze behandeling krijgt hij nog een warm bad om de nog aanwezige zalfresten te verwijderen. Deze behandeling heeft verschillende bezwaren: in de eerste plaats is ze, waarop ook Mendes da Costa wijst, niet volkomen betrouwbaar, verder is de behandeling nogal pijnlijk, terwijl bovendien menige

huid een dergelijke straffe behandeling niet verdraagt. De snelle kuur wordt in de practijk dan ook weinig toegepast.

Van veel meer practisch belang is de *mitigal- of zalfbehandeling*. Mitigal, een olieachtige, sterk zwavelhoudende suspensie is hiervoor een ideaal middel. In plaats daarvan kan men ook geven 25% zwavelzalf (Sulf[ur] praec[ipitatum] 25, Adeps benzoat[us] ad 100). Minder aan te bevelen is wegens den onaangename reuk en de kans op dermatitis en intoxicatie Balsamum peruvianum (gelijke deelen met spiritus of 30% in zalf); hetzelfde geldt voor de oude zalf van Wilkinson met zwavel en teer. De behandeling (zoo mogelijk onder leiding van een verpleegster) moet zeer nauwgezet en consequent worden doorgevoerd en vooral aan de genoemde plaatsen van voorkeur moet dubbele aandacht worden besteed. Na een warm reinigingsbad wordt den eersten avond het gehele lichaam, met uitzondering van het hoofd, met een derde van den inhoud van het fleschje mitigal of met 65 gr. zalf stevig en langdurig ingewreven, zoodat er geen zalf meer op de huid overblijft. Dit inwrijven moet den tweeden en derden avond worden herhaald, terwijl de patiënt zich gedurende deze dagen niet mag wasschen; op den avond van den vierden dag krijgt hij een reinigingsbad. Soms wordt op den ochtend van den tweeden dag nog een keer extra ingewreven; een vijfde en zesde inwrijving kan practisch wel achterwege blijven. Ook bij deze behandeling moet worden voorkomen, dat patiënt door zijn eigen kleeven of beddegoed weer wordt besmet. Na het reinigingsbad krijgt hij schoon ondergoed en bedlinnen, de bovenkleeven en dekens moeten ter desinfectie worden opgezonden of, indien dit mogelijk is, een paar dagen gelucht en een week lang niet worden gebruikt. Het voordeel van de *poederbehandeling*, zooals deze door mijn voorganger Van der Valk in Groningen werd gegeven [*Leidraad bij de verpleging van huidziekten*, 1934; later bewerkt door Beintema], ligt daarin dat we met de desinfectie van kleeven niets te maken hebben, daar deze tevens meebehandeld worden; het nadeel is de lange duur. We geven daarvoor 25% zwavelpoeder (Sulf[ur] praec[ipitatum] 25, Talc[um] venet[um] ad 100), waarvan we per volwassene ongeveer 500 gr. noodig hebben. Na een warm bad, of een goede waschbeurt, wordt de huid met behulp van een poederbus goed ingepoederd, het poeder wordt ook tusschen de kleeven gestrooid, vooral tusschen de bovenkleeven met hun zakken, en in de sokken. Het bed moet verder overvloedig bestrooid worden met poeder tusschen lakens en dekens, terwijl de patiënt 's nachts handschoenen met poeder moet dragen. Dit poederen wordt gedurende 14 dagen elken avond herhaald, de patiënt mag zich al dien tijd niet wasschen en ook geen andere kleeven aantrekken of ander beddegoed gebruiken. Het poeder mag, om prikkeling te voorkomen, niet in de huid gewreven worden, maar moet daarop worden gestrooid; verder mag de patiënt om conjunctivitis te vermijden niet met het hoofd onder

de dekens slapen. Ook bij deze kuur hoeft het hoofd niet behandeld te worden, daar hier immers geen mijten zijn. Na 14 dagen lang elken avond gepoederd te hebben, mogen de patiënten zich weer wasschen en schoon ondergoed aantrekken. De kleeren en dekens worden goed gelucht om het poeder te verwijderen, de onderkleeren en lakens kunnen worden gekookt en gewasschen. Beintema nam in de laatste jaren bij de poederbehandeling van scabies proeven met *Derris-poeder*. Hij gaf 20% Pulv[is] Derris in Talc[um] venet[um] en Amyl[um] tritic[i], gelijke deelen en liet de patiënten dit poeder zooals het zwavelpoeder aanwenden, echter slechts gedurende een week, zoodat 250 gr. per persoon noodig was. De resultaten waren zeer bemoedigend, zoodat wij deze behandeling nog vaak voorschrijven. Ook hierbij moet de aandacht erop gevestigd worden, dit poeder niet in te wrijven, maar losjes te strooien, daar er anders een dermatitis kan ontstaan.

Vaak zien we dat ook na een grondig doorgevoerde scabieskuur de klachten niet geheel verdwijnen maar

een lichte jeuk overblijft; deze pruritus post scabiem kunnen we echter meestal afdoende bestrijden door kalmere middelen voor de huid te geven, bij voorbeeld gewoon talkpoeder, of volgens M.E. en M.K. Polano 5% tumenol in schudmengsel; ook 3% Acid[um] tartar[icum] in glycerine cum amylo geeft vaak snel verbetering. Een sterk geïmpetiginiseerde of geëczematiseerde scabies moet eerst behandeld worden alvorens men met de scabieskuur begint. Met name geldt dit voor de mitigal- of zalf behandeling; een snelle kuur komt voor dergelijke gevallen in het geheel niet in aanmerking.

Samenvatting. Bespreking van de moeilijkheden bij de diagnose scabies en de vraag, wie in het huis en in de omgeving van den scabieslijder behandeld moeten worden. Naast de gewone kuur, waarvoor mitigal de voorkeur verdient, kan men een 14 dagen durende poederbehandeling toepassen met 25% zwavelpoeder of een 7 dagen durende kuur met 26% derrispoeder, die in de practijk voor het desinfecteeren van wollen beddegoed bij minvermogenen nuttig gebleken is.



[Afb. 81]. De Amsterdamse hoogleraar dermatologie Samuel Mendes da Costa beschreef in het *NTvG* van 1904 een 54-jarige timmerman met 'inheemsche lepra'. Hoewel geen lepra-bacil werd gevonden, viel er volgens de auteur niet aan te twijfelen 'of op grond van het groote kringen-exantheem, van de anaesthesieën der extremiteiten, [en] van het verlies der wenkbrauwen' dat dit een geval was van lepra maculo-anaesthetica. [Een autochtoon geval van lepra in Nederland en een opmerking over de strijdvrage der aetiologie, 48 (1904) I, 971-975].



[Afb. 82]. De huisarts van Hontenisse, Camiel A. Cammaert, beschreef in 1928 'Een geval van neurofibromatose: ziekte van Recklinghausen' dat hij in zijn praktijk had waargenomen bij een 57-jarige landwerkmans [73 (1929) 5122-5124]. Patiënt maakte 'een indruk van minderwaardigheid [sic, v.L.] Hij is terughoudend en eenigszins schuw, hij spreekt vlug en kort af, is zenuwachtig beweeglijk. Zijn algemeene voedings-toestand is vrij goed, evenzoo de ontwikkeling van het spierstelsel. Het lichaam is scoliotisch verbogen. De algemeene reflexen zijn zeer levendig, terwijl de algemeene gevoeligheid zeer hoog is'.

[A39] J. Schrijver, *De diaetetische behandeling van de maagzweer* (1922)

Van meet af heeft men ingezien, dat de behandeling van de maagzweer in de allereerste plaats een diaetetische moest zijn. Reeds Cruveilhier heeft dat met grooten nadruk verklaard [*Anatomie pathologique du corps humain*, 1829 / 1835; *Revue médicale*, 1838; *Archives générales de médecine*, 1856]. Dit heeft te meer betekenis, omdat het Cruveilhier is, van wien niemand minder dan Trousseau [*Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*] gezegd heeft: 'À Cruveilhier revient incontestablement le mérite d'avoir, le premier, décrit l'ulcère chronique simple de l'estomac comme une maladie spéciale'. Mag ik Fleiner gelooft, dan komt bij zekeren Joh. Peter Frank het eerst de naam *ulcus ventriculi* voor. Vóór dien is er in de literatuur slechts sprake van *morbus niger*, die met bloedbraken gepaard ging. En ook deze Frank wil de maagzweer behandeld zien met 'volstrekke rust, het aanwenden van sneeuw of fijn gestooten ijs op de maag en het laten drinken van kleine maar vaak herhaalde hoeveelheden melk of bouillon'.

Overziet men dan de wisselingen dier diaetetische behandeling in den loop der tijden, dan dringt zich als van zelf een verdeeling in drie tijdperken aan ons op. Het eerste tijdperk zou ik dat van Cruveilhier willen noemen. De eerste mededeelingen van Cruveilhier betreffende het *ulcus simplex* zijn te vinden in de 10de en 20ste aflevering van zijn nu nog bewonderenswaardige *Anatomie pathologique du corps humain*, dat van 1829-1835 te Parijs verschenen is. Reeds dadelijk voegde Cruveilhier aan zijn, van prachtige afbeeldingen verzeele beschrijving van het pathologisch-anatomische beeld van de zweer aanwijzingen voor haar diaetetische behandeling toe. Die aanwijzingen zijn stellig hoogst belangrijk en verdienen ten volle den lof, dien Fleiner er aan toezwaait: 'Cruveilhier's behandelingsmethode van de maagzweer toont, dat hij een even groot clinicus als patholoog-anatoom was. Zijn voorschriften en raadgevingen zijn voorbeeldig en zullen het blijven, daar zij groot van opzet en boven elk kleinzielig schematisme verheven zijn'. In de eigen woorden van Cruveilhier luiden de meest in het oog springende punten dier aanwijzingen aldus: 'Que ferions nous si nous avions une pareil ulcère à traiter à l'extérieur? Nous condamnerions au repos la partie du corps qui en serait affectée, s'il occupait les extrémités inférieures, nous prescririons le repos au lit; nous nous contenterions de l'immobilité, s'il occupait les extrémités supérieures. Eh bien! le repos pour l'estomac c'est la diète; et comme la diète ne saurait être absolue, il importe de trouver un aliment qui passe en quelque sorte inaperçu; le secret du traitement dans cette maladie, comme d'ailleurs dans toutes les lésions de l'estomac, consiste donc dans un tâtonnement méthodique relatif à l'alimentation, dans l'absence de

tout médicament proprement dit. J'ai plusieurs fois eu la pensée de classer mes malades d'après l'espèce d'aliment que supporte leur estomac'. 'Voici la conduite que j'ai coutume de suivre dans des cas de ce genre. Je commence par laisser reposer l'estomac pendant vingt-quatre heures: l'abstinence doit être complète et s'étendre même quelquefois sur les liquides aussi-bien que sur les solides. S'il y a douleur à l'épigastre, une application de sangsues sera faite dans le premier jour et suivie d'un bain de plusieurs heures. Le lendemain je fais essayer la diète lactée. Le lait sera pris immédiatement après qu'il vient d'être traité, à la dose de quelques cuillerées, toutes les quatre heures ou à des intervalles plus considérables, si l'estomac ne demande pas. Quelquefois la diète lactée réussit comme par enchantement; d'autre fois le lait ne passe pas; alors il faut le couper avec un peu d'eau de chaux, d'eau de gruau ou l'édulcorer légèrement. Souvent du lait bouilli et écrémé passe mieux que le lait naturel, le lait froid mieux que le lait chaud, le lait très chaud mieux que le lait tiède. Il n'est pas rare de voir le lait fatiguer l'estomac; hâtons-nous alors d'y renoncer pour y revenir plus tard'.

Ik moet de verzoeking weerstaan, nog meer aan te halen van deze hoogst merkwaardige voorschriften, die, ofschoon zij honderd jaren oud. zijn, nog zoo menige aanwijzing bevatten, die ook thans ons handelen in de onderhavige gevallen richt. Bij de beoordeeling dezer voorschriften heeft men te bedenken dat Cruveilhier leefde in den tijd vóór Kussmaul, vóór de ontdekking dus van de maagpomp. Van de veranderingen in de functies der maag bij ziekelijke afwijkingen wat nog ongeveer niets bekend en ook de physiologie van dat orgaan was nog vrijwel *terra incognita*. Vandaar dat Cruveilhier, niet steunende op physiologische en pathologische gegevens omtrent secretie en motorische functie van de maag, evenals zijn voorgangers en nog tal van zijn navolgers, een zoo groote rol moet laten spelen door de subjectieve waarnemingen van den patiënt bij het gebruik van bepaalde spijsen. Hij zegt het uitdrukkelijk: 'Le point essentiel est de trouver un aliment que l'estomac puisse supporter, et l'instinct des malades nous dirige souvent beaucoup mieux que tous les préceptes'. In hoeverre dat instinct van den patiënt heerschen mocht, blijkt treffend uit het door Cruveilhier medegedeelde geval van een dame, die zwarte materie braakte en die niets verdroeg. Bij toeval vroeg haar Cruveilhier, of zij van oesters hield. Het was haar lievelingsgerecht. Zij werd daarna veertien dagen met oestervocht gevoed. Het gemis aan positieve kennis maakt ook begrijpelijk, waarom het melkrégime door geen andere verklaring wordt gesteund dan door de overweging, dat het is 'un aliment qui passe en

quelque sorte inaperçu'; een voedsel, van welks vertering de patiënt om zoo te zeggen niets bemerkt. Naar onze tegenwoordige inzichten even vaag is de uitdrukking: de melk, die niet zelden de maag vermoeit. Uit het daarop volgende voorschrift: 'hâtons nous alors d'y renoncer', maak ik op, dat hier bedoeld wordt op de, in het verloop van het melkrégime soms optredende atonische toestanden van de maag, gebeurlijkheid, waarop ik straks nog de aandacht zal hebben te vestigen.

Als wij het tweede tijdperk van de diaetetische behandeling willen begrenzen, dan kunnen wij dat niet beter doen dan door de verklaring, dat het gekarakteriseerd en beheerscht wordt door den naam Leube. Wij schrijven 1871, d.i. ongeveer elf jaren na Kussmaul's in zijn gevolgen zoo ver strekkende ontdekking. De studie van den maaginhoud bij gezonden en zieken begint het inzicht in de ziekelijke afwijkingen van de maag te verhelderen. 'En toch', schrijft Ziemssen [*Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge*] in 1871, 'heeft de behandeling van de maagzweer van dien vooruitgang onzer kennis geen nut getrokken. Wij staan nog altijd op het standpunt van Cruveilhier en Autenrieth. Niettemin zou onze tegenwoordige kennis van de pathologisch-fysiologische processen bij de maagzweer en de klinische ervaring een scherper inzicht in de indicaties veroorloven en mitsdien een rationeele empirische therapie mogelijk maken'. Vandaar dat Ziemssen's behandeling zich voor alles neutralisatie van het te zure maagsap en bestrijding van de zure gisting ten doel stelt en bovenal een medicamenteuse is.

Het duidelijkst treedt de verandering der grondgedachten aan het licht, waar Ziemssen zijn diaetetische raadgevingen opstelt. Cruveilhier steunde zijn dringenden raad, bij het toedienen van voedsel aan den ulcuspatiënt toch vooral op diens lust- of onlustgevoelens te letten, met de volgende overdenking [*Archives générale de Médecine*, 1856]: 'on ne se fait pas une idée de la délicatesse, de la finesse de tact, que présente le sens gastrique (qu'on me passe cette expression) dans certains cas de maladie de l'estomac. Il n'y a pas de réactif chimique, pas d'instrument de précision dans les sciences physiques plus sensible que la membrane muqueuse de l'estomac malade: elle palpe tout; elle apprécie tout, jusqu'aux plus légères nuances, si ce mot peut s'appliquer à autre chose que les couleurs'. Hoe heel anders uit zich Ziemssen, die zich zeker en veilig voelt op den grondslag van zijn pathologische kennis der sterke zuurafscheiding en der zure gisting. Hij decreteert: 'Nichts ist überhaupt bei der Therapie des Magengeschwürs nachtheiliger als das Hin- und Herprobiren mit dem Essen und Trinken, welches die Kranken so gern aus eigenem Antriebe oder auf die Empfehlung Anderer hin zu thun pflegen. Es ist am besten, den Patienten einen genauen und strengen Speisezettel aufzuschreiben, über dessen Inhalt hinaus sie unter keinen Umständen gehen dürfen. Dieser Speisezettel sei so einfach, wie möglich: Alle Finesse und Raffinerie der Gastronomie musz unerbittlich ausgeschlossen werden. Die culinarische Eleganz, welche

der Stolz vieler Aerzte in der reichen Praxis grosser Städte ist, bleibt hier am besten ganz bei Seite'.

Leube, evenzeer kind van zijn tijd, trachtte zich, evenals Ziemssen, bij het geven van zijn diaetetische voorschriften te plaatsen op fysiologischen grondslag. 'Eine Errungenschaft der neueren Medizin', zegt hij in 1873, toen hij zich voor het eerst uitsprak over de therapie der maagziekten [*Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge*], 'ist die in allen Kreisen ihrer Vertreter immer fester Platz greifende Ueberzeugung, dass die Physiologie, mehr als jede andere naturwissenschaftliche Diciplin die Bestimmung hat, für den wissenschaftlich denkenden Arzt die Richtschnur in Diagnose und Therapie abzugeben'. Tusschen het erkennen van deze waarheid en de mogelijkheid, op dezen grondslag een uitvoerige spijslijst op te bouwen, 'die sicherste Garantie für eine erfolgreiche Therapie der Magenkrankheiten und unvergleichlich viel wichtiger als die Verschreibung irgend welchen Receptes', ligt een breed en, tenminste toentertijd, nagenoeg geheel onbekend terrein. Dat zag ook Leube wel in en daar hij de kennis van de meer of minder gemakkelijke verteerbaarheid der voedingsmiddelen een eerste voorwaarde achtte voor het samenstellen van een voedingsregime, trachtte hij vóór alles daaromtrent inzicht te verkrijgen, waarbij hem niet alleen de ervaring, maar evenzeer 'de op den zieke zelf genomen proef' [*Zeitschrift für klinische Medizin*, 1883] helpen moesten. Criterium voor de gemakkelijke verteerbaarheid acht Leube de tijd, waarop de spijs de maag verlaten heeft. Toonen leegheveling en daarop volgende schoonspoeling van de maag, dat deze met een bepaalde spijs nog niet 'gereed' is op een tijd, waarop alle andere voedingsmiddelen haar reeds verlaten hebben, dan acht Leube die achtergebleven spijs tot de moeilijk verteerbare te behooren. Deze waarnemingen leidden tot het opstellen van een scala der gemakkelijke verteerbaarheid, die ook aan Leube's voorschriften voor de diaetetische behandeling van de maagzweer ten grondslag ligt.

Het gemakkelijkst verteerbaar acht Leube bouillon, verder de vleeschsolutie, die hij in samenwerking met J. Rosenthal bereid heeft door vleesch, onder toevoeging van zuur, luchtdicht afgesloten aan groote hitte bloot te stellen, waarbij het vleescheiwit grootendeels gepeptoniseerd wordt. Van deze, door Leube zoo hooggeroemde vleeschsolutie vertelt Pel [*Leerboek der maagziekten*, 1933], dat geen van zijn patiënten haar lusten. Na den bouillon en de vleeschsolutie komen melk, zacht gekookte en rauwe eieren. Het is van belang, hierbij aan te teekenen, wat Leube van het 'natuurlijkste' voedingsmiddel, de melk, zegt: 'melk wordt door de meeste patiënten uitstekend verteerd. Hierbij mag echter niet worden vergeten, dat een deel van de maagzieken melk niet verdraagt, waarbij individuele antipathieën en eigenaardigheden in het verteringsproces van de melk een rol spelen' [*Zeitschrift für klinische Medizin*, 1883]. De genoemde voedingsmiddelen vormen, aangevuld met vetarme, suikervrije beschuiten (bij voorkeur Engelsche Albert cakes) en water

(liefst een bronwater, dat weinig koolzuur bevat), kost I.

Deze kost I zien wij nu ook fungeren in het voedingssysteem, dat Leube voor de diaetetische behandeling van de maagzweer opgesteld heeft. Als ik het in alle kortheid vermeld, zooals Leube het zelf op het chirurgencongres van 1897 heeft medegedeeld [*Mittheilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*], heeft men tegelijkertijd de rest van de scala der gemakkelijk verteerbaarheid voor oogen.

10 dagen lang kost I: gekookte melk, vleeschsolutie (1 bus per dag), bouillon, geweekte, suikervrije beschuit en Engelsche cakes (2 beschuiten, 4 cakes). 7 dagen lang kost I en II, d.w.z. bij I gebonden soepen, rijst en sago, in melk fijngekookt met eischuim, zacht gekookte en rauwe eieren, gekookte kalfshersenen, gekookte zwezerik, gekookte jonge kip en duif (vooral geen vet of huiddeelen), 5 dagen lang kost I-III, d.w.z. bij I en II gekookte kalfspoot, geschaafde rauwe ham, geschraapte of gekrabde biefstuk (halfvrouw), aardappelpurée, fijngekookte rijst in bouillon, weinig koffie en thee, 7 dagen lang kost I-IV, d.w.z. bij I-III zachte roastbeef, rose gebraden, gebraden kip of gebraden duif (zonder saus), goed bestorven reebout en patrijs, macaroni, gesneden en door de zeef gewreven Nudeln, weinig wittebrood. Na de 5de week zijn bovendien geoorloofd: gebraden kalfsvleesch (vooral koud), gekookte snoek of snoekbaars, lichte 'soufflées' en 'Aufzüge' van rijst, sago of maizena, ook 1-2 glazen goeden wijn. Na 8-9 weken kan de zieke weer alle andere spijsen gebruiken, zij het ook aanvankelijk slechts in kleine hoeveelheden.

Leube erkent nadrukkelijk, dat hij uitsluitend één wijze van behandeling van de maagzweer in praktijk brengt. Zij omvat, behalve het zooëven medegedeelde diëetschema, bedrust, pappen, zoo heet mogelijk of wel Priesnitz-omslagen en Karlsbaderwater. Het loont de moeite, dit staatje te vergelijken met de behandelingsmethoden, die in de algemeene praxis in den regel toepassing vinden. Het heet daar bijna altijd dat men den patiënt een kuur volgens Leube deed ondergaan. Men herkent er Leube's voorschriften nauwelijks in. En toch heeft Leube uitdrukkelijk voorgeschreven: 'erste Bedingung für den Erfolg dieser meiner Ulcuskur ist die minutiöseste Einhaltung der einzelnen dabei in Betracht kommenden Regeln'. En verder: 'An der angegebenen Kostordnung halte ich mit peinlicher Genauigkeit und Konsequenz fest'. En eindelijk: 'Ebensowenig als in der Diät, darf bezüglich der übrigen einzelnen Faktoren der Ulcuskur dies oder jenes beliebig geändert werden, will man ein volles Heileresultat erzielen'.

De eerste stemmen van kritiek op de kuur van Leube werden gehoord op het 20ste Deutsche congres voor inwendige geneeskunde, in 1902 te Wiesbaden gehouden. Het waren Lenhartz uit Hamburg en Fütterer [*Verhandlungen des Congresses für innere Medizin*, 1902] uit Chicago, die zich verzetten tegen de rustkuur van de maag, die met onthouding en voedselbeperking, in casu uitsluitend met melkvoeding, gepaard

gaat. Op grond van dierproeven, waarbij Fütterer alleen dan chronische, voortschrijdende maagzweeren verwekken kon, als hij tegelijkertijd het bloed van het dier gedeeltelijk vernietigde en een blijvende haemoglobinaemie veroorzaakte, raadde deze aan, naast bedrust en melk tegelijkertijd versch vleeschsap voor te schrijven. Ook Lenhartz beriep zich op het feit, dat wij meestal met patiënten te doen hebben, die door bloedverlies sterk achteruit gegaan zijn en die wij dus vóór alles op krachten moeten brengen, wat het best door een zoo spoedig mogelijk ingestelde eiwitrijke voeding geschieden kan. Deze voeding zou dan tevens beter voldoen aan den eisch, dat zij sterk zuurbindend moet zijn, omdat zonder twijfel bij de meeste lijders aan maagzweer een sterke hyperchlorhydrie bestaat. In 1904 liet Lenhartz door zijn assistent Wagner [*Münchener medizinische Wochenschrift*, 1904] zijn voedingsstelsel nader uitwerken en in 1909 gaf hij zelf op het 26ste Deutsche congres voor inwendige geneeskunde [*Verhandlungen des Congresses für innere Medizin Wiesbaden*] zijn inzichten weer. Zijn uiteenzettingen brachten indertijd de gemoederen en de pennen niet weinig in beweging.

Ik mag het diëtschema van Lenhartz bekend veronderstellen. Wat het meeste indruk maakte, omdat het zoozeer indruischte tegen de tot dusver gevolgde wijze van doen, was het feit, dat Lenhartz, ook dadelijk na de bloeding, den patiënt blijft doorvoeden. Op den dag der bloeding krijgt de patiënt lepelsgewijze ijskoude melk tot 200 à 300 cm³ en in de eerste 24 uur na de bloeding 1-2-3 geklopte rauwe eieren, ijskoud en sloksgewijze toegediend. De eieren kunnen ook in wijn goed geklutst gegeven worden. Om nog even een indruk te geven van de merkwaardige wijze, waarop Lenhartz den zieke met maagzweer voedt, grijp ik uit het schema het diëtlijstje voor den 10den dag na de bloeding. Het geeft aan: 8 eieren, waaraan 50 gram suiker worden toegevoegd; 1 l. melk; 2 maal 35 gr. rauw gehakt vleesch; 200 gr. rijstebrij; 40 gr., d.i. 2 beschuiten; 50 gr. rauwe ham en 20 gr. boter.

Ik weet niet, of de stand onzer kennis het ons toen ter tijde mogelijk had kunnen maken, een soortgelijk oordeel over de voorschriften van Lenhartz uit te spreken, als waartoe ik mij thans gedwongen voel. Nu echter wil het mij schijnen, dat men dit diëtschema te veel eer bewees door het tot een punt van zoo ernstige discussie te maken, alsof daarmee nu waarlijk zóó nieuwe gezichtspunten, in de behandeling van de maagzweer waren aangegeven, dat een geheel nieuwe aera voor die behandeling aangebroken scheen. Ik zal voor dit min of meer vernietigende oordeel over de kuur van Lenhartz, dat, ofschoon in iets mindere mate, ook geldt voor de wijziging, die Senator daarin aanbracht door het geweldige aantal eieren te vervangen door bolletjes ijskoude boter, argumenten hebben aan te voeren. Daartoe zal als van zelf de gelegenheid zich bieden bij de bespreking van de derde, de tegenwoordige fase van de diaetetische, d.i. nog altijd de voornaamste behandeling van de maagzweer.

Aan die derde phase zou ik den naam van Moynihan willen verbinden, omdat hij – en met hem de Mayo's – onze opvattingen omtrent het wezen, de frequentie en de genezingskansen van de zweer in hooge mate gewijzigd en verruimd heeft. De diaetetische behandelingswijze moet daar noodwendig den terugslag van ondervinden. Het zij mij daarom vergund, in het kort aan te geven naar welke richtingen onze opvattingen in deze veranderd en verruimd zijn. Daar is allereerst het verband tusschen maagzweer en bloeding. Men heeft zonder twijfel in de perioden vóór Moynihan de zweer te veel met de bloeding vereenzelvigd. Een zweer, die niet meer bloedde, was geen zweer meer en vereischte dus ook niet meer een zweerbehandeling. Het heette een genezen zweer. Klaagde iemand, die vroeger een manifeste of occulte bloeding had doorgemaakt, na dien nog over pijn, dan was het 'pijn aan het litteken', zooals ik het meermalen door mijn leermeester Pel heb hooren betitelen.

De ervaringen, die Moynihan, Mayo en Mayo Robson bij het ulcus duodeni opdeden, leidden tot een gansch ander inzicht, dat evenzeer voor maagzweer geldt. Een zweer is niet minder een zweer, behoeft niet minder behandeling als zweer, of zij bloedt of niet. De bloeding is een complicatie, die men voorkomen moet, zegt Moynihan. Die men inderdaad soms ook voorkomen kan. Het maakt daarbij geen verschil, of dat nu een bloeding is, die zich als manifeste dan wel als occulte bloeding uit. Doordringt men zich van dit inzicht, dan krijgt men inderdaad een heel anderen kijk op de ziekte maagzweer.

Maakt men het verband tusschen bloeding en zweer losser, dan is het eerste gevolg, dat men zal moeten toegeven, dat zweren veel en veel vaker voorkomen, dan men vóórdien aangenomen heeft. Of omgekeerd: dat er tal en tal van zweren bestaan, waarbij men het verschijnsel der bloeding niet waarnemen kan. Langzamerhand wordt inderdaad dit inzicht gemeengoed der artsen. In 1914 schreef ik [*Das Ulcus duodeni*, 1914], op grond van een verruimd inzicht in de ulcusziekte, welk inzicht volkomen steun vond in mijn ervaring bij de zieken zelf, dat de occulte bloeding tot de zeldzame verschijnselen van het ulcus duodeni behoort. Deswegen werd mij in 1916 door Boas [*Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1916] toegevoegd, dat ik nooit tot zulke vreemde resultaten gekomen zou zijn, als ik maar voldoende scherpe methoden van onderzoek zou hebben toegepast. Toen ik daarop [*Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1916] mijn standpunt nog eens verdedigde, kreeg ik te hooren, dat ik was 'in einen Ideenkreis eingesponnen, aus dem ich nicht mehr heraus kann' [*Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1916]. Ik meende toen ook te moeten opkomen tegen Boas' voorstelling, alsof Moynihan ons eigenlijk niets nieuws geleerd had en diens geheele beteekenis voor het onderhavige vraagstuk geen andere was dan dat hij ons een paar verschijnselen als voor het ulcus duodeni specifiek had voorgesteld, die dat volstrekt niet zijn. Mijn rechtzetting werd, begrijpelijkerwijze, nog min-

der gunstig ontvangen dan mijn opmerkingen inzake de zeldzaamheid der occulte bloeding.

Evenwel: Het kan verkeeren! Wie nu in Boas' jongste publicatie: *Diätetik der Magen- und Darmkrankheiten* het hoofdstuk over het diët bij ulcus ventriculi en ulcus duodeni naleest, zal ontwaren, dat er in Boas' opvattingen merkwaardige veranderingen hebben plaats gegrepen. Als ik ze achtereenvolgens opnoem, heb ik meteen onze tegenwoordige opvatting omtrent de frequentie en het verloop van de zweer geteekend. Toegegeven wordt allereerst, dat de verbeterde diagnostiek ook vruchten heeft afgeworpen voor de systematische behandeling van de maagzweer. Een korreltje van waarheid wordt nu ook gevonden in de uitspraak van Moynihan, dat recurreerende sterke hyperchlorhydrie ulcus is. Er bestaat, heet het nu, ongetwijfeld verband tusschen het een en het ander. In elk geval doet men goed, een dusdanige hyperchlorhydrie als een zweer te behandelen.

De vroegere onderscheiding tusschen een manifest bloedende zweer en een chronische zweer, welke laatste in den toestand van granuleerende wond zou verkeeren, moet wegvallen. Beide vormen van zweer hebben als gemeenschappelijk verschijnsel de bloeding. Of die bloeding een manifeste dan wel een occulte bloeding is, is maar een quantitatief verschil. Uit een manifest bloedende zweer wordt een, die occult bloedt en omgekeerd. Wij moeten het zoover niet laten komen, dat een occult bloedende zweer manifest bloeden gaat. Moynihan heeft gelijk, als hij zegt, dat de bloeding een complicatie is, die voorkomen moet worden.

Wij moeten verder gaan. Ik volg nog altijd Boas: wij moeten erkennen, dat de zweer van de maag zoowel als die van het duodenum een veel chronischer verloop heeft, dan wij vroeger hebben aangenomen. Men kan soms vaststellen, dat de eerste verschijnselen van de zweer zich 20-30 jaren geleden hebben voorgedaan. 'Die jahrelangen Intervallen guten Befindens haben uns früher nie zu einer richtigen Auffassung dieser Zustände kommen lassen'. Het moet daarom onze plicht zijn, een 'vroeg' diagnose te stellen, omdat wij daardoor in staat zijn, een 'vroeg' therapie toe te passen. En Boas' ervaring leerde hem, dat de vroeg toegepaste therapie de verschijnselen spoedig doet verdwijnen. Dat gaat lang niet zoo gemakkelijk, als de zweer al langen tijd bestaan heeft. Het staat er nog niet met zoovele woorden, dat kan men van den promotor van het onderzoek naar occulte bloeding ook niet verwachten, niettemin is uit het door Boas geschrevene niet moeilijk te besluiten, dat als de zaken zóó staan, de occulte bloeding bij de zweer dan ook een verschijnsel moet zijn, dat niet de groote beteekenis heeft, die men er tot dusver aan heeft toe gekend. Volkomen met die ondergeschikte beteekenis in overeenstemming is, wat Kuttner [*Verhandlungen der zweiten Tagung über Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten*, 1921] onlangs in zijn buitengewoon belangrijk referaat omtrent de beteekenis van het al of niet aantoonen van occult bloed voor de diagnose van de duodenaalzweer heeft medegedeeld.

Bij de diaetetische behandeling van de zweer, die eensdeels rekening houdt met de wijzigingen in onze inzichten omtrent deze ziekte en anderdeels, zooveel mogelijk, met onze kennis omtrent de physiologie en pathologie der maagspijvertering, meende ik terug te moeten keeren tot de voorschriften van Cruveilhier, tot rust- en melkdiët. Mijn voorschrift dan luidt: van 's morgens 8 uur tot 's avonds 10 uur wordt bij absolute rust in bed elk uur een glas van 250 gr. gepasteuriseerde of gekookte melk op kamertemperatuur, met twee eetlepels kalkwater gemengd, *sloksgewijze* gebruikt. Heeft de patiënt het gevoel, dat de maag nog vol is, dan mag een enkel uur het gebruik van een glas melk worden nagelaten. Door mondspoelen en tongreinigen, dikwijls per dag, wordt gezorgd voor het verdwijnen van het hinderlijke melkbeslag. Het is merkwaardig, hoe gemakkelijk op deze wijze dagen achtereens 3 à 3½ liter melk per dag genuttigd worden. Van hinderlijke darmgisting, die in andere gevallen bij uitsluitende melkvoeding niet zelden wordt waargenomen, heb ik nagenoeg nooit last. Waarschijnlijk wordt deze door de toevoeging van kalkwater verhinderd. Immers, het is moeilijk aan te nemen, dat de ulcusziekte als zoo-

danig de darmgisting tegengaat. Ik zie er niet tegen op, wat gelukkig zelden noodig is, deze behandeling 2 à 3 weken, zoo noodig langer, voort te zetten. Een geval, waarbij een zoo groote tegenzin in melk bestaat, dat ik van het melkregime heb moeten afzien, is nooit op mijn weg gekomen. In de literatuur wordt daarover nog al eens gesproken. Het kan zijn, dat de Nederlander – Nederland is immers het land, waar een ware abus in het gebruik van melk bestaat – in dit opzicht handelbaarder is. Toch kan ik de meening niet van mij zetten, dat hier veel afhangt van den ernst, de overredingskracht en het doorzettingsvermogen van den arts, die soms een onjuist begrip heeft van wat in de wandeling individualiseeren heet. Men zal toch ook den diabeteslijder brood niet toestaan, omdat hij nu eenmaal niet zonder zijn boterham meent te kunnen. In elk geval acht ik concessies uit den booze, vooreerst omdat ik met deze strenge kuur, in den regel in zeer korten tijd, bijna altijd succes te boeken had, en verder omdat ik dat succes zag uitblijven – Von Tabora [*Verhandlungen des Congresses für innere Medizin*, 1909] deelt dezelfde ervaring mede – daar, waar minder streng opgetreden werd en men, bijvoorbeeld alleen al



[Afb. 83]. Titelpagina van Pel's standaardwerk over de maagziekten.

**[B2-2] P.K. Pel,
De ziekten van de maag (1904)**

W. Nolen, bespreking van: P.K. Pel, *De ziekten van de maag, met het oog op de behoeften der geneeskundige praktijk geschetst*. Tweede druk (Haarlem: De Erven F. Bohn, 1904).

In het jaar 1899 kondigde ik in dit Tijdschrift [NTvG 1899] de Duitse uitgave aan van bovengenoemd in Ebstein und Schwalbe's *Handbuch der praktischen Medizin* verschenen boek. Sedert is het door Dr. T. Tanja in onze taal overgezet. Van die vertaling ligt thans reeds de tweede druk vóór mij. Inderdaad de schrijver heeft reden om zich over het succes van zijn arbeid te verheugen: het boek is in ons land 'gegaan'. Voor een groot deel moet dat zeker hieraan worden

toegeschreven, dat de Hollandsche medici liefst toch nog een boek in hun eigen taal lezen en bestudeeren, maar voor een niet gering deel zeker ook aan de omstandigheid, dat Pel in zijn voor de praktijk bestemde geschriften zoo bij uitnemendheid den juisten toon weet te treffen, die den praktizeerenden geneesheeren aangenaam in de ooren klinkt. Zoo weet hij zijn lezers te boeien, zelfs ook wel als hetgeen hij te zeggen heeft niet bepaald belangrijk is. Wars van elk vertoon van geleerdheid, zich niet inlatend met theoretische beschouwingen, spreekt Pel als de ervaren practicus tot practici. Hij schetst daarbij niet alleen de verschijnselen der ziekten, maar hij voert zijn lezers de patiënten voor oogen en weet door gemoedelijke taal ook belangstelling te wekken voor hun lijden. In het woord van dezen beproefden praktischen leeraar spreekt ook het hart van den medelijdenden arts. Dat geeft een eigenaardige bekoring aan Pel's lessen. 'Te dikwijls wordt de lijdende mensch, die om hulp komt, als proefobject beschouwd en behandeld', zoo hooren wij hem o.a. zeggen, en vermanend voegt hij er nog bij: 'de mensch moet bij het onderzoek niet worden vergeten'. Met die woorden wordt de grondtoon aangegeven van den geest, die den schrijver heeft beziel bij het schrijven van zijn boek. Maar verzuimen mogen wij niet op te merken, dat enkel meevoelen met den lijder den schrijver natuurlijk niet genoeg is. Hij eischt vooral stiptheid en nauwgezetheid bij het onderzoek, waakzaamheid bij de behandeling. En streng verklaart hij: het 'nemo omni hora

sapit' mag voor den arts niet geschreven zijn.

Reeds in mijn aankondiging van de Duitse uitgave van dit boek wees ik er op, dat zeker naar de meening van vele bevoegde medici, door den schrijver al te weinig waarde wordt gehecht aan het chemisch onderzoek van den maaginhoud en daarom ook van de daarvoor gebruikelijke onderzoeksmethoden al te weinig door hem wordt meegedeeld. Ref[erent] zelf heeft, in een verhandeling over nerveuse maagziekten, in de *Geneeskundige Bladen* verschenen, reeds eenige jaren geleden tegen overschatting van het chemisch onderzoek van den maaginhoud gewaarschuwd en hij kan dus bezwaarlijk anders dan er zich over verheugen thans Pel onder zijn volgelingen te zien. En echter, naar ref[erent]'s meening kan in een leerboek noode de beschrijving van de meest gebruikelijke methoden van het kwalitatief en kwantitatief chemisch onderzoek worden gemist. Trouwens ref[erent] moet erkennen, dat de ervaring hem meer en meer tot de overtuiging heeft gebracht, dat in verschillende gevallen het bedoelde chemisch onderzoek voor een juiste diagnose niet kan worden gemist. Die erkenning echter sluit daarom geen overschatting in.

Overigens moge al wie dit boek ter hand neemt bedenken, dat het, zooals de schrijver op het titelblad uitdrukkelijk zegt, is geschreven 'met het oog op de behoeften der geneeskundige praktijk'. Voor den practicus bevat het vele nuttige lessen en wenken. Voor hem, die een studie van maagziekten wil maken, is het niet bestemd.

door het geven van eiwit, hetzij alleen, hetzij door de melk geklutst, van meetaf een gemengde voeding had toegediend. Tegen deze, in de praktijk geliefde en veel toegepaste menging van spijsen moet in het bijzonder werden gewaarschuwd. Vooreerst wordt de taak van de maag, die het gemengde voedsel uit elkaar heeft te slaan, daardoor verzwakt en voorts wordt stellig de verteerbaarheid der componenten door de menging ongunstig beïnvloed. Waarom zouden wij bij de diätetische behandeling van de zweer toegevoender moeten zijn, dan wij bijvoorbeeld bij die van dreigende eclampsie moeten wezen? Ik heb er geen bezwaar tegen, indien de patiënt die liever heeft, de melk door karnemelk te vervangen of wel naast melk enkele glazen karnemelk te geven. Ik laat dan aan elk glas karnemelk een paar lepels zoete room toevoegen. Overigens kan men ook, in gevallen waar wij met individuen van zeer slechten voedingstoestand te doen hebben, de gewone melk door toevoeging van wat room in voedingswaarde doen stijgen.

Intusschen behoeven wij voor ondervoeding bij een dergelijk melkdiet volstrekt niet bang te zijn. Ook Von Noorden en Salomon [*Handbuch der Ernährungslehre*] geven toe, dat de melk bij gelijkmatige verdeling over den dag een tijd lang uitnemend wordt verdragen. Als wij aannemen, dat 1 liter melk 35 gr. eiwit, 34 gr. vet en 46 gr. koolhydraten bevat, dan vertegenwoordigt die liter een voedingswaarde van 250 calorieën. Het voedsel van een volwassene met niet al te grooten vetrijktom moet een voedingswaarde hebben van 30-35 calorieën per kg lichaamsgewicht, zoodat naar dien maatstaf een volwassene van 70 kg bij bedrust met 3 à 3½ liter melk per dag zijn behoefte aan voedsel dekken kan.

Ik vermeld dit uitdrukkelijk, omdat bij de discussie over de voordeelen van het diët van Lenhart tegenover dat van Leube de kwestie der ondervoeding en het argument der hoogere voedingswaarde van het eerstgenoemde diët een rol hebben gespeeld. Het ging daarbij om de behandeling van de manifest bloedende zweer, waarbij, zooals bekend is, Leube, in navolging van Cruveilhier, na de bloeding één of meer dagen den patiënt het voedsel geheel onthoudt, en waarbij dus nog veel eerder de ondervoeding een gevaar zou kunnen opleveren. Het doet eenigszins vreemd aan, als men ziet, dat een man als Leube zich dien zijweg heeft laten opdringen en door een optelling meende te moeten aantoonen, dat de totale voedingswaarde van zijn diët niet zooveel van die van het diët van Lenhart verschilt. Terecht werd opgemerkt, dat, evenmin als de honger gevaar oplevert bij een of andere koortsige ziekte, waarbij eenige dagen geen voedsel wordt gebruikt en waarbij nog wel een sterke stofomzetting plaats vindt, ook hier, al heeft men met bloedarme individuen te doen, het gevaar niet van den kant der ondervoeding dreigt.

Bij de bloedende zweer is het vóór alles te doen om de bestrijding der bloeding. Voor het diët van Lenhart zou daarom alleen wat te zeggen zijn, indien zou kun-

nen worden aangetoond, dat het de bloeding, hetzij door stevige thrombosevorming, een intensieve bedekking der wondvlakte, een adstringerende werking of wat dan ook, sneller tot staan brengt en recidieven beter voorkomt. Of wel dat de dagen van geheele voedselonthouding en het daarna voorzichtig voorwaarts gaan met de voeding het staan der bloeding tegengaat en het optreden van recidieven in de hand werkt. Het een noch het ander is het geval. In de publicaties van Wagner, Lenhart en Wirsing [*Archiv für Verdauungskrankheiten*, 1905] ontbreken de sterfgevallen zoo min als de recidieven.

Waar zoo de zaken staan, gebiedt de voorzichtigheid, bij manifeste bloeding de ulcuskuur door 1 of 2 malen 24 uur voedselonthouding in te leiden. Wij hebben alleen het hinderlijke vochtverlies van het lichaam te bestrijden en kunnen dat gemakkelijk doen door het tegenwoordig bekende droppelclysma of anders door ingieten in den darm, 2 à 3 malen per dag, van 250 gr. water. Die ingietingen doen denzelfden dienst als voedingsclysmata, welker voedingswaarde, naar men nu wel bewezen mag achten, illusoir is. Als overgang tusschen de dagen der geheelonthouding en die van de straks beschreven melkkuur komen, alweer om der voorzichtigheids wille, allereerst een dag, waarin elke twee uren een glas vocht gebruikt wordt, voor de helft bestaande uit melk, voor de andere helft uit kalkwater, dan een dag, waarin dit zelfde mengsel elk uur gegeven wordt en eindelijk een dag, waarin elk uur een mengsel verstrekt wordt van 2/3 melk en 1/3 kalkwater.

Het is in de meerderheid der gevallen niet te doen om bestrijding eener manifeste bloeding, veeleer om het doen verdwijnen van occult bloed en nog veel vaker om het bestrijden van pijn. Merkwaardigerwijze doet de melk het een en het ander als ware zij tegen maagbloeding en maagpijn een specificum. Slechts zelden weerstaat de occulte bloeding het melkgebruik van 1 week, van 2 weken bij hooge uitzondering. De promptte bestrijding van pijn en bloeding door het strenge melkdiet maakt, dat wij in dat régime een uitstekend middel hebben, om in bepaalde gevallen de differentiale diagnose tusschen zweer en galsteen of tusschen maagzweer en kanker te stellen. Waar de bloeding langer dan twee weken blijft bestaan, terwijl alle andere verschijnselen verdwenen zijn, is stellig reden aanwezig, de diagnose maagzweer te wantrouwen. Dat er hier en daar wel een geval zal voorkomen, waarbij de bloeding niet ophoudt en men niettemin noch met een galsteen noch met een kanker te doen heeft, is zeer waarschijnlijk. Kuttner vermeldt een soortgelijk geval en waarschuwt er zeer terecht tegen, alleen op het voortbestaan der occulte bloeding, de lig- en diëtkuur op zoo strenge wijze langer dan 3 weken voort te zetten.

Ter verklaring van de genezende werking van de melk zegt het feit, dat de melk het meest natuurlijke menschelijke voedingsmiddel is, bitter weinig. Tal van factoren werken bij dat genezingsproces samen. Daar is allereerst het zuurbindend vermogen van de melk,

dat nog in de hand gewerkt wordt door de toevoeging van het alkalische kalkwater. Het moge waar zijn dat niet in alle gevallen van zweer hyperchlorhydrie kan worden aangetoond, in de meerderheid der gevallen is dit wel zoo. En ook bij normaal of gering zuurgehalte moet het voor de genezing van de zweer en voor het verdwijnen van de pijn een voordeel zijn als het zuur gebonden wordt. Een directe prikkel van de zweer valt daarmee weg.

Zoo gevoelde Schüle [*Archiv für Verdauungskrankheiten*, 1910] sterke pijn als hij op een wondje, dat hij zich zelf op den onderdarm had gemaakt, een oplossing van 0,2% zoutzuur bracht. De pijn verdween nagenoeg als hij te voren de zuuraffiniteiten dezer oplossing aan albumen gebonden had. Kalkwater doet, bij aanwezigheid van zuur, de caseïne uit de melk in fijne vlokken stollen. Door die fijnvlokigheid bindt de caseïne meer zuur dan wanneer zij in dikke stremfels in de maag aanwezig zou zijn. Die fijnvlokigheid en de snelle zuurbinding zijn mede oorzaak, dat de peristaltiek van de maag weinig in werking behoeft gesteld te worden. Daarbij zal deze neutraal of alkalisch reagerende maaginhoud de pylorussluiting weinig beïnvloeden, integendeel een bestaande pyloruskrimp opheffen en de maag snel verlaten. Vergeten mag niet worden, dat bij het voortgezette gebruik van melk, met uitsluiting van alle andere spijs, het smaakzintuig weinig geprikkeld wordt en er dus geen of nagenoeg geen 'psychisch maagsap' in den zin van Pawlow, zal worden afgescheiden. Of bovendien het melkvet in zijn eigenaardig geëmulsiioneerde vorm de zuurafscheiding tegengaat, dan wel of Sahli's veronderstelling juist is, dat de melk, arm aan zout als zij is, een armoede aan chloor van het lichaam en daardoor verminderde zoutzuurafscheiding ten gevolge heeft, moet ik in het midden laten. In elk geval zal de braakneiging, indien deze na de bloeding bestaat, door het gebruik van melk stellig niet in de hand gewerkt, eerder tegengegaan worden. Misschien speelt bij de genezing ook een rol het feit, dat de ontstekingsproducten voortdurend worden weggespoeld.

Dat geen enkele andere voeding, en wel het minst de combinatie van Lenhartz, op al deze merkwaardige eigenschappen kan bogen, is wel duidelijk. Zelfs als het juist ware, wat als een voordeel van het diëet van Lenhartz werd aangemerkt, dat het vele daarbij verstrekte geconcentreerde eiwit meer zuur bindt dan een voedsel, in hoofdzaak uit melk bestaan, dan nog zou dit voordeel tegenover de vele andere voordeelen van de melk niet opwegen. Schüle heeft echter aangetoond, dat, als wij van dit gezichtspunt uit tusschen Leube en Lenhartz hebben te kiezen, het diëet van Leube veel meer zoutzuur vermag vast te leggen. De vraag echter waarom het hier gaat, is bovenal deze: door welke voeding worden de maagklieren het minst geprikkeld, welke voeding geeft ook in dat opzicht de maag het meeste rust? Om het antwoord te geven behoeft ik er slechts aan te herinneren, dat Bickel [*Internationale Beiträge zur Pathologie und Therapie der Ernährungs-*

störungen, 1910] in zijn, op grond van proeven samengesteld schema der secretie, volle melk vooral tot de zwakke, rauw en gebraden vleesch tot de sterke 'Sekretions-erreger' rekent.

Zoals gezegd is, dit melkdiëet is de ideale voeding voor den lijder aan maagzweer. Zijn er dan geen bezwaren aan deze voeding verbonden? Waarschijnlijk wel. Vooreerst echter dient opgemerkt te worden dat wij niet door melkvoeding alleen dit resultaat bereiken. Eerste eisch is volslagen rust in bed. Dit is conditio sine qua non. Wij moeten de behoefte aan voedsel beperken niet alleen en niet in de eerste plaats om ondervoeding tegen te gaan, maar ook omdat de behoefte aan voedsel, waaraan niet wordt voldaan, met grootere onrust van de maag gepaard gaat. Vandaar de onbetwistbare ervaring dat bedrust alleen al den lijder aan maagzweer goed doet. Ad[olf] Schmidt drukte het zoo uit, dat de maagzweerlijder bij elk diëet geneest, als men hem maar lang genoeg laat liggen en, omgekeerd, door geen enkele voedingsbehandeling beter wordt, als men hem rond laat loopen. Is er misschien verband, vroeg hij zich af, tusschen dit feit en de röntgenologische waarneming dat de haakvorm van Rieder, dien de maag vertoont als de patiënt staat, overgaat in den runderhorenvorm, zoodra de patiënt gaat liggen?

Twee andere hulpmiddelen bij de behandeling zijn de ijsblaas en de heete pap; de eerste vooral bij de manifeste bloeding, waarbij men zich voorstelt, dat de koude de maag doet samentrekken en zoodoende de zweer verkleint; de tweede als onschatbaar middel tegen kramptoestanden, dus ook bij maagpijnen, die immers op spierkramp zouden berusten. De samentrekking van de maag wordt ook in de hand gewerkt en het dorstgevoel voortreffelijk bestreden door het gebruik van ijspilletjes, die ik in de dagen der voedselonthouding niet gaarne zou willen missen.

Lenhartz heeft de melk verweten, dat zij tot gasophooping in de maag en rekking van het orgaan aanleiding geeft, een rekking, die natuurlijk vóór alles moet worden vermeden. Ik heb in mijn praktijk twee gevallen meegemaakt, die een diepen indruk bij mij hebben achtergelaten. Het betrof twee mannen, die vele jaren lijdende waren aan maagzweer en heftige maagpijnen te verduren hadden. Ondanks bedrust en het uitdrukkelijke voorschrift, dat bij volzijn van de maag het melkgebruik tijdelijk mocht worden gestaakt, trad een paar dagen na het begin van het melkdiëet een perforatie op. De redeneering, dat er zweren moeten voorkomen, die de doorbraak zóó nabij zijn, dat geen enkele behandeling ze daarvan meer kan terughouden of wel dat onder een zeer groot aantal met succes behandelde maagzweren het mislukken van een paar de behandelingswijze niet kan worden aangerekend, scheen mij al te gemakkelijk. Veeleer moest ik mij afvragen, of inderdaad de melk hier de noodlottige werking op haar geweten kon hebben.

Von Ziemssen, die bij de behandeling van de zweer aan de bestrijding der zure gisting een groote plaats inruimt, spreekt van maagzweerpatiënten, wier maag

zoo tot zure gisting neigt, dat men een alkali, bijvoorbeeld dubbelkoolzure soda, moet toedienen om de snelle gisting der melk tegen te gaan. Voorzover die zure gisting bij melkgebruik zich door de gewaarwording van de patiënten, het 'zuur' te hebben, uit, heb ook ik daartegen af en toe, behalve kalkwater, nog alkali moeten aanwenden. Ik gaf dan $\frac{1}{2}$ à 1 eierlepel van een mengsel van Bic[arbonas] natric[us] gr. 25, Carb[onas] magnesic[us] gr. 15. Van een bijzondere

gasvorming of uitzetting van de maag heb ik echter in die gevallen niets bemerkt. Proeven en ervaring aan het ziekbed maken het inderdaad in hooge mate waarschijnlijk, dat de melk, toegediend op de beschreven wijze, te snel de maag verlaat om een overrekking tot stand te kunnen brengen. Dat een plotseling optredende atonie aan de perforatie zou voorafgaan, is, gelet op de pijn, moeilijk aan te nemen. Bovendien, hoe zou het optreden dier atonie door het gebruik van melk te ver-



[Afb. 84]. Titelpagina van het handboek over levensverzekeringsgeneeskunde.

**[B2-3] W. Nolen e.a.,
Levensverzekering-geneeskunde (1916)**

A.J. van der Weyde, bespreking van: W. Nolen, A.A. Hijmans van den Bergh en J. Siegenbeek van Heukelom, *Levensverzekering-geneeskunde, een leidraad voor artsen en voor studenten in de geneeskunde*, door Dr. W. Nolen, hoogleeraar te Leiden, Dr. A.A. Hijmans van den Bergh, hoogleeraar te Groningen en Dr. J. Siegenbeek van Heukelom te Rotterdam (Groningen: J.B. Wolters, 1916). Prijs, gebonden in half leer, f 12,50.

Het verschijnen van een oorspronkelijk handboek over levensverzekering-geneeskunde door schrijvers, wier naam een waarborg is voor den degelijken inhoud, is zeker reeds door tal van collega's met vreugde begroet. Immers bijna ieder geneeskundige komt, hetzij als keurend of als adviseerend geneesheer, in aanraking met vraagstukken op het gebied der levensverzekering en heeft aan voorlichting behoefte. Reeds bij vluchtig doorbladeren van het werk krijgt men den indruk, dat het boek glansrijk de vergelijking kan doorstaan met hetgeen in het buitenland over het onderwerp verschenen is, en bij nadere kennismaking wordt die eerste indruk bevestigd. Een kort overzicht moge een denkbeeld geven van den inhoud.

Het eerste hoofdstuk geeft verschillende statistieken van algemeenen aard, van belang voor den arts, doch ook voor den wis-

kundigen adviseur. Aan te stippen is, dat de statistieke gegevens het overtuigend bewijs opleveren van het groote voordeel, ja van de noodzakelijkheid van het geneeskundig onderzoek voor de maatschappijen van levensverzekering. Het tweede hoofdstuk handelt over gestel en erfelijkheid. Onder gestel wordt een duidelijke uiteenzetting gegeven van de leer der diathesen, zooals die tegenwoordig wordt opgevat, waarmede de levensverzekering zeker reeds rekening heeft te houden, al zijn scherpe lijnen, waarnaar gehandeld moet worden, nog niet te geven. Onder erfelijkheid vindt men verschillende statistieken, o.a. ten opzichte van tuberculose en kanker. Volgt het derde hoofdstuk over leefwijze en gewoonten, waarbij vooral het alcoholisme voor de levensverzekering van belang is. Onder de beide volgende hoofdstukken wordt het geneeskundig onderzoek behandeld, dat, zooals te verwachten is, een groot gedeelte van het boek inneemt. Schrijvers hebben zich niet angstvallig gehouden aan de vragen, in het keuringsformulier gesteld, doch een uitvoerig overzicht gegeven van de verschillende klinische methoden van onderzoek, die bij een keuring in aanmerking komen, gegrond op eigen waarneming en toegelicht door verschillende gevallen uit hun rijke ervaring. Elk onderdeel is even voortreffelijk behandeld. Referent wenscht slechts te wijzen op hetgeen over de percussie der longen, den pols, waaronder den bloeddruk, en het onderzoek der urine gezegd wordt, zonder echter hiermede in het minst te kort te willen doen aan hetgeen over de verschillende andere onderwerpen vermeld wordt. Volgt een hoofdstuk over maten, en gewicht van het lichaam in verband vooral met vetzucht, door verschillende statistieken toegelicht. Daarna komt een hoofdstuk over eenige voor de levensverzekering belangrijke aandoeningen, waaronder albuminurie, glucosurie, tuberculose en syphilis. Dit hoofdstuk is vooral voor den geneeskundigen adviseur van veel belang, want hij vindt hierin voor verschillende ziekten, die nog voor verzekering vatbaar zijn, regelen aangegeven, waarnaar hij zijn advies kan inrichten. Het slot wordt gevormd door een hoofdstuk over specialistisch onderzoek,

het keuringsformulier, de lijst der doodsoorzaken en het beroepsgeheim.

Uit het bovenstaande blijkt reeds, dat referent met het boek ten zeerste is ingenomen. Ieder geneeskundige, die tegenover de maatschappijen van levensverzekering plichten te vervullen heeft, zij het ter bestudeering aanbevolen. Die plichten, met nadruk zij er op gewezen, zijn tegenwoordig niet gering te achten. Het vaststellen toch van een afwijking is bij een geneeskundige keuring veel moeilijker dan bij een gewoon geneeskundig onderzoek, vooreerst, omdat men dikwijls bestaande of voorafgegane afwijkingen tracht te verheimelijken, en verder, omdat, in den regel slechts geringe of beginnende afwijkingen aanwezig zijn. Bovendien is het vaststellen van een afwijking dikwijls niet voldoende. Het lofwaardig streven der maatschappijen van levensverzekering om ook minderwaardige levens zooveel mogelijk te verzekeren, eischt vaak een zeer nauwkeurig onderzoek van de bestaande afwijking en de grootste zorg bij het uitbrengen van een geneeskundig advies. Ter aanbeveling van het boek moet referent verder nog wijzen op de keurige uitvoering, de versiering door tal van afbeeldingen in en buiten den tekst, de goed verzorgde taal en den vlotten stijl.

Zijn op het boek geen aanmerkingen te maken? Het zij referent veroorloofd een paar vragen te stellen. Een eerste vraag van weinig belang is, of het woord voorkamer niet de voorkeur verdient boven het woord boezem? Een tweede vraag van meer beteekenis is, of de niet-inwendige ziekten in het boek wel voldoende tot haar recht komen? Referent meent dit te mogen betwijfelen en wijst o.a. op de ruimte, aan de otitis media afgestaan, twee bladzijden, die zeker niet in overeenstemming is met de belangrijkheid van het onderwerp. Het spreekt van zelf, dat men van de schrijvers geen uitvoerige behandeling kan verlangen van onderwerpen, gelegen buiten het gebied hunner studie. Bij een tweeden druk echter, die zeker spoedig zal volgen, zou het, naar referent voorkomt, overweging verdienen enkele ziekten van niet inwendigen aard, doch voor de levensverzekering van belang, door specialisten te laten behandelen.

klaren zijn? Er rest mij niet anders dan de verklaring van Fleiner, Mathieu, Roux [Mauban, *L'aérophagie*, 1910] en anderen te aanvaarden: dat de gasophooping, waarvan Lenhartz sprak, niet van de melk afkomstig is, maar door het inslikken van lucht, de bij maagaandoeningen zoo vaak voorkomende aerophagie, veroorzaakt wordt. Het is aan te nemen, dat deze in enkele gevallen van dreigende doorbraak noodlottig kan worden. Misschien ook wordt de aerophagie door het melkgebruik – mijn twee gevallen betroffen mannen, die hun gewonen kost en hun sigaar voor de ‘laffe’ baby-voeding moesten wisselen! – in de hand gewerkt.

Als de bloeding verdwenen, de spontane pijn weg en ook de pijn bij druk niet meer op te wekken is, hetgeen, zooals gezegd is, alles in den regel na één week het geval is, wordt de uitsluitende melkvoeding vervangen door een régime, bestaande uit melk en fijne melkpap: gemalen rijst, griesmeel, maizena, havermout, alles in melk gekookt, waarbij de havermout na het koken gezeefd moet worden. Ook hier treed ik streng op. Een kwasie individualiseeren, waaraan geen andere ratio ten grondslag ligt dan de smaak van den patiënt, acht ik in deze phase der behandeling een onbetrouwbaar richtsnoer. Het kan alleen van voordeel zijn als ook nu het diëtvoorschrift duidelijk en scherp begrensd is. Het luidt: om 8 uur, 12 uur, 6 uur een diep bord met wat zout niet te dik gekookte pap, waaraan wat boter en suiker worden toegevoegd. Na het gebruik van de pap wordt twee uren gewacht, om dan weer, tot 10 uur 's avonds, elk uur met een glas melk, zooals dat in het eerste stadium de behandeling gegeven werd, door te gaan. Na een week, eerder niet, wordt andermaal de ontlasting op bloed onderzocht. Mocht, wat gelukkig slechts zelden gebeurt, – immers de recidieven komen bijna altijd later, na de kuur – dit onderzoek positief uitvallen, dan wordt tot het uitsluitende melkrégime teruggekeerd. Hetzelfde is het geval als de spontane pijn zich weer mocht gaan voordoen. De bedrust zet ik daarna nog twee weken voort; de patiënt behoeft zich echter niet meer zoo volstrekt rustig te houden. Vóórdat ik het diët van deze twee weken bespreek, wil ik er nog eens nadrukkelijk op wijzen, dat het tot hiertoe, en in bijna alle gevallen, verkregen resultaat – ik spreek niet van: genezing – bereikt werd zonder de toediening van geneesmiddelen. In enkele gevallen, welker aantal tegenover het groote aantal anders verlopende zweren, inderdaad wegvalt, bleven vooral de klachten over zuur en branden lang bestaan. Dan bewees mij de bismuth-ingieting in de nuchtere maag, naar Fleiner, uitstekende diensten.

Dat mijn voorschriften uitmunten door eenvoud, kan geen bezwaar zijn. Integendeel. Het mag nog wel eens gezegd worden, en het heeft misschien dubbele betekenis als het uit specialistenmond komt: er wordt in het algemeen te veel onderzocht, te veel gedaan, te veel geprobeerd. Ik moet dit, wil ik niet worden misverstaan, wat nader verklaren. Laat ik dat doen door een paar voorbeelden. Is het eigenlijk meer dan ‘Wichtigthuere!’, dan onnut tijd- en geldverlies, als elken dag

de ontlasting op bloed wordt onderzocht? Heeft het nut, elke aanbevelen, dikwijls omslachtige en kostbare, therapie toe te passen, als wij, met wat wij hebben, ons doel volkomen kunnen bereiken? Heeft men, om iets te noemen, veel nut gezien van dagelijksche atropine-inspuitingen? Is de patiënt gebaat met het probeeren van geneesmiddelen, zij het met een stortvloed van loftuitingen de wereld ingezonden, als die geneesmiddelen in de plaats moeten komen van oude en beproefde middelen, waarmede wij zeer tevreden kunnen zijn? Alle polypragmasie is uit den booze en in het nadeel van de geneeskunst en haar beoefenaren. In dit opzicht zijn wij lang niet streng genoeg tegenover onze eigen fouten en die van onze collegae.

De spijsen, waaruit het menu voor de 3de en 4de week wordt samengesteld, zijn de volgende: melk, karnemelk, yoghurt, zure room, zoete room, waterchocolade, melkchocolade, slappe thee, water (in elk glas een snuifje bicarbonas natricus), beschuit, geroosterd wittebrood (koud), veel boter, suiker, stroop, honig, ontbijtkoek zonder succade, jam zonder pitten of heele vruchten (gelei), zacht gekookte eieren, fijne pap, soep (weinig en geen groentesoep); erwten, boonen, bloem van bloemkool, worteltjes, aardappelen, alles in puréevorm; spinazie, fijn gehakt vleesch (‘gehakt’ of Duitse biefstuk), gekookte visch, gestoofd fruit (in puréevorm), droge biscuits, eetchocolade.

Werd de pap in de tweede week reeds verstrekt om 8 uur, 12 uur en 6 uur, op de tijden, die samenvallen met die, waarop in het dagelijksch leven de hoofdmaaltijden gebruikt worden, na de tweede week wordt de verdeling der maaltijden nu zoo, dat elke 2½ uur wat wordt genuttigd: om 8 uur, 1 uur, 6 uur een grootere, om 10½ uur, 3½ uur, 9 uur een kleinere tusschenmaaltijd, die uit niet veel meer dan bijvoorbeeld een glas melk met een of twee beschuiten behoeft te bestaan. Ook nu wordt de overgang van het papmelkdiët tot deze uitvoeriger voedingswijze langzaam gekozen. Hier is nu alle ruimte tot individualiseeren, omdat het er, naar ik meen, nu minder toe doet of men den eersten dag het menu uitbreidt bijvoorbeeld met beschuiten en thee dan wel met geroosterd brood en thee of melkchocolade, met een zacht ei dan wel met een weinig vermicellisoep. Hoofdzaak ik dat men voorzichtig voorwaarts ga en elken dag iets meer toesta.

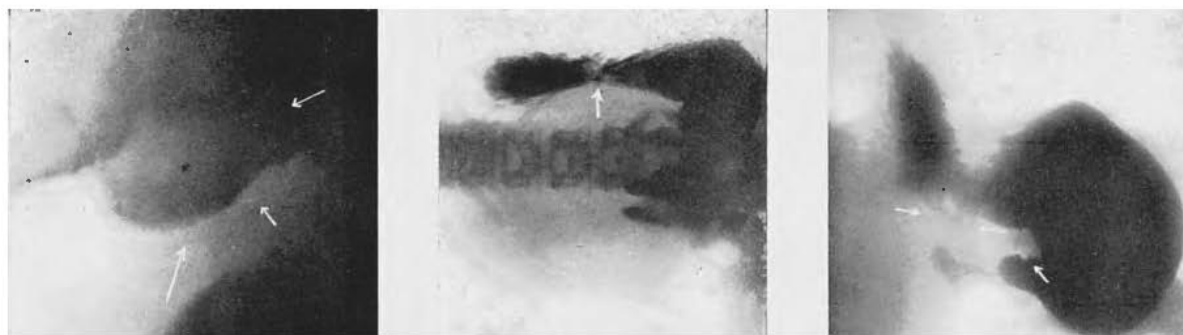
De gezichtspunten, van waaruit dit schema is samengesteld, zijn: (1) De voedingsmiddelen worden gegeven in fijn verdeelden vorm, omdat, naar wij weten, het oponthoud der spijsen in de maag evenredig is aan de grootte der spijsdeeltjes. (2) Stoffen, waarvan wij weten, dat zij de secretie sterk aanzetten, worden zoo veel mogelijk vermeden. Zoo geef ik slechts weinig soep, geen bouillon en geen gebräad, terwijl ik tusschen rood en wit vleesch geen verschil maak. (3) Boter wordt ruim toegediend, ook in den vorm van room, omdat vetten, als zij niet door het kookproces vast aan het voedsel gebonden zijn, de zoutzuurafscheiding remmen. Bezwaren tegen het gebruik van rundervet heb ik nooit ontmoet. (4) Specerijen en

kruiden worden slechts in die mate gebruikt als noodig is om de spijsen lekker toe te bereiden. Aftreksels van bepaalde groenten, als soepgroente en uien, acht ik uit den booze. (5) Het eten zij eenvoudig en zoo min mogelijk doorengemengd in de keuken, dus geen gecompliceerde saucen, geen eieren door pap, melk, bouillon. (6) Men geve geen hardgebakken spijs, omdat eiwit of meel, dat met vet aan hooge temperatuur wordt blootgesteld, moeilijk verteerbaar wordt. Na vier weken mag de patiënt opstaan. Hij blijkt dan in den regel belangrijk in gewicht te zijn toegenomen. De ulcuskuur is dan echter nog niet geëindigd. Ik laat den patiënt minstens een jaar lang dit diët houden. De overwegingen, die mij tot dezen maatregel leidden, mogen het slot vormen van mijn mededeelingen.

Wij raken hier het vraagstuk van de genezing van de zweer. Wanneer is een zweer genezen? Wanneer mogen wij de zweer genezen achten? Het is nu wel, door waarnemingen aan het lijk en aan den levende, overtuigend bewezen dat, zelfs zeer groote, zweren bestaan kunnen, zonder tot eenig verschijnsel aanleiding te geven. Dit is stellig moeilijk te verklaren. Te zeggen dat de sterkte der verschijnselen, afzonderlijk of te zamen, een zekere drempelwaarde niet heeft overschreden, bevredigt maar weinig. Hoe het zij, het feit staat onomstootelijk vast. Vandaar dat wij het recht hebben met Fleiner te zeggen, dat wij niet weten, wanneer de zweer begint. Maar daarom ook weten wij niet, wanneer zij eindigt. De klinische ervaring is van dien aard, dat wij aan de genezing, al zijn de verschijnselen verdwenen, ernstig moeten twijfelen. De geweldige chroniciteit van de zweer, de soms lange duur der vrije perioden, waarin de patiënt een volmaakte gezondheid geniet – ik heb patiënten behandeld, die in 10, 12 jaren geen last van de maag hadden en bij wie daarna de zweer recideerde, – kunnen ons hoogstens doen zeggen, dat de zweer latent geworden is, en manen ons tot voorzichtigheid bij de voeding. Ik moet daar dadelijk aan toevoegen,

dat ik ook recidieven heb moeten behandelen, die optraden, terwijl de patiënt streng het voorgeschreven régime volgde. Wijzen dan niet de litteekens, die men bij de autopsie zoo dikwijls in de maag vindt, op een gemakkelijke geneesbaarheid? Terecht merkt Milton [*Archives des maladies de l'appareil digestif*, 1912] op dat men ook in de longen bij autopsie litteekens van genezen tuberculeuze processen vindt. Is daarom de tuberculose niet een uiterst chronisch verlopende ziekte, welker bestrijding veel moeite en zorg baart?

Van de statistiek kunnen wij de oplossing dezer moeilijkheid niet verwachten. Heel de energie, die Leube, Lenhartz en de velen met hen hebben besteed aan het samenstellen eener statistiek om na te gaan, hoeveel procent der gevallen bij de eene of andere interne behandeling geneest, is vergeefsche moeite geweest. Men lette daarbij allereerst op het verschijnsel der bloeding. Nu weten wij, dat bloedende zweren – misschien wel omdat die het strengst behandeld worden – het snelst 'genezen'. Bovendien verdwijnt de pijn zoodra de bloeding optreedt. Maar bovendien, in de statistiek worden alle zweren over één kam geschoren; voor haar zijn alle zweren gelijk. Wij hebben sinds dien leeren inzien, dat niet alleen de diepte en uitgebreidheid van de zweer, de meer of mindere reactieve ontsteking, het multipel of solitair zijn, de plaats van de zweer ten opzichte van den in- en uitgang van de maag van betekenis zijn, maar bovendien dat er waarschijnlijk verschillen in pathogenese bestaan, die gedurende het geheele verloop van de zweer een belangrijke rol spelen. Heeft de patiënt een jaar lang, d.i. gedurende vier verschillende jaargetijden, zich met groote omzichtigheid gevoed en treedt daarna een recidief op, dan kan m.i. met groote stelligheid verklaard worden, dat de interne therapie niet bij machte is, de kwaal te genezen. Dan dienen wij het geval in handen te geven van den chirurg.



[Afb. 85a-c]. In 1930 publiceerde de Leidse lector röntgenologie Dirk J. Steenhuis een uitgebreid en rijk geïllustreerd artikel 'Over het voorkomen van acute maagzweren en de genezing van Röntgenologisch vastgestelde nissen' [74 (1930) 3639-3657]. Veel aandacht besteedde de auteur aan de 'nis' die op röntgenfoto's van maaglijders kon worden waargenomen. 'Immers in de zoo uitgebreide Röntgenologische maagdiagnostiek behoort het nissymptoom tot die verschijnselen, die m.i. en ook volgens anderen, op objectieve en subjectief-objectieve gronden, met zekerheid op een maagzweer wijzen.' Op de eerste figuur zijn de vorm- en grootteverandering der nis bij de peristaltische beweging der maag zichtbaar gemaakt.

**[B1-2] C. de Lange,
Neurologische zuigelingen (1931)**

Naar een voordracht gehouden op den Amsterdamschen Artsencursus 16 december 1930.

(I) Myelo-encephalo-meningitis. Het patiëntje, dat ik u heden wil toonen, werd 4 november 1929 geboren en 8 maart in de Kinderkliniek van het Binnen-Gasthuis opgenomen wegens voedingsstoornis. Laat ik dadelijk zeggen, dat van een voedingsstoornis niets werd bemerkt. Het is het 13e kind uit het gezin, maar zooals vaak, gaat ook hier groote nataliteit gepaard met groote mortaliteit. Er zijn niet minder dan acht kinderen overleden, zes als zuigeling en dan meestal aan pneumonie en twee op ouderen leeftijd aan mazelen, terwijl één kind dood ter wereld kwam. Behalve het patiëntje van heden zijn er dus nog drie kinderen over, die gezond zijn. Voor lues is geen enkel aanknopingspunt en ook verder levert de familieanamnese geen bijzonderheden op. Het kind groeide goed en was te voren niet ziek geweest. Den dag vóór de opneming gilte het kind erg. Het braakte niet, hoestte niet en had geen stuip. Den volgende dag vond de moeder het kind opmerkelijk stil, het schreeuwde in het geheel niet en wilde niet drinken.

Toen het kind in het ziekenhuis was opgenomen viel ons ook die eigenaardige stilheid op. De aandacht was echter wel te trekken. Het kind ademde rustig, 34 ademhalingen per minuut. De pols had een frequentie van 90 per minuut en was een beetje onregelmatig. Na elke 3 à 6 slagen kwam er een overslag. De spanning van de groote fontanel was niet vermeerderd. Af en toe maakt het kind vreemde, kauwende en zuigende bewegingen met de tong. Aanvankelijk meenden wij dat te kunnen verklaren door een stomatitis, waaraan het kind lijdende was, doch toen deze na enkele dagen was genezen, bleven de mummelende bewegingen toch bestaan. Ik heb deze dikwijls waargenomen bij zuigelingen-encephalitis.

Daarenboven was meestal de tong uit den mond en gericht naar rechts, terwijl er een overmatige speekselsecretie bestond. Bij de opneming waren er geen afwijkingen in hart, longen en buik, de urine bevatte een spoortje eiwit. Wat ons het meest trof, was de groote slaptte van armen en beenen, tevens bestond er areflexie. De buikreflexen waren echter aanvankelijk aanwezig. De eerste vier dagen van het verblijf in het ziekenhuis was de temperatuur verhoogd tot een maximum van 38,6°. Bij lumbale punctie kwam helder vocht te voorschijn onder een druk van ongeveer 21 cm water, dus wat verhoogd. De reactie van Nonne bleek zeer zwak te zijn; daarentegen die van Noguchi, welke de glo-

bulines aantoont, sterk positief. De reactie van Pandy en de suikerreactie waren mede positief. Per mm³ werden gevonden 10 cellen, in hoofdzaak lymphocyten, dus slechts een geringe celvermeerdering; geen bacteriën. Hier bestond dus een dissociation albumino-cytologique, een sterke vermeerdering van de globulines met een slechts geringe vermeerdering van de cellen. Ik zal u straks over een ander patiëntje berichten, waar juist het omgekeerde werd gevonden, n.l. een dissociation cyto-albuminique.

Het resultaat van de lumbale punctie toonde dus de aanwezigheid van een meningitis aan. Weldra bleek te bestaan een totale verlamming van beide beenen, terwijl van de armen slechts de handen werden bewogen. Hierbij voegde zich ook een paralyse der bovenste buikspieren, waar nu de reflexen afwezig waren en een in het gebied van de onderste rugspieren, terwijl ook het hoofd slap heen en weer bungelde. Geen sphincterenverlamming was aanwezig. Het kind voelde zich blijkbaar na eenige dagen beter, nam de flesch goed en lachte nu en dan. Het trof ons echter, dat na eenige weken de gelaatsmimiek belangrijk afnam, het gelaat werd stijf, zonder dat er paralyse of parese van den facialis bestond. Het kind kreeg een typisch markergezicht. Ik zal u straks een photo laten zien van het kind, die in april werd gemaakt en daarnaast een van een mageren zuigeling met levendige mimiek. (fig. 1 en 2). Gij wordt dan dadelijk getroffen door het groote verschil. Een photo in oktober gemaakt, doet u zien, dat de mimiek weer voor een groot deel is teruggekomen. (fig. 3). Opmerkelijk was het spoedig ontstaan van het maskergelaat en de spoedige verbetering ervan, die reeds einde april was vast te stellen, terwijl einde maart het maskergelaat reeds duidelijk was. Laat ik er nog bijvoegen, dat er in de verlamde beenen een ont-aardingsreactie kwam, dat de armen zich herstelden, de bovenste buikspieren en de rugspieren verlamd bleven, dan kunt u zich op grond van dit alles zeker vereenigen met de diagnose meningo-myelo-encephalitis.

De reactie van den liquor was 20 maart volgens Wassermann twijfelachtig, volgens Sachs-Georgi zwak positief. De reacties van het bloed, 10 april verricht, waren beide negatief. Ik geloof niet, dat er eenige reden bestaat, hierop de diagnose lues te maken. Er komen infectieuze toestanden voor, die niets met lues hebben te maken, en waarin twijfelachtige of zwak positieve reacties worden gevonden. De tuberculine-reacties zijn negatief.

Nu is er nog iets; het kind werd 4 november één jaar en op dien datum bedroeg het lichaamsgewicht 9.160 gram, dit is vrijwel normaal. Toch heeft dit kind vetzucht, anders

zou het, in aanmerking genomen de atrophische spieren, veel minder wegen. Inderdaad, de beenen voelen aan als holle vetkokers, uit welker centrum de spieren verdwenen zijn, zooals dr. Verboom dit zeer juist typeerde. Dat deze overmatige vetzucht een cerebrale vetzucht kan zijn, lijkt mij zeer waarschijnlijk, ook de wangen van het kind zijn opmerkelijk dik, als van een bazuinengeltje. Het is niet ver gezocht hier te denken aan de resten van een encephalitisch proces in de regio sub-thalamica, wellicht ook aan druk daarop uitgeoefend door een meningitische adhaesie.

Wat is de aetiologie? Moeten wij hier denken aan den verwekker der ziekte van Heine-Medin? Mijns inziens zou dat niet ongemotiveerd zijn. In de gevallen van ziekte van Heine-Medin, die ik in den laatsten tijd zag, komt herhaaldelijk een combinatie voor van een myelitis en van een encephalitisch proces en de hersenvliesontsteking behoort tot de gewone vondsten. Eén ding is echter wel eigenaardig, namelijk het mede aangetast zijn van de groote basale ganglia, waardoor wij het ontstaan van het maskergelaat verklaren en ook het zich zoo snel ontwikkelen en zoo snel teruggaan van dit maskergelaat is iets opmerkelijks. Ik heb in de literatuur geen dergelijke waarneming kunnen vinden.

Een tweede geval, waarin encephalitische en poliomyelitische verschijnselen beide aanwezig waren, zag ik in oktober 1930 in de consultatieve practijk. Het betrof hier een kind van 1½ jaar, dat 27 september acuut ziek was geworden met koorts, lusteloosheid en onrust. 1 oktober werd bemerkt, dat het kind rechter arm en rechter been niet kon bewegen en zich ook niet kon oprichten. 16 oktober heb ik het kind onderzocht. Er bestond toen een spastische parese van rechter arm en rechter been; daarenboven waren de buikspieren verlamd aan de rechterzijde. Bracht men het kind van liggende in zittende houding, dan vormde zich in den buik rechts 'een groote bult', zooals de moeder het uitdrukte. Het bekende plaatje uit de leerboeken.

(II) Acute 'aseptische' meningitis. In aansluiting aan het u juist gedemonstreerde patiëntje met meningo-myelo-encephalitis, zou ik u gaarne de ziektegeschiedenis mededeelen van een zuigeling, die geleden heeft aan den vorm van hersenvliesontsteking, dien men voorloopig 'acute aseptische' meningitis heeft genoemd. Ik zeg voorloopig, omdat de cultures van het lumbale vocht in deze gevallen steeds steriel zijn, maar de mogelijkheid niet buiten te sluiten is, dat later een filtrabel virus de oorzaak zal blijken te zijn. De liquor bevat meestal in hoofdzaak lymphocyten; soms ziet men aanvankelijk polynucleaire cellen, die echter spoedig ver-

dwijnen, en plaats maken voor eenkernige elementen. De celvermeerdering in het lumbale vocht is soms maar gering, kan echter tot 1.000 per mm^3 stijgen, zoals in ons geval. Is het aantal cellen zoo groot, dat de vloeistof troebel is, dan spreken de Franschen van méningite aseptique puriforme.

Laat ik u eerst de ziektegeschiedenis van ons patiëntje meedeelen. Het betreft een kind, dat op den leeftijd van acht maanden in de Kindercliniek van het Binnen Gasthuis werd opgenomen met de diagnose 'stuipen en enteritis'. Het was het derde kind van gezonde ouders. Omtrent lues is niets te erueeren. Reeds eenige maanden 'giert' het kind bij het huilen en heeft een paar maal stuipen gehad. Na de stuipen was het kind weer goed. Mede in verband met hetgeen wij later konden vaststellen, is uit deze gegevens de diagnose op kindertetanie of spasmophilie te stellen.

Den dag voor de opneming in het ziekenhuis kreeg het kind echter hooge koorts en bleven de stuipen voortdurend bestaan. In de kliniek opgenomen maakte het kind den indruk, ernstig ziek te zijn. Het is zeer suf en opmerkelijk rood in het gelaat; op borst, buik en armen vinden wij eenige puntvormige huidbloedingen. De handen staan nu en dan in den accoucheurstand met de duimen naar binnen geslagen en bij het huilen giert het kind. Dus ook in het ziekenhuis zijn verschijnselen van manifeste tetanie aanwezig. De verschijnselen van Chvostek, Trousseau en Lust zijn afwezig; die der latente tetanie ontbreken dus, wat zeker een feit is, dat de aandacht verdient. Een der raadselen van het tetanievraagstuk! De groote fontanel is iets te veel gespannen en te veel gewelfd. Er is geen nekstijfheid, geen verschijnsel van Kernig, maar dat van Brudzinski is nu en dan aanwezig. Bij physisch onderzoek worden geen afwijkingen gevonden. De urine vertoont als afwijking alleen een positieve acetone-reactie, wat verklaard kan worden uit het feit, dat het kind eenige dagen diarrhee heeft gehad en zeer weinig voedsel heeft gebruikt.

Bij de lumbale punctie kwam een licht troebele liquor te voorschijn met zwak positieve eiwitreacties, maar met het zeer groote aantal cellen van 1.030 per mm^3 . Deze cellen waren bijna alle mononucleair. Een zeer groot aantal cellen in den liquor met zwakke eiwitreacties noemen de Franschen dissociation cyto-albuminique in tegenstelling met de dissociation albumino-cytologique, die vooral voorkomt, wanneer er stasis is, een afsluiting om de medulla of in het cerebrum. Het was niet mogelijk uit den liquor micro-organismes te kweeken. Belangrijk is het resultaat van het bloedonderzoek. Terwijl het kind hooge temperatuur had, tusschen 39° en 40° , bedroeg het aantal witte bloedlichaampjes

slechts 8.800 en van deze cellen waren 79% lymphocyten. De polynucleaire leucocyten hadden weinig toxische granula. Vondsten, die sterke overeenkomst hebben met hetgeen men vaak aantreft bij de ziekte van Heine-Medin. Tien dagen later, toen de temperatuur van het kind reeds eenige dagen gedaald was, bedroegen de waarden 10.300 en 61%, wat men normaal zou kunnen noemen. Op het hoogtepunt van de ziekte dus lichte leucopenie met relatieve lymphocytose.

De aanvankelijk zoo ernstige toestand van het kind verbeterde spoedig, de sterke sufheid nam af, het kind ging weer drinken, den 5den dag van het verblijf in het ziekenhuis was het koortsvrij. Het was nu geoorloofd een electrisch onderzoek bij het kind te doen, waarbij werd vastgesteld, dat de cathodeopeningscontractie voor den nervus medianus in de elleboogsplooi minder bedroeg dan 5 mA, zoodat dus de diagnose tetanie, die wij op grond van den laryngospasmus en de accoucheurshand hadden gesteld, juist bleek te zijn. Na een poosje kwam er nog een derde ziekte bij. Het kind kreeg weer koorts; ging er minder goed uitzien, werd bleek en de urine bleek een zeer groot aantal leucocyten te bevatten en talrijke staafjesvormige bacillen. Dus: spasmophilie, acute 'aseptische' meningitis en pyelitis. Echter, een zuigeling kan heel wat verdragen en het kind is ten slotte, nadat het bijna drie maanden in de kliniek had doorgebracht, vertrokken zonder restverschijnselen van de meningitis, met normale electrische waarden en zonder leucocyten in de urine. De natuur was dus het kind en ons wel gunstig gezind! Misschien mogen wij, wat de therapie betreft, toch iets op onze credietzijde boeken. Zoodra voor ons de diagnose spasmophilie vaststond, hebben wij uit het voedsel van het kind de melk wegge laten. Men kon dit bij een zoo jong kind echter niet al te lang achter elkander doen, maar, daar het kind nog steeds laryngospasmus vertoonde, bleef de gewone melk gecontraindiceerd. Uitgaande van het feit, dat bij een deel der aan tetanie lijdende kinderen een alcalosis bestaat, hebben wij het kind de zoutzure melk volgens K. Scheer gegeven. Scheer heeft deze melk oorspronkelijk aangeraden voor zuigelingen met eczeem, vandaar de naam 'Cutanmilch', zooals in Duitschland het geconcentreerde product, dat in blikjes in den handel komt, wordt genoemd. Later heeft hij de aanwijzing ook uitgebreid tot tetanie. Men kan deze zoutzure melk gemakkelijk zelf bereiden: op 740 cm^3 ongekookte volle melk komen 260 cm^3 1/10 normaal zoutzuur, er wordt goed geroerd, men voegt 4% voedingssuiker toe en kookt het mengsel.

Bij ons patiëntje werd deze melk goed verdragen, wij gaven per dag 200 cm^3 en overi-

gens gemengd diëet en vervingen ten slotte ongestraft de zoutzure melk door dezelfde hoeveelheid gewone melk.

Nu moet ik nog even terugkomen op de aetiologie van de acute 'aseptische' meningitis. Indien men bij een lumbale punctie uitsluitend of bijna uitsluitend eenkernige elementen vindt, dan denkt men aan de volgende mogelijkheden: tuberculose, lues, parotitis (er zijn gevallen van hersenvliesontsteking bekend bij een epidemie van bof, terwijl de parotis zelve niet in het proces deelde) influenza, encephalitis epidemica en de ziekte van Heine-Medin. Reeds bij de Parijsche epidemie van acute meningitis van 1910-1911, die samenviel met een epidemie van poliomyelitis heeft Arnold Netter op dezen samenhang gewezen. Men heeft daar aanvankelijk weinig geloof aan gehecht en ook de bekende paediatr Wallgren uit Gotenburg heeft nog in 1925 de ziekte als een afzonderlijk beeld beschouwd. Echter, in den laatsten tijd komen steeds meer aanwijzingen, die een samenhang met poliomyelitis aan waarschijnlijkheid doen winnen. Zoo zag Antoni in de omgeving van Stockholm in het zelfde gezin een kind ziek worden aan poliomyelitis en een ander aan acute aseptische meningitis. Volgens een publicatie van een zijner assistenten uit dit jaar, acht nu ook Wallgren zulk een samenhang geenszins onwaarschijnlijk. Tegen encephalitis epidemica en vóór ziekte van Heine-Medin pleit het feit, dat het suikergehalte van den liquor bij deze aseptische meningitis nooit verhoogd is. In het u hier meegedeelde geval was zelfs de suikerreactie negatief. Een volgend argument zou ik in mijn geval willen putten uit het reeds vermelde bloedonderzoek en een derde uit het feit, dat wij in den laatsten tijd verschillende afwijkende vormen van de ziekte van Heine-Medin in de kliniek gezien hebben [noot: Noot bij de proefverbetering. In de recente, kleine epidemie in Düsseldorf werd samenhang met poliomyelitis niet duidelijk. (Eckstein, *Zeitschrift für Kinderheilkunde* 1931).

(III) Luetische meningitis. Een jongentje 18 dagen oud, dat tot zoover gezond was, wordt in de kliniek opgenomen, omdat het sinds den vorigen dag allerheftigste stuipen heeft en met het hoofd achterover ligt. Bij opneming maakt het kind den indruk stervend te zijn, het slikt niet, heeft een onregelmatige ademhaling. De groote fontanel is niet gespannen. De voedingstoestand van het kind is goed. Nu en dan komt er een aanval van cyanose; maar de eerste dagen in de kliniek zijn er geen stuipen, later wel weer. De temperatuur is de eerste dagen onregelmatig verhoogd tot een maximum van $38,5^\circ$. Bij de lumbale punctie komt helder vocht met positieve eiwitreacties en pleocytose. De cellen

zijn bijna alle lymphocyten. Ofschoon het kind overigens geen enkel teken van lues vertoonde, hebben wij na deze vondst dadelijk een antiluetische behandeling ingesteld.

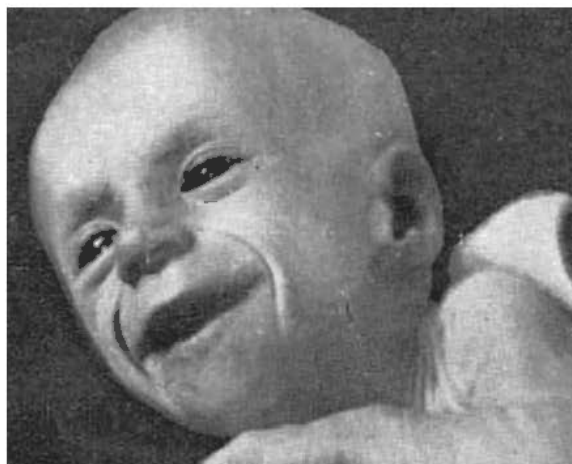
Na eenige dagen kwam het bericht, dat de reacties van Wassermann en van Sachs-Georgi in den liquor zwak positief waren. De eerste dagen hebben wij protoduretum hydargyrici gegeven, daarna gedurende 6 weken een smeekuur van 600 mgr dd. Het kind heeft nog een paar maal een aanval van

cyanose gehad en onregelmatige ademhaling, maar daarna zijn de cerebrale verschijnselen verdwenen.

Vermelding verdient, dat zich bij het kind gedurende de eerste dagen na het verblijf in het ziekenhuis, zeer snel een ernstige anaemie ontwikkelde. Het kleurstofgehalte daalde tot 35% Sahli, het aantal bloedlichaampjes tot 1.200.000. Daarbij was er anisocytose, poikilocytose en polychromasie en een vrij groot aantal kernhoudende roode bloedli-

chaampjes. Deze anaemie heeft ook verrassend spoedig en goed gereageerd op de specifieke behandeling, ofschoon overigens deze zeer vroeg ontstaande anaemieën bij lues congenita een slechte prognose hebben. Wij hebben dit kind 2½ jaar lang kunnen controleren en tot nu toe heeft het zich goed ontwikkeld.

Er zijn nu in deze ziektegeschiedenis een paar punten, waarop ik de aandacht moet vestigen. In de eerste plaats heeft de vader



[Afb. 86a-e]. Illustratie bij de klinische les van de Amsterdamse hoogleraar kindergeneeskunde Cornelia de Lange over neurologische zuigelingen. De afgebeelde patiëntjes [86a-d = fig. 1-4 en 86e = fig. 5] worden beschreven in de tekst.

bekend, dat hij 15 jaar te voren luetisch is geïnfecteerd. Hij heeft nooit huidverschijnselen vertoond, wel nerveuse symptomen en de reacties van Wassermann en Sachs-Georgi in den liquor zijn positief bevonden. De moeder van het kind werd gedurende den tijd, dat zij van het patiëntje zwanger was, tweemaal in het zenuwpaviljoen in het Wilhelminagasthuis verpleegd.

De moeder van den vader wordt verpleegd in Castricum. Zooals ik reeds zeide vertoonde het kind geen enkel verschijnsel van huid- of viscerale lues; alleen cerebrale symptomen en anaemie. De aanhangers van de leer van de syphilis à virus nerveux zouden in dit geval een steun voor hun opvatting kunnen vinden. De vader wordt geïnfecteerd en heeft alleen nerveuse lues; voor het aangeboren syphilitische kind geldt hetzelfde. Men kan echter ook de oorzaak zoeken in het terrein en niet in het virus, en er den nadruk op leggen, dat hier aan beide zijden een belasting met zenuwziekte bestond.

Lues congenita is een spirochaetensepsis. Men behoeft er zich dus niet over te verwonderen, dat ook het centrale zenuwstelsel lijdt. Volgens een in 1918 verricht onderzoek van Ernst de Vries is 1/4 gedeelte van de bevolking van het gesticht voor zwakzinnigen te Voorgeest congenitaal luetisch. Onderzoekt men regelmatig het lumbale vocht van aangeboren syphilitische kinderen, dan vindt men bij een groot aantal hunner lymphocyten en positieve liquorreacties, ook al vertoonen de kinderen geen verschijnselen van een meningo-encephalitis luetica. Nog vaker dan de reactie van Wassermann, blijkt dan de goudsolreactie van Lange positief te zijn. Het zijn echter niet alleen de vliezen, die ontstoken zijn, ook remmingsprocessen vindt men in hersenen en ruggemerg zelf. Van ruggemergsafwijkingen bij aangeboren syphilis deelde ik eenige jaren geleden twee gevallen in dit Tijdschrift mee.

(IV) Acrodynisch syndroom. Het patiëntje, waarover ik nu wil berichten, was met 5 maanden een gezonde zuigeling. Omstreeks Nieuwjaar 1930 kreeg het een rood uitslag, dat vrij spoedig weer verdween, maar de handen en voeten bleven rood en opmerkelijk gezwollen. Het kind vermagerde sterk, voelde zich duidelijk zeer naar, had blijkbaar pijn. Daarenboven werd het zeer lichtschuw. Eerst knipperde het met de oogleden, daarna hield het de oogen bijna steeds gesloten. Het werd zoo sterk hypotonisch, dat het hoofd geheel achterover zakke; armen en beenen werden pseudoparalytisch. Het kind werd zeer slaperig, maar in de periode van wakker zijn, vertoonde het alle verschijnselen van groote malaise. Sterk zweeten deed het kind niet en van vervelling werd niets bemerkt.

De ouders wonen in een kustplaats in Noord-Holland. Toen het kind een poosje ziek was geweest, werd de raad ingeroepen van een kinderarts in een stad in de buurt. Deze verwees het patiëntje naar een oogarts, die aan de oogen geen afwijkingen kon vaststellen. De huisarts verontrust door het feit, dat het hoofd van het kind steeds achterover hing, adviseerde de ouders een consult bij een zenuwarts. Deze laatste zeide geen diagnose te kunnen stellen.

Ik heb het kind gezien toen het 7¹/₂ maand was, de ziekte dus reeds 2¹/₂ maand bestond en volgens de ouders de stemming iets was verbeterd. Er bestond een sterke vermagering en hypotonie en het kind was zeer lichtschuw. De roodheid van handen en voeten was verdwenen. De patellairreflexen waren niet op te wekken. Links bestond de reflex van Babinski, rechts werd nu eens die van Babinski, dan weer die van Strümpell vastgesteld, wat, den leeftijd van het kind in aanmerking genomen, niet verwonderlijk is. De tricepsreflex was beiderzijds aanwezig. De buikreflexen kon ik niet opwekken. De polsfrequentie bedroeg 120. De hersenzenuwen waren intact. Geestelijk achterlijk was het kind niet, maar het maakte ook toen nog den indruk van groote malaise en verlangde slechts met rust gelaten te worden. De eetlust van zeer slecht. Ik was niet in de gelegenheid bij het onderzoek den bloeddruk te bepalen. Het kind leed ook aan een pyelitis. Op grond van de anamnese en de verschijnselen, die ik kon vaststellen heb ik gemeend, de diagnose te moeten stellen op acrodynisch syndroom. Tevens heb ik gemeend aan de ouders de verzekering te mogen geven, dat het kind volledig zou herstellen, mits complicaties achterwege bleven. Zoo is het gelukkig ook gegaan. Langzamerhand zijn alle verschijnselen verdwenen en het kind is volkomen gezond geworden. De stemming werd vroolijk, de hypotonie verdween, de patellairreflexen en de buikreflexen kwamen weer terug, de anorexie maakte plaats voor goeden eetlust. Er is van de ziekte niets meer overgebleven.

De ziekte, die ik u hier heb beschreven, is in de literatuur bekend onder de namen: ziekte van Swift-Feer, vegetatieve neurose der kleine kinderen, acrodynie en erythoedema. Haar symptomatologie is gemakkelijk te onthouden, als men zich haar in het geheugen prent als de ziekte van de zes P's: pain, pink hands and feet, peeling, prostration, paraesthesia, perspiration, waarbij men dan nog tachycardie en verhoogden bloeddruk moet voegen. Zij werd in Nederland beschreven door Frank, Gugelot, Van Westrienen, De Bruin sr, Goudsmit en Rümke, Wiggelendam en Kuiper en door Honig. Ik hoop, dat ik niemand heb overgeslagen. Naar mijn meening

heeft Taco Kuiper het wel heel waarschijnlijk gemaakt, dat men hier te doen heeft met een vegetatief syndroom van di- en mesencephalon, terwijl Goudsmit en Rümke meenen, dat daarbij ook nog het periphere neuron kan worden aangetast. Het is een zeer eigenaardig ziektebeeld. In een der Amerikaanse publicaties vond ik het beschreven als 'this interesting and distressing condition'. Belangrijk voor de geneeskundigen, buitengewoon onaangenaam voor de patiëntjes! Als men eens het volledig ontwikkelde beeld heeft gezien, vergeet men het nooit weer, maar niet altijd zijn alle verschijnselen even duidelijk aanwezig en soms kunnen ook enkele ontbreken.

Een tweede geval van acrodynisch syndroom bij een zuigeling is het volgende: Een jongentje van ruim 9 maanden wordt in de Kinderkliniek opgenomen met de diagnose van den huisarts 'voedingsstoornis en afwijking aan spieren of cerebraal'. Uit de anamnese blijkt, dat het kind ongeveer 6 weken te voren ziek is geworden met verschijnselen van diarree, die spoedig weer voorbij gingen, maar dat het daarna lusteloos is geworden en slapeloos. Ook is het kind buitengewoon slap geworden, kon in het geheel niet meer zitten, wat het van te voren wel kon en zweet zeer veel. Of het kind een uitslag over het geheele lichaam heeft gehad, weet de moeder niet mee te deelen, maar wel zijn den laatsten tijd de handen en voeten rood en gezwollen geworden.

Bij onderzoek vinden wij het volgende: het kind is buitengewoon slap, de spieren hebben geen tonus, de huid geen turgor. De huid is overal veel te wijd, het kind moet zeer vermagerd zijn. De geheele huid is bedekt met miliaria rubra en voelt klam aan. Handpalmen en voetzolen zijn rood en vervellen. Het kind is niet suf, maar voelt zich blijkbaar doodongelukkig, weet met zich zelf geen raad (fig. 4). De temperatuur is nu en dan licht verhoogd. Er zijn geen paralyses of pareses, de reflexen zijn wel op te wekken. Er bestaat tachycardie tot een maximum van 148 polsslagen per minuut. Verder zijn er geen afwijkingen. Geleidelijk aan verdwijnen de verschijnselen, de stemming van het kind wordt beter, de hypotonie neemt af, de eetlust komt terug, het gewicht stijgt. Ook dit patiëntje was na eenige maanden geheel genezen. Typisch is de manier, waarop deze kinderen de pijnlijke handen, als het ware presenteren. U ziet dit op de photo van den zuigeling, en ook op die van een driejarig jongentje, dat enkele jaren geleden bij ons in de kliniek was (fig. 5). Tevens vestig ik uwe aandacht op de verdrietige uitdrukking van het gelaat dezer kinderen.

**[B1-3] A. van Westrienen,
Avitaminose C bij zuigelingen (1944)**

Ter eere van den 90sten verjaardag van Sir Thomas Barlow in 1935 werd een nummer van de *Archives of disease in childhood* uitgegeven, waarin de oorspronkelijke, in 1883 verschenen, publicatie van Barlow werd afgedrukt. Tevens werd een reeks onderzoekingen, experimenteele, pathologisch-anatomische en chemische, besproken, die verricht zijn in de 45 jaar, welke er verliepen tusschen de ontdekking van Barlow en de synthetische bereiding van het ascorbinezuur na de ontdekking daarvan door Szent-Györgyi. Men kon toen zeggen, dat de 90-jarige zijn werk bekroond zag door het verdwijnen van 'zijn' ziekte; de M. Barlow was voor jongere medici een legendarisch beeld geworden. In de laatste jaren is dit veranderd.

De twee volgende patiëntjes vertoefden tegelijkertijd in het Kinderziekenhuis. Als eerste stel ik U voor een zuigeling van 7 maanden, die op de polycliniek gebracht wordt, omdat de beentjes zoo pijnlijk zijn. Toen het kind in den tafelstoel zat, heeft het broertje tegen haar voetjes gestooten en de moeder meent, dat dit de oorzaak is. Evenwel vertelt zij, dat nu het geheele lijfje zeer doet en het kind steeds huilt als het geholpen wordt. Behalve dat het meisje een 'looppootje' heeft, is zij nooit ziek geweest. De voeding bestaat reeds geruimen tijd uit 3/4 melk, 1/4 water met melk en suiker en 2 beschuiten in melk geweekt met wat boter. Het kind heeft nooit vruchtensap, appelmoes of groente gehad, daar de moeder dit niet krijgen kon. Drie weken geleden werd op het consultatiebureau voor zuigelingen de vitamine-hap (300.000 E. vit. D) toegediend, sinds 14 dagen gebruikt zij een theelepel levertraan per dag. De anamnese betreffende geboorte en familie levert geen bijzonderheden op.

Wij zien een bleek kindje, dat passief ligt en de beenen spontaan bijna niet beweegt; beide beenen liggen in exorotatie. De tibiae zijn krom, vooral de rechter. Er zijn epiphysaire zwellingen aan polsen en enkels en een zeer duidelijke rozekrans aan den thorax. Craniotabes is er niet te vinden, wel zijn de randen van de fontanel niet hard, doch eenigszins veerend: tot nu toe het beeld van een floride rhachitis. Evenwel: bij inspectie van het mondje blijkt er tusschen de twee onderste incisivi een haemorrhagische verkleuring van het tandvleesch te bestaan. Dit belangrijke symptoom wijst de richting van onze aandacht. De Röntgenphoto geeft steun aan ons vermoeden: wij vinden daarop weinig rhachitische verschijnselen, doch een afwijking, die kenmerkend is voor avitaminose C: vooral aan het distale uiteinde van de rechter

tibia ziet men een spleetvormige opheldering van het bot tusschen den kraakbeenrand en het beenige gedeelte der diaphyse; de corticalis is aan den rand onderbroken, zoodat men van een fractuur kan spreken, een begin van epiphysiolysis (fig. 1). Reeds Barlow wees er op, dat er op de grens van been en kraakbeen onregelmatigheden in de beenvorming werden gevonden en dat op deze plaats epiphysiolysis plaats kan vinden. Later zijn bij de experimenteele cavia-scorbuut overeenkomstige afwijkingen beschreven: op de grens van been en kraakbeen wordt een zône gevonden, waar de beenbalkjes onregelmatig zijn gerangschikt en waarin vele gebroken beenbalkjes voorkomen. In deze zône, 'scorbatic lattice', 'Trümmerfeldzone' genoemd, bestaan dus fractures, soms slechts microscopisch zichtbaar, soms tot afscheuring van de epiphyse leidend, met vorming van de bij M. Barlow zoo kenmerkende subperiostale haematomen.

Op de Röntgenphoto van ons patiëntje is voorts een afwijking in den vorm der epiphysaire beenkernen te zien: zij hebben een scherp geteekenden, eenigszins verdikten omtrek met een bijna structuurlozen, schuimachtigen inhoud. Deze structuur der beenkernen werd door Wimberger herhaaldelijk gezien gedurende de scorbuut-endemie te Weenen en als specifiek voor deze aandoening beschreven.

Ter bevestiging van de diagnose verrichten wij een onderzoek naar den voorzieningstoestand met vitamine C. Daarbij bleek pas na toediening van 1300 mg ascorbinezuur de verzadigingstoestand bereikt te zijn. Het is duidelijk, dat deze zuigeling op het punt stond een ernstigen vorm van scorbuut te krijgen. Het is een voorbeeld van: 'cases described as acute rickets, probably a combination of scurvy and rickets, the scurvy being an essential and the rickets a variable element', onder welken titel Barlow de classieke beschrijving der naar hem genoemde ziekte publiceerde. Dat de rhachitis hier van weinig beteekenis was, bleek ten overvloede uit het normale gehalte van het bloed aan Ca, P, en phosphatase: Ca 10,1 mg %, P 5 mg %, phosphatase 19 E. De zeer intensief ingestelde antirhachitisbehandeling heeft blijkbaar haar werk reeds gedaan.

Zoals te verwachten was, verbeterden de verschijnselen snel door behandeling met ascorbinezuur, na een week was het kind niet pijnlijk meer en na 14 dagen was er ook röntgenologisch een aanmerkelijke verbetering te zien; de periostale omtrekken der diaphysen uiteinden zijn weer zichtbaar, het hiaat is nagenoeg verdwenen (fig. 2). Ons tweede patiëntje, een zuigeling van 9 maanden wordt door de moeder op de polycliniek gebracht, omdat het sinds 14 dagen zoo huilt als het

wordt opgepakt, het kind is 'pijnlijk in het gebeente'. Sinds twee dagen heeft het meisje donker paarse kringen om de oogen gekregen. Een paar maanden geleden heeft zij een darmcatarrh gehad. De voeding bestaat op het oogenblik uit 6 fleschjes met 100 g melk en 90 g water met melk en suiker. Zij heeft ook nooit anders dan water en melk gehad, nooit vruchtensap of middageten. Er zijn nog vier kinderen, van wie er een voor rhachitische misvormingen wordt behandeld; de andere zijn gezond. De vader heeft ook Engelsche ziekte gehad, de moeder is gezond, doch zeer nerveus door zeer droevige familie-omstandigheden. Zij heeft den moed verloren en niet meer zoo goed voor het kind kunnen zorgen.

Wij zien voor ons een mager en vermaerd, atrophisch kind, met een grauw-bleeke kleur en welks huid slecht verzorgd is. Opmerkelijk is een groot ringhaematoom rondom beide oogen; verder zijn er geen huidbloedingen te zien. Het kind heeft nog geen tanden, er zijn een duidelijke craniotabes en een rhachitische rozekrans. De beenen zijn zeer pijnlijk bij aanraking en worden spontaan niet bewogen. Het linkerbovenbeen lijkt wat dikker dan het rechter. Het bloedbeeld is dat van een belangrijke secundaire anaemie met een haemoglobinegehalte van 48%.

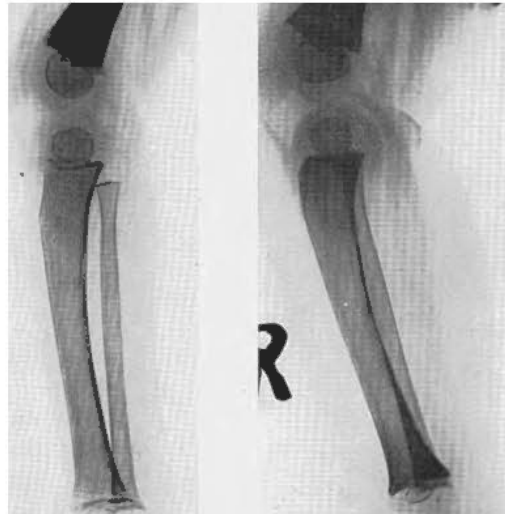
Het is duidelijk, dat het kind floride rhachitis heeft. Daarmede is evenwel het ringhaematoom om de oogen niet verklaard. Dit vormde een aanwijzing om naar verschijnselen van M. Barlow te zoeken in het skelet en een onderzoek te doen naar den graad van verzadiging met vitamine C. Bij een poging om door venaepunctie bloed te verkrijgen voor de vitamine C-bepaling ontstonden er door de stuwing huidbloedingen, welk symptoom bij C-avitaminose herhaaldelijk is waargenomen. In de urine kon nagenoeg geen vitamine C worden aangetoond, de verzadiging werd pas na 1.200 mg ascorbinezuur bereikt. Op de Röntgenphoto is een zeer zware rhachitis zichtbaar, doch tevens dezelfde structuur der epiphysaire kernen als bij ons eerste patiëntje.

Acht dagen na het instellen van de behandeling met ascorbinezuur was het ringhaematoom verdwenen, het kind was veel levendiger geworden en de beenen werden weer spontaan bewogen. Vier weken na de tegelijkertijd begonnen antirhachitische behandeling was de craniotabes genezen en de pijnlijkheid der extremiteiten aanzienlijk verbeterd.

Deze beide gevallen staan niet alleen. Ongeveer hetzelfde tijd werden nog eenige patiëntjes met dezelfde verschijnselen op de afdeling van collega Hengeveld waargenomen en reeds in 1942 kon ik twee grootere kinderen met vitamine C-deficiëntie en een

zuigeling met echten M. Barlow waarnemen. Deze zuigeling toonde aan de distale radiusepiphysse bijzonder fraai de kenmerkende fractuurlijn in de 'Trümmerfeld'-zone. Bij dit patiëntje deden wij de eigenaardige ervaring op, dat de klinische Barlow-verschijnselen, in dit geval tandvleeschbloedingen, pas ontstonden, toen het kind reeds 12 dagen in het ziekenhuis lag en met gemengden kost werd gevoed. De oorzaak hiervan werd ons duidelijk, toen het ons bekend werd, dat alle aan het ziekenhuis geleverde melk gepasteuriseerd was en daarna werd gekookt, dus geheel 'dood' gemaakt was voordat zij door het kind werd genuttigd. In zijn beschrijving van het zuigelingenscorbuut te Weenen in de jaren 1916-1923 wijst Wimberger op de groote bezwaren van de dubbel gesteriliseerde melk. Door de groote moeilijkheden, die de melkvoorziening van de stad toen opleverde, de zeer lange transporten, die daarvoor noodig waren, kregen de zuigelingen bijna nooit verse melk, doch steeds melk, die vóór het transport gesteriliseerd was en soms met conserveeringsmiddelen was gemengd om het zuur worden onderweg te voorkomen. Af en toe kwamen in zuigelingentehuizen explosies van M. Barlow voor; pas na verbetering van de melkvoorziening, waardoor het mogelijk werd slechts éénmaal gekookte verse melk aan de kinderen te geven, verdwenen de scorbuutgevallen uit de stad; op het platteland waren zij nagenoeg niet voorgekomen. Wanneer men bedenkt, dat men in ons land slechts bij hooge uitzondering M. Barlow kon waarnemen bij voorbeeld bij een schipperskind, dat onderweg uitsluitend met gesteriliseerde melk was gevoed, moet men nu wel spreken van een toeneming van C-avitaminose, die moet worden toegeschreven aan het tekort aan versch vruchtensap en geschikte groente. Nu er, althans in de steden, nagenoeg geen zuigelingen meer zijn, die slechts éénmaal gekookte verse melk krijgen en men wel kan aannemen, dat in de voor hun dagelijksche voeding gebruikte melk geen of slechts geringe sporen vitamine C meer over zijn, bestaat er des te meer behoefte aan bijvoeding met versch vruchtensap. Waar dit ontbreekt is een tijdige toediening van ascorbinezuur aangewezen. De minimale dagelijksche behoefte van den zuigeling bedraagt ongeveer 25 mg en bij kunstmatig gevoede kinderen zal men deze behoefte welhaast geheel met het synthetische praeparaat moeten dekken. Bovendien moet men er rekening mede houden, dat ook borstkinderen te kort zullen komen, doordat de moeder niet met vitamine C verzadigd is en de melk minder daarvan bevat, dan in normale tijden.

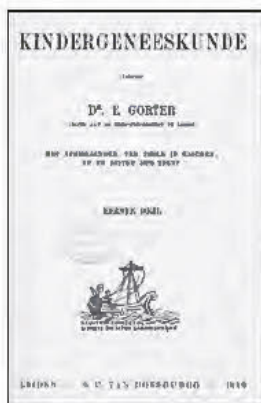
Daar door verschillende onderzoekers het gehalte aan vitamine C van koemelk zeer



[Afb. 87]. Illustratie bij het artikel van Anna van Westrienen. De beschrijving staat in de tekst.

constant bevonden is en onafhankelijk van voeding, verblijf in stal of weide, moet men wel aannemen, dat bij runderen het vermogen bestaat, vitamine C zelf op te bouwen. De mensch bezit dit vermogen niet. Ook van bevoorrading is geen sprake. Slechts de pasgeborene brengt in de lever een kleine voorraad mede ter wereld; Kirsten Toverud heeft bij 56 neonati het gehalte in de lever bepaald en vond een zeer geringe hoeveelheid bij kinderen van moeders, die een onvoldoende dieet hadden gebruikt in de graviditeit. Na 30 dagen zou de normale voorraad uitgeput zijn. Wanneer de voorraad bij de geboorte gering is, kan dit reeds eerder het geval zijn. Men moet wel aannemen, dat ook de melk van moeders met deficiënte voeding te weinig vitamine C bevat, zoodat ook borstkinderen verschijnselen van hypovitaminose kunnen gaan toonen. Daar kinderen, die aan de borst drinken, de voeding steeds versch ontvangen, zal van de beschikbare hoeveelheid in ieder geval niets verloren gaan en is de kans op volledig ontwikkeld scorbuut bij het borstkind wel steeds kleiner. Toch zijn in de literatuur enkele gevallen bekend van echten M. Barlow bij kinderen, die uitsluitend met de borst gevoed waren (Pagorchelsky, *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, 1923). Gedurende een tijd waarin vitamine C-tekort veel voorkomt, kan men dus bij borstkinderen niet a priori de diagnose uitsluiten. Het is thans noodig te letten op de eerste verschijnselen, die het vitamine C-tekort verraden en daarbij te denken aan de door Barlow genoemde cardinale symptomen: pallor, wasting, immobility, swelling of limbs and fretfulness. De zwellingen van het tandvleesch en de tandvleeschbloedingen komen bij zuigelingen alleen voor, indien er reeds tanden zijn. Het ontbreken daarvan sluit dus de diagnose niet uit. De fretfulness (Rotterdamsche moeders leveren misschien de beste vertaling met 'sjagrijnigheid') is dikwijls de eerste klacht en wordt

waarschijnlijk veroorzaakt door de afwijkingen in de extremiteiten. In enkele gevallen is haematurie het eenige of het overheerschende symptoom. Deze berust niet op afwijkingen in het nierweefsel, doch op abnormale doorlaatbaarheid der niervaten, zooals in een vroeger door mij waargenomen geval autopsisch gecontroleerd kon worden. Frohlich raadt aan op de 'erythrocyturia minima' te letten, die bij zuigelingen het eerste verschijnsel van latent scorbuut kan zijn. Röntgenologisch zijn reeds vóór het ontstaan van de besproken fractuurlijntjes kleinere veranderingen waar te nemen, waarop vooral door Edwards en Park de aandacht is gevestigd. Zij verrichtten bij een groot aantal kinderen, die in een ziekenhuis waren overleden, histologisch onderzoek van het skelet om door vergelijking van de Röntgenphoto's met de anatomische bevindingen de betrouwbaarste kenmerken te vinden voor de vroege diagnose van rachitis. Onverwachts vonden zij bij verschillende kinderen de histologische kenmerken van scorbuut en konden daardoor ook het Röntgenbeeld van deze afwijking nader bestudeeren. Als zeer vroeg symptoom vonden zij op de polsphoto een lichte plek aan den buitenkant van de distale radiusepiphysse. De beenschaduw wordt lateraalwaarts lichter en de corticalis kan daar ontbreken. Deze kleine afwijking kon ik ook vóór den oorlog eenige malen waarnemen bij eenige kinderen die door bijzondere omstandigheden eenzijdig gevoed waren, zonder dat van een volkomen avitaminose reeds sprake kon zijn. Wanneer polsphoto's gemaakt worden om rhachitische afwijkingen op te sporen, verdient het aanbeveling ook aan dit symptoom aandacht te geven, en daardoor te voorkomen, dat echte M. Barlow ontstaat. Gevallen als de hier besprokene vormen een aansporing om regelmatig, vooral aan kunstmatig gevoede zuigelingen een prophylactische dosis ascorbinezuur toe te dienen.



[Afb. 88]. Titelpagina van het leerboek kindergeneeskunde van Evert Gorter.

[B2-4] E. Gorter, Kindergeneeskunde (1919)

Cornelia de Lange, bespreking van: E. Gorter, *Kindergeneeskunde, 1ste deel* (Leiden: S.C. van Doesburgh, 1918). 487 bladz. Prijs ingenaaid f20; gebonden f21,50.

De kindergeneeskunde omvat vrijwel de gehele kliniek der inwendige ziekten; Gorter heeft zijn boek alleen, dat is zonder medewerkers, geschreven. Eere den moet, die het werk aanving, de vlijt, die het doorzette, de belezendheid, die de uitvoering mogelijk maakte!

Was er behoefte aan een leerboek der kindergeneeskunde in onze taal? Tot zekere hoogte, ja. Onze talenkennis is in het algemeen iets groter dan die der meeste andere Europeesche volken, wij nemen gemakkelijk kennis van tijdschriftartikelen in verschillende landen uitgekomen, wij meten onze waardeering voor wetenschappelijke arbeid niet af naar de plaats van herkomst van dien arbeid. Gorter's boek geeft dan ook blijk van grond-

ge studie van Fransche, Duitsche, Engelsche en Amerikaansche literatuur, maar waarom wordt zoo opvallend weinig rekening gehouden met hetgeen binnen eigen grenzen werd geschreven? De voorbeelden hiervan liggen voor het grijpen; ik noem er slechts één. Het hoofdstuk over 'erythema infectiosum' wordt besloten met een literatuurlijstje bestaande uit de namen van een vijftal Duitsche en Zwitsersche schrijvers. Waarom niet genoemd de zeer goede artikelen, die [J.W.M.] Indemans en M.W. Scheltema over dit onderwerp in het *Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde* gaven [NTvG 1912/1916]? Immers, een der bestaansredenen van een Nederlandsch leerboek ligt juist in het recht doen weidervaren aan goed Nederlandsch werk.

De schrijver heeft in zijn boek naar volledigheid gestreefd met het gevolg, dat ziekten als cholera, amoeben-dysenterie, pokken, waarvan Gorter toch, naar alle waarschijnlijkheid, ook geen of althans geen groote ervaring heeft, plaatsruimte nemen en ook een geheele reeks van allerlei vergiftigingen, waarvan het *Geneeskundig jaarboekje* elk jaar getrouwelijk de verschijnselen en de behandeling meedeelt. Referente zou dat alles willen schrappen en een meer uitvoerige kliniek wenschen van belangrijke ziektebeelden van den kinderlijken leeftijd, zoo mogelijk verduidelijkt door korte ziektegeschiedenissen van typische gevallen en van andere, waar de diagnose groote moeilijkheden gaf. Dit geldt bijvoorbeeld voor de ziekte van Heine-Medin, voor de meningococcie, voor de tuberculose van den zuigelingenleeftijd, voor paratyphus-B, enz.

Eerst de kliniek, dan het laboratorium, zij onze leuze en wij denken daarbij dankbaar aan onzen grooten leermeester Pel. Men krijgt bij Gorter weleens den indruk: eerst het

laboratorium, dan de kliniek. Overigens heb ik niets dan eerbied voor de groote trouwheid met laboratoriumwerk, die overal uit het boek spreekt, en voor het feit, dat een vitterige recensente in een deel van bijna 500 bladzijden eigenlijk niets te vitten vindt! Hier en daar een fout van de schrijfstift uitgesloten; zoo staat er bijvoorbeeld dat bij de reactie van Von Pirquet een uitsputting in de huid plaatsheeft en bij de vaccinatie, dat eerst na 14 dagen de roodheid optreedt. Tegenspreken zou ik willen de bewering, dat 20-30 minuten steriliseeren bij 100° de beste methode is voor de bereiding van zuigelingenvoedsel. Zóo lang steriliseeren wij toch niet meer. Verder is het mij opgevallen, dat Gorter in zijn boek vermeldt, dat hij ver-groote mesenteriale lymphklieren kan voelen, die als – schijnbaar – zelfstandige ziekte, als buiktuberculose, voorkomen. Mij is dit nooit gelukt en ik bevind mij, wat dit betreft, in het gezelschap van F. Hamburger, den ervaren kenner der tuberculose van het kind.

Zonder twijfel zal Gorter's boek een goed onthaal vinden bij studenten en artsen. Zal dan in een tweeden druk onze mooie Nederlandsche taal niet meer zoo worden verkracht? Waarom moeten wij met pijnlijke gewaarwordingen lezen van 'voedsel, dat een kind wordt opgeverg'd', van 'storingen van het maag-darm-kanaal met breiige ontlasting en aanvallen van bacteries', waarom van 'herhaaldelijker', waarom van 'neuropathe zuigelingen' enz.? Het boek is goed en smakelijk uitgegeven. Als wij zien, hoe, ook nog in dezen tijd, drukwerk verschijnen kan, dan slaan wij weer eens voor de zooveelste maal een treurig-minachtenden blik op ons aller Asschepoes, het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*.



[Afb. 89a en b]. In 1933 beschreef de Amsterdamse hoogleraar kindergeneeskunde Cornelia de Lange in de *Archives de médecine des enfants* twee kinderen met typische, volkomen overeenstemmende degeneratiekenmerken, namelijk (a) nanosomie, (b) kleine schedel – brachycefalie, (c) eigenaardig gelaat met samengegroeide wenkbrauwen, lange wimpers, klein wipneusje, weinig ontwikkelde kin, wat laag ingeplante oren, (d) kleine handen en voeten, en (e) debilitas mentis. Twee jaar later presenteerde de Amsterdamse zenuwarts Renier Vedder, dirigerend geneesheer van het Paedologisch Instituut te Amsterdam, in het NTvG een tienjarig meisje met dezelfde symptomen, op noemer gebracht als de 'typus degenerativus Amstelodamensis' [79 (1935) 993-995], thans ook bekend als het Cornelia de Lange syndroom.

[A40] K.F. Wenckebach, 75 jaren ziekten van hart en bloedsomloop (1924)

Voordracht, gehouden op de feestvergadering der NMG, 's-Gravenhage 8 juli 1924.

Het hoofdbestuur der Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst had mij geen grotere eer kunnen bewijzen, mij geen grooter genoegen kunnen doen dan door mij tot spreken op de feestvergadering uit te noodigen. Van uit de verte uw werk volgend, heb ik altijd den wensch gekoesterd weder eens als van ouds in uwen kring, die jaren lang ook de mijne was, te mogen vertoeven, te voelen en te toonen, dat de banden, in jongere jaren gelegd, nog onveranderd voortbestaan.

In overleg met uw dagelijksch bestuur heb ik als onderwerp mijner rede gekozen: De ontwikkeling in de laatste vijf-en-zeventig jaren van onze opvattingen omtrent hart- en vaatziekten en van de stoornissen van den bloedsomloop. Wat ik u bied is niet bedoeld als streng wetenschappelijk betoog, niet als geschiedkundig document, doch met het oog op den aard dezer plechtigheid en de samenstelling van mijn gehoor, als een causerie, een praatje over een buitengewoon belangrijk hoofdstuk der geneeskunde. De ontwikkeling, hier geschetst, moge dan als een enkel voorbeeld gelden van de voorwaartsche beweging aan het geheele front der geneeskunde. Ik hoop hiermede uw hoog gewaardeerde aandacht eenige oogenblikken te kunnen boeien, moet echter op één punt uwe toegeeflijkheid inroepen: Een voordracht in mijn moedertaal is een groote zeldzaamheid in mijn leven geworden. Andere talen zijn thans het dagelijksch voertuig mijner gedachten en dringen zich op den voorgrond bij het zoeken naar uitdrukking. Wanneer ik bij dit zoeken soms mocht mistasten, dan moge, wie uwer drie, vier talen volmaakt spreekt, den eersten steen werpen!

De geboorte onzer Maatschappij viel in een tijdperk, dat een jonger geslacht niet zonder eerbied noemen kan. Het was dat van den eersten grooten opbloei der physiologie. Ons vaderland had daaraan een machtig aandeel; ik noem slechts Gerrit Jan Mulder, evenknie en eeuwig bestrijder van Liebig; den jongen Donders, facile princeps in zijn omgeving, later een der grootste figuren in zijn wetenschap; Moleschott, die Hollandsch bloed aan de oevers van den Tiber bracht; Van Deen, Heynsius, waardige medestrijders van een Johannes Müller, een Helmholtz, Marey, Claude Bernard, de Ludwigs, en vele anderen.

Vragen wij naar den stand der kennis omtrent hart en bloedvaten op dat oogenblik, zoo moeten wij tot twee grondleggende ontdekkingen teruggaan, allereerst tot William Harvey, den vader der physiologie. Hoe ongelooflijk het ons moge schijnen, eerst van 1618 [1628] af was het bekend, dat het bloed door de regelmatige samentrekking van het hart in het vaatstelsel gedreven wordt en door een beweging quasi in circulo naar het hart terugvloeit. Deze ontdekking legde den

grondslag voor het geheele proefondervindelijk onderzoek der levensverrichtingen, zoo in gezondheid als in ziekte; zij verhief het hart tot het zelfstandige, autocratische middelpunt van het dierlijk organisme, of met Harvey's woorden uit zijn opdracht aan koning Karel I: 'Als de grondslag des levens, het beginsel aller verrichtingen, de zon van onzen microcosmos, van wien alle leven afhangt, alle kracht uitgaat'. De tweede groote schrede vooruit was de ontdekking, kort voor het midden der vorige eeuw, van de versterkende en versnellende werking van den halssympathicus op het hart en van de stremming, zooals Donders het noemde, die door prikkeling van den zwerveling onder de zenuwen, den nervus vagus, wordt verkregen. Daardoor werd inzicht gewonnen in de wijze, waarop de hartswerking kan worden geregeld al naar de wisselende behoeften van het lichaam. Tegelijkertijd echter werd het hart nu op één lijn gesteld met alle organen, waarvan bekend geworden was, dat zij slechts onder den invloed van het zenuwstelsel hun taak vervullen. Het hart werd dientengevolge van zijn hoog standpunt van alleenheerscher in den microcosmos gestooten; eigenlijk zonder tegenspraak werd aangenomen, dat het hartzenuwstelsel niet alleen de hartwerking regelt, maar ook den rhythmischen prikkel tot samentrekking levert en het fijne samenspel der verschillende hartafdeelingen beheerscht.

De kennis van hartziekten en van hartbehandeling was op het tijdstip, waarover wij spreken, reeds zeer belangrijk. De pathologische anatomie van hart en vaten had in de 18de en in de eerste helft der 19de eeuw groote vorderingen gemaakt; klepvliesgebreken, ziekten van spierwand en bloedvaten, verwijding en vergroting van het hart, stuwing in den bloedsomloop, de congestieve toestanden in verschillende organen waren reeds lang bekend. Ook ontbrak het niet aan ziektebeelden, die ten huidige dage nog bestaan, dikwijls met den naam van den eersten beschrijver aangeduid. Het onderzoek aan het ziekbed had zich allengs zeer uitgebreid en talloze verschijnselen, tot zekere hoogte eigen aan bepaalde ziekten, waren in de leer der hartziekten opgenomen. Dit opgehoopte kapitaal aan kennis droeg eerst rijke vruchten, toen percussie en auscultatie, overal aan het ziekbed ingevoerd, het dagelijksch hulpmiddel van den praktischen arts waren geworden. Hierdoor eerst werd het mogelijk aan den levenden mensch den anatomischen toestand van hart en andere organen te leeren kennen. Eén naam moet hier genoemd worden, die van Joseph Skoda, den beroemden Weenschen clinicus. In samenwerking met den schepper der moderne pathologische anatomie, Rokitsky, bestudeerde hij aan het ontzaglijke en rijk geschakeerde ziekenmateriaal van het Allgemeine Krankenhaus zijn klinische bevindingen met den anatomischen toestand na den dood. Ruim een tiental jaren vóór de geboorte onzer Maatschappij deelde hij de uitkomsten van zijn

onderzoek mede in dat kleine boekje *Abhandlungen über Perkussion und Auskultation*, dat hervormend op de geneeskunde werkte. Voor de behandeling der hart-ziekten was men toentertijde in zooverre reeds goed uitgerust, als de bladen der oxglove, van het roode vingerhoedskruid, reeds 60 jaar als voortreffelijk hart-middel bekend waren. Daarmede was het nog altijd machtigste geneesmiddel onzer artsenijschat in de handen van ieder geneesheer gekomen en beleefde men, toen als thans, het dagelijks wederkerende wonder der digitaliswerking.

Ziet hier, kort geschetst, het uitgangspunt onzer besprekingen van heden. Ik voer u nu in gedachten ongeveer vijf en dertig jaar verder tot het oogenblik, waarop ik zelf in de tachtiger jaren der vorige eeuw mijn eerste lessen over physiologie volgde. Met deze keuze is, gij zult het wel willen gelooven, niet bedoeld over mij zelf te spreken; echter, alleen het zelf beleefde, het uit eigen gedachten gesproten leeft en kan levend en overtuigend anderen worden medegedeeld. In al deze jaren was ons weten omtrent hart en bloedsomloop machtig gegroeid. Het was de tijd van de ontwikkeling der microscopische anatomie, van Virchows *Zellulär-pathologie*, van de physiologische scheikunde, van het proefondervindelijk onderzoek en van de grafische methoden, die een wonderschoon en nauwkeurig middel werden, om het vluchtig verschijnsel blijvend vast te leggen. Ook aan het ziekbed werden deze methoden toegepast, de gegevens, hoewel nog nauwelijks begrepen, zorgvuldig geboekt en voor uitbreiding en dieper doordringen onzer diagnostiek aangewend. Zoo werd een stevige en wetenschappelijke grond gelegd voor verderen opbouw.

Dit alles en veel meer vernamen wij uit den mond van niemand minder dan Frans Cornelis Donders, den indrukwekkenden redenaar, die het beste wat hij had glashelder, in schitterenden vorm, 'geacheveerd' tot in de kleinste bijzonderheden, ons piepkuijken zóó mededeelde, dat wij het nooit meer geheel konden vergeten. Mijn liefde tot het hart moet wel uit dien tijd stammen, toen ik, als een kind, aan den drempel van het wonderland stond. In scherp, geformuleerde paragrafen, in telken jare opnieuw gekuischte taal, dicteerde hij ons, met punt en komma-punt, met parentesis en claudatur, de hoofdzaken der physiologie, om dan in vrije voordracht, dikwijls in hooge vlucht der gedachten, te spreken over hoe en door wie gevonden was, wat hij mededeelde. Uit zijn zorgzaam door mij bewaarde dictaat haal ik ter kenschetsing van het toenmalig standpunt eenige zinsneden woordelijk aan: 'De spiervezelen der boezems zijn gescheiden van die der kamers, er is tusschen beide geen spierverband.' 'De uitzetting van het hart volgt hoofdzakelijk door de positieve spanning van het aanstroomende bloed.' 'Het hart drijft met veranderlijken tonus, de contractiele slagaderen distribueeren het bloed, in verband met de functies; de distributie wordt geregeld door de vasomotorische zenuwen.' 'Zelfregeling van den bloedsomloop langs verschillende wegen, door de vasomotorische

zenuwen. Het hart regelt zich ook zelfstandig en waar-schuwt; wederkerige invloed; harmonisch verband tusschen de functies.'

Hoe was nu bij dezen stand onzer physiologische kennis, de opvatting omtrent de ziekelijke stoornissen van hart en bloedsomloop? De kliniek stond in die jaren geheel in het teken der zoo geweldig opgroeiende pathologische anatomie. Talma, die als patholoog-anatoom begonnen was, sprak tot ons ongeveer aldus: 'Het begrip ziekte is valsch, er bestaat geen eigenlijke ziekte als éénheid; het begrip ziektebeeld is een onding en bestaat alleen in de verbeelding van verouderde geneeskundigen. De verschijnselen, die wij vinden, tastbaar, meetbaar, zakelijk, zijn de gevolgen van en wijzen op pathologisch-anatomische veranderingen der organen. Aan ons is de taak deze aan het ziekbed te vinden, te ontdekken, zoo mogelijk te behandelen en te genezen. Geen humoraal-pathologie, geen voor-opgezette bespiegeling, maar recht op het doel af, op grond van nauwkeurig, natuurwetenschappelijk onderzoek.' Dit standpunt overdenkend valt mij in, hoezeer het overeenkomt met het ideaal, dat op het oogenblik in de Vereenigde Staten den hervormers van het geneeskundig onderwijs voor oogen staat: de geneeskunde te verheffen tot 'exact science'.

Gesterkt werd men in deze opvatting door de uitkomsten der pas uit den dop gekropen bacteriologie. Hier was *de* oorzaak der infectieziekten gevonden! Iedere ziekte moest haar eigen specifieke bacteriesoort hebben. Verschillend beloop der ziekte berust op verschillen in de eigenschappen van het virus. Nog leven zij, die in de jaren negentig verkondigden, dat de diagnose der infectieziekten slechts in het laboratorium kon worden gesteld. Het einddoel: bacterium esse delendum! Op kliniek en onderwijs oefenden deze zuiver morphologische opvatting een invloed uit, die nog tot in den jongsten tijd heeft voortgewerkt. In de uren van het klinisch onderwijs werden naast den patiënt praeparaten en microscopische beelden vertoond als laatste woord over den aard van het besproken ziekteproces. Groot was dikwijls de verlegenheid, wanneer men geen anatomische verandering vond; van anorganische geruischen werd gesproken, schoorvoetend werd het woord functioneele stoornis gebruikt en veelal de groote vergaarbak der zoogenaamde neurosen te hulp geroepen. Het stokken van den bloedsomloop, de *stuw-ing* werd door 'decompensatie' verklaard, welke dan weer als gevolg van het klepgebrek beschouwd werd.

Het scherp wetenschappelijk onderzoek en al die nieuwe vondsten leidden, ook toen reeds, wel eenigszins van de eenvoudige waarneming en van wat men het gezonde boerenverstand noemt, af. Aan alle hart-symptomen, ook aan die vele kleine, onschuldige afwijkingen van de zuiverheid der hartstonen en van de regelmaat van den rhytmus, werd een buitengewoon ongunstige betekenis toegeschreven: *er moest iets organisch achter zitten*, niettegenstaande het onomstootelijke feit, dat zoo menig een met die symptomen in volkomen gezondheid een hoogen ouderdom

kon bereiken. Ook in de behandeling der hartziekten was men eigenlijk tamelijk zwaartillend, overtuigd als men was, dat pathologisch-anatomische veranderingen niet konden genezen worden; zelfs werd de toediening van digitalis op grond van grotendeels overgeleverde of zuiver theoretische bezwaren veel meer beperkt, dan voor onze patiënten wel wenschelijk was.

Het kon wel niet anders, of het zich steeds ontwikkelende natuurwetenschappelijk onderzoek van den zieken mensch zou weldra nieuw licht ontsteken. De sprong, dien ik u verzoek met mij te maken, is er ditmaal een van ongeveer vijftien jaar. Ik spreek van de eerste jaren dezer eeuw, toen ik mijzelf, ietwat duizelend, terugvond als klinisch hoogleeraar te Groningen. Waarneming aan het ziekbed in land- en stadpraktijk had mij al geleerd, dat andere invloeden bij het ontstaan van hart- en circulatieverschijnselen een groote rol moeten spelen, en dat het in vele gevallen met mijn hartpatiënten niet zoo erg gesteld kon zijn, als in de boeken stond. Op de meest ongepaste wijze ging het velen hunner goed, die volgens de leer al lang uitgedelen moesten hebben; het 'les gens que vous tuez se portent assez bien' wilde mij niet uit de gedachte. Van klinische en van experimenteele zijde kwam weldra hulp. De zoogenaamde Leipziger school (ik noem de namen van His, Krehl, Romberg) stelde de overgrote beteekenis van den toestand der hartspeer voor de pathologie in het licht; het lot onzer patiënten zou niet zoozeer afhangen van den aard en den ernst van het klepgebrek, als van de hoedanigheid van de spier, die geheel voor den pomparbeid moet opkomen. Later was James Mackenzie de stuwende kracht in deze richting. Ook van de zijde der physiologie was de hartspeer op den voorgrond gesteld. Zonder aan mannen als Marey, Porter, MacWilliam en vooral Gaskell tekort te doen, kan ik als goed vaderlander en dankbaar leerling Wilhelm Engelmann als den grooten pionier op dit gebied noemen. Door Donders in jeugdige jaren als hoogbegaafd onderzoeker erkend en naar Utrecht medegenomen, weldra diens schoonzoon, steeds zijn trouwe medewerker, gaf Engelmann zijn beste jaren aan Nederland en aan het altijd weder boeiende vraagstuk der verrichtingen van het hart. Op grond van een lange reeks van samenhangende onderzoekingen aan het kikvorschhart gelukte het hem aan te toonen, dat de geheele rhythmiek van het kloppende hart verklaard kan worden uit eigenschappen van de hartspeer zelf. Niet slechts contractiliteit en prikkelbaarheid, ook de vorming van den contractieprikkel en de voortgeleiding van het prikkelingsproces door het hart worden door de hartspeervezelen zelf bezorgd. Zoo stelde Engelmann tegenover de opvatting, dat de oorsprong der hartswerking in het zenuwstelsel ligt, zijn *myogene* theorie. Het hart ware daarbij niet de gehoorzame slaaf van het zenuwstelsel, maar het uit eigen kracht kloppende orgaan, dat, zooals reeds Donders het dicteerde, zich zelfstandig regelt en door het zenuwstelsel slechts in zooverre wordt geleid, als het zich voegen naar de behoeften van het organisme dit eischt. Het

bekende beeld is dat van het paard en zijn zelfstandig bestaan, dat teugels en zweep slechts behoeft om hooger belang te kunnen dienen. Heftig en hardnekkig was de strijd tusschen neurogeen en myogeen. Thans is het slagveld stil geworden van wapengekletter; één voor één hebben de tegenstanders zich teruggetrokken. Of dit een duurzamen vrede zal geven en niet ons jonge geslacht weer een ommezwaai zal beleven? Hoe het zij, voor het oogenblik zijn wij tot Harvey teruggekeerd, [wederom] is het hart het autonoom middelpunt van onzen aardschen tempel.

Groote beteekenis, leven en warmte kreeg Engelmanns leer eerst, toen het bleek, dat met haar hulp en op grond der talloze bekend geworden feiten, een aantal nog onbegrepen verschijnselen, ja geheele ziektebeelden bij den mensch een bevredigende verklaring vonden. Het gebied, waarop zich deze ontwikkeling aanvankelijk afspeelde, was dat der onregelmatige hartswerking. De verschillende vormen van arhythmie werden reeds in de oudste oudheid voor booze teekenen eener ernstige ziekte van de hartspeer gehouden; op stemmen, die zich tegen deze pessimistische opvatting verhieven (Skoda!) werd niet gelet. In het licht, door Engelmann ontstoken, werd het nu mogelijk het wezen der onregelmatigheden bloot te leggen en duidelijk te zien, wat daarbij eigenlijk in het hart gebeurt. Men behoefde slechts een tijdskromme, die onderdeelen van sekonden aangeeft, aan de reeds lang bekende grafische polsbeelden toe te voegen, om de volkomen overeenstemming tusschen de bij dieproeven en de aan het ziekbed gemaakte waarnemingen aan te toonen. Eerst werd in den zoogenaamde tweelingpols de extrasystolie met haar compenseerende pauze herkend, later werden de zoo boeiende stoornissen der prikkel- en contractiegeleiding ook bij den mensch gevonden, waardoor een nieuw hoofdstuk aan de leer der hartziekten werd toegevoegd. Verschillende vormen van overdreven snelle hartswerking, in aanvallen optredend, werden in hun wezen verklaard en in verbinding gebracht met een vorm van arhythmie, die zich het hardnekkigst tegen haar ontleding had verzet, namelijk met het fibrilleeren der voorkamers en kamers. De meesterlijke ontcijfering van den halsaderpols door James Mackenzie en de niet minder magistrale methode der electrocardiografie door middel van den door Einthoven kant en klaar ter wereld gebrachten snaargalvanometer overtuigden ook den grootsten twijfelaar.

Geen wonder dat dit krachtig doorgezette pionierswerk zich op naburig terrein deed voelen. Dit was allereerst het geval als een terugwerking op de normale anatomie en physiologie van het hart. Het kon niet langer waar zijn, dat, zooals het nog in Donders paragrafen heette, de spiervezelen van voorkamers en kamers niet onderling zouden samenhangen. Hadden Gaskell en Engelmann gelijk, dan moest er een *spierbrug* voorhanden zijn. Welnu, W. His, toen nog de jonge His, vond ze ook, en wel in den vorm van een smallen spierbundel in het vliezig tusschenschot der kamers. Toen geleidingsstoornis en zelfs algeheel

gestremd verkeer tusschen voorkamers en kamers bij den mensch steeds meer de aandacht trokken, vond Tawara in Aschoffs laboratorium een buitengewoon belangrijk net van zich verdeelende spierbundels, dat thans als het geleidingsstelsel van het hart beschouwd wordt en tevens de beteekenis der van ouds bekende Purkinje-vezelen in het licht stelde. Een tweede merkwaaardige ontdekking werd eveneens eerst op grond van waarneming aan den zieken mensch gedaan. Terwijl men vroeger aannam, dat de sinus venosus van het zoogdierhart geheel in het spierstelsel der rechter voorkamer was opgegaan, en nu *deze* hartafdeeling het primum movens van het hart geworden was, bleek uit klinische hart- en aderkrommen, mij door wijlen Dietrich Gerhardt ter ontcijfering afgestaan, dat ook de voorkamers hun contractieprikkel van een hooger stroomopwaarts gelegen deel ontvangen. Dit hooger gelegen deel kon slechts een zelfstandige rest van den sinus zijn. Daar, waar deze rest liggen moest, aan de monding van de bovenste holle ader, werd ze ten slotte ook door Keith en Flack gevonden. Zoo was dan de oorspronkelijke deeling in drieën van het hart ook bij den mensch niet verloren gegaan en moeten wij ook hier boezem, voorkamers, en kamers onderscheiden [noot: En niet meer de voorkamer boezem noemen, of in één en denzelfden zin van sinus (voor den boezem) en van den boezem (voor de voorkamer) spreken!].

Zien wij uit deze weinige voorbeelden, hoezeer ons weten omtrent den normalen bouw en de normale verrichtingen van het hart gebaat werden door wetenschappelijk doorgevoerd onderzoek van den zieken mensch, ook op de kliniek der hartziekten werkten onze nieuwe inzichten bevruchtend. Dat ging niet zonder tegenstand; nog herinner ik mij, hoe in 1900 Rosenstein op een Wiesbadener congres voor inwendige geneeskunde, mij tegenwierp, dat het vinden der extrasystolie bij den mensch heel goed was, maar dat die leidingstoornissen te mooi waren om waar te wezen. Pel, clinicus in hart en nieren, vond lang, al te lang, dat dit alles voor ons klinici veel te gecompliceerd was. Toch wijdde hij later een groot, misschien al te groot hoofdstuk van zijn leerboek aan dit onderwerp. Ook de meening van een ander clinicus, dat de *behandeling* onzer patiënten aan deze onderzoeken wel niet veel zou hebben, is gelogenstraft.

Geheel onbegrijpelijk was deze tegenstand niet. *Alle nieuwe methoden en richtingen voeren aanvankelijk tot onderscheiding van verschillen daar, waar vroeger eenheid en verband werd gezien.* Steeds grooter wordt dan het aantal der nieuw ontdekte vormen, die natuurlijk niet gemakkelijk gerangschikt kunnen worden; vandaar misverstand en verwarring. Eerst de tijd brengt ons het oogenblik, waarop het mogelijk is het geheele terrein van werkzaamheid te overzien; hiermede wordt dan beter en vollediger inzicht, beter indeeling, hereeniging van wat voorloopig gescheiden werd, tot een nieuwe eenheid, geboren. Deze eenheid is er dan een van hooger orde. Zoo is het ook hier gegaan; het is thans reeds mogelijk vele der verschillende arhythmie-

vormen tot groepen te vereenigen, welke aan één en dezelfde oorzaak, slechts verschillend in vorm en constellatie toegeschreven kunnen worden. Zoo wordt op dit gebied, dat zoozeer in kleine stukken uitéengevallen was, de groote lijn eener eenvoudige indeeling weder zichtbaar.

Ook de praktische voordeelen blijven niet uit. Het bleek nu wel overtuigend, dat de onregelmatigheden van den hartrhythmus inderdaad niet teekenen eener ernstige hartziekte zijn, maar functiestoornissen, welke ook aan overigens gezonde, krachtige harten kunnen voorkomen. Haar klinische beteekenis ligt in het feit, dat zij door hun afwijkend mechanisme zich zeer onaangenaam bij den patiënt bemerkbaar maken, zijn gevoel van gezondheid storen en hem altijd weer als een memento more verontrusten en beangstigen; tevens storen zij de pompwerking van het hart en kunnen zij tot zelfs belangrijke verstoring van den bloedsomloop voeren. Eerst langzamerhand, bij het rijpen onzer kennis, gelukte het ook nieuwe middelen ter verdrijving van dit ongewenschte verschijnsel te winnen. Digitalis wordt ook thans nog als werkzaam beschouwd, maar niet als hartsterkend middel, maar als demper van een overprikkeld hart; en in plaats van rust is veelal lichamelijke arbeid het beste middel om extrasystolae en zelfs leidingstoornissen te verdrijven. De 'nervina' stelden ons teleur, zij werken hoogstens voor een kort oogenblik. Ook hier zijn het weer oude middelen, die bij juister en scherper aanwijzing met vrucht kunnen worden toegepast: het strychnine, en het thans op eens weder onvolprezen chinine! Het eerste middel, vroeger bij hartzwakte toegepast, is thans als vasomotorenmiddel weder op de stijgende lijn. Chinine was al eens zoozeer als hartmiddel in eere, dat de Weenske clinicus Oppolzer het, met rust en digitalis, tot onze drie krachtigste therapeutica bij hartziekten rekent. Stokvis wees in zijn leerboek op het feit, dat chinine door demping eener te sterke digitaliswerking in veel opzichten een antagonist van digitalis mag heeten. Pel gaf steeds digitalis en chinine tezamen, omdat hij vond, dat dit mengsel bij zijn patiënten beter werkte dan digitalis alleen.

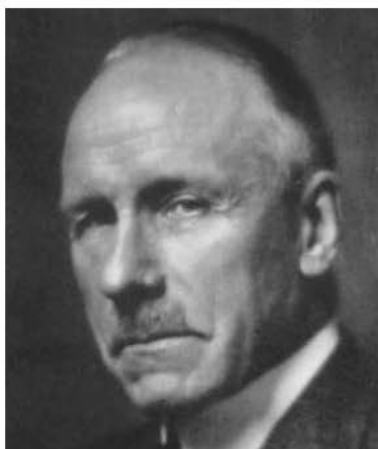
Ik zelf ... weigerde op grond van wetenschappelijke overwegingen chinine te geven, omdat het toch eigenlijk – schlieszlich und endlich – het hart verlamt! Hoe grondig ik ongelijk had leerde mij het volgende avontuur: op een goeden dag kwam een patiënt bij mij, toevallig, of ook niet toevallig, een Hollander, die mij verzekerde, dat hij een middel had om de zoo onhandelbare 'arhythmia perpetua', waaraan hij leed, te verdrijven. Hij leverde het bewijs door den volgenden dag met een regelmatigen pols bij mij te verschijnen. Daar ik dreigde hem niet levend uit mijn kamer te laten, wanneer hij mij zijn truc niet mededeelde, bekende hij, in zulke gevallen een gram chinine te nemen! Weg was mijn vermeend wetenschappelijk argument, maar ook, welk een nieuw vooruitzicht. Weldra bleek chinine, hoewel slechts bij uitzondering voldoende bij de volledige arhythmia, een onovertroffen middel om al zulke

onregelmatigheden te genezen, die niet op hartzwakte maar op een *overdreven* werkzaamheid, een hyperkinesis van het hart berusten, bij extrasystolie, door insputing in het bloed bij aanvallen van hartjagen, bij de ziekte van Basedow en bij de zoo hardnekkige tachykardieën van jongelieden. W. Frey toonde aan, dat het chinidine vooral bij de arhythmia perpetua krachtiger werkt dan chinine, en er zijn thans maar weinige onregelmatigheden, die wij niet door deze middelen kunnen bedwingen. Maar tevens weten wij, dat daar, waar óók werkelijke hartzwakte aanwezig is, deze hartverlammende middelen met de grootste voorzichtigheid moeten gebruikt worden, daar zij anders meer schaden dan helpen. Dus ook hier weder, terug tot wat de ervaring aan het ziekbed vroeger reeds als heilzaam had herkend maar op hooger plan, met beter inzicht en met betere uitkomsten! Aan dit voorbeeld ziet men ook, hoe de domme praatjes over den vooruitgang der wetenschap en den stilstand onzer kennis der behandeling, bezijden de waarheid zijn, en hoezeer de veelal gesmade schoolgeneeskunde bereid is, op onjuiste begrippen terug te komen, het goed te gebruiken waar men dat vindt.

Misschien heb ik bij dit ééne onderwerp iets te lang stilgestaan; het scheen mij gewenscht één voorbeeld ietwat uitvoeriger te behandelen, anders kan men slechts in algemeenheden spreken, die geen juiste voorstelling geven en geen indruk achterlaten. Ik zal nu eenige andere punten moeten aanroeren, deze echter vluchtiger bespreken. Tot hiertoe was bijna uitsluitend sprake van onze ruimere kennis der normale en der pathologische hartswerking; dit moest wel het geval zijn, daar vroeger bij bestaande circulatiestoornissen

de schuld steeds aan het hart werd geweten. Wie leerboeken van vóór dertig, veertig jaar naslaat, staat erover verbaasd, hoezeer de leer der anatomische klepgebreken bijna het geheele boek vult, terwijl andere oorzaken van verminderden of gestoorden bloedsomloop kort worden afgedaan. Wel waren 'nerveuse' en vasomotorische invloeden bekend, maar altijd weer zocht men, ook voor zoo éénvoudige verschijnselen, als duizeligheid, hartkloppingen, zwellingen enz., de oorzaak in het hart zelf en ook op den huidige dag is dit nog dikwijls het geval. Het natuurlijk gevolg daarvan is, dat talloze menschen met de onverdiende diagnose eener hartziekte een even onverdiend ongelukkig leven leiden. Hier nu wordt een groote verandering merkbaar! Het kon den onbevungen waarnemer niet verborgen blijven, dat er naast het hart vele andere oorzaken voor circulatiestoornissen bestaan. Zeer dikwijls is de hartspeer goed in orde, maar zijn er andere invloeden in het spel. Deze waren in de jongste twintig jaren het voorwerp van ernstige studie. Hier moge een korte bloemlezing volgen:

Mechanische hindernissen kunnen het hart, ook het krachtigst hart, zoodanig in zijn taak hinderen, dat de pompwerking en daarmede de bloedsomloop onvoldoende worden. Ik noem de vergroeiingen van het hart na pericarditis, tengevolge van tuberculose of van groote gezwollen in de borst. Het is duidelijk, dat hier niet het hart behandeld, maar de hinderende invloeden verwijderd of onschadelijk gemaakt dienen te worden. Het duidelijkst komt dit uit bij den vorm van vergroeiingen, waar het hart met zijn geheele omgeving, ook met de borstkas vergroeid is. Hier helpen geen hartmiddelen; en het is een groote verdienste van



[Afb. 90]. Portret van Karel F. Wenckebach.

**[C25] A.A. Hijmans van den Bergh,
In memoriam K.F. Wenckebach (1940)**

Het bericht van prof. Wenckebach's overlijden zal zeer velen smartelijk hebben getroffen. Mijn gedachten dwalen af naar oude tijden. Reeds

vóór 1900 had ik hem leeren kennen. Maar van dat jaar af dateert onze vriendschap. Met een klein troepje Hollanders togen wij in 1900 naar Wiesbaden ter bijwoning van het Congress für innere Medizin, waar Wenckebach een korte voordracht zou houden. Heel goed herinner ik mij de woorden van één onzer, die de voordracht gelezen had: 'Op Wenckebach moeten wij letten. Daar groeit iets bijzonders uit'. Deze voorspelling is bewaarheid geworden, toch had zij anders kunnen luiden: Wenckebach was van huis uit een zeer bijzondere persoonlijkheid. Reeds als student hield hij zich twee malen bezig met onderzoekingen aan het Zoölogisch Station te Napels. Na gepromoveerd te zijn en na verscheiden jaren assistentschap, vestigde hij zich te Heerlen, toen een afgelegen plaatsje van omstreeks 9.000 inwoners. Maar de overdrukke practijk bevredigde hem niet, zij veroorloofde hem niet aan zijn drang tot wetenschappelijk onderzoek gevolg te geven. Enkele jaren later keerde hij naar zijn oude Universiteitsstad terug. Ook daar was hij weldra de eerste of één der eersten onder de huisartsen, maar hier bestond de gelegenheid de onder het harde werk uitgespaarde uren aan wetenschap-

pelijk onderzoek te wijden. Te Utrecht kwam hij opnieuw in aanraking met zijn vroegeren leermeester, den grooten physioloog Engelmann, die zich toen bezighield met studies over de spiercontractie. Dit werk bracht Wenckebach op de gedachte na te gaan of de onregelmatigheden van den polsslag, die bij allerlei ziekelijke toestanden van het hart worden aangetroffen, niet een verklaring konden vinden in hetgeen Engelmann bij zijn kikvorschen geleerd had. In het Bartholomeus-Gasthuis, een tehuis voor ouderen van dagen, vond hij een rijk materiaal, dat hem in staat stelde het ontstaan van tot dusver duistere onregelmatigheden volkomen op te helderen. Hiermede was een geheel nieuw hoofdstuk van de kliniek der hartziekten geopend. Dat op Wenckebach de keus viel, toen in 1901 te Groningen de leerstoel der inwendige geneeskunde open was gekomen, spreekt vanzelf. Het in Utrecht begonnen werk zette hij daar voort. De in 1919 geschreven monographie *Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung*, waarin de resultaten van zijn onderzoek zijn neergelegd, zal één der 'classieken' van de geneeskunde blijven.

De roem, die van zijn naam was uitgegaan,

L. Brauer, een eenvoudige operatie (ribresectie in de hartstreek) daarvoor uitgedacht te hebben, welke het hart tenminste gedeeltelijk zijn vrijheid van beweging teruggeeft. Ook wijzigingen in den bouw der borstkas, skoliose, hoog- en laagstand van het middenrif, kunnen de hartbeweging zóó belemmeren, dat de bloedsomloop gestoord wordt.

Verhoogde weerstand voor het hart. Zooals ook het beste paard een al te zwaar beladen wagen niet trekken kan, zoo zal ook een overigens gezond hart een al te zware belasting op den duur niet kunnen uithouden. Een goed voorbeeld vindt gij in de zwaarlijvigheid, die door een te groot lichaamsgewicht en ook door vetophooping in het hartvlies het hart in zijn beweging hindert. Op andere wijze komt hetzelfde resultaat tot stand, wanneer de drukking in het slagaderlijk stelsel te hoog wordt. Dit komt o.a. voor bij emphyseem, schrompelingen en processen der longen, waarbij het rechter hart te veel te doen krijgt, verder bij de verschillende nierziekten, die een hoogen bloeddruk veroorzaken. Hier lijdt de linker hartkamer, wijl zij het is, die het geheele lichaam van bloed voorzien en nu haar inhoud tegen veel hooger weerstand in moet uitpersen. Naast deze reeds lang bekende vormen van hooge bloeddrukking zijn wij nu bekend geworden met een anderen, zeer veel voorkomenden vorm bij schijnbaar volkomen gezonde personen, die bij bloeiend uitzien, in de volle kracht van het leven, over lichte duizelingen, of over hoofdpijn, over hartkloppingen en beginnende kortademigheid bij beweging klagen. Men vindt niets, totdat men de bloeddrukking meet, en niet zelden cijfers, honderd procent hooger dan den normalen bloeddruk, vindt. Wij weten nu, dat deze hooge bloed-

drukking hardnekkig is, dikwijls gedurende een lang leven goed verdragen wordt, in andere gevallen echter de ernstigste stoornissen te voorschijn roept. Maar hoe zij ontstaat, weten wij niet, noch hoe ze te genezen. Het is een hoogst belangrijk en tegelijk een uiterst tergend vraagstuk, waarvoor wij ons geplaatt vinden. Verder onderzoek is dringend noodzakelijk, en het is de huisarts, die hier licht moet ontsteken door jaarlijks al de hem toevertrouwde gezonden en zieken op hun bloeddrukking te onderzoeken, zoodat wij er achter kunnen komen, bij welke personen en op welken leeftijd die hooge drukking begint, of erfelijkheid of constitutioneele invloeden in het spel zijn. Hartziekte kan hier gevolg, niet oorzaak zijn, hartbehandeling eerst noodig zijn, wanneer het hart dreigt te bezwijken onder de te zware taak. Het juiste ware, niet de zweep over het paard te leggen; maar tijdig den te zwaar beladen wagen te ontlasten. Van dit gezichtspunt uit is het begrijpelijk, dat de aderlating, zooals de boeren in alle landen bij het komen en het vallen der bladeren reeds eeuwenlang in toepassing brachten, weer in eere hersteld is!

Falende hulpkrachten der circulatie. Voor het instandhouden van den bloedsomloop is het niet slechts noodig, dat het bloed uit de slagaderen vlot naar alle lichaamsdeelen afvloeit, maar evenzeer, dat het in voldoende hoeveelheid snel naar het hart terugstroomt. De energie, noodig voor dit terugstroomen, wordt wel door het hart zelf geleverd, maar er zijn voor dit doel toch ook onontbeerlijke hulpkrachten voorhanden. Falen deze, dan kan de bloedsomloop gevaar loopen. Het eenvoudigste voorbeeld is de samentrekking der spieren bij lichamelijken arbeid. Iedere samentrekking perst bloed uit de spier; het kan tengevolge der in de

leidde er toe, dat hem in 1912 een leerstoel te Straatsburg werd aangeboden. Gelijk ieder, die gelukkige jaren in Groningen en aan haar Universiteit heeft doorgebracht, zal het Wenckebach moeite hebben gekost een besluit te nemen. Maar zijn bewegelijke geest, de behoefte zijn denkbeelden, ook door het gesproken woord, aan vele anderen mede te deelen, deed hem het beroep naar Straatsburg aannemen. Na de schokkende gebeurtenissen van 1915 werd hij naar Weenen beroepen. Al die jaren is Wenckebach zich blijven wijden aan de studie der problemen, die hem reeds in zijn jeugd hadden gefascineerd. Tot aan het einde toe bleef hij erkend als de grootste onderzoeker op het gebied van de pathologie der hartfunctie, en als de eerste hartspecialist, naar wien zich tot nog voor korten tijd de zieken uit alle landen der wereld begaven om hulp te zoeken. En hulp schonk hij hun, waar dit slechts mogelijk was en ook troost, want met zijn opgewekten geest gaf hij hun nieuwen moed, spoorde hen aan niet bij de pakken neer te zitten, zich boven de ziekte te verheffen.

Wenckebach bezat een groote vitaliteit. Hij kon veel werk verzetten. Nog op hoogen leeftijd

begaf hij zich naar Indië, teneinde de merkwaardige afwijkingen te bestudeeren, die bij het hart van den beri-berijder worden aangetroffen. Zijn reis is niet vergeefs geweest. Als vrucht van dit werk, grootendeels uitgevoerd tezamen met Aalsmeer, gaf hij een verklaring, althans een hypothese, die zeer waarschijnlijk lijkt. Bij zijn wetenschappelijk onderzoek heeft Wenckebach zich gedurende zijn geheele leven bijna uitsluitend met de ziekten van het hart beziggehouden. Maar ook als hij zich nu en dan eens op een ander gebied begaf, toonde zich de oorspronkelijkheid van zijn geest. Toen velen de röntgenologie in de geneeskunde nog als niet veel meer dan een spel beschouwden, zag hij er het groote belang van in. Zijn inrichting te Groningen was in dien tijd – nu zou zij ons doen glimlachen – één der beste, en tot een erkenning in ons land van deze nu onmisbare methode van onderzoek, heeft hij veel bijgedragen. Nog voordat de methode van den kunstmatigen pneumothorax gemeengoed was geworden, ried hij aan in sommige gevallen van pleura-exsudaat lucht tusschen de bladen binnen te laten, ofschoon tot dien tijd lucht in de pleura voor de meesten een schrikbeeld was geweest.

Ook zijn studies over den asthenischen thoraxvorm, waarin hij aan het diaphragma als oorzaak van een minder goede hartswerking belangrijke beteekenis toekent, draagt evenals al zijn werken den stempel der oorspronkelijkheid. Kostelijk is zijn kleine boekje *Ueber den Mann von fünfzig Jahren*. Was hij niet de eerste, die van het mannelijk climacterium sprak?

Maar niet alleen het verlies van den geleerde betreuren patiënten en vrienden bij het heengaan van dezen man. Ofschoon zich van zijn waarde zeer wel bewust, was hij in den grond eenvoudig, vol hartelijkheid, gaarne bereid ieder van dienst te zijn, die zijn hulp of medewerking inriep. Eenzijdig was hij allermint: groot was zijn belangstelling voor al wat des menschen is, hij was een vriend van muziek en beeldende kunst, een uitnemend spreker, die zijn gehoor altijd boeide, in den omgang vol geest en opgewektheid. Wie zijn vriendschap eenmaal verworven had, dien bleef hij trouw, gelijk ook de genegenheid voor ons vaderland hem nimmer heeft verlaten. Groot zal het aantal zijn van degenen, ook buiten zijn gezin en verwanten, wie zijn heengaan met weemoed vervult. Moge hij in vrede rusten.

aderen voorhanden zijnde kleppen alleen afvloeien in de richting naar het hart. Daaruit volgt, hoe het uit-schakelen van lichaamsbeweging schadelijk voor den bloedsomloop kan worden. Het halve mensdome laat zijn hersens werken, maar zit op zijn spieren of laat ze ongebruikt atrophieeren. Hieruit volgt dus weer, dat in tallooze gevallen flinke lichaamsbeweging, niet rust, niet apothekersmiddelen, de juiste behandeling vormt.

Een hoogst belangrijke hulpkracht wordt door de *ademhaling* geleverd; borstkas en middenrif zuigen niet alleen lucht in de longen maar ook bloed naar het in de borst liggende hart. Op hetzelfde oogenblik, dat de borstkas zich verwijdt en zuigkracht uitoefent, drukt het middenrif den buikinhoud samen; dientengevolge wordt het in lever en buikvaten aanstroomende bloed onder hoogen druk gesteld, juist op het oogenblik, dat in de borstkas ruimte vrijkomt. Deze machtige invloed op het aanstroomend aderlijke bloed is van zóó veel beteekenis, dat de bloedsomloop bij gebrekkige ademhaling zwaar daar onder lijdt. Zulke toestanden van onvoldoende of zelfs geheel paradox werkende ademwerkzaamheid zijn geen zeldzaamheid. Ik noem slechts de verschillende afwijkingen in bouw, vorm en functie van de borstkas, aangeboren of verkregen, hoogstand van het middenrif door vetophoping of door gasvulling der buikorganen, of laagstand door sterke vermagering, door slapte der buikspieren als anderszins, niet kunnen ademen door onvoldoende lichamelijke oefening. Deze en dergelijke toestanden voeren door het onvoldoende oppompen van bloed naar het hart tot onvoldoenden toevoer naar de arteriën, tot zoogenaamde bloedarmoede, hersenanaemie, spoedige vermoeidheid en hartverschijnselen. Deze laatste vooral worden vaak als door hartzwakte veroorzaakt beschouwd en, natuurlijk zonder goed gevolg, behandeld.

In vroeger tijd drukte ik mij bij de bespreking dezer toestanden zóó uit: het hart kan niet meer bloed verwerken, dan het toegevoerd krijgt. Thans weten wij uit onderzoekingen van Frank, Moritz en vooral van E.H. Starling veel meer omtrent de beteekenis van dezen toevoer. Het slagvolume van het hart, dat is de hoeveelheid bloed, die bij iederen hartslag of beter nog, in de eenheid van tijd, per minuut, door het hart in de arteriën wordt gestort, is absoluut afhankelijk van den toevoer uit de aderen; een gezond hart is in staat bijna onbegrensd het toegevoerde bloed volledig te verwerken. Voldoende toevoer uit het lichaam, of te veel of te weinig beheerscht den bloedsomloop in zulke mate, dat hier een hoofdvoorwaarde voor een goeden gang van zaken ligt. En wij denken weder aan Harvey, die dien terugstroom van het bloed naar het hart door een eenvoudige proef aantoonde en de beteekenis daarvan ontwikkelde, aan Donders met zijn paragraaf over de positieve spanning van het aanstroomende bloed.

De periphere bloedsomloop. De toevoer is niet alleen of hoofdzakelijk afhankelijk van de genoemde hulpkrachten, doch van het geheele bloedvaatnet. Hier in de buitenwijken van het verkeersnet van bloedwegen, ligt het groote vraagstuk verborgen, dat op dit oogen-

blik de volle aandacht van de physiologen en pharmacologen der geheele wereld tot zich trekt. Wij weten reeds thans uit het proefondervindelijk werk van Krogh en vele anderen, dat de haarvaten niet alleen meer of minder doorstroomd kunnen worden, maar ook dat geheele districten wijd geopend en ook geheel voor het verkeer gesloten kunnen worden; dat overal in de hoofdaderen van het verkeer gedeelten vernauwd en verwijdt kunnen worden, zóó dat het hoofdverkeer slechts door enkele korte, tegelijk wijde banen plaats vindt. Sluisdeuren bevinden zich in de lever (E.P. Pick), groote reservoirs in de wijde buikvaten, zoodat de stroomsnelheid, ook afgezien van de eischen van lichamelijke inspanning, door allerlei invloeden, normale en pathologische, door allerlei werkzame stoffen verlangzaam en tot in het ongeloofelijke versneld kan worden.

De regeling van het geheel staat niet alleen in de hoede van het vasomotorisch zenuwstelsel, maar beide, bloedvaten en vasomotoren, staan onder den invloed van door het lichaam zelf voortgebrachte, hoog werkzame stoffen, die op den weg der zoogenaamde inwendige afscheiding in de bloedbaan komen. Het product der bijniëren, dat de geheele peripherie vernauwt, jaagt den bloeddruk omhoog, maar bereikt daarmede tevens, dat de vaten van hersenen en hart, de twee gewichtigste organen voor het leven, verwijdt en overvloediger doorstroomd worden. Het schildklierproduct prikkelt het hart en versnelt den bloedsomloop, tevens werkt het gunstig op den vochtstroom in de weefsels (Eppinger). Het pituitrine sluit een slagboom in de lever, stremt het vrije verkeer en schijnt op allerlei wijzen de stroomsnelheid van het bloed te verlangzamen. Denkt daarbij aan den invloed der hoogste zenuwcentra, der gemoedsstemming op de bloedvaten en op de circulatie, de van tallooze zijden aanstroomende op den weg der reflexbogen over een groot aantal centra toegevoerde, ook van hart en vaten zelf komende prikkels en gij krijgt een denkbeeld van de oneindige ingewikkeldheid der regeling van den bloedstroom, maar tegelijk van wat Donders in zijn hier aangehaalde stellingen zeide: 'Zelfregeling van den bloedsomloop langs verschillende wegen, het hart regelt zich ook zelfstandig en waarschuwt, wederkeerige invloed', en, echt de schoonheidzoeker Donders: 'het harmonische verband tusschen de functies'. En bedenkt nu, hoe licht en hoe duizendvoudig door ziekte, niet het minst door onverstandig gebruik of door het nalaten van verstandig gebruik van ons lichaam, dit harmonisch verband verstoord kan worden.

Gij ziet, met mij, welk geweldig terrein daar nog onontgonnen voor ons ligt! Hier is dan ook werk voor de toekomst, voor een volgende vijf-en-twintig jaar! Nog zien wij, geneeskundigen, van het ziekbed toe, hoe de physiologie het terrein ontgint en schatten, ook voor ons, delft. Maar wetend, hoe zeer de natuur zelf experimenteert, in het raderwerk ingrijpt en ons het resultaat in den vorm van ziekteverschijnselen voorzet, ziende hoe dikwijls het klinisch onderzoek ontdekte, wat der werkplaats nog onbekend bleef, zitten wij niet

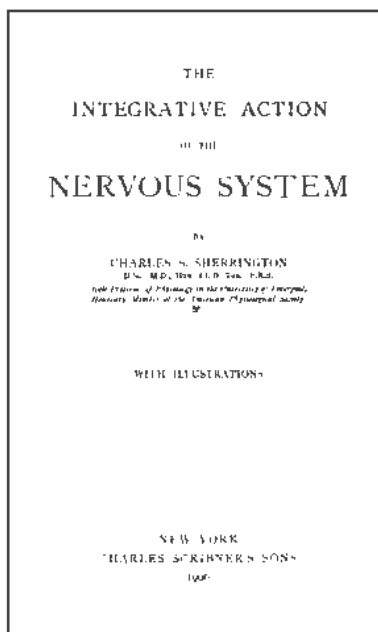
stil. Reeds nu bloeien ons bloemen langs den weg. Nog een enkel voorbeeld der bevruchtende waarde van nieuwe denkbeelden: Het hartasthma, ook den leek wel bekend, komt voor bij zulke harten, waar de linker kamer door klepgebrek, door hoogen bloeddruk of uit anderen hoofde sterk geleden heeft. Het verbijsterende dezer ziekte is, dat deze aanvallen van heftige benauwdheid door overvulling der longen met bloed, juist in den nacht komen, op een oogenblik, dat het hart de gelegenheid heeft uit te rusten. Waarom laat de linker kamer juist op dit rustige oogenblik den patiënt in den steek? Waarom is hier juist morphine het bij uitstek wonderdadige geneesmiddel? Vraagteekens staan, waar inzicht dringend verlangd wordt. Eppinger, bekend met het groote vraagstuk van den bloedtoevoer tot het hart, stelde zich voor, wat zich in het volgende eenvoudige beeld laat verduidelijken: Een waterkraan laat water in een waschbekken loopen; sluit of vernauwt men den uitloop, dan stuwt zich het water in het bassin. Maar dit verschijnsel treedt ook op, als de uitloop vrij is, maar de kraan te wijd open staat, de toevoer te groot wordt. Is het niet mogelijk, dat bij die nachtelijke aanvallen niet het linker hart in den steek laat, maar de toevoer van bloed uit het lichaam te groot is? Het antwoord luidt bevestigend. Misschien door de warmte van het bed en de horizontale ligging, door uitschakeling der hoogste centra, of waardoor ook, wordt de stroomsnelheid van het bloed zóó groot, dat het bloed bij zijn omloop bijna geen tijd gehad heeft, zijn zuurstof af te geven. Deze overgrootte toevoer stuwt zich voor het linker hart, dat daarop niet meer berekend is: vandaar de groote benauwdheid. Morphine blijkt nu de eigenschap te hebben in hooge mate de stroomsnelheid van het bloed te verlangzamen, vandaar de gunstige werking van dit middel. Ziehier slechts één vraagstuk uit duizenden. Welk een verschiet opent zich voor ons! Is het niet boven alles schoon aan dit ideaal en tegelijkertijd zoo zeldzaam nuttig werk, in een tijd als dien wij beleven, te mogen medewerken als jongmaatje, als gerijpt onderzoeker of, ouder geworden, jongeren voorgaand? En te denken dat dit slechts één omschreven gebied van het wetenschappelijk arbeidsveld der menschheid is. Welke ontwikkeling, welke toekomst!

Toen ik voor korten tijd mijn eerbiedwaardigen vriend in Cambridge, Sir Clifford Allbutt schreef, dat ik hem wilde bezoeken, daar ik meende de bewijzen in handen te hebben van de juistheid zijner verklaring omtrent den zetel der gevreesde angina pectoris en dat het misschien mogelijk zou blijken, wel niet de oorzaak weg te nemen maar dan toch het lijden te verzachten door de pijngeleidende zenuw, de 'via dolorosa' weg te nemen, toen schreef hij mij: 'All this is one more temptation to desire for life'. Hij is achtentachtig jaar en zijn leven, zijn werk, zijn vurige belangstelling hielden hem jeugdig als voor zestig jaren. Hoe zou het dan kunnen zijn, dat niet onze jeugd zich vol moed en lust op dit werk zou storten? Niet aan den kant te blijven staan te zeggen: 'dat heb ik wel gedacht', als misgetast

wordt, niet: 'ik heb het al geweten', als anderen nieuwe schatten vinden, neen frisch in het werk te springen, dat is een leven, dat waard is geleefd te worden. Recht in de rimboe, in alle richtingen, ieder met eigen wapen zijn eigen weg banend, op een dwaalweg geraakt, het zelf bemerkend, of vriendelijk, of ook minder vriendelijk, door anderen daarop gewezen, omkeerend en gezamenlijk een nieuwen weg vinden, elkander toeroepend, als nieuwe vondsten te melden zijn, dat is mannenwerk. En wanneer wij ook nooit een einddoel bereiken, wij zien een verre toekomst, waarin de taak van den geneeskundige, zoo bij uitstek een van naastenliefde en toewijding, grooter, vruchtbaarder dan ooit te voren zal zijn. Daar mag aan het einde van een nuttig en nobel leven den strijder de bijl uit de hand vallen, daar mogen anderen zijn taak voortzetten en hij zelf spoedig vergeten zijn: hem blijft de verheven troost van den stervenden Faust, al was ook hij misschien maar een dwaas: 'Im Vorgefüll von solchem hohen Glück / Geniesz ich jetzt den höchsten Augenblick'.

Mijnheer de voorzitter, beste vriend Burger! Wanneer ik mij niet bedrieg, doortintelt ook u iets van dit hoge geluksgevoel, op het oogenblik, waarop gij deze belangrijke vergadering onzer oude Maatschappij gaat sluiten. Gij moet het voelen, het voelend weten, dat gij tijd en kracht gewijd hebt aan een gewichtig doel en het bereikt hebt. Op een afstand de besprekingen in den boezem der Maatschappij volgende, heb ik dikwijls mijn hart vastgehouden, vrezend dat dit werk van de besten en grootsten onzer voorgangers uiteen zou kunnen vallen. Zooals bij de ontwikkeling in iederen tak van wetenschap, en zooals ik het hier geschetst heb, kwam ontevredenheid met de bestaande toestanden, twijfel aan de juistheid der heerschende inzichten steeds luider tot uitdrukking. Toen kwam ook de verwarring door de vele verschillende ervaringen, de vele afwijkende en tegenovergestelde meningen. Het overzichtelijke verdween, een betere toekomst was niet zichtbaar. Toen hebt gij de zaak in de hand genomen, en met u hebben allen, die niet onverschillig toezagen, maar de hand aan het kapmes en aan den ploeg hielden, verder gewerkt. Weder eens kwamen Nederlandsche eigenschappen te voorschijn, die ik eerst van uit de verte ten volle heb leeren waardeeren, standvastigheid, klaar verstand, goede wil, onzelfzuchtigheid en toewijding.

Samenwerking en hooger inzicht brachten de zoo verschillende wegen weder tot convergentie; éénstemmigheid werd verkregen en een éénheid, gedeeltelijk op den ouden grondslag maar op hooger plan, is, ook hier, bereikt. Ik beschouw het als mijn recht en mijn voorrecht; u, uw medewerkers en de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst daarmee hartelijk geluk te wenschen. Natuurlijk is de volmaaktheid niet bereikt, natuurlijk worden reeds nu stemmen gehoord, die verbetering wenschen. Geen nood, want doodend is de zelfgenoegzaamheid; slechts uit ontevredenheid met het bestaande en twijfel aan de juistheid onzer begrippen wordt vooruitgang geboren!



[Afb. 91]. Titelpagina van het klassieke werk van Sherrington over de neurofysiologie.

[B6-1] C.S. Sherrington, *The integrative action of the nervous system* (1912)

L.J.J. Muskens, bespreking: C.S. Sherrington, *The integrative action of the nervous system* (Londen: Archibald Constable and Co Ltd [1912] 402 pp.

De onderzoeker, aan wien de physiologie reeds zooveel dankt, brengt hier een werk, dat niet minder dan zijn leer der segmentatie voorbeschikt schijnt, onze inzichten omtrent de reflexen en hun intercoördinatie in nieuwe banen te voeren en daardoor, ook in de physiopathologie van het zenuwstelsel onverwachte uitzichten te openen. Uitgangspunt is de studie van de eenvoudige reflexen, die, na buitenwerkingstellen der groote hersenen, onderzocht (kunstmatige ademhaling wordt daartoe dagen lang onderhouden), veel talrijker blijken, dan een van Sherrington's voorgangers ons deed zien. Uitgaande van de oude waarneming, dat door prikkeling van een zenuwstam, dus een verzameling van centripetale vezels, nimmer die welgeoorde bewegingseenheid wordt uitgelokt, die voor een reflex kenmerkend is, komt hij tot de opstelling der leer der 'Common final path' of het gemeenschappelijk eindneuron. Dit eindneuron, waartoe de effector, de spier, behoort, kan slechts op één bepaald oogenblik beheerscht worden door één reflex, om een volgend oogenblik tengevolge der verandering van houding, onder invloed van nieuwe prikkels, over te gaan in handen van een anderen reflex. Dit spel der reflexen is altoos

bezig; zij allen strijden om het bezit der eindbaan met dien verstande dat de nociceptieve reflexen den voorrang hebben boven die, welke op lichaamsstanden en beweging betrekking hebben. Wij leeren inzien, bij het lezen van dit merkwaardige boek, dat een reflex inbreekt op een zekeren toestand van evenwicht, die op zich zelf een reflex is. De spiertonus toch, die raadselachtige toestand van geringe contractie, wordt onderhouden door den toevloed van zoogenaamde proprioceptieve prikkels of de eigen spiergewaardwordingen. De elkaar, vaak tegensprekende uitkomsten der tonusonderzoekers schrijft Sherrington toe aan de omstandigheid, dat de normale houding van een dier een grooten invloed op den spiertonus uitoefent, zoodat in het ééne geval wel, in het andere niet, de voortdurende contractie kon worden vastgesteld.

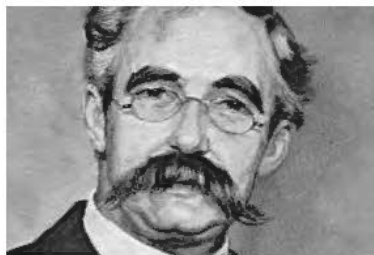
Hetgeen wij reeds vroeger door Sherrington wisten, namelijk voor de oogbewegingen, dat noodzakelijk met de reflectorische inwerkingstelling van een spier, een gelijktijdige verslappung van den antagonist gepaard gaat, blijkt nu een algemeene wet, ook voor de ledematen. Daarbij wordt ook vastgesteld, dat de latente tijd voor antagonisten van dezelfde orde is, als die der agonisten. Iedere reflexbeweging komt dus een dualistisch karakter toe, door centrale werking binnen het ruggemerg; op dezelfde wijze als wij het reeds door periphere werking kennen voor de sluitspier van sommige schelpdieren, waarvan de bewegingzenuw zich in twee bundels splitst; de eene brengt de sluitspier tot contractie, terwijl de andere de openingsspier inhibeert, doet verslappen. De ruggemergselementen werken bij de gewervelde dieren zóó, dat reflex-contractie der agonisten en reflexinhibitie van de antagonisten doelen zijn van één proces.

Wij leeren aldus den van de groote hersenen beroofden viervoeter kennen als een uiterst samengestelden bundel van reflexen, die ieder hun doel hebben en met wonderlijke zekerheid worden uitgevoerd, die allen uitgelokt worden door bepaalde soms uiterst geringe prikkels, en gerangschikt, gecombineerd naar omstandigheden en geremd op zulk een wijze, dat bij een veelheid van mogelijke reflexen toch altijd het integrale karakter, de harmonische eenheid van de spinale machinerie bewaard blijft. Zoo is ten slotte in het wisselende spel der opeenvolgende en samensmeltende reflexen het organisme vergelijkbaar met een kaleidoscoop; een tik er tegen, en een nieuwe constellatie van prikkels brengt geheel nieuwe reflexbewegingen te voorschijn. Anderzijds ziet men bij een regelmatige opeenvolging van reflexen, zooals bij het loopen, de eene reflex de geleiding gemakkelijker maken voor de

daaropvolgenden verwante reflexphase, daarentegen een centrale remming teweegbrengen voor verwante reflexbanen, die hetzelfde eindneuron bezitten en de doelmatige beweging zouden bemoeilijken. Talloos zijn de bewijzen, dat verhoogde prikkelbaarheid van een systeem gepaard gaat met depressie, inhibitie van antagonistische systemen.

Nieuw is de opmerking, dat dezelfde bewegingsfiguren, als spinale reflexen waargenomen, ook veelvuldig optreden bij schorsprikkeling. Van belang is ook de conversie van de gewone kniebuiging door schorsprikkeling in extensie, onder invloed van strychnine; ook in dit punt is er overeenstemming tusschen de spinale reflexen en schorsontlading.

Natuurlijk verleidt zulk een nieuwe leer den ontwerper hier en daar tot overtredingen van de zelf met zooveel beleid gekozen sfeer van onderzoek: het reflexdier. De anatomische en psychologische gevolgtrekkingen zijn het zwakke punt. Zoo brengt hij geen schijn bewijs voor zijn onderstelling, dat de ascyliinder in het algemeen zou zijn de drager van het 'final common path', het gemeenschappelijke eindneuron. En de verklaring, dat de coördinatie der bewegingen zich oplost in een geordend opeenvolgen van ancestraal aangeleerde reflexen, zal bij menigen physioloog en neuroloog op weerstand stuiten; al zal misschien ieder onder de betoovering komen van Sherrington's phylogenetische wordingsleer van het gewervelde dier, als reflexmachinerie. Het vooreinde van het dier, de kop, is de aangewezen plaats voor de ontwikkeling der 'long-distance receptors', gezichts-, reukvermogen, die reeds op afstand het komende medium voor het individu onderzoeken. Hoe hooger het dier staat, des te meer invloed op het geheele stelsel erlangen deze. De nervus opticus alleen bevat meer vezelen dan alle achterwortels te zamen! De complexiteit der hersenen berust op de veelheid der verbindingen dezer sensorische bundels met de uit het ruggemerg opstijgende huid- en spiergevoeleiders. De op het spinaaldier gesuperponeerde, over de hersenschors gaande reflexen verleenen het integraalindividu die plasticiteit, benodigd voor het steeds weer aanleeren van nieuwe bewegingen. Terecht erkent de schrijver, dat wij van de physiologie van de kleine hersenen tenslotte nog niets weten.



[Afb. 92-94]. Drie hoofdpersonen uit de geschiedenis van de neurologie, neuro-anatomie en neurofysiologie aan het begin van de twintigste eeuw: de neuroloog Cornelis Winkler (afb. 92), de (neuro-)anatomoom Louis Bolck (afb. 93) en de (neuro-)fysioloog Iwan Pavlov (afb. 94).

**[C26] B. Brouwer,
In memoriam C. Winkler (1941)**

Onder de velen, die Donders er toe gebracht heeft, hun leven aan de wetenschap te wijden, neemt Winkler een eervolle plaats in. Opgevoed in de exacte denk- en werkwijze van zijn grooten leermeester, sloeg hij – na zich door een assistentschap in de interne geneeskunde tot behandelend arts bekwaamd te hebben – den zuiver natuurwetenschappelijken weg in, toen zijn hart hem drong zich te wijden aan het onderzoek en de behandeling van zenuw- en zielszieken. Dezen weg heeft hij tot het einde gevolgd. Hij wist heel goed, dat men bij de ontleding van het geestelijke met de methodiek der natuurwetenschap niet tot zijn doel komt, doch hij kon niet anders, omdat de studie van het stoffelijke hem te zeer boeide. Door zijn groot suggestief vermogen zorgde hij er wel voor, dat de psychisch onevenwichtigten bij de behandeling niet te kort kwamen. Winkler trok allengs zijn krachten samen op de klinische neurologie en ontleedkunde van het zenuwstelsel, stichtte een school van onafhankelijke werkers en ontwikkelde zich tot den Nederlandschen Charcot. Hij hield echter scherp den vooruitgang der psychiatrie in het oog, begreep de groote waarde van het werk van Nissl en zijn medewerkers voor de pathologische anatomie der psychoses en doorzag de geniale conceptie van Wernicke van de psychopathologie in een tijd, toen niemand de betekenis hiervan verstond. Bovendien mag men nooit vergeten, dat het zijn pionierswerk is geweest, waardoor de psychiatrie als tak van onderwijs aan onze universiteiten is vertegenwoordigd. Toen hij door de regeering onvoldoende gesteund werd in zijn pogingen het psychiatrisch onderwijs en de behandeling van geestesziekten te verbeteren, trad hij in 1895 als hoogleeraar te Utrecht af en zette buiten de universiteit den strijd voort. Er zijn in ons land niet veel voorbeelden van zulk een onzelfzuchtigen stap bekend. De stad Amsterdam wist wat zij deed, toen zij Winkler als leerkracht aan haar Hoogeschool verbond. Op 5 oktober 1896 aanvaardde hij zijn professoraat met een indrukwekkende rede *Over de doelmatige beweging in de natuur*. Thans sloeg hij zijn vleugels uit. Hij had nu de verantwoordelijkheid voor vele patiënten, doceerde, experimenteerde en trok door zijn onderzoekingen en zijn fascinerende figuur tal van intelligente medewerkers tot zich. Het kleine laboratorium in het Binnen-Gasthuis werd een schatkamer van technisch goed verwerkt hersenmateriaal. Ruim 18 jaren heeft Winkler zijn krachten aan de Amsterdamsche Universiteit gegeven, was haar Rector in den cursus 1911-1912, nam een vooraanstaande plaats in de Faculteit van Geneeskunde in en leidde de pogingen tot verbetering van haar ziekenhuiswezen. Een zwak punt in de organisatie te Amsterdam bleef echter de verdeeling van de lijders aan zenuw- en zielsziekten over twee ziekenhuizen. Daar hem bovendien Utrecht steeds was blijven aantrekken, gaf hij gehoor aan de roepstem van de Faculteit aldaar en nam in februari 1915 de leiding der door Heilbronner gestichte moderne kliniek voor psychiatrie en neurologie op zich. Hier zette hij zijn onderzoekingen voort, steunde Magnus en zijn medewerkers met zijn groote kennis van de structuur van het centrale zenuwstelsel en deed tot aan de wettelijk vastgestelde grens met enthousiasme de leer der zenuwziekten voor de jonge generatie leven. Op 20 juni 1925 nam hij afscheid van het hoogleeraarsambt met een college *Over de toekomst der psychiatrie*. Zijn emeritaat gebruikte Winkler om te werken. Elken dag zag men hem in het laboratorium, in tal van wetenschappelijke bijeenkomsten hoorde men hem als spreker, totdat op 8 mei, in zijn 87ste levensjaar het einde kwam, gelukkig voor hem onbewust.

De onderzoekingen van Winkler zijn over een uitgestrekt veld van weten verspreid. Het belangrijkste ligt echter op het gebied der hersenanatomie. In zijn *Opera omnia*, door de Erven Bohn op voorbeeldige wijze uitgegeven, vindt men een rijkdom van waarnemingen, welker groote betekenis door de vakgenooten in de geheele wereld wordt erkend. In de *Verslagen en Proceedings der Akademie van Wetenschappen*, de *Psychi-*

trische en Neurologische Bladen en in verschillende buitenlandse tijdschriften zijn uitkomsten van zijn onderzoekingen opgeteekend. Bovendien liggen er vele nieuwe feiten en gedachten, min of meer verstopt, in de dissertaties van zijn leerlingen. Winkler was een, kenner der menschelijke hersenen in normale en ziekelijke omstandigheden, zooals er in zijn tijd nauwelijks een tweede is aan te wijzen. Hij verstevigde deze kennis door een vergelijking met de uitkomsten van zijn experimenteel-anatomische onderzoekingen. Zijn kijk op den patiënt was dikwijls verrassend, de heelkunde van het zenuwstelsel heeft hij door zijn aanwijzingen vooruitgebracht.

Hij heeft vele eerbewijzen ontvangen, in binnen- en buitenland, doch hij bleef wie hij was. Hij zag nooit op tegen het verrichten van eenvoudige bezigheden, wanneer een bepaald doel dit vereischte. Hij deed liefst zijn eigen technische werk, teekende vele uren achtereen aan zijn microscoop, maakte zelf zijn photographieën. Hij had daarbij het groote voorrecht gehuwd te zijn met een vrouw, die hem in alles begreep. In zijn rectorale rede van 8 januari 1912 over *De relatieve waarde van het localisatie-principe*, waarin hij een stuk van zijn persoonlijkheid wenschte te leggen, heeft Winkler zich 'een eerlijk werkman in de wetenschap' genoemd. Hij was meer. Oorspronkelijkheid en onbaatzuchtig dienende activiteit stelden hem in staat antwoord te ontvangen van de natuur op tal van vragen, die hij haar stelde. Met breedden blik overzag hij de problemen doch verzuimde nooit het zorgvuldig uitwerken van het detail. Hij heeft het gedeelte der geneeskunde, dat hem was toevertrouwd, op een hooger niveau gebracht en de waardering hiervoor in Nederland versterkt. Zijn medewerkers heeft hij geleerd niet te blijven staan bij datgene wat bekend is, doch door eigen onderzoek er naar te streven het onbekende te veroveren. Wij allen, die uit zijn school zijn voortgekomen en zijn boeiende persoonlijkheid hebben ondergaan, hebben hem altijd met groote dankbaarheid vereerd en zullen dat blijven doen, nu hij is heengegaan. Professor Winkler heeft ons leven rijker gemaakt.

**[C30] A.J.P. van den Broek,
In memoriam L. Bolk (1930)**

Op den 17den juni 1930 is de levensdraad van prof. Bolk door den dood afgesneden; is een einde gekomen aan een lijden, dat ieder met weemoed vervulde, aan een leven, dat dit lijden tot het laatst op heldhaftige, bewonderenswaardige wijze heeft gedragen. Gelukkige dood, die een man verlost, wien het leven in den laatsten tijd wel zwaar moest vallen, wien niets gespaard bleef van toenemende moeilijkheden met zijn lichamelijken toestand. Deze moeilijkheden waren tenslotte zoo groot, dat prof. Bolk in het begin van mei van dit jaar, na een werkzaamheid van 32 jaar als hoogleeraar, ontslag moest vragen uit zijn ambt. Het valt moeilijk mensch en werk van deze geniale figuur in luttele oogenblikken, onder den eersten indruk van zijn heengaan, te schetsen.

Louis Bolk werd 10 december 1866 te Overschie geboren. Na de jaren aan H.B.S. en Gymnasium te Schiedam, koos hij den loopbaan van het notariaat en deed in augustus 1888 het examen voor candidaat-notaris. Onmiddellijk daarop ving hij de studie in de geneeskunde aan en werd in 1896 tot arts bevorderd. In zijn studententijd beantwoordde hij een prijsvraag over een onderwerp uit de segmentaal-anatomie, welk antwoord met de gouden eerepenning bekroond werd. Na zijn artsexamen bleef Bolk assistent bij prof. Ruge. Op 26 februari 1898 benoemde de gemeenteraad van Amsterdam hem als opvolger van Ruge tot hoogleeraar in de ontleedkunde. Levendig herinner ik mij (ik was toen student in Amsterdam) alles wat er om deze benoeming is te doen geweest; ook de vreugde, die bij de benoeming van Bolk, buiten de voordracht om, allerwegen was waar te nemen.

Op 2 mei 1898 hield Bolk zijn inaugurale rede, getiteld: *De morphotische eenheden van het menschelijk lichaam*. Bolk's werkzaamheid als hoogleeraar, van docent zoowel als van wetenschappelijk onderzoeker, is rijk en vruchtbaar geweest. In den aanvang van zijn loopbaan stond zijn wetenschappelijke belangstelling in het teeken van de segmentaal-anatomie, waarvan een aantal studies ('Die Segmentaldifferenzierung des menschlichen Rumpfes und seiner Extremitäten') in het *Morphologisches Jahrbuch* verschenen.

Bolk's neiging was niet zich voordurend met één enkel onderwerp bezig te houden; integendeel reeds spoedig bleek, dat vele andere onderwerpen zijn belangstelling hadden. Het is niet mogelijk en het heeft te dezer plaatse trouwens geen zin, ze alle te noemen. Ik zal mij tot zijn grootere werken bepalen.

In 1902 beginnen zijn studiën over de kleine hersenen. In ditzelfde jaar verschijnt het eerste deel van het tijdschrift *Petrus Camper. Nederlandsche bijdragen tot de anatomie*, dat hij met Winkler uitgaf. In drie van de vier deelen

van dit tijdschrift vindt men de deelen van zijn groote werk *Das Cerebellum der Saugetiere*. Niet alleen voor de vergelijkende ontleedkunde, ook voor de physiologie en de kliniek is dit magistrale werk van groote beteekenis. Ik volg slechts eenigszins den chronologischen gang, wanneer ik op zijn werk over de kleine hersenen doe volgen zijn studies over de tandontwikkeling bij den mensch en de zoogdieren. De aanleiding tot deze reeks onderzoekingen is geweest het ongeëvenaard rijke materiaal, dat hij verkreeg bij de opruiming van een gedeelte van de oude Oosterbegraafplaats. Noch met de differentiatietheorie, noch met de concrescentietheorie kon Bolk de verschijnselen in overeenstemming brengen, die hij aan het menschelijk gebit kon waarnemen. Morphologisch en embryologisch onderzoek bracht hem tot zijn concentratietheorie. Een aantal werken van hemzelve en van zijn leerlingen dienen om argumenten aan te voeren voor de juistheid zijner opvattingen.

In 1917-1918 was Bolk Rector Magnificus van de Universiteit van Amsterdam. In zijn op 8 januari 1918 uitgesproken rede *Hersenen en cultuur*, komt, afgezien van enkele kleine mededeelingen, voor de eerste maal de gedachtengang tot uiting, die in het volgende decennium zijn werk zal beheerschen, de gedachte over het ontstaan van den menschelijken lichaamsvorm. Deze gedachtengang culmineert in zijn rede op het anatomencongres in 1926 in Freiburg im Breisgau uitgesproken *Das Problem der Menschwerdung*. Evolutie is, zegt Bolk hierin, een functie, niet van het leven der individuen, doch van het 'Gesamtleben'. Het organische leven in zijn geheel is te vergelijken met een organisme, met wisselwerking der deelen, met eigen groei en differentiatie. Evolutie is de uitdrukking van dezen groei. Voor den menschelijken lichaamsvorm uit zij zich in een zekere verlangzaming van vele, zoo niet alle, processen van ontwikkeling van het individu, van groei en vollen wasdom, doch ook verdaarbuten. Zij zal op het biologische denken een blijvenden invloed uitoefenen.

Het is Bolk niet vergund geweest dit werk geheel ten einde te brengen. Een samenvattend boek ligt, zooals hij mij meermalen heeft verteld, voor een groot gedeelte in handschrift klaar; of het nog zal verschijnen, weet ik niet. Ik zou onvolledig zijn, indien ik naast al het morphologische en embryologische werk van Bolk niet de aandacht vestigde op zijn anthro-

pologisch werk. In de jaren 1905-1908 heeft hij een veelomvattend onderzoek naar de anthropologische samenstelling der Nederlandsche bevolking ondernomen, waarvan de resultaten, behalve in een aantal kleinere geschriften, in hoofdzaak zijn neergelegd in zijn opstel in het groote werk van Galleé: *Het boerenhuis in Nederland*. Later is Bolk tot de overtuiging gekomen, dat het materiaal, waarover hij destijds beschikken kon, niet voldoende was voor zijn doel. De mogelijkheid over beter en uitgebreider materiaal te kunnen beschikken; daarbij gevoegd de intusschen opgekomen biologische onderzoekingsmethode van het bloed, die ook voor de anthropologie belooft van beteekenis te zijn, deed hem besluiten opnieuw een onderzoek naar de anthropologische samenstelling onzer bevolking te ondernemen. In 1925 werd op zijn verzoek en onder zijn leiding door de Koninklijke Akademie van Wetenschappen een anthropologische commissie ingesteld, wier taak het is dit onderzoek te verrichten. Deze commissie is aan het werk; met de geestdrift, die hem eigen was, heeft Bolk het onderzoek mede ter hand genomen. Helaas heeft ook hierin zijn lichamelijke toestand tot vermindering van werkzaamheid genoopt, zoodat ook dit werk door hen, die na hem komen, zal moeten worden ten einde gebracht.

Bolk was er de man niet naar de resultaten van zijn werk in een enkel wetenschappelijk tijdschrift op te bergen. Integendeel, door veelvuldige publicaties, in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, in het maandblad *Uit kliniek en laboratorium* heeft hij alle Nederlandsche geneeskundigen doen medeleven met en mede genieten van zijn denkbeelden. Zijn altijd zakelijk en heldere opstellen zijn een genot om te lezen en een bron voor nadenken.

Groot is de invloed geweest, die Bolk hierdoor op de Nederlandsche geneeskunde en de Nederlandsche geneeskundigen heeft gehad. Groter nog was de invloed op zijn studenten. Gevriend en bewonderd om zijn onderwijs heeft hij zich een groote plaats in de harten zijner studenten veroverd. Het belangrijkste was zeker zijn invloed op hen, die zich als assistent gedurende langeren of korteren tijd onder zijn leiding stelden. [...] Als mensch was het niet gemakkelijk met Bolk in nauwere aanraking te komen; intieme vrienden zijn er niet vele. Ongehuwd, opgaand in zijn werk, in de laatste twaalf jaren daarbij in hoofdzaak gebonden aan zijn huis en zijn laboratorium had Bolk weinig omgang met anderen.

Het laboratorium was hem alles. Hij begon zijn loopbaan in het oude gebouwencomplex aan de Joden Breestraat; in 1909 kreeg hij de beschikking over het fraaie, geheel naar zijn inzichten gebouwde laboratorium aan de Mauritskade. Met groote zorg en kunstzinnigheid heeft hij dit gebouw ingericht en tot een

der fraaiste en rijkste laboratoria gemaakt, die in Europa zijn te vinden. Het museum bevat schatten, die men tevergeefs elders zal zoeken; de kamer met seriesneden door embryonen is een rijke bron voor hen, die er gebruik van zullen maken; de gangen en portalen zijn een lust voor de oogen. Bolk beschouwde dit als zijn huis, de tuin achter het gebouw was zijn tuin, hier leefde hij, hier voelde hij zich behagelijk, hier lag zijn hart.

Wie het geluk had Bolk in persoonlijken omgang te leren kennen wist zijn oprechtheid, zijn eenvoud en zijn hartelijkheid te waardeeren. Er is een aphorisme van Leonardo da Vinci, dat luidt 'Evenals een goed bestede dag lust geeft tot slapen, zoo geeft een goed besteed leven vrede tot den dood'. Goed besteed is Bolk's leven geweest, moge de dood voor hem de vrede zijn na langen en heldhaftig volbrachten strijd. Wij gunnen hem die rust zoo van harte, wij zullen hem niet vergeten.

**[C28] C.A. Pekelharing,
In memoriam I.P. Pawlow (1916)**

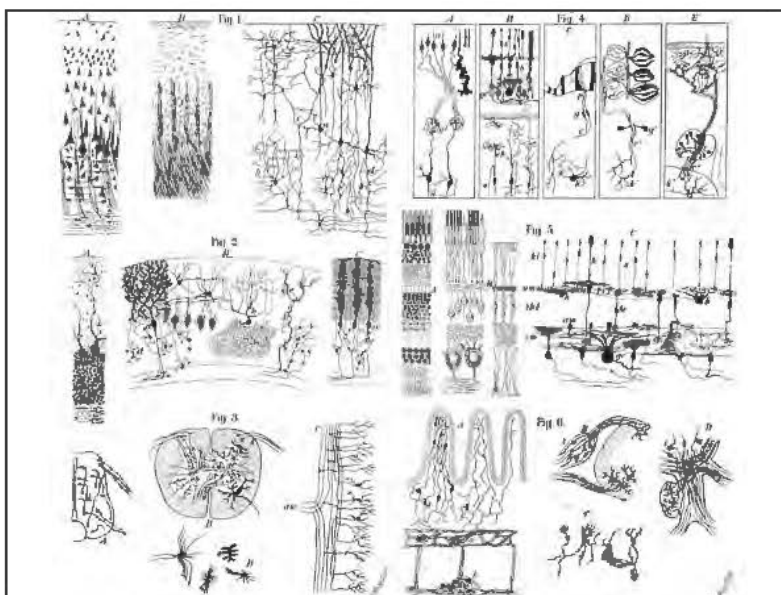
De *Nieuwe Rotterdamse Courant* brengt hedenavond het volgende bericht: Te Petersburg is onlangs overleden prof. I.P. Pawlow, voormalig hoogleeraar in de physiologie aan de universiteit te St. Petersburg en directeur van het Russische Rijksinstituut voor experimenteele geneeskunde. Wie ook maar eenigszins op de hoogte is van den vooruitgang der physiologie in de veertig jaren, die nu achter ons liggen, zal door dit lakonieke bericht diep getroffen zijn. Pawlow was een der eerste mannen van onzen tijd. Hij was een dier zeldzame groote geesten, wier denkbeelden en wier werk tal van anderen opwekken om op nieuwe banen voort te gaan. Pawlow werd den 14den september 1849 in

het gouvernement Rjasan geboren. Wie van ons het voorrecht heeft gehad hem, bij het in 1913 te Groningen gehouden Physiologen-Congres te ontmoeten, mocht hopen, dat deze krachtige, frissche persoonlijkheid nog lang gespaard zou blijven en zou kunnen voortgaan met zijn onderzoekingen, die, steeds uitmuntend door oorspronkelijkheid, telkens weer nieuw licht over de moeilijkste vraagstukken deden opgaan. In den eersten tijd van zijn wetenschappelijke loopbaan heeft Pawlow zich vooral beziggehouden met onderzoekingen over den bloedsomloop en den invloed van zenuwen op hart en bloedvaten. Reeds daarbij bleek de diepte van zijn inzicht en zijn buitengewone vaardigheid in het proefondervindelijk onderzoek. Daarna heeft hij zich gewend tot het onderzoek der spijsvertering. Op dit gebied heeft hij een omwenteling teweeggebracht. Met ijzeren volharding heeft hij, daarbij gesteund door een groote schaar van leerlingen, die hij wist te bezielen met belangstelling, de werking der spijsverteringsorganen onderzocht bij dieren, die in volkomen gezondheid voortleefden, nadat, tengevolge van door hem bedachte kunstbewerkingen, maag, pancreas, darm, lever, speekselklieren, in zoodanigen staat waren gebracht, dat de werkzaamheid dier organen afzonderlijk kon worden onderzocht. Aanvankelijk trokken deze onderzoekingen, gedeeltelijk in het Russisch, maar voor een belangrijk deel ook in de Fransche taal, in de *Archives des sciences biologiques* bekend gemaakt, de aandacht van slechts weinigen. Toen heeft Pawlow in zijn beroemd werk, die *Arbeit der Verdauungsdrüsen*, de uitkomsten, door hem en zijn leerlingen verkregen, samengevat. Er waren er, die nauwelijks konden gelooven, dat al wat in dit boek, zoo helder en levendig beschreven, maar uit een Russisch laboratorium afkomstig, buiten allen invloed van hen, die zich zoo gaarne als de eigenlijke mid-

delpunten van wetenschappelijk onderzoek beschouwen, vertrouwen zou verdienen. Maar het duurde niet lang, of men kon er zich van overtuigen, hetzij door eigen onderzoek, of door bij Pawlow zelf te gaan zien waartoe hij in staat was, dat zijn werk inderdaad het onderzoek der spijsverteringsorganen in geheel nieuwe banen had geleid. Niet alleen de physiologie, maar ook de pathologie, ook de geneeskunst, oogstte van Pawlow's werk de schoonste vruchten. Het verwonderde niemand, dat dezen grooten man de Nobelprijs werd toegekend.

In den lateren tijd heeft Pawlow zich, ook weder op geheel oorspronkelijke wijze, aan onderzoekingen op het gebied der psychologie gewijd, waarbij hij de afscheiding van speeksel bij den hond gebruikte als een reagens op hetgeen er in de hersenen van het dier omgaat. Daaromtrent heeft hij nog slechts nu en dan iets bekend gemaakt, o.a. in een voordracht in het congres te Groningen gehouden. Pawlow ging daarbij uit van de stelling, dat de werking der hersenen slechts dan met vrucht zal kunnen worden onderzocht, wanneer men begint den invloed van indrukken, uit de buitenwereld opgenomen, door met juistheid waarneembare gevolgen te bepalen. 'Il est certain', zegt hij in een mededeeling in de *Archives internationales de physiologie* (1904), 'qu'à l'heure actuelle, la physiologie des centres des régions supérieures du système nerveux des animaux même supérieurs, ne pourra être étudiée et approfondie, qu'à condition de reposer sur un terrain purement objectif, et de se séparer complètement des conceptions obscures de la psychologie subjective.'

Het is bekend, dat Pawlow reeds sedert geruimen tijd bezig was aan een uitgebreid werk, waarin hij zijn waarnemingen en beschouwingen op dit hoogt belangrijke gebied wenschte bekend te maken. Men moet hopen, dat dit werk zóó ver zal zijn gevorderd, dat het kan worden uitgegeven. Al bestaat de vrees, dat hij zelf niet de laatste hand daaraan heeft kunnen leggen, toch zal het zeker in hooge mate belangrijk zijn. Want Pawlow was niet alleen een experimentator, maar ook een denker van den eersten rang. Het is een zwaar verlies voor de wetenschap en voor het heil der menschheid, dat hij is heengegaan.



[Afb. 95 a en b] In 1895 beschreef de zenuwarts Willem H. Cox in het *NTvG* de betekenis van het werk van de Italiaanse onderzoeker Camillo Golgi voor de neurologie [De kennis van het zenuwstelsel na Golgi. Voordracht, 39 (1895) I, 1135-1145]. Twee fraaie en zeer gedetailleerde afbeeldingen vergezelden zijn betoog; voor de uitvoerige beschrijving moet worden verwezen naar het onderhavige artikel.

[A41] R. de Josselin de Jong, *Moderne opvattingen over het kankerprobleem* (1926)

Rede ter gelegenheid van de herdenking van het 80-jarig bestaan van den Arnhemschen Geneeskundigen Kring, Arnhem 23 oktober 1926.

Laat ik beginnen met een woord van gelukwensch aan den Arnhemschen Geneeskundigen Kring bij de herdenking van zijn 80-jarig bestaan. Ik beschouw het als een eeretaak op dezen dag door u uitgenoodigd te zijn tot het houden van een voordracht en in dezelfde stad, waar dertig jaar geleden Stokvis zijn gedenkwaardige openingsrede hield op den 50sten verjaardag van de Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst, voor u als spreker op te treden. De feestcommissie voor deze bijzondere herdenking gaf mij in haar uitnoodiging als haar wensch te kennen, dat ik zou spreken over de moderne opvattingen van het kankerprobleem. Het onderwerp moge niet zeer opwekkend zijn, belangwekkend is het stellig: Kanker.

Een ieder voelt daarbij iets als bij het denken aan een geheimzinnigen vijand, die ons onverwachts aangrijpt, ons wegrukt uit werkkring en gezin en zelfs het krachtigste gestel in korten tijd vernietigen kan. En nu zal ik op dezen feestdag de nieuwere inzichten over het kankerprobleem voor u bespreken, terwijl ik weet, dat ik niet met een juichtoon, maar slechts met een woord van hoop, hoogstens van verwachting, zal kunnen eindigen. Toch heb ik deze taak gaarne aanvaard. Ik waardeer het, dat het een patholoog-anatoom is, die door een zoo groote groep van mannen uit de geneeskundige praktijk is uitgenoodigd om juist op dezen dag hier het woord te voeren. Ik beschouw het als een welkom bewijs van goede samenwerking en wederzijdsch begripen. Theorie en praktijk, onderzoek en toepassing, laboratorium en kliniek, zij vormen de twee-eenheid, die de grondslag is der geneeskunst.

Intusschen, ik heb bij de aanvaarding van mijn taak onmiddellijk twee groote bezwaren gevoeld, die ik niet mag verzwijgen. Het eerste is, dat het onderwerp zó groot is, dat ik, zelfs bij het bespreken der nieuwste beschouwingen en onderzoekingen slechts de hoofdlijnen kan aangeven; een uitvoerige, laat staan een volledige, bespreking, in dit enkele uur, is niet mogelijk. Het tweede bezwaar is van anderen aard. Wij zijn hier bijeen ter viering van den tachtigsten verjaardag van den Geneeskundigen Kring; ik sta hier dus in de allereerste plaats voor het forum mijner collega's; maar bovendien tel ik onder mijn gehoor vele niet-deskundigen, die ook met goed recht verlangen iets te zullen hebben aan mijn rede. Te voldoen aan de verwachtingen dezer beide groepen van hoorders, het niveau te houden op een hoogte, welke mijne collega's bevredigt en voor de leken niet te vakkundig is, ziedaar een ondernemen, waarvoor ik te voren uwe welwillendheid inroep.

De moderne opvattingen over het kankerprobleem. Eigenlijk behoort men te spreken over het gezwel-

probleem in het algemeen, omdat kanker slechts een onderdeel daarvan is. Maar als vanzelf heeft het vraagstuk zich geconcentreerd op dit onderdeel, omdat kanker door zijn verwoestende werking boven andere gezwellen de aandacht tot zich trekt en den arts prikkelt tot onderzoek en verweer. De snelle groei, de zichtbare uitbreiding, de door niets tegen te houden vernieling van weefsels en organen, dit alles laat den mensch niet tot rust komen in zijn strijd tegen den vijand. Het kankervraagstuk beheerscht dan ook het gezwellenvraagstuk. Laat ik tot goed begrip van hetgeen volgt, voor hen, die geen artsen zijn, aan een enkel voorbeeld duidelijk maken wat wij onder kanker verstaan en waarin zijn boosaardig karakter gelegen is.

Daarvoor heb ik hier een afbeelding van de huid opgehangen, waaraan u den mikroskopischen bouw van dat orgaan in normalen toestand kunt zien. De oppervlakte wordt gevormd door een breede laag van cellen, die met een gegolfde maar scherpe grenslijn, afsteekt tegen het onderliggende weefsel. Die bovenste laag bestaat uit epitheelcellen; daaronder bevindt zich het diepere weefsel, bestaande uit bindweefsel, spieren, vet, bloedvaten, enz. Deze scherpe begrenzing van elk gebied, deze orde in de rangschikking der verschillende cellen en celtgroepen, is het kenmerk van elk normaal gebouwd weefsel of orgaan. Die orde waarborgt harmonie der samenwerking. Op dezelfde plaat ziet u de afbeelding van een onschuldig gezwelletje, dat ieder uwer kent, namelijk een wrat of papilloom. In dit bloemkoolachtig verheven gezwel is ook de grens tusschen epitheel en onderliggend bindweefsel nog als een scherpe lijn, zij het wat meer gegolfd en geslingerd, te herkennen. Ook hier is deze scherpe grens voor ons het bewijs, dat elke celtgroep, epitheel en bindweefsel, zich binnen haar gebied houdt. Epitheel en bindweefsel zien er regelmatig, rustig, uit. Zoolang dit beginsel van scherpe scheiding der weefselementen wordt gehandhaafd, spreken wij nog van een goedaardig gezwel. Wat zien wij nu gebeuren als op zulk een plaats een kankergezwel zich ontwikkelt? Dat vindt u in de twee andere figuren afgebeeld. Op een bepaalde plaats begint zich te eeniger tijd een verdikking te vormen; dit verdikte plekje blijft, wordt allengs wat grooter en harder, breidt zich uit in de oppervlakte en de diepte: het kankergezwel is in vollen groei. En u ziet: *de orde der cellen is verbroken!* In den beginne waren de epitheelcellen slechts op een beperkt gebied veranderd; haar aantal was vermeerderd, vorm en grootte werden onregelmatig; ook de aangrenzende onderlaag blijkt veranderd; zij werd wat celrijker, de golflijn werd verplaatst; kortom, de rust en orde waren verstoord. Dit bleef aanvankelijk beperkt tot het kleine verdikte plekje, totdat een oogenblik aanbrak, waarop de epitheelcellen de grens tegen het bindweefsel niet meer eerbiedigden, hierin doordrongen, zich uitbreidden en

nu, alles doorgroeïend, verdringend en verwoestend, onbelemmerd en onbeperkt voortgroeïden. Van rustige werkers in harmonisch verband met het geheel, zijn de cellen veranderd in alles vernielende elementen, die in haar wilden groei geen grenzen eerbiedigen, geen orgaan sparen en ten slotte het organisme ten ondergang brengen. De schets, die ik hiermede gaf voor een huidkanker, is van toepassing op alle andere kanker-gezwellen.

Van kanker spreken wij dus, wanneer te eeniger plaats in het lichaam cellen van de groep der epitheelcellen uit het geordend organisch verband treden, in de omgeving dringen, deze doorgroeïen en verwoesten en ten slotte door bloedbaan of andere wegen zich in het lichaam verbreiden en op talrijke plaatsen nieuwe gezwellen doen ontstaan. De cellen zijn dus als het ware van *karakter* veranderd. De harmonie in de samenwerking der cellen en weefsels is door haar verstoord; de vreedzame arbeid is vervangen door burgeroorlog.

De vraag, waar het bij het kankerprobleem op aankomt, is nu deze: *Wat bepaalt de karakterverandering dier cellen?* Hoe komt die overgang van rustige elementen tot boosaardige tot stand? Naar het antwoord daarop wordt sedert jaren gezocht. Hoe? en met welk resultaat? daarover wil ik heden tot u spreken.

De grondslag voor vruchtbaar kankeronderzoek is gelegd door de zorgvuldige en steeds dieper gaande bestudeering van den mikroskopischen bouw van kanker-gezwellen. Zij is begonnen omstreeks het midden van de voorgaande eeuw en gaat tot op heden onafgebroken voort. Hoeveel dit morphologisch onderzoek ook geleerd heeft, een antwoord op de bovengestelde vraag kon het niet brengen. Eén belangrijk resultaat had het althans; dat is de kennis van de ontzaggelijke verscheidenheid in ontwikkeling, groeiwijze, bouw en verbreiding van deze gezwellen. Duizenden kanker-gezwellen zijn in het mikroskoop aan mijn oog voorbijgegaan; geen week gaat voorbij, dat ik niet getroffen word door nieuwe structuurbeelden, verrassende verschijnselen en eindeloze verscheidenheid van vormen.

Toen in de laatste twintig jaren der voorgaande eeuw de bacteriologie aan de kennis der ziekelijke weefselveranderingen die der levende, mikroskopisch kleine ziekteverwekkers toevoegde, rees ook het denkbeeld dat kanker een door lagere organismen, kortweg gezegd 'bacteriën', veroorzaakt ziekteproces zou zijn. Tusschen 1890 en 1900 was het een wilde jacht naar 'den kanker-parasiet'. Velen zijn er beschreven; geen enkele hield tegenover de critiek stand. Daarop volgt in het begin dezer eeuw het proefondervindelijk kankeronderzoek, waaraan de namen van Jensen, Haaland, Ehrlich, Bashford e.a. verbonden zijn. Het is de periode, die ik zou kunnen betitelen als het tijdperk van den 'overentbaren muizenkanker'.

Bij de muis was een kankergezwel van de vrouwelijke borstklier gevonden, dat van het eene dier op het andere kon worden overgeënt. Men kon dus nu den groei van *kleine* gezwellen vervolgen, de groeikracht en levensduur van kankerweefsel in tallooze muizengene-

ratie's nagaan; zijn gedrag tegenover andere diersoorten bepalen en men hoopte ook iets te zullen bereiken in de richting van het immuun maken van dieren tegenover de inwerking van kankerweefsel. Deze periode van het muizenkankeronderzoek heeft ons inderdaad veel geleerd over de groeiwijze van kanker, zijn specifiek karakter, zijn entbaarheid enz.; het immuniseeren tegen kanker is niet geslaagd en voor het inzicht in de oorzaak of oorzaken van den menschelijken kanker heeft dat reusachtige onderzoek, waarbij op tienduizenden en nog eens tienduizenden muizen geëxperimenteerd is, niets gebracht.

Ik kom straks met een enkel woord terug op een zeer belangrijk onderzoek over den muizenkanker uit de allerlaatste jaren, waarin nieuwe gezichtspunten, ook voor den menschelijken kanker, geopend zijn. Na de zooëven genoemde periode uit de eerste jaren dezer eeuw wordt het kankeronderzoek in hoofdzaak beheerscht door twee stroomingen: de eene wordt vertegenwoordigd door hen, die in kanker een parasitair ziekteproces zien, d.w.z. een proces, dat veroorzaakt wordt door een levend dierlijk of plantaardig organisme, dat in het menschelijk lichaam binnendringt en hier de cellen tot dien merkwaardigen, ongetemden groei aanzet. De tweede strooming wordt vertegenwoordigd door een geheel andere richting. Om u dit duidelijk te maken, moet ik er op wijzen, dat kanker-gezwellen, hoezeer zij alle in één grondeigenschap, die van den 'onbeperkten, allesverwoestenden groei', overeenkomen, toch buitengewoon uiteenloopen in de wijze, waarop zij ontstaan, zich vermeerderen en zich uitbreiden. De kanker van de onderlip bij rookers bijvoorbeeld is naar zijn oorsprong niet hetzelfde als een uit een aangeboren bijnierkiem zich ontwikkelend kankergezwel van de nier; huidkanker op den buik, zooals men in Kashmir veelvuldig aantreft als gevolg van het dragen van een vuurmandje, kangri, met brandende houtskolen onder den mantel ter verwarming van den buik, is aetiologisch iets anders als kanker in de galblaas bij galsteenlijden of een spontaan zich ontwikkelend kankergezwel in een zoo verscholen liggend orgaan als de alvleeschklier. En toch, bij al deze en nog tallooze andere kankervormen dringt zich één begrip naar voren als de oorzakelijke factor, die kankerwoekering opwekt, namelijk het begrip van een voortdurend inwerkenden schadelijken prikkel. Men kan zich dien denken als een mechanischen prikkel, gelijk bijvoorbeeld de pijp op de onderlip bij een hardnekkig rooker of de galsteen op een galblaaswand uitoefenen; het kan zijn een warmteprikkel, zooals de hitte op de buikhuid der kangridragers; een scheikundige, zooals bekend is van aniline, paraffine, arsenicum en zooals sommige onderzoekers zich dat voorstellen van alcohol en tabak; het kan een prikkel zijn door stralenwerking, zooals wij bij den Röntgenkanker zien; kortom men stelt zich voor, dat door voortdurend op een bepaalde plaats inwerkende schadelijke prikkels de cellen daar op een of andere wijze een diepgrijpende verandering in haar levensverrichtin-

gen ondergaan; hoe en welke, dit is het juist wat gezocht wordt. Geen jacht naar parasieten, maar het zoeken naar de factoren, die bij de inwerking dier prikkels werkzaam zijn en naar de veranderingen in de inwendige samenstelling der cellen, die haar karakter van kankercellen bepalen.

Dit is de tweede strooming, waarover ik boven sprak. Men kan haar de *biologische richting* noemen. Worden de cellen zelf direct getroffen en in haar wezen veranderd? Of worden door die schadelijke prikkels celgroepen ziek gemaakt en gedood en zijn het de telkens tot herstel aangezette gezonde cellen, die ten slotte door overmaat van groeiprikkel de grenzen van het normale overschrijden en uit den band springen? Hoe komt het, dat de omgeving deze cellen niet kan tegenhouden? Wat verandert er in de cellen zelve: valt er een rem weg? Of neemt een normale groeiprikkel abnormale verhoudingen aan? Wat verandert er in de stofwisseling der cellen? Deze en andere vragen roepen om antwoord, vóór iets van den dichten sluier, die nu om de geheimzinnige kankercel hangt, ter zijde zal zijn geschoven.

Waar mij gevraagd is een voordracht te houden over de moderne opvattingen van het kankerprobleem, zal ik u heden een overzicht trachten te geven van de onderzoekingen der laatste jaren, welke uit de beide stroomingen zijn voortgekomen. En dan zal ik beginnen met de parasitaire theorie. In 1913 maakte Johannes Fibiger uit Kopenhagen het resultaat bekend van een over jaren loopend uitvoerig onderzoek, waardoor hij aantoonde, dat bij ratten door een bepaalden worm (*spiroptera neoplastica*) kanker van de maag werd veroorzaakt. De larve van dezen worm leeft bij de kakkerlak en het is Fibiger als allereerste gelukt om langs geheel natuurlijke weg bij ratten maagkanker te verwekken door hen te voeden met kakkerlakken, die besmet waren met de larven van den spiroptera-worm. Ziedaar een onomstootelijk voorbeeld van een dierlijken parasiet als verwekker van kanker.

Toch bracht dit schitterende resultaat geen vermeerdering van kennis over parasitaire kankerverwekkers bij den mensch. Zulke wormen zijn nooit als oorzaak voor den menschelijken kanker gevonden. Fibiger stelde zich ook niet voor, dat door de onmiddellijke prikkelende werking van den worm kanker in de rattenmaag ontstond, maar wél dat het zijn giftige stofwisselingsprodukten waren, die de cellen tot kankerwoekering aanzetten. Het zijn ook niet dergelijke groote parasieten, welke men als kankerverwekkers bij den mensch zoekt. Als het daarom ging, waren deze ongetwijfeld reeds jaren geleden door vele onderzoekers gevonden. Het is ondenkbaar, dat die aan den scherp blik der histologen zouden zijn ontsnapt. De aanhangers der parasitaire theorie zoeken vooral naar kleine parasieten. De tot nu toe bekende bacteriënsoorten (en hun aantal neemt bijna dagelijks toe) bleken niet als kankerverwekkers te kunnen worden beschouwd. Men vindt wel bacteriën, maar dat is bij de verzweringsen, die bij kanker geregeld optreden, niets verwonderlijks. Vele

onderzoekers hebben dan ook de teleurstelling gehad, dat een door hen gevonden kankerparasiet niets anders bleek te zijn dan een bijkomstig ingedrongen mikro-organisme.

De kankerparasiet, als men inderdaad ooit zal mogen spreken van één zoodanige, voor alle kankersoorten of beter gezegd: voor alle boosaardige gezwellen aansprakelijke, ziektekiem, moet wel een heel bijzonder levend wezentje zijn. Hij moet in staat blijken allerlei celsoorten tot groei aan te zetten; hij moet op de meest verborgen plaatsen, zoowel als aan de oppervlakte kunnen binnendringen; hij moet de meest uiteenlopende kankervormen kunnen verwekken: zoowel den slijmkanker van de maag, een verhoornend kankergezwel van de huid, als een boosaardig gezwel van het beenvlies, nier of hersenen, of een sarcoom van de long. Hij moet niet, gelijk bijna alle andere levende ziektekiemen, een ontstekingsproces opwekken, maar iets doen, wat afwijkt van alles, wat wij tot heden van mikroparasitaire werkzaamheid kennen. Hij moet in de cellen iets veranderen, iets doen losbreken, wat daar vroeger sluimerde of er iets in brengen, wat er niet was, maar, eenmaal binnen gedrongen, de cel blijvend van karakter deed veranderen. Daarna behoefde hij niet meer zelf aanwezig te zijn: hij had den groeistoot gegeven en kon de rest aan de cellen zelf overlaten.

Zou het mogelijk zijn een parasiet te vinden, die op zoo geheimzinnige wijze te werk ging? Daar verscheen verleden jaar het opzienbarende bericht, dat de Engelschman Gye er in geslaagd was de moeilijkheden te overwinnen: 'de kankerparasiet' scheen ontdekt. In juli 1925 stond in het vooraanstaande geneeskundige Engelsche blad *The Lancet* een stuk onder den titel: 'De oorzaak van boosaardige nieuwvormingen', dat door de redactie werd aangekondigd als brengende de oplossing van het centrale kankerprobleem. De kankerparasiet was gevonden! Laat ik u in het kort zeggen wat Gye gevonden had. Hij is bij zijn onderzoek uitgegaan van een gezwel, dat jaren geleden in Amerika door Rous in het Rockefeller-Instituut te New-York was gevonden bij de kip. Dit gezwel, een sarcoom (d.w.z. een nieuwvorming, die in kwaadaardigheid voor den boosaardigsten kanker niet onderdoet) groeit zeer gemakkelijk bij kippen; men kan er andere kippen mede inenten; men kan er een aftreksel van maken, men kan het drogen en in poedervorm brengen of men kan het gezwelweefsel langen tijd in glycerine bewaren: met al deze produkten kan men bij kippen het gezwel doen ontstaan. Dat alles moet wel doen denken aan een zeer taailevende, hardnekkige kiem, een virus, dat als smetstof in de gezwellen aanwezig is en in eindeloze reeksen van geënte proefdieren zich kan ontwikkelen en opnieuw gezwellen verwekken. Door een zeer fijn bedacht, met groote nauwkeurigheid verricht en uiterst nauwgezet, tot in de kleinste onderdeelen, beschreven onderzoek, heeft Gye het weefsel van dit kippengezwel, dat den naam draagt van Rous-sarcoom, in twee elementen gesplitst, namelijk een besmettende kiem of virus en een anderen component van zeer bijzonder karakter,

die alleen bij de kip gevonden wordt. Dezen bijzonderen component noemt hij den *specifieken factor* van het gezwel.

Gye is nu van meening, dat een boosaardig gezwel bij de kip, muis of rat zich ontwikkelt, wanneer in het dier het virus én de voor dat dier specifieke factor te zamen komen. Het virus werkt bij alle dieren; de specifieke factor, d.w.z. de voor elke diersoort, zelfs voor elk orgaan, bijzondere, kenmerkende stof, bepaalt den aard van het gezwel. Met deze opvatting scheen de moeilijkheid van het zoo uiteenlopende karakter der verschillende gezwellen bij dieren opgelost. Eén virus of kiem voor alle kankersoorten; een specifieke faktor voor elken kankervorm afzonderlijk. Verrassend was de mededeeling en diep de indruk, dien Gye's zorgvuldige proeven maakten.

Intusschen, nader onderzoek en critiek zijn niet uitgebleven en hebben voorsnog de conclusie van Gye niet bevestigd. Vooraf moge ik opmerken, dat er onderzoekers zijn, en daar onder zeer bevoegde pathologen, die het Rous-sarcoom niet als een echt sarcoom, d.w.z. een echt gezwel in den eigenlijken zin des woords, maar als een ontstekingsweefsel beschouwen; als iets, dat niet op één lijn mag worden gesteld met de kankergezwellen bij den mensch. Met de bijzonderheden van dit meeningsverschil kan ik u niet lastig vallen. Volledigheidshalve moest ik het noemen. Als men dit aanneemt, vervalt daarmee de geheele beteekenis van het werk van Gye voor het kankervraagstuk. Maar ook als wij met Gye het Rous-sarcoom wèl als een echt sarcoom erkennen, is zijn onderzoek toch niet afdoende en brengt het niet de gehoopte beslissing. Vooreerst is niet aangetoond, dat het virus een levend, kweekbaar mikro-organisme is. In de tweede plaats is er een gewichtig bezwaar gerezen.

Gye heeft voor zijn proeven gebruik gemaakt van het feit, dat hij een bepaalde hoeveelheid aftreksel of *filtraat* van zijn Rous-sarcoom behandelde met eenige druppels chloroform en nu aannam, dat daardoor het levende virus gedood was of althans zóó verzwakt, dat hij praktisch nu in zijn filtraat alleen den specifieke factor overhield. Bracht hij dit dan te zamen met een ander virus, dan kon hij bij kippen weder het Rous-sarcoom verwekken en bewees dus daardoor zoowel de beteekenis van den specifieke factor als de werkzaamheid van het virus. Hij kon nu virus van verschillende herkomst gebruiken (uit gezwellen van muizen, ratten of den mensch) en toch op deze wijze bij kippen het Rous-sarcoom verwekken.

Maar nu is door prof. Flu uit Leiden aangetoond, dat, als men niet een behoorlijke hoeveelheid chloroform geeft, men het virus niet doodt; dat men dus in het filtraat, ondanks de chloroform, werkzaam virus overhoudt. Wanneer men later daarmee, door er een zoogenaamd virus van andere herkomst bij te voegen, bij kippen een Rous-sarcoom maakt, bewijst dit dus niet, dat dat het gevolg is van dit laatste virus. Men heeft alleen een verzwakt virus ingespoten en dit heeft ten slotte toch nog sarcoom verwekt.

Flu kon dan ook evengoed gezwellen bij de kip maken, wanneer hij bij het filtraat, na toevoeging van een weinig chloroform, aftreksel van normaal kippenweefsel of van weefsel van cavia of muis, of weefsel van een kippenembryo voegde. Flu komt dan ook tot de slotsom, dat het virus, en niets anders dan het virus, de beslissende factor is, en de eenige oorzaak van het Rous-sarcoom. Hij keert het besluit van Gye geheel om. Het *virus* is specifiek en wordt door allerlei niet-specifieke stoffen, uit verschillende organen, afkomstig van ver uit elkaar liggende diergroepen, werkzaam gemaakt. Indien dit nader bevestigd wordt en bovendien het zoogenaamde virus van het Rous-sarcoom inderdaad blijkt een levend mikro-organisme te zijn, dan is daarmee de vraag ten aanzien van het parasitair karakter van den menschelijken kanker volstrekt nog niet opgelost. Dan is alleen bewezen, dat bij de kip een bepaalde mikro-parasiet een gezwel kan verwekken, dat in bouw overeenkomt met een sarcoom. Het aantal gezwellenverwekkende parasieten is dan vermeerderd met één, dat zijn werkzaamheid ontvouwt bij de kip. Uit dit enkele geval hetzelfde te besluiten ten aanzien van alle boosaardige gezwellen bij den mensch, is een sprong, die niet geoorloofd is. De ervaring heeft een dergelijk generaliseeren veroorzaakt. Men denke eens waartoe zulk generaliseeren geleid zou hebben, als men het had toegepast op den wormkanker van Fibiger! Intusschen, het onderzoek over het virus van Gye is in vollen gang; wij zullen verdere resultaten hebben af te wachten.

Een tweede aanval van andere zijde richt zich tegen de vèrgaande gevolgtrekkingen van Gye. In de allerlaatste mededeelingen van het Japansche Kankerinstituut te Tokyo bericht Waro Nakahara, dat hij, in de zoogenaamde celvrije filtraten volgens Gye, door een zeer geduldig onderzoek nog levende cellen vond, die ondanks de inwerking van glycerine of chloroform haar levensvatbaarheid korter of langer tijd behielden en dus, bij enting in kippen, tot gezwellen konden uitgroeien. Volgens hem is het resultaat der onderzoekingen van Gye hiermede te verklaren zonder dat men de aanzwezigheid van een levend virus behoeft aan te nemen. De mededeeling is nog zóó nieuw, dat zij, ter harer bevestiging of verwerping, stellig nader onderzoek behoeft. Het geheele gebouw der parasitaire theorie van Gye staat of valt er mede.

Er is nog meer. Langs geheel anderen weg zijn in den allerlaatsten tijd onderzoekingen bekend geworden, die een nieuw licht op het werk van Gye en het kankerprobleem in het algemeen werpen en geen bevestiging van de opvatting van Gye brengen. Daarvoor moet ik u iets mededeelen uit het gebied der onderzoekingen van degenen, die de oplossing van het kankerprobleem zoeken in de verklaring van de karakterverandering der *levensverrichtingen* van de kankercel; kortweg gezegd 'de biologische oplossing van het kankerprobleem'. Een enkel woord om u dit begrijpelijk te maken. Nadat Fibiger in 1913 zijn spiropterakanker bij de rat bekend had gemaakt, kwam twee jaar later het bericht, dat door

een Japanner, Yamagiwa op geheel andere wijze bij konijn en muis kanker werd verwekt, en wel door het penseelen van teer op de huid van die dieren. Met Oostersch geduld hebben zij hun proefdieren langen tijd op dezelfde plaats met geregelde tusschenpoozen met teer bestreken: bij het konijn de huid van het oor, bij de muis de huid van den rug. Zij gingen bij die proeven uit van de bekende waarneming, dat verschillende teerproducten een prikkelende werking uitoefenden op de cellen van de huid en bij den mensch wel eens kanker hadden verwekt. Men kent bijvoorbeeld reeds langeren tijd de kankergezwellen bij briketarbeiders en bij de arbeiders in teer- en anilinefabrieken.

Zij vroegen zich dus af: wat zal er gebeuren, als ik de huid van een dier nu eens langeren tijd aan de inwerking van teer blootstel? Teer is giftig; als men de dieren te veel teert, gaan zij dood. Zij moesten dus, al probeerend, zien op welke wijze de teeraanwending kon worden volgehouden, zonder het dier te dooden maar toch zóó, dat de huid gedurende langen tijd aan de schadelijke werking van teer was blootgesteld. Hun geduld werd beloond: op het oor van het konijn, op de rughuid van de muis, ontwikkelden zich bij geregeld bestrijken met teer na maanden wratachtige gezwellen, waarvan een aantal in kanker overgingen.

Ziet hier dus kanker verwekt, niet door een parasiet, een worm, een mikro-organisme of anderszins, maar door een prikkelend scheikundig middel. Daarmede heeft de teerkanker op het terrein van het proefondervindelijk onderzoek zijn intrede gedaan. Fibiger te Kopenhagen, Deelman en Bonne in Amsterdam, Roussy in Parijs en vele anderen hebben zich met kracht op het onderzoek van den teerkanker geworpen en hebben onze kennis van de eerste ontwikkelingsstadia der kankergezwellen verdiept. Ook de methode is verbeterd. Zoo heeft bijvoorbeeld Deelman door een kleine wijziging van de teeraanwending de zekerheid van het resultaat vergroot en den duur van de proef belangrijk verkort. Met zijn methode gelukt het in enkele weken bij de muis met bijna absolute zekerheid kanker van de rughuid te verwekken.

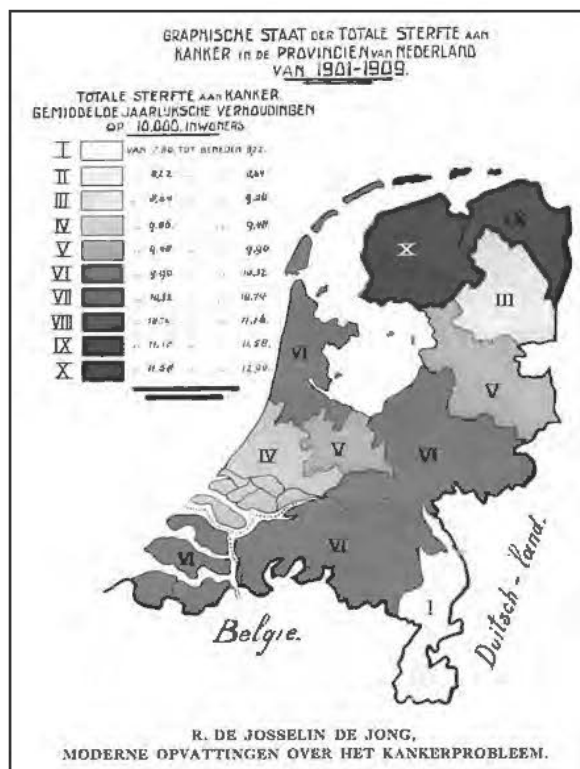
Een overzicht te geven van hetgeen bij de studie van den teerkanker tot heden is bereikt en welke uitzichten het opent voor de toekomst, is in het enkele uur, dat mij gegeven is, onmogelijk. De vader der methode, de oude Yamagiwa, heeft verleden jaar dat alles nog eens samengevat en in uitzicht gesteld, dat de studie van den teerkanker in staat zal blijken op het gebied van het kankervraagstuk licht te brengen: zoowel over den invloed van den leeftijd en van de verschillende organen als over de beteekenis van de diersoort en het geslacht; over het probleem der erfelijkheid en der individuele voorbeschiktheid zoowel als over de voeding, om hiermede het voornaamste te noemen. De toekomst zal hier uitspraak doen.

Reeds nu heeft de aanwending van teer in de studie van den kanker den weg geopend tot een onderzoek, dat, gelijk dr. Bonne uit het Antoni van Leeuwenhoekhuis het onlangs treffend zeide: 'in een korte

spanne tijds ons een reeks van nooit gedroomde feiten heeft gebracht'. Ik bedoel het werk van den Franschman Carrel in het Rockefeller-Instituut te New-York. Carrel heeft zich jaren lang in dat Instituut bezig gehouden met het kweken van weefsels buiten het lichaam. Door een zorgvuldig uitgewerkte, fijne techniek is het hem ten slotte gelukt verschillende celsoorten, afkomstig van allerlei proefdieren, maandenlang in glazen buisjes met bepaalden voedingsbodem in leven te houden. Daarop is hij overgegaan tot het kweken van weefsel van boosaardige gezwellen en is hij begonnen met het Rous-sarcoom. Het gelukte hem hieruit verschillende cellen te kweken en toen bleek hem bij nader onderzoek, dat hij in hoofdzaak twee celsoorten kreeg: de eene gedroeg zich als de cellen van het bindweefsel, d.w.z. het gewone weefsel, dat overal in het lichaam als steunweefsel dient en dat ik u in het begin bij de beschrijving van den bouw van de huid als het rustige, onder de oppervlakte liggende, weefsel heb beschreven. De andere celsoort kwam geheel overeen met cellen, welke hij bij gezonde dieren uit bloed, beenmerg en milt kon kweken; deze laatste cellen zijn bewegelijk, vermeerderen zich goed en gedragen zich in den voedingsbodem anders dan de zooëven genoemde bindweefselcellen. Zij komen geheel overeen met een bepaalde groep van witte bloedcellen, die hij uit het normale bloed van zijn proefdieren kon kweken; slechts is er dit verschil tusschen die uit het Rous-sarcoom gekweekte cellen en de normale bloedcellen, dat zij zich sneller vermeerderen, maar ook sneller sterven en zich gedragen als sarcoom-cellen.

Carrel kwam hierdoor tot het besluit, dat het deze bewegelijke cellen zijn, die het boosaardige element van het Rous-sarcoom vertegenwoordigen en hij stelde zich de vraag: 'hoe komen deze cellen, die als gewone elementen van bloed en milt bij dieren bekend staan als de verdedigers van het organisme tegen allerlei vijanden van buiten, aan de eigenschappen van boosaardige sarcoomcellen? eigenschappen, zoo lijnrecht tegenover die, welke zij bij haar gewone werkzaamheid ontvouwen?' Deze vraag bracht hem er toe te onderzoeken of er in het Rous-sarcoom wellicht een factor, een stof, aanwezig was, welke die witte bloedcellen van een gezond dier in boosaardige gezwellencellen kon omzetten. Hij maakte toen celvrije aftreksels van het weefsel van een Rous-sarcoom en bracht deze in aanraking met kweekfels (culturen) van normale witte bloedcellen. En wat bleek toen? Dat onder invloed van die extracten de bloedcellen veranderden in boosaardige sarcoomcellen. Dieren, ingespoten met deze 'geïnfecteerde' bloedcellen, kregen snelgroeijende sarcomen.

Ik spreek daar van infectie of te wel besmetting. Is het dan een mikro-organisme, dat uit het aftreksel in de bloedcellen overgaat en deze tot boosaardigen groei aanzet? Is het wellicht de levende besmettende kiem, welke Gye in zijn Rous-sarcoom meent gevonden te hebben? Carrel ontkent dit beslist. Hij ziet daarin geen levend mikro-organisme, maar beschouwt het veeleer als een stof, die in staat is uit de witte bloedcellen iets



[Afb. 96]. Illustratie bij het artikel van De Josselin de Jong.

los te maken, dat diezelfde cellen tot groei aanzet. Laten wij die tot groei aanzettende stof voor een oogenblik 'groeistof' noemen. Deze groeistof is in de normale witte bloedcellen aanwezig, maar wordt daaruit alleen onder bijzondere omstandigheden vrij gelaten, wanneer ergens celvermeerdering noodig is, bijvoorbeeld bij de genezing van een wond. Carrel stelt zich nu voor, dat er in het Rous-sarcoom iets is, wat de bloedcellen ziek maakt; vele sterven daardoor; haar groeistoffen komen vrij, deze zetten nieuwe cellen tot groei aan, die ook weer sterven, nieuwe groeistoffen loslaten en dit spel herhaalt zich onafgebroken, zoodat er een voortdurende wisseling is van celgroei en celondergang, gelijk wij dat inderdaad bij boosaardige gezwellen zien. Carrel kwam tot die opvatting, omdat hij niet alleen met een aftreksel van het Rous-sarcoom witte bloedcellen in sarcoomcellen kon veranderen, maar het gelukte hem evengoed met aftreksels van een teerkankergezwel; ja, het gelukte hem door middel van het inspuiten van arsenicum tegelijk met weefsel van een embryo bij een kip sarcoom te maken, waarvan het aftreksel ook in staat bleek witte bloedcellen zoodanig te veranderen, dat zij eveneens kwaadaardige sarcomen bij kippen veroorzaakten. Daarna gelukte hem hetzelfde door inspuitingen met een scheikundige stof: het indol.

Ziet hier dus een reeks van gezwellen: het van nature voorkomende Rous-sarcoom, het kunstmatig opgewekte teerkankergezwel, het sarcoom, opgewekt onder invloed van arsenicum en een sarcoom, gemaakt onder invloed van indol. Uit al deze gezwellen kan men een celvrij aftreksel maken, dat in staat is norma-

le witte bloedcellen te veranderen in sarcoomcellen. Carrel acht het uitgesloten, dat hier bij al deze aftreksels van zoo verschillende oorsprong, van een levend virus, dat is een mikroorganisme, sprake is. De aard en de samenstelling van die groeistof is alsnog onbekend; hetzelfde geldt van den besmettenden factor in die sarcoomaftreksels, welke de bloedcellen ziek maakt. Maar door deze proeven is toch dit aangetoond, dat een stof als bijvoorbeeld het indol, een stof, die in het normale lichaam voorkomt en ook door bacteriën kan worden voortgebracht, in staat blijkt onder bepaalde omstandigheden normale weefselementen in sarcoomcellen om te zetten. Men kan er de mogelijkheid uit afleiden, dat in het dierlijk organisme spontaan of onder den invloed van parasieten of mikro-organismen indol of een dergelijke stof kan worden gevormd, die tot gezwelvorming aanleiding geeft. Deze opvatting verbindt dus den parasitair en den scheikundigen oorsprong der gezwellen.

Trouwens: tusschen de parasitaire en de biochemische stroomingen in het kankeronderzoek is niet zulk een groote tegenstelling als op het eerste oogenblik lijkt. Voor de *behandeling* en de *bestrijding* van kanker mogen de consequentie's anders worden, al naarmate men de kankervorming als een parasitair of een cellulair proces beschouwt, voor de verklaring van en een inzicht in het werkelijk gebeuren is het onderscheid niet zoo groot. Immers: de aanhangers van den parasitair oorsprong der gezwellen komen ten slotte ook voor de vraag te staan: Hoe is de werking der te vinden of gevonden parasieten op het levensproces der cellen, waardoor haar karakter zulk een diep ingrijpende verandering ondergaat? En met deze vraag is het onderzoek tevens aangeland in het gebied der cellulaire levensverrichtingen. Hoe dit zij, men vergete bij dit alles niet, dat de resultaten van het fraaie onderzoek van Carrel slechts gelden voor de vogelsoort, waarmede gewerkt is, dus de kip.

Maar de resultaten van het onderzoek zijn toch belangrijk genoeg om een verrassend licht te werpen op de mogelijkheden, waaronder zich wellicht bij zoogdieren, dus ook bij den mensch, boosaardige gezwellen kunnen ontwikkelen. Indien de onderzoekingen van Carrel bevestigd worden en het in de toekomst zal blijken, dat op analoge wijze als hij deed bij de kip, ook bij zoogdieren gezwellen te verwekken zijn door stoffen, die, in de tumorcellen aanwezig, op de gezonde cellen overgaan en deze in gezwellen omzetten, dan is daarmee uitgemaakt, dat gezwellen kunnen ontstaan, doordat de omgevende cellen aan hun vorming gaan deelnemen. Dat is het beginsel van: 'appositioneelen groei'; waarover nog altijd strijd gevoerd wordt. Jaren lang is door de meeste pathologen aangenomen, dat de gezwellen, op een zeer beperkt gebied ontstaande, zich van daaruit centrifugaal ontwikkelen en op de omgeving alleen verwoestend werken. Door Carrel's onderzoek komt een ander beginsel naar voren, namelijk het meedoen van de cellen der omgeving onder invloed van een bijzonderen groeibevorderenden factor.

Gij ziet, door dit alles wordt de gezwelvorming teruggebracht op veranderingen in het biochemisme, in de levend-scheikundige werkingen binnen in het cellichaam, waardoor groeistoffen vrij komen, die de ongebreidelde woekering der gezwellen opwekken en onderhouden. Ik zeide: die stoffen zijn nog onbekend, gij zult mij vragen: zijn wij dan niet even ver als straks, toen gij in den aanvang van uw voordracht als de oplossing van het kankerprobleem noemde het antwoord op de vraag: welke zijn de veranderingen, die in de normale cel plaats grijpen, waardoor deze een kankercel wordt? Inderdaad is de oplossing niet gebracht, zoolang wij die stoffen niet kennen. Maar de onderzoekingen der laatste jaren hebben ons toch een grooten stap verder gebracht. Het is al heel wat: (1) dat wij het nu in de hand hebben naar willekeur bij proefdieren kanker te kunnen maken; (a) bij de rat met den spiroteraworm van Fibiger; (b) bij muizen en konijnen met teer; (c) bij vogels met Rous-sarcoom-extract, met teer, arsenicum, met indol; (2) dat wij, volgens de onderzoekingen van Carrel, normale bloedcellen van de kip met aftreksel dier vogelgezwellen, kunnen veranderen in cellen, die geheel het karakter hebben van boosaardige cellen.

Gij zult wellicht denken: dat alles geldt nog slechts bij proefdieren en het bepaalt zich vooral tot het *opwekken* van kanker. Maar ik behoef U wel niet te zeggen, dat, om een ziekteproces bij den mensch met vrucht te kunnen bestrijden, dus niet alleen te behandelen maar ook te voorkomen, het eerstnoodige is alle factoren, die op dat ziekteproces van invloed zijn, te kennen en dat daarvoor weer noodig is die factoren in hun werking bij proefdieren te onderzoeken, te ontleiden, te beheerschen. De toepassing voor den mensch komt daarna aan de orde. Zoo leerde ons de ervaring bij de infectieziekten, waarvan ik u als de meest schitterende voorbeelden de tuberculose en de malaria noem. Met kanker is het niet anders.

Intusschen: uit hetgeen ik u mededeelde, bleek wel dit, dat de biochemische richting in het kankeronderzoek een zeer voorname plaats inneemt; niet alleen voor het onderzoek naar den aard der groeistoffen, maar ook naar de veranderingen, die de levensverrichtingen der kankercel zelve in elk opzicht ondergaan hebben. De oplossing van de vragen op dit gebied hebben zich weer andere onderzoekers tot taak gesteld. Ik noem u onder anderen Otto Warburg in Duitschland, Waterman in het Antoni van Leeuwenhoekhuis, Bierich in Hamburg. Dergelijke onderzoekingen trachten door te dringen in de meest verborgen levensverrichtingen der cellen en de uitingen daarvan, en ik behoef u wel niet te zeggen, dat men hier slechts zeer langzaam vordert; ik noem u bijvoorbeeld de veranderingen in het elektrisch geleidingsvermogen van kankerweefsel, het afwijkend gedrag der kankercellen ten opzichte der suikerstofsplitsing, bijzondere verhoudingen tegenover allerlei scheikundige stoffen, die men in het organisme kan invoeren, ziedaar bijvoorbeeld enkele punten waarover juist de laatste jaren, vooral door de zooëven genoemde onderzoekers, veel gewerkt is.

Zelfs wanneer positieve resultaten verkregen worden en bijvoorbeeld van de kankercel een aantal, van het normale afwijkende, verschijnselen en producten bekend zijn, rijst dadelijk de vraag: hoe komen die veranderingen tot stand? Wat is haar beteekenis voor het begrip 'boosaardigheid'? Hoe gedragen zich daartegenover de gezonde weefsels? Waar in de cellen is het aangrijppingspunt van teer, arsenicum, indol en andere stoffen, waardoor groeistoffen worden vrij gemaakt of de groeiprikkel wordt in gang gezet? Dr. Bonne, patholoog in het Antoni van Leeuwenhoekhuis, heeft onlangs medegedeeld, dat een éénmalige bestrijking met teer op den rug van een muis bij dit dier kanker kan opwekken. Aanvankelijk, nadat de teer is afgestreken, ziet men niets bijzonders gebeuren. Na maanden ontwikkelt zich daar een kankergezwel. Bij herhaald teeren ontwikkelt kanker zich sneller; de opeenvolgende prikkels verhaasten dus de kankerontwikkeling.

Maar wat gebeurt er door een éénmalige teerbestrijking op die plaats, zoodat na tien, twaalf maanden er zich een kankergezwel ontwikkelt? Wat is er veranderd in de celconstitutie? Laten wij het bekennen: daarvan weten wij nog niets. Het ontsnapt voorloopig volkomen aan onze waarneming. Ik deel het u mede, om u te doen zien, voor welke moeilijkheden de bioloog bij de oplossing van het kankerprobleem in het laboratorium te staan komt en om u te doen begrijpen, dat men zijn verwachtingen over beslissende resultaten niet te hoog moet stellen. Langdurige ingespannen, volhardende arbeid, scherpzinnig opgezet en nauwkeurig uitgevoerd onderzoek, fantasie en zelfcritiek, zij zullen in ruime mate noodig zijn om voorwaarts te komen.

Terwijl aldus het laboratoriumonderzoek zich almeer toespitst in de richting van de studie der wisselwerking tusschen de cellen van ons organisme en de op haar inwerkende factoren, waaruit het ongetemd groeiende element geboren wordt, zou ik verkeerdt doen u te verzwijgen, dat men ook langs andere wegen het kankerprobleem tracht te benaderen en dat er meer vragen zijn dan die, welke in het laboratorium haar antwoord wachten. Wat is de invloed van erfelijkheid, voeding, woonplaats, beroep enz.?

Laat ik allereerst iets mededeelen van de laatste onderzoekingen over de beteekenis der erfelijkheid. Van oudsher is het bekend, dat in sommige geslachten opvallend veel meer kanker voorkomt dan in andere, en bij velen is de vraag gerezen: speelt erfelijkheid niet een belangrijke rol in de kankersterfte onder de opeenvolgende geslachten? Het is uiterst moeilijk hierover bij den mensch nauwkeurige, betrouwbare gegevens te verzamelen. De buitengewoon ingewikkelde verhoudingen tusschen de opeenvolgende geslachten en familie's; de moeilijkheid, of zelfs de onmogelijkheid, om over de doodsoorzaken van menschen, een paar geslachten terug, betrouwbare inlichtingen te krijgen, het lange tijdsverloop waarover waarnemingen in opeenvolgende geslachten voor dit vraagstuk noodzakelijk zijn; de vanzelfsprekende onmogelijkheid met menschen te experimenteren; dit alles levert zulke geweldige be-

zwaren tegen het erfelijkheidsonderzoek bij het huidig-geslacht, dat wij alleen kunnen hopen daarvoor in de toekomst iets te zullen bereiken, nu de aandacht op het onderwerp gespannen is, de statistiek van ziekte en sterfte steeds nauwkeuriger wordt en het onderzoek van levenden en dooden de zekerheid der diagnose meer en meer vergroot.

Wat het onderzoek aan het menselijk geslacht nog niet kan geven, is op andere wijze getracht te bereiken. En hier is schitterend werk verricht door een Amerikaansche onderzoekster: Maud Slye. Deze heeft uit haar stal van meer dan 20.000 muizen stammen gekweekt, waarin wel en andere, waarin geen kanker voorkwam. Met deze stammen heeft zij, op dezelfde wijze als Mendel in 1865 met zijn erwten en boonen, erfelijkheidsproeven genomen. Door inteelt en kruising vond zij, dat de eigenschap om kanker te krijgen kortweg gezegd, de kankeraanleg, in de opeenvolgende geslachten zich volkomen gedraagt naar de erfelijkheidswetten volgens Mendel. De kankeraanleg gedraagt zich als een recessieve, de kankerafweer als een dominerende factor. Haar proeven loopten over een tijdperk van twaalf jaren; de door haar overgelegde muizenstamboom van kankerstammen, kankervrije en gekruiste stammen zijn zoo verrassend en geven zulke overtuigende voorbeelden van de geldigheid der erfelijkheidswetten van Mendel bij haar muizengeslachten, dat men erkennen moet, dat hier een licht geworpen wordt op de groote beteekenis van de erfelijkheid van kankeraanleg, dat voor de toekomst zeer veel doet verwachten.

In het licht van de resultaten van haar ongeëvenaard onderzoek is het begrijpelijk, dat zij, in haar warm pleidooi voor de toepassing der groote biologische wetten bij de studie der physiologie, pathologie, bacteriologie en therapie bij den mensch, de verwachting uitspreekt, dat dit er toe zal leiden, dat wij niet langer het slachtoffer worden dezer afgrijselijke ziekten, maar alleen onzen natuurlijken dood zullen sterven door de geleidelijke verzwakking en het verbruik onzer organen. Of dit ooit zal bereikt worden? De ná ons komende mogen het beleven; maar dat door Maud Slye een weg tot onderzoek is aangegeven, die voor de studie van het kankerprobleem een belang der allereerste grootte is, dit diene dankbaar erkend.

Ik noemde ook: de woonplaats. Wanneer gij een blik werpt op deze kaart van Nederland, zal het u opvallen, dat de kankersterfte in onze twee noordelijke provincies; Friesland en Groningen, zooveel grooter is dan bijvoorbeeld in Limburg en Brabant. De kleuren zijn schriller dan de werkelijkheid en zoo zwart als het er op de kaart uitziet, is het met de bewoners van Friesland en Groningen niet gesteld; maar toch: de cijfers wijzen duidelijk op een naar verhouding hoogere kankersterfte onder hen. Wat is daarvan de oorzaak?

Hoe is het gesteld met de verschillende steden en dorpen? Kan men met recht spreken van kankerstraten en kankerhuizen als centra, waarin gevallen van kanker zich ophoopen? Het is de moeite waard dit

alles te onderzoeken, daar dergelijke gegevens misschien licht kunnen werpen op oorzakelijke factoren in het kankervraagstuk, welke ons tot nu toe onbekend zijn. In april van dit jaar werd dan ook door de heeren Bonne, Bakker, en Van Dam in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* een oproep gedaan aan de Nederlandsche artsen om mede te werken tot de beantwoording van deze vraag: waar woonden onze kankerpatiënten? Strenge controle en groote voorzichtigheid zijn noodig om betrouwbare gegevens te krijgen. Laat ik een voorbeeld geven: In 1919 verscheen in de *Nieuwe Rotterdamse Courant* een mededeeling van iemand, dat er in Kinderdijk een kankernest was. Dr. Deelman, toen patholoog aan het Kankerinstituut te Amsterdam, ging er op uit om dit te onderzoeken. Het bleek, dat van een kankernest in Kinderdijk geen sprake was. Het alarmeerende bericht berustte slechts op een oppervlakkigen indruk. Zoo gaat het meer en het is slechts door een zeer zorgvuldig onderzoek op de wijze, zooals dit bijvoorbeeld is verricht door dr. Van Dam in de gemeenten midden in Friesland, waar hij vijf en twintig jaren lang als arts gewerkt had, dat het mogelijk zal zijn betrouwbare gegevens over de verbreiding van kanker ten plattelande een oordeel te krijgen.

Elke methode van onderzoek op dit moeilijke en duistere gebied dient beoefend te worden; want dit hoop ik dat u uit mijn overzicht mag duidelijk geworden zijn: het Rous-sarcoom van de kip, het arsenicum-, indol- en teersarcoom bij dat proefdier, de spiroterakanker in de maag van de rat, de teerkanker bij muis en konijn, zij alle wijzen op de veelvuldigheid der factoren, die voor het ontstaan van boosaardige gezwellen bij het proefdier, en zeker in meerdere mate voor kanker bij den mensch, aansprakelijk kunnen worden gesteld. Hoe gewichtig, hoe onmisbaar het onderzoek bij proefdieren ook zijn moge, men vergete niet, dat het probleem der gezwelvorming *bij den mensch* ten slotte zal moeten worden opgelost door het onderzoek van alle factoren, die *bij den mensch* gezwellen verwekken, goedaardige zoowel als boosaardige.

En nu zal bij u de vraag rijzen: quo vadimus? Die vraag geldt voor den wetenschappelijken onderzoeker, maar zij geldt ook den praktizeerenden arts en ten slotte boezemt zij wel het allermeele belang in aan den kankerlijder, die geholpen wil worden en den gezonden mensch, die hoopt te zullen vernemen hoe kanker kan worden voorkomen. Laat ik met enkele korte beschouwingen hierover besluiten.

Kanker voorkomen! Dat wil dus zeggen: de ziekte bestrijden door aan te geven wat men doen of wat men nalaten kan om te beletten dat zij uitbreekt. Wij zijn nog niet zoover gevorderd hierover op deugdelijke gronden raad te kunnen geven. Zeker, men kan den bewoners van Kashmir aanraden geen kangrimandjes meer te dragen en zal daardoor bij hen kanker op de huid van den buik voorkomen. Dit is een geval van zeer bijzonderen, beperkten aard. Hoe staan wij ten aanzien van deze vraag met andere schadelijke prik-

kels? Wassink, chirurg van het Kankerinstituut te Amsterdam, hecht vrij veel waarde aan den invloed van alcohol en rooken op het uitbreken van kanker in de mondholte. Inderdaad kan misbruik van rooken zoowel als van drinken veranderingen in sommige deelen van de mondholte opwekken, welke het weefsel voorbeschikken voor kanker; maar toch hoede men er zich voor het voor te stellen alsof door niet-rooken en niet-drinken kanker van de lip, tong of keel kan worden vermeden. Mij persoonlijk zijn verschillende goed-vastgestelde voorbeelden bekend van tongkanker bij patiënten, die noch rookten, noch alcoholische dranken gebruikten. Het is bekend, dat in sommige industrieën, bijvoorbeeld bij arbeiders in teer- en anilinefabrieken, een hoogere kankersterfte voorkomt dan bij andere groepen. Onder de mijnwerkers in het ertsgebergte bij Schneeberg in Saksen is een opvallend hooge sterfte aan longkanker; op oude beenzweren of op oude lupuswonden ontwikkelen zich nogal eens kankergezwellen en zoo zou ik nog eenige bijzondere vormen van kanker kunnen noemen, waarvan enkele bevorderende factoren bekend zijn en deze geven een aanwijzing, dat men door het vermijden van die schadelijke factoren deze enkele bijzondere vormen van kanker voorkomen kan; maar een andere vraag is het in hoeverre men, gelijk bijvoorbeeld bij een aantal infectieziekten, (en met name wijs ik op de tuberculose), op feiten en deugdelijke onderzoekingen gegronde maatregelen kan aangeven om kanker te voorkomen. Daar zijn wij helaas nog lang niet aan toe.

Ik acht het dan ook voorbarig, ja, wat meer is, gevaarlijk, bij het publiek door allerlei voordrachten, door het beschrijven van de eerste verschijnselen van kanker, in een woord, door 'Volksaufklärung', propaganda te maken voor de bestrijding van kanker. Ik weet hoe men in het begin van deze eeuw daarmede, in Duitschland begonnen is; maar van goede resultaten heb ik niet gehoord, en ik wil dan ook ten opzichte van kankerbestrijding door voorlichting van het publiek de woorden herhalen, die ik aan het slot van een kort geschrift over praktische kankerbestrijding in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* schreef, namelijk: '*laten wij het publiek niet bezwaren met kankervrees en vooral laten wij niet meer beloven dan wij verantwoord kunnen, op straffe van het vertrouwen te verbeuren*'.

Geheel anders staan wij tegenover het vraagstuk van de behandeling van kanker: noch de arts, noch de kankerlijder kunnen wachten op de resultaten van het onderzoek naar het ontstaan en de middelen tot voorkoming van boosaardige gezwellen. *De lijder vraagt om behandeling; de arts wil helpen!*

Op dit gebied is in de laatste kwart eeuw stellig al heel wat bereikt, al is het percentage der lijders, bij wien de geneeskunst te kort schiet, helaas nog zeer hoog. De verbeterde methoden van onderzoek, waaronder ik vooral ook het mikroskopisch onderzoek van kleine proefuitsnijdingen reken, de verbazingwekkende vorderingen der heelkunde, de geleidelijk vooruitgaande

stralenbehandeling, de verbeterde Röntgentechniek, dit alles heeft er ongetwijfeld toe geleid, dat kankergezwellen vroeger en zekerder herkend worden dan eertijds, dat het verwijderen of vernietigen ervan eveneens met betere resultaten dan voorheen geschiedt. Maar wij zijn nog verre van tevreden met hetgeen bereikt kan worden. Het is wel nuttig hier, waar vele niet-geneeskundigen onder mijn gehoor zijn, er nog eens op te wijzen, dat, gelijk ik in het begin bij mijn voorbeeld over huidkanker aan u liet zien, een boosaardig gezwel in bijna alle gevallen begint als een plaatselijk proces, en dat er dus voor bijna alle kankergezwellen een stadium moet zijn, waarin het door tijdige behandeling geheel kan worden weggenomen of vernietigd, indien de plaats van het gezwel zulks toelaat. Het komt er dus op aan de kansen voor vroegtijdige behandeling te vergrooten en de behandelingsmethoden steeds te verbeteren. De helaas nog veel verbreide meening, dat kanker steeds ongeneeslijk is, is onjuist. Artsen, die er zoo over denken, geven, zooals Wassink terecht zegt, blijk van een onbehoorlijk en verouderd pessimisme. Mij zijn uit eigen ervaring verscheidene gevallen, zelfs van vrij uitgebreide kankergezwellen, bekend, waar de kunst blijvende genezing bracht. Men geve den moed niet te gauw op!

Ten aanzien der *vroegtijdige behandeling* verdient dan ook stellig overwogen te worden, in hoeverre het aanbevelenswaardig is het publiek door populaire geschriften, voordrachten enz. voor te lichten over de verschijnselen, die kankergezwellen *in het begin hunner ontwikkeling* kunnen geven. Maar men bedenke ook hier, dat 'te veel beloven schaaft', en dat helaas zelfs 'vroegtijdige' behandeling dikwijls blijkt reeds 'te laat' te zijn. De aard van het gezwel is hierbij evenzeer van beslissenden invloed, en ons daarover een oordeel te vormen in het beginstadium van zijn ontwikkeling, is vaak onmogelijk! Men zij dus voorzichtig in zijn uitspraken en voorlichting!

Over de behandeling nog dit: Het is nog niet gelukt een geneesmiddel, een serum of een vaccin tegen kanker en andere boosaardige gezwellen te vinden. Wij kennen in hoofdzaak twee behandelingswijzen: de *heelkundige* en de *bestraling* (door Röntgenstralen, door radium of andere radio-actieve stoffen). De heelkundige behandeling heeft ten doel volkomen verwijdering van het kwaadaardig weefsel. Zij heeft voor de meerderheid der gevallen alsnog de leiding. Maar een operatie verminkt; het is dus begrijpelijk, dat, wanneer er een andere methode is, die genezing geeft zonder mutilatie, deze te verkiezen is. Dat wordt voor verschillende niet te uitgebreide kankergezwellen van de huid bereikt door stralenbehandeling. Het is een vraag van ervaring, kennis en technische ontwikkeling welke weg in een bepaald geval zal worden gekozen. Dr. Wassink die door zijn werkkring als heelkundige van het Kankerinstituut te Amsterdam jaren lang beide behandelingswijzen in toepassing brengt, en met elkaar vergelijkt en dus een eigen oordeel over beide kan geven, is allengs meer gekomen tot samenvoeging van operatie en

bestraling, terwijl zijn ervaring met stralenbehandeling, in het bijzonder met radium, hem ten slotte een aantal vormen van kanker van huid, gelaat en lip heeft leeren kennen, waarbij hij voor kleine gezwellen, de voorkeur geeft aan bestraling boven operatie. Groote gezwellen, die niet meer te opereeren zijn, zijn juist daarom op stralenbehandeling aangewezen.

Intusschen, dit alles dreigt mij te voeren op den weg van beschouwingen, die tot het terrein der kliniek behooren en hier niet van pas zijn. Neen, ik wilde naar aanleiding daarvan op iets anders wijzen. Kanker is zulk een verschrikkelijk lijden, dat, nu wij machteloos staan in ons pogen dit te voorkomen, althans alles moet worden gedaan wat wij kunnen, om de behandeling van de lijders zoo goed mogelijk te doen zijn. Daarvoor is, gelijk ik boven reeds aangaf, drieërlei noodig: (1) *Zoo vroeg mogelijke herkenning*; (2) *Geschoolde heilkundige hulp*; (3) *Een straleninrichting onder leiding van een geoefend radioloog*. De hoogte, waarop de heilkunde in Nederland tegenwoordig staat, waarborgt in alle plaatsen van eenigen omvang in ons vaderland een goede operatieve behandeling. Een goed chirurg met een goede kliniek is stellig binnen het bereik van al onze grootere en kleinere steden. In de meeste wordt die dan ook aangetroffen. Daarnaast behoort een gelegenheid voor stralenbehandeling, in samenwerking met den heilkundige, aanwezig te zijn.

In dit opzicht valt er voor verschillende groote en middelgroote gemeenten in ons land nog goed werk te doen. En wat het derde punt betreft: het eerstgenoemde der drie, in dit opzicht zijn wij in Nederland nog niet op de hoogte van den tijd. Bij elke kliniek van eenigen omvang behoort een laboratorium, waarin een patholoog werkzaam is, die gereed staat antwoord te geven op de talrijke vragen, welke de klinicus voor zijn diagnose en voor de beslissing van zijn handelen hem stelt. Dit geldt in het algemeen voor allerlei ziekteprocessen, met name bijvoorbeeld voor infectieziekten, maar vóór alles voor de behandeling van gezwellen. Mikroskopisch onderzoek van kleine proefstukjes is voor de diagnose zeer dikwijls noodzakelijk. Onderzoek van het gezwel ná de operatie is altijd gewenscht ter beoordeeling van het resultaat; en lijkopening bij eventueel overlijden is de eenige wijze om onze diagnose te controleeren, de resultaten onzer behandeling te beoordeelen, onze kennis van den omvang en den aard der ziekelijke veranderingen in het lichaam te vergrooten en ons inzicht in het ziekteproces te verdiepen.

Een zoodanige samenwerking tusschen klinicus en patholoog bestaat hier te lande aan de Universiteiten, in de stedelijke ziekenhuizen van Amsterdam, Rotterdam en Den Haag en een paar krankzinnigengestichten. Het komt mij voor, dat de tijd gekomen is, dat ook andere groote gemeenten dit voorbeeld der drie genoemde steden volgen. Het is waar, dat dit een uitbreiding der ziekenhuizen beteekent, die het reeds vrij hooge budget dier instellingen nog iets verhoogt. Maar dit geldt is

goed besteed en de onkosten zijn, in vergelijking met het geheele bedrijf van een ziekenhuis, gering. Zij vallen in het niet tegenover het groote belang, dat hier op het spel staat. Allereerst zal dit ten goede komen aan het onderzoek en de vroegtijdige herkenning der kankergevallen, dus aan de tijdige behandeling der kankerlijders. Dit alleen reeds rechtvaardigt het instituut van een patholoog. En daarnaast staat een tweede belang op het spel, dat vooral de toekomst geldt.

Ik zeide straks: het *menschelijke* kankerprobleem zal ten slotte moeten worden opgelost door de studie van den *menschelijken* kanker. Daarvoor is intensieve samenwerking noodig van klinicus, patholoog, statisticus en hygiënist. Op geen andere wijze zal het ooit gelukken inzicht te krijgen in de talrijke en ingewikkelde factoren, die het gezwellenvraagstuk bij den mensch beheerschen. Allerwege leest men van toeneming van kankersterfte. Dezen zomer sprak Chamberlain in het Engelsche parlement over de stijgende onrust onder het Britsche volk betreffende de vermeerdering der kankergevallen. Is deze onrust, deze vrees, gerechtvaardigd? Zoo ja, wat is de oorzaak dier kankertoeneming? Welke invloeden zijn hier werkzaam? Erfelijkheid, inteelt, woonplaats, besmetting? Wij weten het niet, maar alleen door krachtige, aanhoudende samenwerking van arts en patholoog, van statisticus en hygiënist is hier op den duur iets te bereiken. *Caveant consules*, dat niet de zuinigheid de wijsheid bedriege.

En ten slotte het wetenschappelijk onderzoek. Ik heb eens ergens gelezen, dat dit ten doel heeft: 'vermeerdering van menschelijk geluk door vermeerdering van ons weten'. Dat is juist; maar het wetenschappelijk onderzoek op zichzelf is niet in de allereerste plaats gericht op de praktijk. Het zoekt *kennis, begrip, waarheid*. Uit zijn vondsten put de practicus voor zijn handelen. De wetenschappelijke onderzoeker laat zich door het uitblijven van resultaten niet afschrikken; noch kan hij zich laten haasten door den drang der lijders, die om hulp vragen.

Ars longa, vita brevis. Kort is het leven van den mensch, lang is de ontwikkeling der wetenschap. Wij zijn hier bijeen ter herdenking van een tachtigjarig tijdperk in het geneeskundig leven van deze stad; tachtig jaren ook, waarin ontzaggeijk gewerkt, gezocht, gestreden is om het kankervraagstuk verder te brengen. Zal ik over hetgeen tot heden bereikt is, eindigen met een juichtoon? Neen, niet met een juichtoon, maar evenmin met een woord van ontmoediging wil ik deze voordracht besluiten; ik doe dat met een woord, dat uitgesproken werd in een ander tachtigjarig tijdperk uit de geschiedenis van ons vaderland; een woord, dat uiting gaf aan den geest, die de besten der Nederlanders bezield in den zwaren strijd, dien zij hadden te bevechten, en die ook over ons vaardig moge blijven in den strijd tegen den kanker; het woord van Jan Pieterszoon Coen: Ende despereert niet!



[Afb. 97]. Titelpagina van het handboek van Jan van Breemen over reumatische aandoeningen.

[B2-5] J. van Breemen, *Over chronisch reumatische aandoeningen* (1926)

D. Klinkert, bespreking van: J. van Breemen, *Over aetiologie, diagnostiek en therapie van chronisch reumatische aandoeningen*, door J. van Breemen, geneesheer-directeur van het Instituut voor Fysische therapie te Amsterdam (Rotterdam: Brusse's Uitgeversmaatschappij, [1926]) Prijs f 8,50.

Het is mij een groot genoegen Van Breemen's boek te mogen aankondigen in dit Tijdschrift. Het is een heel bijzonder boek, door iemand geschreven met zulk een ruime ervaring op dit gebied, dat het bijna gewaagd schijnt, enkele opmerkingen te maken. De hoofdverdienste is zeker deze, dat het gehele reumatisch lijden, van welke oorzaak ook, van een zuiver functioneel standpunt bekeken wordt en de behandeling hiermede in overeenstemming is, waarbij aan de fysische therapie wel een groote rol wordt toebedeeld, maar andere belangrijke factoren ('focal infections' bijv.) niet worden vergeten. Van welke betekenis dit standpunt is, waarbij aan de fysiologische en pathologische reacties van het gehele organisme (in het bijzonder de huid) op klimaatinvloeden bijv., ruime aandacht wordt geschonken, behoeft geen betoog. Zoo wordt getracht het begrip kouvatten van dit standpunt uit te definieeren, waarbij ik gaarne nog grotere uitvoerigheid had gewenscht en bijvoorbeeld het onderscheid tusschen actieve en passieve hyperaemie met het oog op voorbeschiktheid voor infectie mis. Aardige voorbeelden aan de dierpathologie ontleend versterken het betoog, o.a. als schapen pas geschoren zijn

en het weer wordt vochtig koud, dan krijgen heele kudden longontsteking. Ook het voorbeeld van den Russische boer, die sedert eeuwen wekelijks zijn primitief stoombad neemt en zich zelf tot bloeden toe ranselt met berkentakken, laat zien hoe het volksgebruik intuïtief of door eeuwenoude ervaring den krachtigen invloed eener goede huidcirculatie op het geheele organisme, juist benut heeft.

Het constitutiebegrip komt bij deze functioneel opvatting naar voren en de bladzijden, welke Van Breemen aan de arthritische diathese wijdt, zijn opvatting dat bij deze groep van menschen er een wanverhouding bestaat, tusschen de prestaties van het vegetatieve leven en de wilsuitingen, lijken mij zeer gelukkig.

Bij de aetiologie wordt met nadruk op de 'focal infections' gewezen, waarbij de rol van de amandelen, carieuze kiezen en chronische darmstoornissen besproken wordt, zonder in de overdrijving van de Amerikanen te vervallen. Hierbij mis ik de chronische pyelitis, waarvan mij zelf voorbeelden bekend zijn. Terecht wijst Van Breemen er op, dat geen onderzoek van een reumatischen patiënt volledig is, alvorens op deze eventuele bronnen van infectie gelet is, waarbij hij ook het m.i. juiste standpunt inneemt, dat in de meeste gevallen de reumatische factor (constitutie bijv., klimaatinvloeden) ook aanwezig is, maar het plaatselijke proces een ongunstigen toxischer invloed uitoefent op het geheele organisme en de vitaliteit van het gewrichtssysteem schaadt.

Bij de indeeling van het chronisch reuma maakt de schrijver de opmerking, dat de arthritis deformans generalis uit de handboeken als zoodanig geen afzonderlijk ziektebeeld is, maar als een eindtoestand moet beschouwd worden van verschillende processen, die in de meeste gevallen bij toepas-

sing van functioneel therapie, vermeden kan worden. Toch meen ik, dat de opmerking van Lancereaux, dat in het algemeen het gewrichtslijden bij den man zich meer bepaalt tot processen in de synovia en het peri-articulare weefsel en bij de vrouw zich vroeger trophische stoornissen in kraakbeen en been vertoonen, juist is en overeenkomt met de statistiek van den schrijver zelf. Zijn 15 gevallen van zoogenaamde arthritis deformans generalis betroffen alle vrouwen.

Met nadruk wijst Van Breemen er op, dat de behandeling van chronisch reumatische processen met geneesmiddelen van ondergeschikte betekenis zijn moet en het teugelloos voorschrijven van salicyl, zonder fysische therapie uit den boze moet geacht worden. De daarmede bereikte uitkomsten staan verre achter bij die door een doelmatige fysische therapie verkregen. Bij elken vorm van chronisch reuma wordt de methode van behandeling besproken, welke de beste uitkomsten oplevert. Alleen een jarenlange ervaring kan hierbij een goede gids zijn en de schrijver beperkt zich terecht tot enkele voorbeelden. Daarna komen aan de orde de klimaat- en balneotherapie, waarbij een uitgebreide lijst van badplaatsen (op grond van eigen ervaring) met nauwkeurige aanwijzingen van groot nut is. Het laatste hoofdstuk is gewijd aan de voorbehoeding, de sociaal-economische betekenis en de methodische bestrijding. Dit frisch geschreven hoofdstuk is aller belangstelling overwaard. Achtereenvolgens passeeren de revue: kleding, gebitcontrole (school-tandverzorging), woningtoezicht (vochtige sous-terrein-slaapkamers).

Ik kan Van Breemen's oorspronkelijk boek, dat daarenboven prachtig uitgegeven is (mijn compliment aan de firma Brusse) allen collega's warm aanbevelen.

[Afb. 98]. De tandheelkunde, waarvoor sinds 1894 een eigen Nederlandstalig vak-tijdschrift verscheen, komt in het *NTvG* slechts bij uitzondering aan bod. In de jaren dertig kwam de etiologie en preventie van de tandcariës in de belangstelling. In 1944 onderzocht de Nijmeegse arts J. Bol, die een jaar eerder ook 'De invloed van tabakspruimen op de verbreiding van tandbederf' had nagegaan [87 (1943) I, 1476-1477], het 'Snoepen als oorzaak van tandbederf' [88 (1944) I, 756-759]. De afbeelding betreft het gebit van een vierjarig jongetje; 'snoept zeer veel; duidelijk voorbeeld van snoepcaries. De glazuurplaat valt hierbij van de tanden af en zwarte tandbeenstompen blijven over'.

