Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Over ionenverhouding in het lichaam, in het bijzonder bij lijders aan maagzweer

https://hdl.handle.net/1874/298421

1930

OVER IONENVERHOUDINGEN IN HET LICHAAM, IN HET BIJZONDER BIJ LIJDERS AAN MAAGZWEER

H. D. E. MILDERS

A. qu.
192

OVER IONENVERHOUDINGEN IN HET LICHAAM, IN HET BIJZONDER BIJ LIJDERS AAN MAAGZWEER

OVER IONENVERHOUDINGEN IN HET LICHAAM, IN HET BIJZONDER BIJ LIJDERS AAN MAAGZWEER

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. A. A. PULLE, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS HET BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG, 14 JANUARI 1930, DES NAMIDDAGS TE VIER UUR DOOR

HENDRIK DIEDERIK EGERON MILDERS,
ARTS,
GEBOREN TE BANDA-NEIRA

P. DEN BOER
SENATUS VETERANORUM TYPOGRAPHUS ET LIBRORUM EDITOR
UTRECHT MCMXXX

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJNE BEIDE PLEEGMOEDERS
AAN MIJNE VROUW

Bij het verschijnen van dit proefschrift wordt mij een welkome gelegenheid geboden U, Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Docenten der Geneeskundige en Philosophische Faculteiten der Utrechtsche Universiteit, mijn dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

Het was voor mij een groot voorrecht Hooggeleerde H ij m a n s v a n d e n B e r g h, Hooggeachte Promotor, dat ik, na een jaar afwezigheid, weer naar deze Academie mocht terugkeeren, om daar aan Uwe voortreffelijk toegeruste kliniek, als assistent te profiteeren van Uwe groote kennis en ervaring aan het ziekbed en in het laboratorium. Gij hebt mij hulp en gelegenheid geboden voor het bewerken van dit proefschrift. Voor dit alles ben ik U zeer veel dank verschuldigd.

Van U, Zeergeleerde M u l l e r wil ik de groote bereidwilligheid noemen, waarmede Gij mij steeds verder hielpt, zoo moeilijkheden, vooral op chemisch gebied, zich voordeden.

Met Uwe medewerksters, de dames H y m a n en B r a n d hebt Gij alles gedaan om mijn werk te vergemakkelijken voor welke hulp ik hierbij hartelijk dank zeg.

Een onmisbaar mensch was Gij, waarde V e r h o e f, zonder Uwe groote hulpvaardigheid en vakkennis, was het voor mijn werk benoodigd instrumentarium, zeker niet altijd zoo goed in orde geweest.

Een woord van dank ook aan mijne mede-assistenten, benevens aan de verpleegsters, voor de medewerking, die ik van hen mocht ondervinden.

INLEIDING.

De aanleiding tot het ontstaan van dit boekje, was het werk van den onlangs overleden clinicus en onderzoeker Rudolf Bálint.

De uitkomsten van zijn onderzoekingen in het laboratorium verricht, aangevuld door klinische waarnemingen, deden hem een nieuwe theorie over het ulcus ventriculi opbouwen. Men moge omtrent de waardeering van de verschillende verschijnselen een andere meening zijn toegedaan, dit zal de groote verdienste van zijn werk niet verminderen.

Voor wij aan de eigenlijke klinische onderzoekingen toekwamen, waren wij genoodzaakt onze aandacht en tijd te geven aan de beoefening van de methodiek der waterstofionenconcentratiebepaling van het bloed en van de urine. Zij, die hiermede vertrouwd zijn, zullen toegeven, dat de weg, die naar betrouwbare uitkomsten leidt, niet altijd over rozen gaat; vooral als de veelheid der methoden den beginner aan het dwalen brengt. In een hoofdstuk hebben wij de ervaringen met enkele methoden opgedaan, samengebracht. Wellicht is de ondervinding, die wij ten koste van veel tijd en moeite hebben verkregen, in die bladzijden terug te vinden, zoodat een ander zich die ten nutte zal kunnen maken.

In de eerste hoofdstukken werden eenige theoretische beschouwingen ondergebracht; het leek ons noodig deze op te nemen. Toch heeft dit een punt van overweging voor ons uitgemaakt. Mochten wij veronderstellen dat de begrippen, die later bij de behandeling van ons onderzoek moesten worden gebruikt, zoo algemeen bekend waren, dat een voorafgaande bespreking als overbodig kon worden beschouwd? Of moest juist een uitvoerige uiteenzetting voorafgaan, die echter het gevaar met zich medebracht, den lezer met chemische bijzonderheden te overladen?

Wij hopen den middenweg betreden te hebben door slechts datgene te vermelden, wat noodig was om later over de verschillende begrippen zonder onderbreking te kunnen spreken. De be-

langstellende lezer, die uitvoeriger wenscht te worden ingelicht, wordt naar een van de vele werken op dit gebied verwezen.

De uitkomsten aan het ziekbed brachten ons in aanraking met de begrippen vagotonie en sympathicotonie; wij waren genoodzaakt de theorieën, die voor den inhoud van deze begrippen een belangrijke aanwinst beteekenen, in het kort te bespreken.

In een aanhangsel verzamelden wij enkele practische gegevens, die bij het gebruik van de door ons genoemde methoden hun nut kunnen hebben.

HOOFDSTUK I.

Korte theoretische beschouwingen over electrolytische dissociatie, waterstofionenconcentratie, het begrip pH en buffermengsels.

Zouten, zuren en basen hebben de eigenschap in waterige oplossing te dissocieeren, d.w.z. ze vallen uiteen in ionen, deeltjes, die een electrische lading bezitten. Bij deze electrische dissociatie splitsen de moleculen zich dus niet in atomen, doch in ionen. Wij kunnen dit voorstellen door de vergelijking:

$$HA \rightleftarrows H^+ + A'$$

Belangrijk is het feit, dat deze reactie reversibel is, de ongedissocieerde moleculen zijn dus steeds in evenwicht met de ionen.

Werd vroeger het atoom als het kleinst denkbare deeltje aangenomen, volgens de moderne atoomleer heeft deze meening afgedaan. Alle atomen zijn volgens de tegenwoordige opvatting opgebouwd uit eenzelfde oerstof, die uit electrische eenheden bestaat. Men onderscheidt positieve en negatieve electrische eenheden; van beide soorten zijn in een atoom een gelijk aantal aanwezig, zoodat dit electrisch neutraal is.

Willen wij ons een voorstelling maken omtrent den bouw van een atoom, dan kunnen wij daarvoor het best het waterstofatoom kiezen. Dit toch is het eenvoudigst van bouw, het zou uit een positief geladen kern bestaan, waaromheen, gescheiden door een vacuum, zich met groote snelheid een negatief geladen electron beweegt. De positieve en negatieve krachten houden elkaar in evenwicht; het atoom is electrisch neutraal. Anders wordt het, wanneer op de een of andere wijze het negatieve electron wordt verwijderd. De positieve kern zal overblijven, in de plaats van het neutrale waterstofatoom is het positief geladen waterstofion gekomen. Wij kunnen dit als volgt opschrijven:

$$H^{+\prime} - h = H^+$$

waarin h het negatieve electron voorstelt en de teekens $^+$ en $'$, positieve resp. negatieve eenheden van lading.

Het waterstofion, waarvan wij zooeven den bouw bespraken, neemt in de geheele natuur een zeer belangrijke plaats in en heeft, vooral op het gebied van oplossingen, een groote practische beteekenis, zooals wij nog nader zullen zien. Nu zullen in oplossingen slechts dan waterstofionen kunnen optreden, wanneer in de opgeloste stof moleculen aanwezig zijn, die H-ionen kunnen leveren en indien het oplosmiddel de ionisatie niet in den weg staat. Bij deze laatste voorwaarde willen wij nog even stilstaan en haar met een voorbeeld toelichten.

Wij willen bijvoorbeeld NaCl in water oplossen. De moleculen van dit zout zijn neutraal, de positieve lading van het Na-ion neutraliseert de negatieve lading van het Cl-ion. Van vrije ionen, dus van dissociatie, zal men weer kunnen spreken wanneer het gelukt de aantrekkingskracht te overwinnen, die tusschen beide ionen heerscht. Stoffen, die dit vermogen te doen noemt men diëlectrica, de grootte van hunne diëlectrische constante geeft uitdrukking van hun macht. Dus hoe grooter de diëlectrische constante van een oplosmiddel is, des te sterker zal de opgeloste stof gedissocieerd zijn. Voor water is de constante zeer groot, het is dus een oplosmiddel dat de vorming van vrije ionen zeer in de hand werkt.

Waterstofionen ontstaan bij de dissociatie van zuren, de hoeveelheid vrije H-ionen bepaalt de sterkte van een zuur, de niet gedissocieerde moleculen van het zuur hebben op den zuurgraad geen invloed. Uit het bovenstaande blijkt, dat de dissociatie van een zuur in een waterige oplossing ongeveer volkomen kan zijn. Bij gebruik van een ander oplosmiddel met lage diëlectrische constante kan het zuur zijne zure eigenschappen bijna geheel verliezen door den veel geringeren graad van dissociatie.

Waterstofionen zijn, en dat is heel belangrijk, samen met de OH-ionen, de ionen van het meest verbreide oplosmiddel, van het water. Zelfs het zuiverste water is een weinig gedissocieerd in zijne ionen en wel volgens de formule:

$$H_2O \rightleftarrows H^+ + OH'$$

De hoeveelheden H- en OH-ionen die ontstaan zijn gelijk, de reactie van het water is dus electrisch neutraal.

Ionen, zoowel als ongedissocieerde moleculen, gehoorzamen aan de wet van de massawerking.

De snelheid, waarmede de ioniseering van de watermoleculen verloopt, is volgens de wet van de massawerking evenredig aan de actieve massa der reageerende watermoleculen, dus:

$$v_1 = k_1[H_2O]$$

(rechte haken zijn een chemisch symbool voor concentratie).

Omgekeerd is de snelheid v_2, waarmede de moleculen water terug gevormd worden, evenredig aan de massa's der reageerende ionen, dus:

$$v_2 = k_2 [H^+] . [OH']$$

Bij ingetreden evenwicht is $v_1 = v_2$, dus:

$$k_1 [H_2O] = k_2 [H^+]. [OH']$$

of

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{[H^+] . [OH']}{[H_2O]} = K$$

Daar de dissociatie van het water zeer gering is, kunnen wij $[H_2O]$ als constant beschouwen. Wij komen dan tot de vergelijking:

$$[H^+]. [OH'] = Kw$$

Kw is de dissociatieconstante van het water en bedraagt bij 22° : 10^{-14}, welk getal met behulp van verschillende methoden is bepaald.

Nu wordt de H-ionenconcentratie van een oplossing uitgedrukt in het aantal gram-ionen per liter. Wij hebben gezien dat bij de dissociatie van zuiver water evenveel H als OH-ionen ontstaan. Van zuiver water is de H-ionenconcentratie dus gelijk aan de OH-ionenconcentratie, beiden zijn dus 10^{-7}, d.w.z. in een liter water zijn dus 10^{-7} gram-ionen waterstof aanwezig, het water is neutraal. Deze neutrale reactie (bij 22°) is door de uitdrukking $[H^+] = 10^{-7}$ volkomen bepaald en zoo wordt bij het aangeven van een reactie van een oplossing steeds alleen met de H-ionenconcentratie rekening gehouden.

Uit practische overwegingen heeft Sörensen het begrip

pH ingevoerd. Volgens zijn definitie is de pH van een oplossing gelijk aan de negatieve logarithme van de waterstofionenconcentratie van die oplossing, dus:

$$pH = -\log [H^+]$$

Bij neutrale reactie (bij 22°) is $[H^+] = 10^{-7}$ dus de pH = 7.

De dissociatie van het water heeft, hoewel zij zeer gering is, een groote beteekenis. Het water dient als oplosmiddel voor de meeste electrolyten en voor iedere waterige oplossing blijft het product van de H en OH-ionenconcentraties bij een bepaalde temperatuur constant. Zal dus $[H^+]$ grooter worden, dan neemt $[OH']$ naar evenredigheid af en omgekeerd.

Wordt nu b.v. NaCl in water opgelost, dan zullen de Na- en de Cl-ionen geen invloed op de H- en de OH-ionen van het water uitoefenen. Anders wordt het als wij b.v. HCl in water oplossen; er komen nu meer H-ionen in de oplossing, die op het dissociatieproces van het water onmiddellijk invloed uitoefenen. Naarmate de $[H^+]$ toeneemt, zal de $[OH']$ teruggedrongen worden, daar het product $[H^+] . [OH']$, zooals wij boven reeds gezien hebben, gelijk moet blijven. Wordt door toevoeging van HCl de $[H^+]$ van 10^{-7} tot 10^{-6} verhoogd, dan zal de $[OH']$ tot 10^{-8} dalen; de pH wordt dus 6.

Lossen wij zouten van een zwak zuur en een sterke base in water op, of wel zouten van een sterk zuur en een zwakke base, dan zullen wij ook verandering van de H-ionenconcentratie krijgen. In het eerste geval zal een gedeelte van de kationen van het zout met de H-ionen van het water een zwak zuur vormen, waarvan een geringe dissociatie te verwachten is, H-ionen zullen dus uit de oplossing verdwijnen, de H-ionenconcentratie zal afnemen, de reactie is naar den alkalischen kant verschoven.

Een bijzondere plaats nemen de oplossingen van mengsels van zwakke zuren en hunne zouten in, hun H-ionenconcentratie blijkt tegen groote veranderingen te zijn beschut.

Deze mengsels dragen den naam van buffermengsels. De bufferwerking kan men zich als volgt denken. Indien men aan de oplossing van een buffermengsel een sterk zuur toevoegt, dan zal het zwakke zuur uit de zoutverbinding verdreven worden. De zoutrest zal met het sterke zuur een nieuw zout vormen, dat neutraal

is en dus geen invloed op de reactie heeft. Tusschen de samenstellende deelen van het oorspronkelijke mengsel heeft men nu een andere verhouding gekregen. De concentratie van het zwakke zuur is wat vergroot, het is echter slecht gedissocieerd, zoodat de H-ionenconcentratie van de oplossing wel iets zal stijgen, maar in veel geringere mate dan wanneer het sterke zuur zijn H-ionen aan de vloeistof had kunnen afgeven. Het buffermengsel heeft dus den stoot, den toevloed van vele H-ionen kunnen opvangen, de H-ionenconcentratie van de vloeistof is slechts weinig veranderd. Wel zal op een gegeven oogenblik de buffer uitgeput geraken, als men te veel zuur of alkali heeft toegevoegd; de pH van de vloeistof zal dan sterk veranderen. De reactie van de oplossing van een buffermengsel is afhankelijk van de verhouding van de concentraties van het zuur en het zout. Een formule, die dit verband aangeeft, luidt:

$$[H^+] = K' \frac{[\text{zuur}]}{[\text{zout}]}$$

waarin K′ een constante voorstelt, waarvan de grootte afhangt van de dissociatie-constante van het bufferzuur en van een correctie-constante, die met de dissociatie van het bufferzout wisselt. Uit deze formule is gemakkelijk te zien, dat de H-ionen concentratie van een bufferoplossing, bij toevoeging van zoowel zuur als alkali, het minst zal veranderen als de concentraties van het bufferzuur en het bufferzout ongeveer gelijk zijn.

Buffers spelen in het chemisme van het bloed een belangrijke rol, waar het de zorg van het lichaam is, de reactie van bloed en weefsels zoo constant mogelijk te houden. De buffers werken hiertoe in sterke mate mede, zij vangen tijdelijk den stoot op, als het lichaam door zure of alkalische elementen wordt verrast.

Het bloed bevat verschillende buffersystemen, o.a. de koolzuur-bicarbonaatbuffer, de phosphaatbuffer enz., die straks nog uitvoeriger ter sprake zullen komen.

Met behulp van bovenstaande formule mogen wij voor het bloed opschrijven:

$$[H^+] = K_1 \frac{[H_2CO_3]}{[BHCO_3]} = K_2 \frac{[BH_2PO_4]}{[B_2HPO_4]} \text{ enz.}$$

waarin K_1 en K_2 de constanten voorstellen van de verschillende

buffersystemen en B een éénwaardige base (K of Na). In logarithmen omgezet krijgen wij:

$$pH = pK_1 + \log \frac{[BHCO_3]}{[H_2CO_3]} = pK_2 + \log \frac{[B_2HPO_4]}{[BH_2PO_4]}$$

(pK_1 is de negatieve logarithme van K_1, waarvan de waarde door Haggard en Henderson werd bepaald).

Uit bovenstaande vergelijking is te zien:

1. dat bij een bepaalde pH een vaste verhouding moet bestaan tusschen den zuur- en den zout-component van den buffer;
2. dat elk der samenstellende deelen uit de vergelijking berekend kan worden, indien de anderen bekend zijn;
3. dat de pH afhankelijk is van de verhouding der concentraties van de twee samenstellende deelen in ieder buffersysteem.

HOOFDSTUK II.

Zuur-base-evenwicht.

Een van de belangrijkste eigenschappen van het levend organisme is het constant houden van zijn reactie, het onderhouden van een bepaald evenwicht tusschen de zuren en de basen van het lichaam. Gedurende de laatste jaren heeft men zich met dit evenwicht in het bijzonder bezig gehouden en zich beijverd de middelen na te gaan, welke het lichaam gebruikt om dit evenwicht te handhaven. De bestudeering van het mechanisme is vrij ingewikkeld. Wij zien zuren het lichaam binnenkomen met het voedsel of ontstaan bij stofwisselingsprocessen; ze worden gedeeltelijk verbruikt bij de regeneratie in het lichaam, ze leveren energie terwijl de resteerende zuren het lichaam verlaten met de urine en het zweet. Ook de basen maken een bepaalden kringloop door.

Het lichaam beschikt over verschillende regulatiemiddelen, waarvan de voornaamsten zijn:

1. de ademhaling;
2. de nierwerking;
3. de bufferwerking van het bloed.

Wij willen deze middelen stuk voor stuk wat nader bezien.

Ademhaling:

Zooals wij reeds gezien hebben bezit het bloed verschillende buffers, waarvan de koolzuur-bicarbonaat-buffer zeer belangrijk is. Deze buffer komt reeds dadelijk ter sprake bij de behandeling van den invloed, dien de ademhaling op het zuur-base-evenwicht heeft. Zooals Van Slyke en Cullen hebben aangetoond, wordt het in de weefsels aanwezige koolzuur direct gebonden aan alkalische elementen, die het mocht tegenkomen, onder vorming van bicarbonaten, die op hun buurt eventueel aanwezige zuren kunnen wegnemen, waarbij koolzuur zal vrij komen.

De verhouding: $[BHCO_3]$: $[H_2CO_3]$, (waarin B weer een éénwaardige base voorstelt) is dus van groot belang, vooral daar er, zooals wij gezien hebben, een direct verband bestaat tusschen deze verhouding en de pH van het bloed. De formule, die dit verband aangeeft en reeds in een vorig hoofdstuk ter sprake kwam, luidt:

$$pH = pK_1 + \log \frac{[BHCO_3]}{[H_2CO_3]}$$

Wij zullen nu nagaan hoe wij ons de verhoudingen in het lichaam moeten voorstellen. De wet van Henry zegt, dat wanneer een vloeistof in aanraking gebracht wordt met een gasmengsel dat CO_2 bevat, de hoeveelheid CO_2, die in de vloeistof oplost behalve van de oplossingscoëfficient en de temperatuur, geheel afhankelijk zal zijn van den partieelen CO_2 druk in het gasmengsel.

In het veneuse stelsel zal het koolzuur van het bloed in evenwicht zijn met de wisselende CO_2 spanning in de verschillende weefsels en organen, waarvan niet veel bekend is. Anders is het bij het arterieele stelsel. Bij het stroomen van het bloed door de fijne vertakkingen, die het begin van de v.v.pulmonalis vormen, zal de concentratie van het koolzuur in het bloed in het nauwste verband staan tot de partieele CO_2 spanning van de lucht in de longalveolen, daar er, zooals Krogh, Haldane en anderen hebben aangetoond, een vrije uitwisseling van CO_2 tusschen bloed en longalveolen kan plaats hebben.

De wet van Henry nu is direct toepasselijk op het bloed dat langs de longalveolen stroomt. Wordt door versterkte longventilatie de alveolaire CO_2 spanning verminderd, dan zal koolzuur het bloed verlaten, de $[H_2CO_3]$ zal dus verminderen, de verhouding $[H_2CO_3]$: $[BHCO_3]$ verandert en zoodoende ook de pH van het bloed. Deze zal namelijk stijgen; door hyperventilatie ontstaat dus alcalosis (gemakshalve worden nu alle andere regulatiemiddelen buiten beschouwing gelaten). Omgekeerd zal men door verminderde longventilatie ophooping van koolzuurgas in het bloed krijgen, waardoor de concentratie van het bufferzuur zal stijgen. De pH zal dan dalen, het bloed wordt zuurder; er treedt acidosis op.

Echter heeft de pH van het bloed ook een belangrijken invloed op de ademhaling, zooals vooral door Winterstein werd aangetoond. Het zuurder worden van het bloed werkt als prikkel op het ademhalingscentrum, waardoor vermeerderde longventilatie tot stand komt.

Laten wij eens veronderstellen dat aan het bloed een zekere hoeveelheid zuur wordt toegevoegd, dan zal de verhouding $[H_2CO_3]$: $[BHCO_3]$ veranderen. De base B zal voor het neutraliseeren van het zuur dienen, de concentratie van het bufferzuur zal stijgen, het bloed zal tijdelijk zuurder worden. Maar hierdoor wordt het ademcentrum in de medulla geprikkeld, de longventilatie zal toenemen en de overmaat koolzuur wordt met groote energie uit het bloed verwijderd, wat o.a. zal blijken uit een hooge alveolarie CO_2 spanning. Deze hyperventilatie zal zoolang doorgaan, totdat de normale verhouding $[H_2CO_3]$: $[BHCO_3]$ hersteld is, dus ook de pH van het bloed. Als eindtoestand zal overblijven een geringere bicarbonaatconcentratie van het bloed en een lagere CO_2 spanning van de alveolaire lucht.

De ademhaling bevordert nog een ander proces, dat in het nauwste verband staat met het voorgaande. Dat is het verschil in alkali-bindend vermogen van haemoglobine in geoxydeerden en gereduceerden toestand.

Oxy-haemoglobine is een sterker zuur dan gereduceerd haemoglobine; wordt oxy-haemoglobine gereduceerd, waarmede gepaard gaat een toename van de koolzuurconcentratie, dan zal een gedeelte van de base B, dat eerst aan het oxy-haemoglobine zat $[BHbO_2]$ en nu vrij komt, zich binden aan het koolzuur. In de longen heeft de tegengestelde reactie plaats, dus:

Weefsel: $BHbO_2 + H_2CO_3 \rightarrow BHCO_3 + HHb + O_2$

Longen: $BHCO_3 + HHb + O_2 \rightarrow BHbO_2 + H_2CO_3$

De zuurstofuitwisseling zal door deze reactie tevens gebaat zijn, zoodat beide processen elkaar steunen (Henderson).

Nierwerking:

Ook de nier speelt een belangrijke rol bij de instandhouding van het zuur-base-evenwicht. Zij bezit het vermogen alkaliën, maar vooral zuren uit het bloed af te voeren; zuren zelfs, zonder dat een belangrijke neutraliseering eraan voorafgaat.

Een belangrijke eigenschap van de nier is, dat zij de verhouding van de concentraties van het mono- en bi-phosphaat in de urine kan wijzigen. Den invloed, dien de nier hierdoor op de reactie van het bloed kan hebben, willen wij even nader bezien en laten daarvoor tijdelijk de andere regulatiemiddelen van het lichaam buiten beschouwing.

Onze belangstelling gaat nu uit naar den phosphaatbuffer van het bloed, waarvan de concentratie van het bufferzuur BH_2PO_4 en de concentratie van het bufferzout B_2HPO_4 een bepaalde verhouding hebben. Nemen wij aan dat weer een weinig zuur aan het bloed wordt toegevoegd, dan zal deze verhouding veranderd worden ten nadeele van het bufferzout; de pH van het bloed zal worden verlaagd. De reguleerende werking van de nier treedt nu op, zij zal naar verhouding meer mono-phosphaten gaan uitscheiden en die uitscheiding zal zoolang doorgaan totdat de normale verhouding van het bufferzuur en het bufferzout weer hersteld is en dus de pH van het bloed de normale waarde heeft bereikt.

De uitscheiding van ammoniak door de nier is ook zeer belangrijk. Aan het ammoniak gebonden, kunnen zuren het lichaam verlaten, terwijl ook nu weer vaste alkaliën gespaard worden.

Dreigt het zuur-base-evenwicht verstoord te worden door abnormale vorming van groote hoeveelheden β oxy-boterzuur, dan heeft de nier de macht deze stof af te breken.

Zijn bicarbonaten in te groote dosis in het bloed aanwezig, dan kan het lichaam er zich door middel van de nier van ontdoen; de urine kan dan sterk koolzuurhoudend worden.

Zoo werkt dus de nier op velerlei wijzen reguleerend, haar werking zal echter langzamer tot stand komen en tot resultaten leiden dan b.v. die van de ademhaling.

De bufferwerking van het bloed.

Van de verschillende buffersystemen van het bloed kwam de bicarbonaatbuffer reeds ter sprake bij de ademhaling, de phosphaatbuffer bij de nierwerking. Den derden belangrijken buffer, den haemoglobinebuffer, bespraken wij slechts gedeeltelijk. Wij noemden reeds één der eigenschappen, n.l. het alkalibindend vermogen van haemoglobine in geoxydeerden toestand,

terwijl het alkali weer beschikbaar komt bij reductie van het oxy-haemoglobine.
Den haemoglobinebuffer moeten wij nu nog nader bezien. Haemoglobine heeft het karakter van een zwak zuur, het zal met zijn alkaliverbinding een buffersysteem vormen.

De derde belangrijke functie van het haemoglobine is het sterke verzet, dat het tegen iedere verandering van de H-ionenconcentratie pleegt, in samenwerking met de erythrocyten. De bufferwerking van de erythrocyten is verreweg de sterkste. Geheel duidelijk is de werking niet; de eigenschappen van den erythrocytenwand zullen wel een belangrijke rol spelen, daar die, zooals H a m b u r g e r aantoonde, wel doorgankelijk is voor sommige anionen (b.v. Cl), maar niet voor kationen (b.v. K, Na, enz.).

Nu had N a s s e opgemerkt, dat, wanneer het koolzuurgehalte van een bloedmengsel toeneemt, het chloorgehalte van het plasma in gelijke mate afneemt. G ü r k e r stelde op grond van deze proeven de volgende hypothese op: als bloed met koolzuur wordt verzadigd, zal dit met het Na van het NaCl, dat steeds aanwezig is, bicarbonaat vormen, totdat er weer een bepaalde verhouding koolzuur : bicarbonaat ontstaan is. De Cl-ionen zullen door den erythrocytenwand naar binnen dringen en zich verbinden met het haemoglobine; de OH-groep, die van het haemoglobine vrij komt, zal in omgekeerde richting door den wand van het roode bloedlichaampje gaan en zich verbinden met het H-ion, dat van het koolzuur is vrijgekomen.

Het zijn vooral A m b a r d en S c h m i d, die de aandacht hebben gevestigd op de belangrijke rol, die de bloedlichaampjes spelen bij het tot stand komen van de alkali-reserve, waarbij ook het NaCl en andere neutrale zouten een voorname plaats innemen.

Zoo zijn de voornaamste regulatoren, die de wacht houden over het zuur-base-evenwicht van het bloed, besproken. Wel werden de verschillende middelen los van elkaar behandeld. In het lichaam bestaat natuurlijk een samenhang en zullen de buffersystemen elkaar wederzijds beinvloeden en steunen. Over het algemeen kan men zeggen dat bij toevoeging van zuren aan het

bloed, de H-ionenconcentratie snel tot de normale waarde wordt teruggebracht door het ademhalingsmechanisme en op langzamer wijze door de nierwerking, terwijl de buffersystemen gezamelijk medewerken den stoot op te vangen. De alkali-reserve zal echter dikwijls pas haar normale waarde terugkrijgen na het afbreken van de ingebrachte zuren door het lichaam of na invoeren van buitenaf van alkali.

HOOFDSTUK III.

Methoden van onderzoek.

In het voorgaande hoofdstuk hebben wij gezien, hoe het lichaam met behulp van allerlei regulatiemiddelen, zijn reactie constant weet te houden. Bij een bepaald persoon wisselt de pH van het bloed onder normale en gelijke omstandigheden zeer weinig; de veranderingen blijven beperkt tot de tweede decimaal en zijn zoo gering, dat zij eigenlijk binnen de foutengrens van de bepaling liggen. Cullen en Robinson denken zich de variatie in pH, voor eenzelfden persoon onder gelijke omstandigheden, wat grooter en nemen verschillen tusschen pH 7,30 en pH 7,40 aan.

Wanneer wij in de volgende bladzijden over de pH van het bloed spreken, zullen wij daarmede, tenzij uitdrukkelijk anders vermeld wordt, de pH van het plasma bedoelen. Trouwens volgens Parsons bepaalt men steeds deze waarde, ook als men ongehaemolyseerd bloed tot uitgangspunt neemt. Genoemde schrijver vond ook, dat veneus bloed onder normale omstandigheden een pH heeft, die ongeveer 0,02 lager is, dan die van het arterieele bloed. Gehaemolyseerd bloed daarentegen is veel zuurder.

Van Slyke, Wu en Mc. Lean en Henderson hebben de pH hiervan vergeleken met die van serum en vonden belangrijke verschillen, die wisselden tusschen 0,08—0,14 pH. De waarden voor serum en plasma zijn practisch gelijk, indien tenminste voor het winnen van het plasma niet te veel oxalaat gebruikt wordt (Warburg, Bennett).

Omtrent de normale waarden voor de pH van menschelijk plasma bestaat eenig verschil van meening. Dit verschil zal wel te verklaren zijn, doordat door de schrijvers van verschillende methoden werd gebruik gemaakt. Wel kan men opmerken, dat, al naarmate de techniek der pH-bepaling volmaakter wordt, de grenswaarden zich meer naar elkaar toebewegen. Zoo gaf Van

Slyke in 1921 als uiterste waarden voor de pH van het bloed van gezonde menschen onder normale omstandigheden 7,30 en 7,50 (38°). Maar, zeide hij: „It is possible that, when errors of thechnique are more completely excluded, this range will become still narrower". Cullen en Robinson gaven in 1923 als grenswaarden pH 7,28-7,41 (38°), Bigwood (1924-1925) pH 7,32-7,40 (38°), Myers en Booher pH 7,35-7,43 (38°); Reding en Slosse in 1927 pH 7,30-7,40 (38°); Holló en Weiss (1924): pH 7,50-7,60 (18°) (bij 38° dus pH 7,28-7,38).

Al deze waarden hebben betrekking op de ware pH, de pH van bloed, dat verkregen is door punctie zonder CO_2 verlies en zonder dat het plasma tevoren in evenwicht is gebracht met een bepaalde CO_2 spanning.

De verschillende methoden van pH-bepaling zullen nu zoo kort mogelijk besproken worden, echter alleen die methoden, die wij voor het gebruik in de kliniek van belang achten. Tevens zullen wij de techniek, die wij hebben gevolgd, vermelden; benevens de resultaten, die wij daarmede hebben verkregen. Wij zullen beginnen met:

Het ontnemen van het bloed.

Het ontnemen van het bloed voor de pH-bepaling en de bepaling van de alkali-reserve had steeds plaats, nadat de patiënt minstens een half uur volkomen bedrust had gehad. Voor poliklinische patiënten werd de tijd langer genomen en bedroeg dan meestal een uur. Bijzondere aandacht werd eraan gewijd, dat de patiënten de armen en beenen zeer rustig hielden. Spierinspanning zou de pH en de alkali-reserve verlagen, waarop o.a. Christianssen, Douglas en Haldane hebben gewezen.

Vrijwel zonder uitzondering werden de bepalingen in de ochtenduren verricht, nadat de patiënt sedert den vorigen avond had gevast. De nuchtere toestand is aan te raden, daar de secretie der digestievloeistoffen de alkali-reserve van het veneuse bloed kan veranderen (zie o.a. Van Slyke, Stillmann en Cullen).

De bloedontneming geschiedde door punctie van de vena cubitalis met behulp van een recordspuit met naald, vrijwel steeds

zonder voorafgaande stuwing. Met eenige oefening is dit zeer goed te bereiken. Bij vrouwelijke patiënten ondervond men een enkele maal moeilijkheden, waarvoor dan de hulp van het stuwbandje werd ingeroepen. De stuwing duurde steeds kort en werd, zoodra de naald in de vena zat, opgeheven. Met het opzuigen van het bloed werd dan eenige oogenblikken gewacht. Wij mogen deze methode als feilloos beschouwen, zooals Hollό, Von Sailer en Weiss hebben aangetoond (zie ook Van Slyke en Cullen). Wij gebruikten voor onze bepalingen dus steeds veneus bloed.

De recordspuiten waren gemaakt van Jenaglas, dat zeer alkaliarm is. Het is onze ondervinding, dat de geslepen binnenkant van den glazen cylinder van gewone recordspuiten, veel alkali aan de opgezogen vloeistof afgeeft. De spuiten werden in gewoon water gesteriliseerd en voor het gebruik met de later te vermelden verdunningsvloeistof (pH ± 7,40) omgespoeld. Hierdoor heeft men tevens het voordeel, dat, in de bevochtigde spuit, de cylinder beter aansluit, waardoor toetreding van lucht bij het opzuigen van bloed, wordt vermeden.

Voordat wij de punctie verrichtten, werd alle lucht uit de spuit verdreven en de holte in de naald met verdunningsvloeistof opgevuld. Droog oxalaat als anticoagulum werd nooit gebruikt; Hooper, Smith, Belt en Wipple hebben gewezen op veranderingen, die daarmede in het bloed kunnen ontstaan.

Zoo gelukte het steeds zeer gemakkelijk de benoodigde hoeveelheid bloed, met vermijding van het toetreden van lucht, uit de vena op te zuigen. Het doel, waarvoor het bloed ontnomen werd, bepaalde de verdere handelingen, waarop wij bij de bespreking van de verschillende methoden nog terug komen. Wel willen wij nog opmerken, dat natriumfluoride nooit door ons werd gebruikt. Om de gevaren door het optreden van glycolyse te ontgaan, zorgden wij ervoor, dat een bepaling of de scheiding van de bloedlichaampjes en het plasma steeds binnen een kwartier na de bloedontneming plaats had.

Verdunningsvloeistof, zooals die voor de pH-bepaling gebruikt werd, was zeer moeilijk op een constante pH te houden, zelfs wanneer het meest zuivere natriumfluoride gebruikt werd. Ook uitgloeien van deze stof, zooals wel wordt aangeraden, voldeed

niet; telkens werd de reactie van de vloeistof naar den zuren kant verplaatst, zoodat vrij veel loog moest worden toegevoegd, hetgeen een nadeel is.

Is het plasma eenmaal van de bloedlichaampjes gescheiden, dan is dit vrijwel niet meer aan veranderingen onderhevig. Al het glaswerk, waarmede het plasma in aanraking kwam, was alkali-arm en werd voor het gebruik uitgestoomd en in een droogoventje gedroogd.

pH-bepaling.

De waterstof-ionenconcentratie van vloeistoffen en meer in het bijzonder die van het bloed, kan men op verschillende manieren bepalen. De methoden, die hiervoor gebruikt worden, kan men in het algemeen verdeelen in:

1. de electrometrische methoden;
2. de colorimetrische methoden;
3. de titrimetrische methoden;
4. de gazometrische methoden.

De laatste groep, waartoe o.a. de methode van Hasselbach behoort en waarbij de pH uit de waarden voor het vrije koolzuur en de bicarbonaten van het bloed wordt bepaald, zal hier niet verder besproken worden.

Electrometrische methoden:

Deze methoden zijn gebaseerd op het meten van een electrisch potentiaal, die evenredig is met de waterstof-ionenconcentratie, die in het te onderzoeken milieu heerscht. Vertegenwoordigers van deze groep zijn:

A. De Waterstofelectrode.

De uitkomsten, met deze electrode verkregen, hebben altijd gediend voor de beoordeeling van de juistheid van de pH waarden, met behulp van andere methoden bepaald. Zij berust op het feit, dat het potentiaalverschil tusschen een metaal-electrode en een oplossing van de ionen van dat metaal, evenredig is met de concentratie van die ionen in de oplossing.

Nemen wij b.v. een zinkstaaf, gedompeld in een oplossing van

$ZnSO_4$, dan zal de zinkstaaf trachten zink-ionen in de oplossing te zenden. Daar deze positief geladen zijn, zal de zinkstaaf negatief worden ten opzichte van de vloeistof, waardoor een electrische spanning ontstaat, die de positieve Zn-ionen terughoudt. Men kan zeggen dat de zinkstaaf in evenwicht is met de haar omringende vloeistof, wanneer er per tijdseenheid evenveel zink-ionen worden uitgestooten, als er uit de vloeistof op de zinkstaaf neerslaan. De potentiaal van de zinkstaaf ten opzichte van de vloeistof is dan afhankelijk van den „oplossingsdrang" der zink-ionen vanuit het zink en van de concentratie der zink-ionen, afkomstig van het $ZnSO_4$, in de oplossing.

Nernst gaf in een vergelijking den samenhang van de E.M.K. met den oplossingsdrang en de zink-ionenconcentratie.

Wanneer men nu als metaalelectrode een waterstofelectrode neemt, dan zal in een oplossing, waarin zich vrije H-ionen bevinden het te meten potentiaalverschil een maat zijn voor de H-ionenconcentratie, er zal een volkomen gelijk verband bestaan tusschen de E.M.K. van een waterstofelectrode en de concentratie der H-ionen in de vloeistof, zooals wij dat bij het zink hebben gezien.

Een waterstofelectrode verkrijgt men door zuiver waterstofgas te laten absorbeeren aan platinazwart; dit, met waterstof verzadigd, gedraagt zich als metallische waterstof.

Om de pH van een vloeistof te bepalen, kan men gebruik maken van een keten van twee waterstofelectroden; één is in de te meten vloeistof gedompeld, de andere wordt in een vloeistof gezet, die normaal is aan H-ionen. De beide vloeistoffen moeten electrolytisch verbonden zijn. Van deze stroomketen meet men nu de electromotorische kracht (E.M.K.) = E en met behulp van de formule:

$$pH = \frac{E}{0.0577} (18°)$$

berekent men de pH.

In de praktijk gebruikt men nooit de N-waterstofelectrode, omdat tegen het gebruik hiervan verschillende bezwaren bestaan.

Men voert de meting steeds tegen één of andere standaardelectrode uit, waarvan de potentiaal en de temperatuurcoëfficient nauwkeurig bekend zijn. Als standaardelectrode dienen meestal

de calomelelectroden, waarvan verschillende soorten bestaan. De normaal en de verzadigde calomelelectrode worden het meest gebruikt.

Indien π de potentiaal van de waterstofelectrode voorstelt ten opzichte van de standaardelectrode en π_0 een constante, waarvan de grootte afhankelijk is van den aard van de standaardelectrode en van de temperatuur, dan kunnen wij uit de vergelijking:

$$pH = \frac{\pi - \pi_0}{0{,}0577} \ (18^\circ)$$

de pH weer berekenen.

De waarden voor π_0 zijn voor de verschillende standaardelectroden bekend, terwijl met behulp van een formule, de invloed van de temperatuur in rekening kan worden gebracht.

Door ons werd, bij alle electrometrische pH-bepalingen, van de verzadigde calomelelectrode gebruik gemaakt als standaardelectrode.

Zooals wij reeds zeiden, wordt de waterstofelectrode gebruikt ter vergelijking van de uitkomsten, die met de verschillende andere methoden verkregen worden. Het werken met de waterstofelectrode eischt echter zeer groote zorg, wil men eenigszins betrouwbare uitkomsten verwachten. Voor de kliniek is de meting van de pH van het bloed met behulp van de waterstofelectrode voorloopig nog niet aan te raden.

Het bloed is een CO_2 houdende vloeistof en eischt juist hierdoor een bijzondere behandeling. Lieten wij toch, zooals wij dat bij eenvoudige vloeistoffen doen, het waterstofgas door de vloeistof borrelen om deze te verzadigen, dan zou het koolzuur verdreven worden; de pH van het bloed zou veranderen. Verschillende methoden zijn nu uitgedacht, om dit bezwaar te omzeilen en naast de verzadiging van de vloeistof met waterstof, toch de CO_2 spanning te behouden.

Op eenvoudige wijze wordt aan dezen eisch tegemoet gekomen bij de U-electrode van M i c h a ë l i s, een electrode, die hier en daar in de kliniek toepassing vond en ook door ons werd gebruikt. Bij deze electrode krijgt een waterstofbel, door schudden met het verdunde bloed, een partieele CO_2 spanning, die in evenwicht is

met de CO_2 spanning van de oplossing. Dit geschiedt echter ten koste van het CO_2 gehalte van het bloed, dus van de pH. Voor de verdere beschrijving van de inrichting en het gebruik van deze electrode verwijzen wij naar de boeken (o.a. Mislowitzer), waarin deze electrode uitvoerig behandeld wordt.

Steeds werden voor iedere pH-bepaling twee electroden naast elkaar gebruikt, terwijl vóór en nà iedere bepaling in het bloed, het systeem, H-electrode — verzadigde calomelelectrode, geijkt werd met standaardacetaat volgens Michaëlis (pH = 4,62).

De gang van zaken was als volgt:

De beide electroden werden op de gebruikelijke wijze met standaardacetaat en waterstof gevuld, goed geschud en de potentiaal gemeten ten opzichte van de verzadigde calomelelectrode. Er wordt dan een potentiaal gevonden (die voor de beide electroden iets zal verschillen), die wij E zullen noemen. Na goed spoelen met aqua redest., werd de U-electrode gevuld met de verdunningsvloeistof, van dezelfde samenstelling als die, welke wij gebruikten voor onze colorimetrische methode (0,2 % Na-oxalaat, 0,73 % NaCl); de gasbel werd ingebracht en met behulp van het recordspuitje met lange naald, waarmede zoojuist het bloed was verkregen, werd in iedere electrode diep onder in de vloeistof, langzaam 1 c.c. bloed gespoten. Nadat het geslepen stopje was opgezet, werd de electrode minstens 100 maal machinaal geschud. Verlies van CO_2 is hierbij niet te verwachten.

Opvallend was, dat de electroden zich steeds zeer snel instelden en dat de potentiaal gedurende langen tijd constant bleef. Met voordeel maakten wij gebruik van het voorschrift van Michaëlis, die de platinadraad slechts even aan de vloeistofspiegel laat raken.

De potentiaal E' werd gemeten en van de breuk:

$$\frac{E-E'}{\delta}$$

was alles bekend. De waarde van δ is verschillend, afhankelijk van de temperatuur en gemakkelijk uit bestaande tabellen af te lezen.

Vulden wij dus de verschillende waarden in, dan kregen wij

een getal, dat opgeteld bij 4,62 (pH van het standaardacetaat), de pH van het bloed aangaf.

Als electrolytische verbinding tusschen de H-electrode en de calomelelectrode gebruikten wij reepjes filtreerpapier, die met verzadigde KCl oplossing waren bevochtigd en die slechts één keer werden gebruikt.

De temperaturen van de onderzoekingsvloeistof en van de calomelelectrode werden dadelijk na iedere meting afgelezen. De potentialen werden gemeten met de compensatiemethode van Poggendorf. Wij gebruikten een potentiometer en een galvanometer, geleverd door de Cambridge Instrument Cie. Het cadmium-normaalelement werd door onszelf vervaardigd en op geregelde tijden geijkt met behulp van een Weston-normaalelement (met ijkingscertificaat) van bovengenoemde firma.

Op de, met behulp van de U-electrode gevonden, pH-waarden is wel eenige kritiek uit te oefenen. De zuurstof van het haemoglobine zal storend werken en ook zal er door het overgaan van eenig koolzuur uit de vloeistof in de waterstofbel, een kleine pH verandering ontstaan. Daar de gasbel zeer klein is, is dit verlies gering.

Zuiverder uitkomsten zal men verkrijgen, wanneer men met plasma werkt en dit zoo dikwijls ververscht, totdat de CO_2 spanningen in het waterstofgas en in de vloeistof gelijk zijn. Koolzuurverlies is dan geheel te ontgaan.

Over het algemeen is het werken met andere waterstofelectroden omslachtiger en is de hoeveelheid bloed, die er voor noodig is, veel grooter, wat voor het gebruik in de kliniek een nadeel is. Ons lijkt, indien men de pH van het bloed met behulp van de waterstofelectrode wil bepalen, in de kliniek voorloopig de U-electrode de aangewezen electrode.

Wij hebben haar gebruikt om een indruk te hebben over de uitkomsten, verkregen met de nog te bespreken methode van Holló en Weiss. In dezelfde portie bloed werden dan beide methoden naast elkaar toegepast en de pH bepaald. Later komen wij hierop nog terug. Wij namen standaardacetaat van Michaëlis als vergelijkingsvloeistof, hoewel sommige onderzoekers aan andere oplossingen de voorkeur geven.

Voor het meten van de pH van alle mogelijke vloeistoffen (CO_2

vrij), werd door ons met succes gebruik gemaakt van een waterstofelectrode, die beschreven is door Smit en waarmede het werken zeer eenvoudig is. Zij is voor het gebruik in een laboratorium van een kliniek zeer aan te bevelen. Een beschrijving blijft hier achterwege, verwezen wordt naar de oorspronkelijke publicatie.

Het waterstofgas werd langs electrolytischen weg gemaakt. De stroom hiervoor werd door een accu van 4 Volt geleverd, die steeds op het stadsnet werd opgeladen.

B. De Chinhydronelectrode.

Hoewel deze electrode nog niet algemeen geschikt wordt geacht voor de bepaling van de pH van bloed, willen wij haar hier toch een plaatsje geven, omdat wij straks bij de bepaling van de pH van urine, van deze electrode een uitgebreid gebruik zullen maken.

Cullen en Biilmann hebben de chinhydronelectrode met succes voor bloedserum toegepast. Zij gebruikten een microelectrode en vonden dat goud (24 karaats) betere resultaten gaf dan platina. Zeer goede overeenkomsten kregen zij met de waterstofelectrode. Voor het totale bloed is volgens hen de chinhydronelectrode niet te gebruiken. Dit in tegenstelling met wat Mislowitzer vond, die evenals Coran en Lewis; Meeker en Oser en Schaeffer en Schmidt de electrode met succes voor het totale bloed toepaste. Ook Kolthoff deed onderzoekingen, maar betwijfelde de mogelijkheid van toepassing van de chinhydronelectrode voor totaal bloed. Klinisch werd de chinhydronelectrode o.a. gebruikt door Kaltstein en Erdy-Grúz voor plasma.

Wij willen deze electrode nu wat uitvoeriger bespreken.

Wanneer men een onaantastbare electrode (gemaakt b.v. van goud of platina) in een vloeistof dompelt, waaraan wat chinhydron is toegevoegd, dan heeft men een chinhydronelectrode gekregen. Er zal een potentiaal optreden, die op dezelfde wijze met de waterstof-ionenconcentratie van de vloeistof verandert, als bij een waterstofelectrode.

Chinhydron is een aequimoleculaire verbinding van chinon en hydrochinon. Volgens de formule:

$$C_6H_4O_2 + H_2 \rightleftarrows C_6H_4O_2H_2$$

kan het chinon door reductie met waterstof in hydrochinon overgaan. Er zal dus een evenwichtstoestand ontstaan en volgens de wet der massawerking is dan:

$$[H_2] = K \frac{[C_6H_4O_2H_2]}{[C_6H_4O_2]}$$

De electrode heeft dus een bepaalde waterstofconcentratie en daar in chinhydron de verhouding der concentraties van chinon en hydrochinon gelijk 1 is, is deze gelijk aan K.

De chinhydronelectrode gedraagt zich als waterstofelectrode (zij heeft een waterstofdruk, die zeer klein is) en zij verandert haar potentiaal met de H-ionenconcentratie van de vloeistof. Men meet de potentiaal wederom tegen een bepaalde standaardelectrode, leest de temperatuur af en berekent met behulp van een formule de pH. Voor de verzadigde calomelelectrode luidt deze formule:

$$pH = \frac{0{,}4541 - 0{,}00033\ (t_1 - 18°) - E}{0{,}577 + 0{,}002\ (t_2 - 18°)}$$ (Mislowitzer).

waarin t_1 de temperatuur van de vloeistof en t_2 de temperatuur van de calomelelectrode voorstelt.

Voor het electrodemetaal gaat de keus tusschen platina en goud. In gewone vloeistoffen is platina te prefereeren, het laat zich gemakkelijk reinigen en voorzichtig uitgloeien. Voor de metingen in de urine gebruikten wij een gouden electrode; wij zagen er geen voordeelen van.

Het electrodevat behoeft geen bepaalden vorm te hebben, alleen moet het natuurlijk goed gereinigd kunnen worden.

Twee preparaten chinhydronpoeder werden door ons gebruikt, waarbij een preparaat van Kahlbaum, dat ons steeds goed voldeed. Het andere preparaat werd door ons zelf vervaardigd volgens het recept van Valeur. Het is ijzervrij en zou volgens Kolthoff in zwak bufferende vloeistoffen een betere instelling geven.

Wij hebben beide preparaten met elkander vergeleken en kregen even goede resultaten. Het zelf gemaakte poeder was fijner en gaf in sterk zure oplossingen een wat snellere instelling.

In licht alkalisch milieu daarentegen, kwam spoedig een bruine verkleuring, die op omzetting van het chinhydron wees, wat natuurlijk een nadeel is. Dat die fijnere verdeeling waarschijnlijk iets te maken heeft met de snellere instelling, zullen wij later nog zien.

Slechts zeer weinig chinhydronpoeder is noodig, daar de oplosbaarheid van het chinhydron zeer gering is en spoedig een verzadigde oplossing verkregen wordt.

Als electrolytische verbinding werden weer reepjes filtreerpapier, gedrenkt in verzadigde KCl-oplossing gebruikt. Ook agarbuisjes: u-vormig omgebogen glazen buisjes, die gevuld zijn met gestolden agar (verzadigd met KCl).

Op drie factoren moet bij het gebruik van de chinhydronelectrode vooral worden gelet.

Bij sterke alkalische reactie wordt het hydrochinon spoedig geoxydeerd, waardoor de verhouding chinon-hydrochinon verandert. Een vaste instelling van den potentiometer is dan niet te verkrijgen, voortdurend zakt de potentiaal. Volgens K o l t h o f f is de grens bij een pH van 9 gelegen, indien men met goed gebufferde vloeistoffen werkt en de bepaling snel verricht. Is de buffering minder goed, dan kan men tot een pH van 8 gaan.

Het zoutgehalte van de vloeistof kan foutieve uitkomsten geven, door de ongelijke beinvloeding op de oplosbaarheid van de beide componenten van het chinhydron. Bij een zwakkere zoutconcentratie dan 1 N. kan men echter nog goede resultaten bereiken.

Ook zijn er stoffen, die een verandering geven van het chinhydron of zijn componenten. Wij moeten hierbij o.a. aan de eiwitten denken en volgens enkele onderzoekers aan het haemoglobine.

De chinhydronelectrode is, alles bij elkaar genomen, zeer eenvoudig in het gebruik en b.v. voor de bepaling van de pH van urine zeer aan te raden.

C. De Antimoonelectrode.

Ook over deze electrode moeten wij kort zijn, al zou het vele werk, dat wij aan haar hebben besteed, het gebruik van talrijke bladzijden rechtvaardigen.

De electrode deed haar intrede in de rij der methoden voor de bepaling van de pH van vloeistoffen, door de onderzoekingen van Uhl en Kestranek, maar vooral door die van Kolthoff en Hartong.

De werkzaamheid van de antimoonelectrode komt tot uitdrukking in de volgende formule:

$$Sb_2O_3 + 2H^+ \rightleftarrows 2SbO^+ + H_2O$$

Het potentiaal van de antimoonelectrode hangt van de SbO^+ concentratie af en deze is afhankelijk van de H-ionenconcentratie van de te onderzoeken vloeistof. Kolthoff gaf een paar formules.

Genoemde onderzoekers gebruikten electroden, gemaakt van staafjes zuiver antimoon Kahlbaum. De resultaten voor het meten van de pH waren niet zeer bevredigend.

Voor de pH-meting van bloed werd de electrode het eerst door Brinkman en Buytendijk aanbevolen. Daar de compact-metallische antimoonelectrode geen goede resultaten gaf, de potentiaal stelde zich n.l. zeer slecht in, hebben laatstgenoemde onderzoekers een zoodanige electrode trachten te construeeren, waarbij deze fout wegviel. Zij maakten gebruik van een kunstgreep en sloegen antimoon langs electrolytischen weg neer op een 0,2 mM. dik platina-iridium draadje, uit een oplossing van antimoonchloride in met acetylacetaat verdunde celluloïdlak (Durofix).

Het platinadraadje was in een glazen buisje ingesmolten, het uitstekende gedeelte was slechts 1-2mM. lang. Voor een afleiding van een eventueele electrische stroom was gezorgd.

Met de, op deze zeer eenvoudige wijze vervaardigde electrode, had de meting plaats.

De gang van zaken was als volgt:

Eerst werd de potentiaal van de electrode vastgesteld ten opzichte van een bepaalde vergelijkingselectrode (b.v. de N.-calomelelectrode) in buffermengsels van bepaalde pH (gebruikt werden de 10 maal verdunde phosphaatbuffers van Sörensen, b.v. 7,17; 7,38 en 7,73). Zoodoende was de potentiaal te berekenen, die overeenkwam met 0,01 pH.

Werd nu de electrode in de bloedoplossing gedompeld en de

potentiaal ten opzichte van dezelfde vergelijkingselectrode bepaald, dan was door een eenvoudig deelsommetje de pH van de bloedoplossing te bepalen.

Indien werd gevonden dat de potentiaal van de electrode in een bekende buffer (pH b.v. 7,17) x m.Volt was, in de bloedoplossing y m.Volt en het equivalent voor 0,01 pH bedroeg z m.Volt, dan was de pH van de bloedoplossing gelijk aan:

$$7{,}17 + \frac{x-y}{z}$$

Het bloed werd verkregen door een prik in den vinger, de druppel werd direct opgezogen in een capillair, dat men in een glazen buisje liet vallen, gevuld met gedestilleerd water. De afmetingen van capillair en buisje waren zoodanig, dat het bloed ongeveer 20-maal verdund werd. Gemeten werd dus de pH van gehaemoliseerd bloed.

Bij de uitvoerige proeven, die wij met deze electrode genomen hebben, bleek nu het volgende:

Het verschil in potentiaal, dat met eenzelfde electrode, ten opzichte van dezelfde vergelijkingselectrode bij constante temperatuur, in twee verschillende phosphaatbuffers van bekende pH (geijkt met de waterstofelectrode) verkregen werd, was niet steeds gelijk. Met andere woorden: het aantal millivolts, dat overeenkwam met 0.01 pH was niet gelijk.

Wij vonden b.v.:

Buffer	7,73	19°	0,4554	0,01 pH = 0,50 m.V.
(1/150)	7,38	19°	0,4378	
N.	7,17	19°	0,4267	0,01 pH = 0,53 m.V.
	7,73	19°	0,4546	0,01 pH = 0,54 m.V.
	7,38	19°	0,4358	
	7,17	19°	0,4249	0,01 pH = 0,52 m.V.
	7,73	18°	0,4483	0,01 pH = 0,52 m.V.
	7,40	18°	0,4311	
	7,17	18°	0,4203	0,01 pH = 0,49 m.V.

Fouten, veroorzaakt door calomelelectrode of electrolytische verbinding, waren uit te sluiten.

Het gebruik van de 10-maal verdunde buffers, gelijk door Brinkman was aangegeven, bleek een voordeel te zijn.

Volgens hem moest ook de temperatuurcorrectie groot zijn. Wij hebben haar tweemaal bepaald. De electrode was in een buffermengsel gedompeld, dat zich in een potje bevond, dat opgehangen was in een waterbad. De potentiaal werd gemeten ten opzichte van een N-calomelelectrode, die reeds gedurende enkele dagen op een constante temperatuur van 18° werd gehouden. Wij vonden, dat de temperatuurcorrectie per graad 1,7 mV. bedroeg, de potentiaal steeg met de temperatuur.

De antimoonelectrode, vervaardigd volgens het voorschrift van Brinkman en Buytendijk, heeft een groote zoutfout. Wij bepaalden de potentiaal van electroden in een buffermengsel van een bepaalde pH, waaraan KCl tot concentraties van 0,1; 0,2 en 0,3 M.was opgelost.

Onderstaand lijstje laat zien, hoe, voor een bepaalde electrode, bij het vrijwel constant blijven van de pH van de onderzoekingsvloeistof, de potentiaal zeer snel daalt. Natuurlijk werd dezelfde vergelijkingselectrode gebruikt en voor een constante temperatuur gezorgd.

Phosphaatbuffer 7,38 1/150 N.	0,4343 V.
+ 0,1 M. KCL	0,4281 V.
+ 0,2 M. KCl	0,4236 V.
+ 0,5 M. KCl	0,4180 V.

Meestal was de electrode, na eenigen tijd met KCl in aanraking te zijn geweest, voor goed bedorven en was zij zelfs na uitkoken in zuivere phosphaatoplossing niet meer te gebruiken.

Voor bepalingen in bloed, verdund met physiologisch water, kan deze electrode niet gebruikt worden, zooals ook uit proeven bleek. Bepalingen, zooals Westenbrink en medewerkers met de antimoonelectrode hebben verricht, in bloed, opgevangen in physiologisch water, hebben naar ons inzicht, door den invloed van het NaCl op de electrode, geen waarde. Ook is het vergelijken van de uitkomsten, verkregen met gehaemolyseerd bloed en verdund plasma natuurlijk niet toegestaan.

Zooals Brinkman zeer terecht aangaf, moet de vloeistof

voor de bepaling volkomen in rust zijn, zelfs kleine trillingen kunnen pontentiaalveranderingen veroorzaken.

Bij het opzuigen van het bloed door een capillair, is volgens ons eenig CO_2-verlies te duchten; het zou aanbeveling verdienen de fout, door deze manier van bloedontneming veroorzaakt, na te gaan.

Onze ondervindingen met de antimoonelectrode zijn niet bijzonder bevredigend, het gedrag van de electrode was te onberekenbaar.

Een moeilijkheid is ook, dat vergelijking met een andere methode zeer lastig is (alleen zou onverdund serum gebruikt kunnen worden). Het was voor ons een teleurstelling, de methode zou, indien zij goed was, door haar eenvoud een oplossing van het pH probleem voor de kliniek beteekenen.

Het ware te wenschen, dat de scheppers van de methode er in slaagden haar te verbeteren, om haar dan volkomen bruikbaar aan de kliniek over te dragen.

Nadat dit alles reeds voor den drukker gereed lag, verscheen een nieuwe publicatie van B r i n k m a n, waarin hij de deugdelijkheid van de antimoonelectrode voor de pH bepaling wenscht aan te toonen. Zijn bepalingen hebben echter plaats met een electrode, die op geheel andere wijze wordt vervaardigd. Van het celluloïdlaagje wordt geheel afstand gedaan. Wij kunnen over deze electrode, volgens een nieuw recept bereid, natuurlijk geen oordeel uitspreken. Wij blijven echter bij onzen eisch, dat uitvoerige vergelijkende proefnemingen moeten worden genomen, voordat zij haar intrede in de kliniek kan doen.

Colorimetrische methoden.

Door hun eenvoudigheid, vooral wat instrumentarium betreft, zijn de colorimetrische methoden aangewezen voor klinisch gebruik.

Bij deze methoden wordt gebruik gemaakt van indicatoren. Dit zijn volgens de eenvoudige definitie van W. O s t w a l d, zwakke zuren of basen, die in ongedissocieerden toestand een andere kleur bezitten dan wanneer zij geioniseerd zijn.

A. De methode, die door C u l l e n is uitgewerkt, is wel de meest bekende. Zij berust op het volgende principe:

Men vergelijkt de kleur van verdund plasma, waaraan een indicator (b.v.phenolrood) in een zekere concentratie is toegevoegd, met een reeks buffers van bekende pH, die dezelfde concentratie aan indicator bezitten.

De eigen kleur van het plasma werkt niet storend, daar het plasma meestal twintig maal verdund wordt, terwijl de wijze van opstellen van de buizen met onderzoekingsvloeistof en standaardbuffers, volgens het principe van Walpole, de fout nog reduceert. Hierbij worden achter de buizen met standaardbuffers, buizen met verdund plasma geplaatst, waaraan geen indicator is toegevoegd. De vergelijking heeft plaats in een z.g. comparator.

De indicator, die bij de colorimetrische bepaling van de pH van bloed het meest toepassing vindt, is het phenolrood. In het zure gebied heeft deze indicator een gele kleur, om rood te worden bij alkalische reactie van het milieu.

Verdunning van het plasma heeft niet alleen het voordeel, dat de eigen kleur vrijwel volkomen te verwaarloozen is, ook wordt de eiwitfout zoo goed als ontgaan. Cullen onderzocht den invloed van de verdunning op de pH van plasma en vond een twintigmalige verdunning de beste.

Een correctie, door Cullen vastgesteld, schakelt de fouten uit, die veroorzaakt worden door de verdunning, de temperatuur en den eiwitinvloed en laat de waarden berekenen, die overeenkomen met die, welke men verkrijgt als men de pH van hetzelfde onverdunde plasma electrometrisch bepaalt bij 38°. Deze correctie is misschien juist het zwakke punt van de methode.

De buffers, die voor de vergelijking dienen, zijn phosphaatbuffers, mengsels van $^1/_{15}$ M. Na_2HPO_4 en $^1/_{15}$ M. KH_2PO_4 in bepaalde verhoudingen, waarvan de pH's opklimmen met 0,05 (zie de tabel achterin). Deze buffers blijven, indien zij worden bewaard in kolfjes van Pyrexglas en in de ijskast, wel eenige weken goed. De buffers, waaraan de indicator reeds is toegevoegd, zijn slechts gedurende een week betrouwbaar. Dit is een groot nadeel bij de toepassing van de methode in de kliniek.

B. Methode van Hastings en Sendroy:

Met deze methode kan de pH-bepaling van het twintig maal verdunde bloedplasma bij 38° plaats hebben, wat een voordeel

is, terwijl vergelijkende onderzoekingen met deze methode en met de waterstofelectrode bij 38° hebben geleerd, dat het aanbrengen van een correctie, zooals wij dat bij de methode van Cullen hebben gezien, niet noodig zou zijn.

De methode van Hastings en Sendroy wordt zeer veel toegepast, de uitkomsten, die ermede verkregen worden, komen overeen met die, verkregen met de waterstofelectrode. De onderzoekers maken geen gebruik van gebufferde standaardoplossingen; zij passen het bicolorische principe toe en hebben paren vergelijkingsbuisjes, waarvan de eene de indicator in zure, de andere in alkalische oplossing bevat. De concentraties van den indicator varieeren in de verschillende buisjes, de som der concentraties in het alkalische en het zure buisje is echter steeds gelijk. Zulk een stel buisjes wordt bij de vergelijking achter elkaar gezet. Zij geven tezamen een kleur, die bij een bepaalde pH behoort.

Het verschil, dat door deze twee opeenvolgende buisjesparen wordt aangegeven, bedraagt 0,05 pH, zoodat het meten met een nauwkeurigheid van 0,02 pH mogelijk is.

Hun methode werd door ons als routine methode voor gebruik in de kliniek aangenomen. Wel hebben wij eenige kleine veranderingen aangebracht, die, naar wij hopen, aan de eenvoudigheid van de methode nog ten goede zullen komen.

Wij laten hier de volledige beschrijving van de methode volgen:

Allereerst moeten de vergelijkingsvloeistoffen worden samengesteld. Daarvoor hebben wij een paar micro-buretten noodig, een phenolrood oplossing van bepaalde sterkte, een 0,01 N. NaOH oplossing, een 0,0001 N. HCl oplossing, benevens een stel reageerbuisjes van bepaalden en vooral gelijken diameter.

Wij gebruiken een indicatoroplossing van 0,0150 %, dus twee maal sterker dan opgegeven is in het oorspronkelijke voorschrift. De reden hiervan zal later blijken. De oplossing wordt verkregen door verdunning van een „stock" oplossing, bereid volgens Clark *). Met behulp van de tabel I, die door Hastings en Sendroy werd opgegeven en die hier slechts gedeeltelijk en

*) Voor de bereiding, zie achter in het boek.

voor zoover noodig, wordt overgenomen, worden de vergelijkingsvloeistoffen gemakkelijk klaargemaakt.

TABEL I.

pH 38°	Alkalisch buisje		Zuur buisje	
	c.c. indicator	c.c. 1/100 N. NaOH	c.c. indicator	c.c. 1/10000 N.HCl.
7,10	0,55	24,45	1,95	23,05
7,15	0,60	24,40	1,90	23,10
7,20	0,65	24,35	1,85	23,15
7,25	0,71	24,29	1,79	23,21
7,30	0,77	24,23	1,73	23,27
7,35	0,84	24,16	1,66	23,34
7,40	0,90	24,10	1,60	23,40
7,45	0,97	24,03	1,53	23,47
7,50	1,04	23,96	1,46	23,54
7,55	1,11	23,89	1,39	23,61
7,60	1,18	23,82	1,32	23,68
7,65	1,25	23,75	1,25	23,75
7,70	1,32	23,68	1,18	23,82
7,75	1,39	23,61	1,11	23,89
7,80	1,46	23,54	1,04	23,96

Zeer groote nauwgezetheid en pijnlijke reinheid van het glaswerk (Pyrex of Jena) is een eerste vereischte.

De reageerbuisjes, die met de klaargemaakte standaardoplossingen worden gevuld en die ook later moesten dienen voor het opvangen van het bloed, zijn gemaakt van Jenaglas en hebben een kleinere diameter (18 mM.) dan gewoonlijk gebruikt wordt; hun inhoud is 6 c.c.

Het bloed wordt verdund met een isotonische vloeistof, waaraan reeds indicator is toegevoegd en waarvan de bereiding als volgt geschiedt:

7,3 gram keukenzout en 2 gram natriumoxalaat worden opgelost in aqua redest., hierbij wordt de indicatoroplossing gedaan (wij werkten met totaal bloed en vonden dat 106 c.c. van een 0,0150 % phenolroodoplossing bij het maken van 1 liter verdunningsvloeistof noodig was) en de hoeveelheid verder aangevuld tot 1000 c.c. met aqua redest.

Het aqua redest. wordt gemaakt uit gedestilleerd water, door

dit nogmaals over te destilleeren (gebruikt wordt een koeler van Jenaglas), waarbij gezorgd wordt voor een overmaat van baryt in de kookkolf en voor opvangen onder koolzuurafsluiting. Door dit proces is het water zeer zuiver en practisch koolzuurvrij te verkrijgen; het wordt bewaard in aan de binnenzijde geparaffineerde kolven, die door natronkalkbuisjes worden afgesloten.

De verdunningsvloeistof wordt bewaard in een uitgestoomde Erlemeyer-kolf van Pyrexglas. Voor het gebruik wordt gedurende eenigen tijd koolzuurvrije lucht doorgeleid, waarna de pH van de vloeistof meestal ± 7,40 bedraagt en toevoeging van alkali onnoodig is. Om de verdunningsvloeistof op de juiste pH in te stellen, kan men de kleur vergelijken met die van een buisje met phosphaatbuffer (volgens Sörensen), waarvan de pH 7,40 is en waaraan eenzelfde hoeveelheid indicator is toegevoegd (dus 5,8 c.c. 0,0150 % phenolroodoplossing op 50 c.c. buffer). Ook wordt verdunningsvloeistof zonder indicator klaargemaakt.

Voor iedere bepaling worden twee goed gereinigde en uitgestoomde reageerbuisjes genomen van bovengenoemde afmeting. Eén krijgt als vulling de verdunningsvloeistof mèt, de andere zonder indicator. Beide buisjes worden gesloten met goed passende gummistopjes, die een doorboring hebben, waarin een glazen stopje (one hole-rubber stopper der Amerikanen; fig. 1). Gezorgd wordt dat alle lucht uit de buisjes verdreven is.

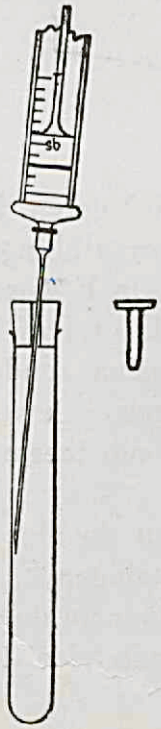


Fig. 1

Met een recordspuitje van 1 c.c. (cylinder van Jenaglas) wordt op de reeds beschreven wijze, zonder stuwing bloed afgenomen. De naald wordt vervolgens door de opening in het stopje diep onder de vloeistof gestoken en in ieder buisje voorzichtig ½ c.c. bloed gespoten (fig. 1). Verdunningsvloeistof zal dan langs de naald naar buiten treden, het bloed komt niet met de lucht in aanraking. Snel wordt de naald teruggetrokken, het glazen staafje op zijn plaats gedrukt, het buisje wordt geschud en met flinke snelheid gecentrifugeerd. Koolzuurverlies van het bloed wordt op deze wijze geheel ontgaan.

De aflezing van de pH heeft plaats in een comparator bij 38°. De teekening (fig. 2) geeft een idee hoe dit voorwerp is ingericht en laat zien hoe de verschillende buisjes geplaatst worden. Plaat I beeldt de comparator met ingebouwde lamp en verdere utensiliën af. Als lichtbron wordt een daglichtlamp gebruikt.

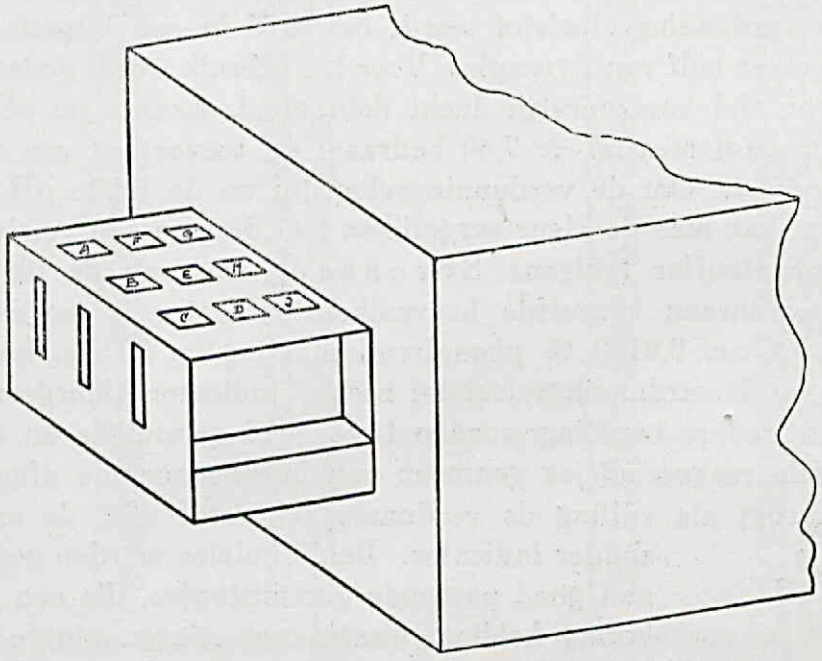
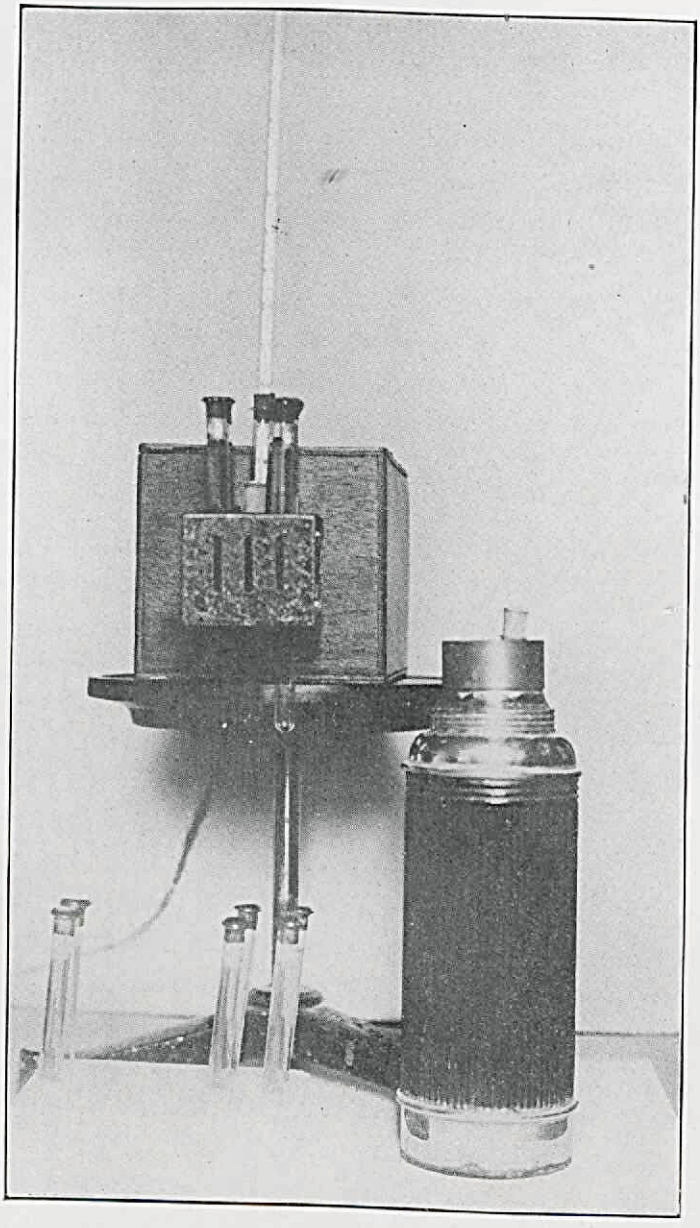


Fig. 2

Bij het bovenaanzicht van de comparator zien wij 9 gaten. In A,F en C,D vinden twee opeenvolgende paren vergelijkingsbuisjes een plaats. In B komt een buisje met water, in E wordt het buisje met de onderzoekingsvloeistof gezet, in G of I of in beide een contrôle-buisje, gevuld met verdund plasma zonder indicator. De opening H is gereserveerd voor een buisje gevuld met water en afgesloten door een stopje, waardoor een thermometer is gestoken, die in de vloeistof reikt.

Om geen hinder te hebben van het sediment van de bloedlichaampjes bij de kleurvergelijking is onder de openingen E, G en I ook den bodem doorboord. De buisjes kunnen daar nu doorzakken en de vergelijking heeft in de bovenstaande vloeistof plaats (zie de afbeelding).

De bepaling heeft nu als volgt plaats:



Plaat I

In een thermosflesch, die van boven afgesloten is met een koperen stop, waarin drie gaten zijn geboord, zoodat er drie buisjes in gehangen kunnen worden, wordt water van ± 42° C. gedaan. Het buisje, dat het verdunde bloedplasma met indicator bevat, wordt in de thermosflesch gehangen, benevens het buisje met water, waarvan de thermometer aangeeft of dit een constante temperatuur heeft aangenomen. Is dit het geval, dan worden beide buisjes, na snel afgedroogd te zijn, in den comparator geplaatst. In beide buisjes zal de temperatuur geleidelijk dalen. Op de thermometer is nu te zien, wanneer het verdunde bloedplasma de temperatuur van 38° bereikt heeft; op dat oogenblik heeft de aflezing plaats. Deze is zeer eenvoudig, daar een klein kleurverschil reeds gemakkelijk te ontdekken is.

Bij het gebruik van deze dunnere buisjes bleek een concentratie aan indicator, die tweemaal zoo groot is als in de originieele opgave, van groot nut en veroorloofd.

Bij een volgende bepaling wordt mèt het plasmabuisje, het buisje met de thermometer weer op temperatuur gebracht, hetgeen niet veel tijd neemt. Het water in de thermosflesch blijft zeer lang warm.

Alles bij elkaar is dit een zeer eenvoudige methode, die vele voordeelen biedt. De vergelijkingsvloeistoffen blijven gedurende langen tijd (± ½ jaar) goed, zooals Hastings en Sendroy reeds aantoonden. Wel kan het gebeuren, dat in de zure buisjes schimmels optreden, deze worden afdoende geweerd, doordat men aan ieder buisje één druppeltje toluol toevoegt. Een goede kurk, met een laklaag omgeven, gaat verdamping der vloeistof tegen. Het samenstellen van de vergelijkingsvloeistoffen is wel zeer eenvoudig. Ook zijn deze volkomen vrij van iederen temperatuurinvloed. Een correctie is niet noodig. Over dit laatste zijn alle onderzoekers het echter niet eens.

Bennett en Austin ontkennen, dat een correctie gemist kan worden. Vooral richten zij hun bezwaren tegen het gebruik van deze methode voor allerlei pathologische bloedmonsters.

Hoe het ook zij, wij pasten de methode tot ons genoegen toe. Door de wijze waarop zij door ons werd uitgevoerd, kan het gebruik van paraffinum liquidum of solidum geheel ontgaan worden, wat zeer veel geknoei bespaart.

Wat nog voor de methode pleit, is het feit, dat bij eenzelfden persoon, op verschillende tijden, maar onder gelijke omstandigheden, door ons eenzelfde (met niet meer dan 0,01 pH verschil) pH van het bloed werd gevonden.

Titrimetrische methode.

Methode van Holló en Weiss.

In het kort laat deze methode zich als volgt beschrijven:

In twee glazen vaatjes, met planparallelen bodem, wordt 2—3 c.c., met physiologisch water, verdund plasma gedaan, dat een zekere concentratie aan indicator bezit. Bij het eene vaatje wordt nog 0,5 c.c. 1/7,5 M. alkalische phosphaatoplossing getitreerd, in het andere een zekere hoeveelheid verdunningsvloeistof, opdat aan het eind der bepaling de hoeveelheden vloeistof in beide cuvetten gelijk zullen zijn.

Bij het eerste vaatje wordt nu zooveel van een bepaalde zoutzuuroplossing getitreerd, totdat beide cuvetten, van boven gezien, dezelfde kleur vertoonen. Bij gelijke kleur hebben de vloeistoffen in de beide cuvetten dezelfde pH. Deze pH wordt door de verhouding phosphaat-zoutzuur bepaald en kan op een vooraf geijkte curve worden afgelezen.

Als verdunningsvloeistof wordt weer een oplossing van 0,2 % natriumoxalaat en 7,3% natriumchloride in aqua redest. gebruikt.

Aan 100 c.c. verdunningsvloeistof, die weer koolzuurvrij is gemaakt, wordt 2 c.c. van een 1 % waterige phenolroodoplossing (bereid volgens Clark) toegevoegd. Wij hebben geprobeerd minder indicator te gebruiken, de kleuren worden dan echter te flets.

De koolzuurvrije verdunningsvloeistof geeft met de indicator reeds de overgangstint, een druppel 1/20 N. NaOH is meestal voldoende om de vloeistof op de gewenschte pH van 7,50 te brengen.

Een kleine hoeveelheid koolzuurvrije verdunningsvloeistof wordt dadelijk onder paraffinum liquidum gedaan, om straks bij de titratie te worden gebruikt.

De verdunning van het bloed heeft dadelijk in de centrifugebuizen plaats. Deze buizen moeten van alkali-arm glas zijn en

herhaaldelijk worden uitgestoomd, terwijl zorgvuldig moet worden vermeden hen met alkaliën in aanraking te brengen. Zij hebben een inhoud van 24 c.c. en kunnen gesloten worden met een doorboorde gummistop waarin een conisch toeloopend glazen staafje past.

Voor de bepaling wordt een centrifugebuis gevuld met 20 c.c. verdunningsvloeistof (hoeveelheid af te lezen door een merkteeken op de buis). De buis wordt verder aangevuld met paraffinum liquidum en de rubberstop er op geplaatst. Door eenig neigen van de buis wordt een eventueel aanwezige luchtbel gemakkelijk naar buiten gedreven.

Van het gewonnen bloed wordt 2 c.c. onder de paraffine op den bodem der buis gespoten, de overtollige paraffine zal langs de naald naar buiten komen. De glazen stop wordt vast aangedrukt, de buis eenige malen flink geschud en dadelijk in de centrifuge geplaatst. Gedurende 10 minuten wordt met flinke snelheid gecentrifugeerd. Daarna wordt de kurk verwijderd en het verdunde plasma geheel onder paraffine afgeheveld.

Dit laatste geschiedde met een heel eenvoudig toestelletje, hetwelk door de teekening (fig. 3) duidelijk wordt gemaakt. De kurk A, die nauwkeurig past in de buis B, is tweemaal doorboord en omsluit het kleine rechthoekig omgebogen buisje C en de groote u-vormig gebogen buis D, die aan haar ondereinde even haakvormig naar boven gebogen is. Het geheele buizenstel C-D wordt met de kurk A op de buis B gezet, die wat paraffinum liquidum bevat, zoodat het ondereinde van buis D hierin uitmondt. Door even te persen in buisje C wordt D zeer gemakkelijk geheel met paraffine gevuld. Nu wordt de centrifugebuis, waarvan de rubberkurk verwijderd is, onder D gehouden, zoodat het onderste haakvormige gedeelte juist in het sediment van de bloedlichaampjes rust. Door aan C te zuigen is zeer gemakkelijk het verdunde plasma naar de buis B over te hevelen.

Een groot voordeel heeft deze werkwijze; bij het afzuigen van het plasma heeft men geen kans op CO_2 verlies, terwijl men geen last heeft van de bloedlichaampjes, die door de ontstane wervelstroomen licht de bovenstaande vloeistof kunnen vertroebelen. Buitendien behoeft men de bepaling niet dadelijk aan de ontneming van het bloed aan te sluiten. In het afgehevelde plasma

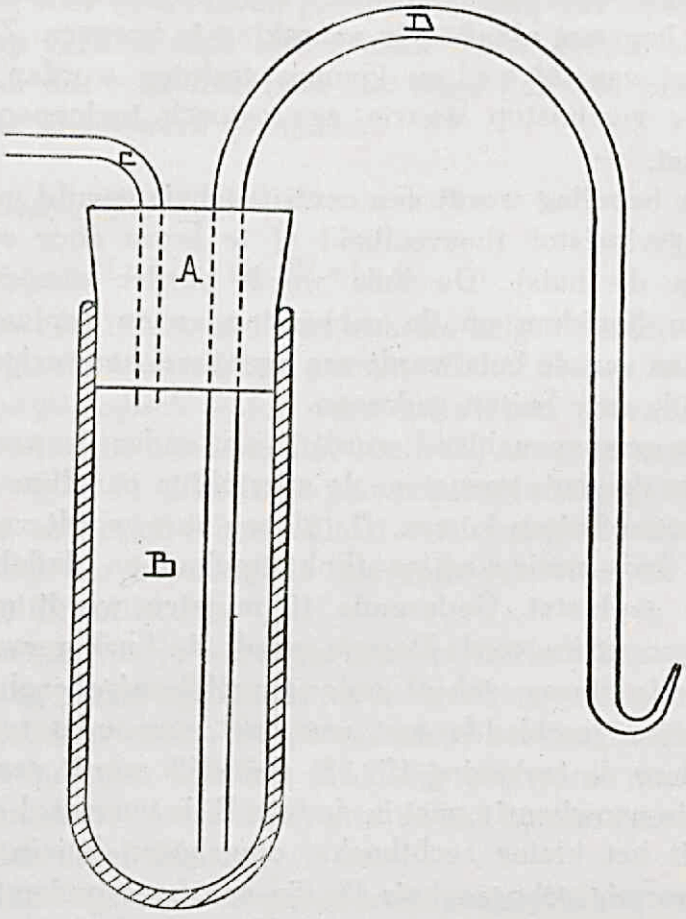


Fig. 3

zullen geen veranderingen optreden en het gebruik van fluoride kan ontgaan worden.

De cuvetten, die door ons gebruikt werden, zijn op plaat II afgebeeld. Zij werden door onzen instrumentmaker vervaardigd. Een stuk glazen buis van bepaalden diameter werd op een gegeven lengte afgesneden; de onderrand werd glad geslepen met amaril-poeder en met behulp van picine gekit op een glazen bodem, waarvoor wij de geslepen glaasjes gebruikten, die voor de polarimeters in den handel zijn.

Deze vaatjes kunnen zeer lang mede, mits men hen vooral bij het schoonmaken voorzichtig behandelt; zij werden terdege met leidingwater omgespoeld en omgekeerd op fitreerpapier te drogen gezet.

Voor het titreeren zijn twee micro-buretten noodig, die zeer zorgvuldig gereinigd en vooral vetvrij gemaakt dienen te worden.

De eene is gevuld met een 1/7,5 M. oplossing van dinatriumphosphaat in 1/100 N. HCl, de andere met 1/100 N. zoutzuur in physiologische keukenzoutoplossing.

Nadat de noodige voorbereidingen zijn getroffen en het afgehevelde plasma gereed staat kan de bepaling plaats hebben.

Een viertal van bovengenoemde cuvetten wordt voor een bepaling klaar gezet. In een tweetal wordt met groote nauwkeurigheid 0,5 c.c. phosphaatoplossing uit de microburet overgebracht. Met een goed gereinigde pipet (eveneens van alkali-arm glas) wordt snel in de vier glaasjes 2,5 c.c. verdund plasma gepipeteerd. Ten overvloede wordt de kleur in de glaasjes even paarsgewijs met elkaar vergeleken. Nu wordt aan een der cuvetten, die slechts het verdunde plasma bevatten, 0,7 c.c. koolzuurvrije verdunningsvloeistof toegevoegd, zonder indicator. Tenslotte laat men uit de microburet zooveel zoutzuur toevloeien in de phosphaatoplossing bevattende glaasjes, tot de kleur van boven gezien, gelijk is aan die van het vergelijkingsglaasje, de hoeveelheid verbruikt zoutzuur wordt nauwkeurig afgelezen en genoteerd. Men krijgt telkens twee uitkomsten; kloppen deze onderling niet nauwkeurig, dan wordt nog een cuvette met phosphaatoplossing en plasma gevuld en een nieuwe bepaling aangesloten. Meestal behoefde dit niet te gebeuren, wanneer eenmaal eenige oefening verkregen was.

Holló en Weiss en andere gebruikers van deze methode vergelijken de kleuren terwijl de cuvetten naast elkaar staan.

Wij vinden dit onnauwkeurig en gebruiken voor de vergelijking een Klett-colorimeter. Voor een gelijke belichting van de helften moet worden gezorgd. Men kan de kleur van de vloeistoffen in de beide cuvetten zoo beter met elkaar vergelijken, de persoonlijke fout wordt hierdoor kleiner, de methode wint aan nauwkeurigheid.

Zooals wij reeds gezien hebben, dient het toevoegen van de 0,7 c.c. verdunningsvloeistof om de hoeveelheden vloeistof in de beide cuvetten gelijk te maken. In het eene glaasje zit nml. 0,5 c.c. phosphaatoplossing en een zekere hoeveelheid zoutzuur. Deze laatste hoeveelheid zal natuurlijk wat wisselen en in sommige

gevallen zal het noodig zijn een nieuw vergelijkingsglaasje in orde te maken met meer of minder verdunningsvloeistof. Meestal komt men echter met 0,7 c.c. verdunningsvloeistof uit, vooral als het gaat om bepalingen bij menschen met vrijwel normaal zuur-base evenwicht.

Voor het ijken van het phosphaat-zoutzuur mengsel raden Holló en Weiss een methode aan met indicatoren, zonder het gebruik van buffermengsels, zooals die is aangegeven door Michaëlis en Gyemánt. Als indicator wordt daarbij m-nitrophenol gebruikt.

Wij hebben deze methode voor de ijking ook toegepast, maar vonden de kleurvergelijking, zelfs bij het gebruik van een colorimeter, zeer moeilijk. Daar wij toch over een potentiometer met toebehooren beschikten, hebben wij de curve steeds geijkt met behulp van de chinhydronelectrode. Bij de ijking werd de 2,5 c.c. plasma door verdunningsvloeistof vervangen. Het systeem chinhydronelectrode en calomelelectrode werd weer gecontroleerd met behulp van standaardacetaat van Michaëlis.

De resultaten van een drietal ijkingen op drie verschillende data, met telkens versch bereide phosphaatoplossingen, laten wij hier volgen:

IJkingscurven voor de methode van Holló en Weiss.

c.c. HCl opl. op 2,5 c.c. verd. vl. 0,5 c.c. ph. opl.	28-3-'29	31-5-'29	11-6-'29
0,100	7,66	7,67	7,67
0,150	7,62	7,64	7,64
0,200	7,57	7,60	7,60
0,250	7,55	7,56	7,57
0,300	7,52	7,53	7,53
0,350	7,49	—	7,50
0,400	7,47	7,46	—
0,450	7,44	7,43	7,45
0,500	7,41	7,40	7,42
0,550	7,38	7,38	—
0,600	7,36	—	—

De zoutzuuroplossing blijft onbepaalden tijd goed, met de phosphaatoplossing heeft men meer moeite. Vrij spoedig komen

er vlokjes in en de vloeistof is niet meer te gebruiken. En hoewel het ijken van de curve slechts een half uur in beslag neemt zal het een nadeel van de methode zijn, wanneer men daartoe telkens gedwongen wordt.

Den laatsten tijd bewaarden wij de phosphaatoplossing onder een laagje toluol in de ijskast. De toluol werkt niet storend. Op deze wijze bleef de phosphaatoplossing zeer langen tijd helder en contrôlebepalingen met de chinhydronelectrode gaven tusschentijds waarden, die keurig op de ijkingscurve van de bepaalde phosphaatoplossing een plaats vonden.

Wat de temperatuur betreft, waarbij wij werkten, deze was meestal 18°. Reeds voordat de buizen in de centrifuge werden geplaatst, zetten wij hen even in een waterbad van 18°, de scheiding van het plasma en de bloedlichaampjes had dus steeds bij deze temperatuur plaats. Ook na het afhevelen van het plasma werd dit in afwachting van de verdere bewerking, in een waterbad van 18° gezet. Steeds werd na iedere bepaling dadelijk de temperatuur van de vloeistoffen bepaald, de uit de curve berekende pH werd dan tot 18° herleid, door voor iederen graad 0,01 pH in rekening te brengen. Bij hoogere temperatuur van de vloeistof werd dus een overeenkomstig aantal malen 0,01 pH bij de gevonden pH opgeteld.

Holló en Weiss noemen als voordeelen van hun methode, dat de vloeistoffen in de beide cuvetten, die met elkaar vergeleken worden, dezelfde samenstelling hebben. Zij bevatten beiden gelijke hoeveelheden water, indicator, eiwit en zouten. De gelijkheid van tint is dus terug te brengen tot een gelijkheid van pH.

Nu is hiertegen wel wat in te brengen; zoo zit in de eene cuvette de phosphaatoplossing die in de andere volkomen gemist wordt. Ook is het gehalte aan NaCl beiderzijds niet geheel gelijk.

Schreus en Schulze hebben het dinatriumphosphaat ook in physiologische zoutsolutie opgelost. Zij berichten hierdoor beter kloppende uitkomsten te hebben verkregen bij het naast elkaar gebruiken van deze methode en de electrometrische (U-electrode van Michaëlis).

Maar al doet men dit, dan is het gehalte aan zout in beide cuvetten nóg niet gelijk. Wij hebben deze verandering dan ook

niet aangebracht en hebben, wat de oplossingen betreft, ons gehouden aan de oorspronkelijke voorschriften.

Een andere zwakke plek in de methode is het feit, dat bij de bepaling aanwezig zijn: phosphaat-zoutzuur benevens de eiwitten van het plasma, terwijl uit de curve de pH afgelezen wordt, die bij de gevonden phosphaat-zoutzuur verhouding behoort, die echter bepaald is zonder de aanwezigheid van de eiwitten.

Nu is gemakkelijk na te gaan of dit een bron van fouten vormt, waarmede men in de praktijk rekening heeft te houden en wel door verschillende plasmaverdunningen van hetzelfde bloed met elkaar te vergelijken. Wij deden dit en kregen met de verdunningen van het plasma 1 op 15 en 1 op 20 vrijwel gelijke uitkomsten, b.v.:

	1 : 15	1 : 20
Hen.	7,64	7,65
Mi.	7,58	7,58
In de B.	7,60	7,60
Veen.	7,65	7,64

Een verdunning kleiner dan 1 op 15 is niet aan te raden, daar de vloeistof dan troebel is; boven 1 op 20 moet men ook niet gaan, de buffering van het verdunde plasma wordt dan te gering, terwijl de fout van den indicator reeds een rol gaat spelen.

Wij gebruikten om volkomen vergelijkbare uitkomsten te verkrijgen steeds de verdunning 1 op 20; dus 2 c.c. totaal bloed (50 % plasma) op 20 c.c. verdunningsvloeistof.

Holló en Weiss hebben een correctie voor de temperatuur van 0,01 pH per graad aangenomen en herleidden alle uitkomsten tot een temperatuur van 18°. Dit hebben wij ook gedaan, alleen zorgden wij er voor, dat de temperatuur van de te onderzoeken vloeistof weinig van 18° verschilde.

De uitkomsten voor de pH van het bloed, verkregen met deze methode, zijn nog niet voldoende vergeleken met die, bepaald met behulp van de waterstofelectrode.

Holló en Weiss een ook Bálint vinden dit onderzoek onnoodig. Naar ons oordeel is het, zoolang de waterstofelectrode

nog steeds als vergelijkingselectrode beschouwd wordt, wel gewenscht.

Schreus en Schulze hebben de resultaten van de methode vergeleken met de uitkomsten verkregen met de U-electrode van Michaëlis. Zij vonden dat de methode van Holló en Weiss iets te alkalische waarden gaf. Betere uitkomsten kregen zij, wanneer de samenstelling van de phosphaatoplossing in den reeds genoemden zin wijzigden.

Ook wij deden bepalingen met beide methoden naast elkaar en kregen zeer goede overeenkomsten, waarvan de volgende tabel een overzicht geeft.

		Col.	Electr. I	Electr. II
Mo.	19/6	7,62	7,63	7,61
Hen.	19/6	7,65	7,67	7,67
Mi.	19/6	7,59	7,57	7,60
Le Maj.	19/6	7,67	7,66	7,66
Gee.	20/6	7,58	7,58	7,60
Bak.	21,6	7,63	7,64	7,65
Herw.	22/6	7,59	7,60	7,62

Herinnerd wordt, aan wat van de U-electrode gezegd is. Naar ons oordeel geven beide electroden iets te alkalische waarden. Opgemerkt wordt, dat noch door Schreus, noch door ons, de langs titrimetrischen weg verkregen uitkomsten voor de pH van het verdunde plasma bij 18° vergeleken is met de electrometrisch bepaalde pH van onverdund plasma bij 38°, zooals gewenscht is en bij andere colorimetrische methoden wel is geschied.

Een paar feiten pleiten naar onze meening voor de deugdelijkheid van deze methode. Allereerst kregen wij uitkomsten, die goed overeenkwamen met die uit de literatuur. Wij vonden als grenswaarden bij normale menschen 7,54 en 7,68 bij 18° (bij 38° dus 7,32—7,46) met als gemiddelde 7,60 (7,38). Ook hadden wij weer eenige personen ter beschikking, bij wie wij op gezette tijden, de pH van het bloed bepaalden onder volmaakt gelijke omstandigheden. In de hier volgende tabel ziet men, dat wij steeds goed overeenkomende waarden kregen, die hoogstens onderling 0,02 pH verschilden. Voor ons voldoende reden om de waarde van de methode te erkennen.

Py.	12/5	7,67	3/6	7,67	22/6	7,66		
Her.	15/6	7,57	22/6	7,59	29/6	7,58		
Lu.	12/4	7,67	20/5	7,68				
Mu.	15/4	7,57	18/5	7,58	3/6	7,58	22/6	7,57
v. d. S.	15/5	7,68	6/6	7,66	27/6	7,67		
Hey.	13/5	7,61	27/6	7,62				
Le Ma.	5/6	7,66	19/6	7,67	22/6	7,66		
Jan.	5/6	7,67	19/6	7,68				

Wij hebben nu een overzicht gegeven van de verschillende methoden, die voor de bepaling van de pH in de kliniek in aanmerking komen. Dat wij den lezer met zoovele mogelijkheden in kennis hebben gebracht, is wel terug te brengen tot het feit, dat wij, alvorens een keuze voor eigen gebruik te doen, de verschillende methoden hebben nagegaan. Aan den anderen kant mogen wij geen aanspraak maken op volledigheid in de beschrijving van de methoden. Dit hoofdstuk ware dan te uitgebreid geworden en het eigenlijke onderwerp zou op den achtergrond zijn geraakt. Wij hebben de methode van Hastings en Sendroy in het geheel weergegeven, zij is geschikt voor het gebruik in de kliniek, de bepalingen kosten weinig tijd, een ingewikkeld en kostbaar instrumentarium is overbodig. Ook is er zeer weinig bloed voor noodig, wat zeker een groot voordeel is.

In het begin van ons onderzoek hebben wij gebruik gemaakt van de methode van Holló en Weiss, wij wilden een inzicht krijgen in het werken met deze methode, die ook Bálint voor zijn onderzoek had gediend. Wij deden een 80-tal bepalingen en zijn zeer tevreden met de resultaten.

Na eenige oefening verloopen de bepalingen vlot, zij nemen echter veel meer tijd, dan die met de methode van Hastings en Sendroy. Ook is er meer kans op het maken van fouten. Dit waren de redenen, dat wij van het gebruik van deze methode verder hebben afgezien.

Alkalireserve.

Onder de alkalireserve van het bloed verstaat men de concentratie van de bicarbonaten van het bloed bij een bepaalde kool-

zuurspanning. Zooals wij gezien hebben doet het systeem

$$\frac{[H_2CO_3]}{[BHCO_3]}$$

dienst, als het voornaamste verweermiddel tegen abnormale zuren en alkaniën, die het lichaam kunnen bedreigen.

Wanneer er alkali noodig is, om een abnormaal zuur te neutraliseeren, zal de base B worden gebruikt, er zal dan H_2CO_3 ontstaan in overmaat, dat door de longen verwijderd kan worden. De alkalireserve zal dan laag gevonden worden (toestand van hyperkapnie).

Overmaat van alkali daarentegen zal het proces in omgekeerde richting doen verloopen, de hoeveelheid bicarbonaat in het bloed zal toenemen, de alkalireserve zal hoog zijn, de nierregulatie treedt in werking (toestand van hypokapnie).

Op de verschillende theorieën, die over het totstandkomen van de alkalireserve bestaan (o.a. die van Ambard en Schmid) zullen wij niet verder ingaan. De alkalireserve speelt bij onze onderzoekingen een ondergeschikte rol.

Wat men bij de bepaling van de alkalireserve meet zijn niet de bicarbonaten, maar de hoeveelheid CO_2, die vrijgekomen is uit 1 c.c. oxalaatplasma door middel van een sterk zuur en een vacuum. Dit geschiedt in het toestel van Van Slyke.

De alkalireserve wordt uitgedrukt in vol. % CO_2 en schommelt onder normale omstandigheden, tusschen 50 en 70 vol. %. Het bloed wordt voor de bepaling zonder stuwing ontnomen en onder paraffinum liquidum opgevangen. Met behulp van natriumoxalaat wordt het vloeibaar gehouden. Het plasma wordt, ook weer onder paraffine, zoo spoedig mogelijk afgecentrifugeerd.

Vóór de bepaling wordt het plasma in evenwicht gebracht met een koolzuurspanning, die gelijk is aan die van de alveolairlucht van den onderzoeker (soms wordt ook de alveolairlucht van den patiënt genomen, hetgeen theoretisch nauwkeuriger is).

Voor de verdere bijzonderheden over het werken met het toestel en het berekenen van de einduitkomst, met behulp van de bestaande tabellen, wordt verwezen naar de uitvoerige beschrijvingen die van deze methode bestaan (zie o.a. Van Slyke en Cullen).

Totaal calcium-bepaling.

De bepalingen werden verricht in het serum, dat, na stolling van het bloed, zoo spoedig mogelijk van de bloedkoek door centrifugeeren werd verwijderd.

Voor de bepaling gebruikten wij de methode van Clark en Collip.

Bepaling van de pH en titratie-aciditeit van urine.

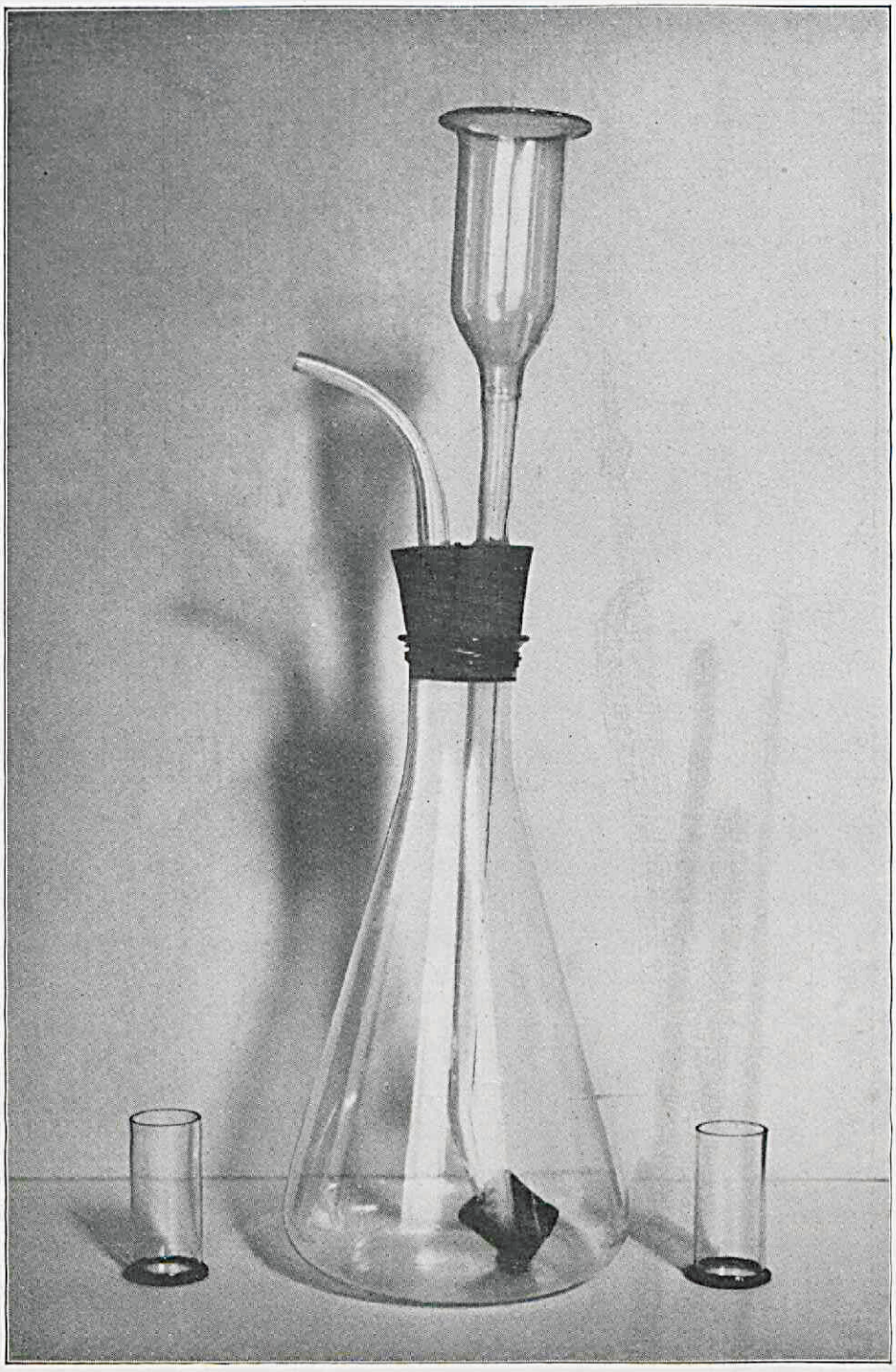
Nadat wij de methoden van onderzoek voor het bloed hebben besproken, willen wij die voor de urine behandelen.

Evenals wij gezien hebben bij de bepaling van de pH van het bloed, speelt de wijze van opvangen van de te onderzoeken urine een belangrijke rol. Werden vroeger bij dit opvangen geen bijzondere voorzorgen genomen, behalve dat misschien een of ander bederfwerend middel werd toegevoegd, tegenwoordig wordt er naar gestreefd ook bij de urine CO_2 verlies zooveel mogelijk tegen te gaan.

Marshall was de eerste die wees op het nauwe verband, dat tusschen de pH en de CO_2 spanning van de urine bestaat. Hij vond dit vooral bij alkalische urine en bij de urine, die geloosd werd na toediening van diuretica.

Hij liet de patiënten urineeren in een nauw cylinderglas, zoodat de straal zoo min mogelijk met de lucht in aanraking kwam. Bij de op deze wijze opgevangen urine, berekende hij de fout bij de pH bepaling veroorzaakt door het CO_2 verlies op 10 %. Ook deed hij bepalingen in urine vóór en ná schudden met lucht en vond groote verschillen.

Den laatsten tijd heeft vooral Mainzer zich met dit onderwerp bezig gehouden. Deze wil een ander begrip invoeren en wel dat der z.g. „gereduceerde pH" waaronder verstaan wordt de pH van urine, die in evenwicht gebracht is met een aangenomen koolzuurspanning van 40 mM. en gemeten bij 18°. Dit is echter een zeer willekeurige wijze van handelen, waartegen Beck en Lauber dan ook te velde trekken. Deze onderzoekers bepalen de pH van de urine inderdaad onder vitale verhoudingen. Het opvangen van de urine geschiedt door hen per katheter of wel met een spuit met olijfvormig aanzetstuk, dat in de urethra wordt



Plaat II

gedrukt. De pH wordt bepaald bij 38° met behulp van een waterstofelectrode, die een gasmengsel bevat met een partieele CO_2 spanning, die bij de urine behoort. Het behoeft niet nader gezegd te worden, dat deze voortreffelijke werkwijze zich niet leent om in de kliniek als routine methode te worden gebruikt.

Wij zijn dan ook tot een andere methode overgegaan, al hebben wij den eisch van volstrekte nauwkeurigheid moeten laten vallen.

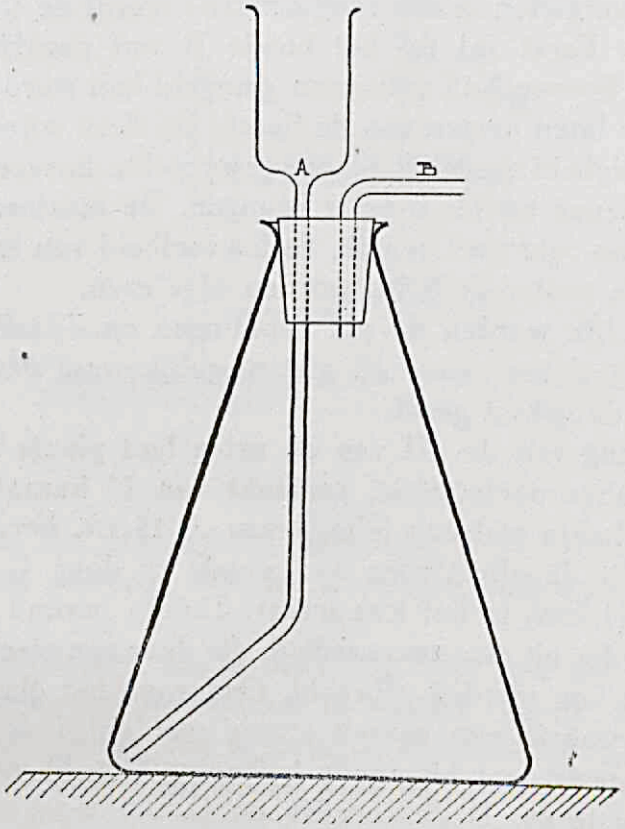


Fig. 4

Voor het opvangen van de urine bij mannelijke patiënten werd een bijzonder urinaal geconstrueerd, dat in handen van den patiënt geen bijzondere moeilijkheden bood. De teekening (fig. 4, plaat II) maakt het duidelijk. Een Erlemeyerkolf, gemaakt van dik glas, is voorzien van een maatverdeeling met 50 c.c. opklimmend tot 500 c.c. Een tweemaal doorboorde stop laat de buizen door A en B. A draagt aan de bovenzijde een verwijding

en loopt met een bocht tot op den bodem van de flesch. Buisje B is korter, komt juist onder de stop uit en is met een rechten hoek naar buiten omgebogen. De gang van zaken is nu als volgt: in de flesch wordt van te voren een 50 c.c. paraffinum liq. gedaan. De patiënt urineert dan liggend; in de verwijding. De urine wordt onmiddellijk door de buis A, waarvan het ondereinde naar beneden moet wijzen, onder de paraffine gevoerd. Steeds blijft zoodoende de urine met een laag paraffine bedekt. Bij het eventueel overgieten in een reageerbuisje wordt de flesch geheel omgedraaid. Eerst zal uit het buisje B wat paraffine komen, waarvan de hoeveelheid volkomen geregeld kan worden door het min of meer laten neigen van de flesch. Op deze wijze is het met eenige handigheid mogelijk iedere gewenschte hoeveelheid urine zonder koolzuur verlies over te brengen. De maatverdeeling op de kolf is van zeer veel gemak, de hoeveelheid van iedere portie kan door de zuster dadelijk worden afgelezen.

Zoo mogelijk worden de pH bepalingen onmiddellijk aan de loozing aangesloten; waar dit niet mogelijk was, werd de urine dadelijk in de ijskast gezet.

De bepaling van de pH van de urine had plaats met behulp van de chinhydronelectrode, gemaakt van 24 karaats goud. In een glazen bakje met een inhoud van ± 15 c.c. bevond zich de electrode, die de afmetingen had zooals zij door Cole opgegeven zijn (1 inch in het kwadraat). Tevens bevond zich in het vat een roerder uit glas vervaardigd, die door een electromotortje in beweging kon worden gebracht. Onderaan het glazen vat zat een tuitje, waarin een glazen stopje met slijpstuk paste. De opstelling wordt door bijgaande teekening (fig. 5) verduidelijkt. A is de electrode, B de roerder en C een u-vormig gebogen glazen buisje, gevuld met door KCl verzadigden agar, dat zorgt voor de electrolytische verbinding met een potje D, gevuld met een verzadigde KCl oplossing, waarin op haar beurt de agarbrug van een verzadigde calomelelectrode uitmondt. De electrische geleidingen met den potentiometer zijn zoodanig aangelegd, dat een eventueele stroom op twee verschillende plaatsen kan worden onderbroken en wel met een stroomverbreker (1), die op den potentiometer is gemonteerd, of met een contactknopje (2) bij de meetinstallatie.

Wij gebruikten meerendeels het zelfgemaakte ijzervrije chinhydron, waarvan Valeur de bereidingswijze heeft aange-

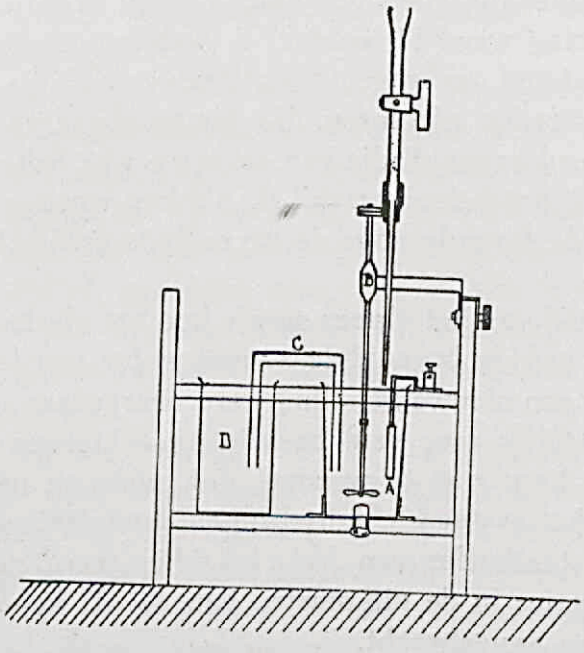


Fig. 5

geven, ofwel het chinhydron, dat door Kahlbaum in den handel wordt gebracht. Met beide soorten verkregen wij gelijke resultaten.

Wij bereikten een snelle instelling door aan het chinhydron een paar druppels alcohol toe te voegen. Reeds Kolthoff raadt het gebruik van een verzadigde alcoholische oplossing aan. Naar onze ervaring blijft echter deze alcoholische oplossing niet lang goed, daarom voegden wij den alcohol vlak voor de meting toe. Hoogstwaarschijnlijk door een fijnere verdeeling van het chinhydron kregen wij een zeer snelle instelling. Contrôlebepalingen, zonder toevoeging van alcohol, gaven dezelfde resultaten.

De gang van zaken was nu als volgt: nadat de urine door eenigen tijd staan in een waterbad van 18° deze temperatuur had aangenomen, werd met een pipet onder paraffineafsluiting nauwkeurig 10 c.c. van de te onderzoeken urine in het glazen

vaatje gedaan. Hierin bevond zich reeds een mespuntje chinhydron met een paar druppels alcohol. Met behulp van de electrisch gedreven roerder werd de vloeistof, die steeds bedekt was met een paraffinelaagje, goed dooreengemengd gedurende ± 15 sec. De stroomkring werd bij contact 2 gesloten, zoodat met behulp van contact 1 het verkregen potentiaalverschil op den potentiometer kon worden afgelezen. De temperatuur van de calomelelectrode werd bepaald, die van de urine was bekend, zoodat uit het gevonden potentiaalverschil de pH kon worden berekend met behulp van de formule voor de verzadigde calomelelectrode (zie bladz. 24).

Door middel van het glazen stopje kon het electrodevat worden geledigd en van de bovenzijde af met water worden doorspoeld, alvorens tot een nieuwe bepaling werd overgegaan. Op deze wijze was het mogelijk zeer vele bepalingen achtereen te verrichten. Opgemerkt dient nog te worden, dat, vóór en ná iedere reeks bepalingen, het systeem chinhydron-calomelelectrode met behulp van den acetaatbuffer van Michaëlis werd geijkt en eventueele correcties in de uitkomsten van de pH bepalingen van de urine werden aangebracht.

Van de onderzochte porties urine hebben wij tevens de z.g. titratie-aciditeit bepaald, d.w.z. wij hebben nagegaan hoeveel alkali, respectievelijk zuur, wij aan een bepaalde hoeveelheid van de urine moesten toevoegen, om haar op een bepaalde pH (genomen werd 7,40, de gemiddelde pH van bloed bij 38°) te brengen. Wij konden daarvoor dezelfde opstelling gebruiken en sloten deze bepaling dadelijk aan bij die van de pH. Wanneer het potentiaal verschil was genoteerd, werd de potentiometer ingesteld op die potentiaal, die behoorde bij een bufferoplossing van 7,40 bij de temperaturen waarbij wij werkten. Het contact 2 werd geopend, contact 1 gesloten. Bij de 10 c.c. urine die met chinhydron vermengd, nog in het vat aanwezig was, werden enkele druppels verzadigde neutrale Na-oxalaatoplossing gedaan, waardoor de aanwezige calciumzouten verhinderd werden als tertiaire phosphaten neer te slaan. Manipuleerend met contact 2 viel nu natuurlijk een uitslag van den galvanometer waar te nemen. Naarmate de urine zuurder, respectievelijk alkalischer werd gevonden dan 7,40, werd uit een microburet, die boven het vat was opgesteld,

zooveel $^1/_{10}$ NaOH, respectievelijk $^1/_{10}$ N.HCl bijgedruppeld, tot de galvanometer geen uitslag meer aanwees. De roerder, gedreven door de electromotor, zorgde voor 'n voortdurende en zorgvuldige menging. Met groote nauwkeurigheid liet deze titratie zich in een paar minuten uitvoeren.

Wij moeten nu nagaan welke bezwaren er te opperen zijn tegen de door ons gevolgde methoden en willen allereerst onze manier van opvangen der urine nog eens nader onderzoeken. Natuurlijk is zij niet zoo ideaal als de methode van Beck en Lauber. De middelen, waarvan deze schrijvers gebruik hebben gemaakt, n.l. katheterisatie of opvangen door middel van een spuit, zijn als routinemethode in een kliniek onbruikbaar. Onze eigen methode geeft goede resultaten, zooals de volgende proeven en uitkomsten bewijzen.

Wij hebben bij een patiënt, die om een bepaalde reden een „dauer"katheter had, urine onder paraffine opgevangen, en dit eveneens gedaan via het urinaal, terwijl de omstandigheden, waarbij dit anders plaats vond, getrouwelijk werden nagebootst. Uit de flesch hebben wij dadelijk een reageerbuis gevuld en bepaalden nu de pH van deze urine en van de urine per katheter opgevangen. Onderstaande tabel (II) geeft een overzicht van de verkregen uitkomsten. Door den patiënt verschillende hoeveelheden bicarbonas-sodae te geven konden wij de urine min of meer alkalisch maken en de deugdelijkheid van onze methode ook bij alkalische urine bewijzen.

TABEL II.

Proef No.	I	II	III
1	5,73	5,75	—
2	5,87	5,88	5,91
3	5,89	5,90	5,92
4	6,33	6,36	6,38
5	6,58	6,59	6,63
6	7,04	7,02	7,06
7	7,82	7,87	7,89

I = urine met katheter onder paraffine gebracht.
II = urine met de flesch opgevangen.
III = urine uit de flesch in een reageerbuis overgeschonken.

Nu wat betreft het gebruik maken van de chinhydronelectrode. Als nadeelen van deze methode worden moeilijkheden genoemd, die zich voordoen door den aard van de onderzoekingsvloeistof. Zoo kunnen daarin stoffen aanwezig zijn die de electrode vergiftigen. Met de eiwit- en de zout-fout moet rekening gehouden worden. Het is een voordeel dat de onderzoekingsvloeistof bufferend vermogen bezit, terwijl de pH niet te ver in het alkalische gebied mag liggen. Met al deze bronnen van fouten hadden wij geen rekening te houden. Steeds stelde de electrode zich scherp in en gaf de ijking met den acetaatbuffer aan het einde van een reeks bepalingen goede resultaten. Een vergiftiging van de electrode hebben wij nooit kunnen constateeren. Eiwit bevatte de onderzochte urine nooit, althans niet in aantoonbare hoeveelheid. En wat de zoutfout betreft; onze urines waren over het algemeen van een laag soortelijk gewicht, veroorzaakt door de voeding met groote hoeveelheden melk. Verder is de urine een goede buffer en bereikt zij, zooals wij hebben aangetoond, zelfs na groote giften bicarbonas-sodae nooit een sterken graad van alkaliciteit. Een pH van 7,80 was eigenlijk de hoogste waarde, die wij in de praktijk hebben ontmoet.

HOOFDSTUK IV.

Korte samenvatting van het werk van Bálint.

In zijn boek, genaamd: „Ulkusproblem und Säure-Basen Gleichgewicht", dat in 1927 verscheen, gaf Bálint een volledige uiteenzetting van zijn theorie over het ulcus ventriculi en duodeni en voerde hij de bewijzen, resultaat van uitgebreide onderzoekingen bij ulcus-patiënten en normale menschen, voor deze theorie aan.

Wij willen in dit hoofdstuk enkele gedeelten van zijn werk nader bezien, om later zijn uitkomsten te toetsen aan die van andere onderzoekers en aan die, welke wij zelf hebben verkregen.

In het kort kunnen wij zeggen, dat de theorie van Bálint hierop neerkomt, dat hij een reactie van bloed en weefsels bij ulcus-patiënten meent aan te treffen, die zuurder *) is dan bij normale contrôle personen en die aansprakelijk gesteld dient te worden, zoo niet voor het ontstaan, dan wel voor de chroniciteit van een ulcus en voor de klachten, die door den patiënt worden geuit.

Bálint heeft zich verschillende vragen ter beantwoording voorgelegd en één der eersten was wel: is een afwijkende reactie van het bloed en de weefsels bij ulcus-patiënten aan te toonen?

Voor de bepaling van de reactie van het bloed, werd gebruik gemaakt van de methode van Holló en Weiss (bij 18°). Van 77 normale personen werd de pH van het bloed bepaald, benevens van 89 ulcus-patiënten. Gemakshalve drukken wij Bálint's tabellen af (tabellen III en IV). De waarden, die hij vond voor de eerste groep van personen, schommelden tusschen

---

*) Wij zullen in de volgende bladzijden gemakshalve wel eens spreken over: „een zuurdere reactie van het bloed"; „zuurder bloed" enz. Wij zullen daarbij moeten bedenken, dat bij menschen onder normale omstandigheden, de bloedreactie tusschen pH 7,30 en 7,44 ligt, dus op alkalisch gebied. Door het gebruiken van bovenstaande uitdrukkingen willen wij alleen zeggen, dat de bewuste bloedreactie meer de onderste physiologische grens nadert.

pH 7,54—7,64, met als gemiddelde 7,59; bij de tweede groep was de gemiddelde pH waarde 7,55. Ook was de verdeeling der uitkomsten bij beide groepen verschillend; bij de normale menschen bewogen de meeste waarden zich tusschen 7,55—7,64, terwijl bij de groep der ulcus-patiënten het grootst aantal gevallen onder pH 7,59 bleef. Ongetwijfeld toonde Bálint hiermede aan, dat er zich onder de ulcus-patiënten meer menschen bevonden, wier bloedreactie naar den zuren kant verschoven was.

Tot zoover de reactie van het bloed; het verkrijgen van een inzicht in de reactie van de weefsels gaf meer moeilijkheden. Helaas is het met de tegenwoordige techniek nog niet goed mogelijk direct de reactie van de weefsels te bepalen. De electrode van Schade, voor dit doel geconstrueerd, heeft nog geen algemeenen ingang gevonden.

Bálint paste een indirecte methode toe om een indruk te krijgen van de reactie der weefsels. Hij ging na of de reactie van de urine veranderde, als hij den proefpersoon een zekere hoeveelheid alkali op de één of andere wijze toediende. Verschoof de urinereactie slechts weinig, dan schreef hij dit toe aan een zure reactie van de weefsels, die met gretigheid het ingebrachte alkali vasthielden.

Bij zijn proeven ging hij als volgt te werk:

Nadat de patiënt sedert den vorigen avond had gevast, urineerde hij 's morgens om 8 uur. De urine van 8—10 uur werd opgevangen en diende als uitgangspunt voor de eerste bepaling. Om 10 uur kreeg de patiënt intraveneus 20 c.c. normale bicarbonas natricus oplossing; de urine van 10—12 uur werd weer verzameld. Van beide porties urine werd de pH bepaald en werden de uitkomsten met elkaar vergeleken. Nu bleek dat bij ulcus-patiënten de tweede portie urine slechts weinig alkalischer was dan de eerste, ja soms zelfs nog zuurder, terwijl bij de normale contrôle personen de tweede portie vrijwel steeds flink alkalischer was.

In sommige gevallen werd ook nagegaan hoe het stond met den titreerbaren zuurgraad van de beide urineporties; ook hierbij kwamen duidelijke verschillen tusschen de twee groepen aan den dag.

Een andere werkwijze was de volgende:

Van 3 normale en evenveel ulcus-patiënten construeerde hij de reactiecurve van de urine, terwijl de menschen een, op bepaalde wijze, gemodificeerde Sippy-kuur doormaakten. Hij zag bij de normale menschen de urine spoedig alkalisch worden en ook blijven; de urine van ulcus-patiënten werd langzamerhand alkalisch; gedurende den eersten nacht, waarin de alkali toediening gestaakt werd, kwam de zure reactie weer terug. Wij drukken hierbij de curven af, die hij als verduidelijking van het verschil tusschen de beide groepen gaf (fig. 6).

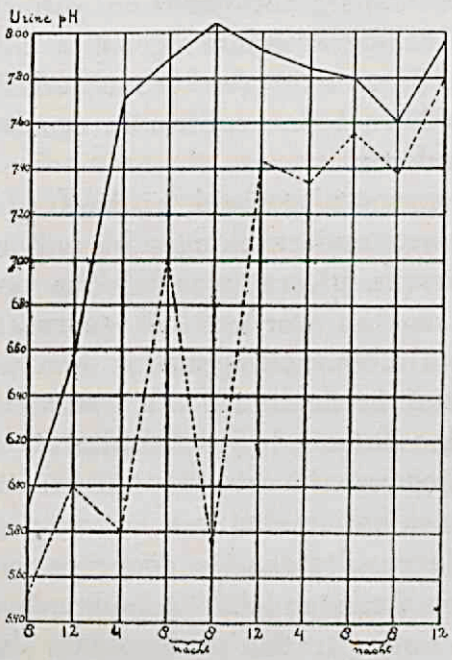


Fig. 6

Nog eenige andere proeven heeft B á l i n t genomen; steeds vond hij dat de weefsels van den ulcus-lijder moeilijker te alkaliseeren waren; de ulcus-lijder heeft alkali honger, hij houdt het ingebrachte alkali vast, geeft het niet graag af; zijn weefsels zijn dus zuurder. Dat dit een eigenschap is van het organisme en niet zijn oorzaak vindt in het ulcus zelf, werd door hem bewezen bij patiënten, bij wie resectie van het ulcus had plaats gehad. De zuurdere reactie van het bloed en de weefsels was blijven voortbestaan.

B á l i n t besluit dus tot het zuurder zijn van het bloed en de weefsels van ulcus-patiënten. Hij spreekt hierbij van een actieve stoornis in het zuur-base-evenwicht, in tegenstelling met de passieve stoornissen, die tot stand komen door insufficient raken der regulatiemiddelen (b.v. acidosis bij diabetes, alkalosis bij pylorusstenose door braken van groote hoeveelheden zuur). Bij de actieve stoornissen van het zuur-base-evenwicht werken de regulatiemiddelen normaal, alleen is het geheel op een ander niveau ingesteld, met als gevolg een verschuiving van de pH van het bloed; b.v. bij ulcus-patiënten naar den zuren kant. Een ulcus-patiënt zal met zijn regulatiemiddelen echter op geheel

dezelfde wijze reageeren, indien zuren of basen zijn zuur-base-evenwicht dreigen te verstoren. Waarvan die zure reactie bij ulcus-patiënten een gevolg is, laat Bálint voorloopig in het midden.

Om nu te onderzoeken of de zure reactie van bloed en weefsels bij ulcus-patiënten met de pathogenese van het ulcus in verband is te brengen, kwam hij terug op oudere proeven van Katzenstein en ging hij de genezing van wonden bij proefdieren na, wier weefsels kunstmatig zuur waren gemaakt. Over het algemeen wezen de resultaten uit, dat de neiging tot genezing van de wonden bij de met zuur behandelde dieren minder groot is, dan bij de contrôle dieren. Zure reactie zou tot sterkere exsudatie en pijn leiden, alkalische reactie brengt de proliferatie op den voorgrond en doet de pijn verminderen.

Nu heeft Bálint zijn proeven nog uitgebreid, hij heeft zijn theorie getoetst aan de uitkomsten van onderzoekingen bij patiënten, lijdende aan andere soorten van ulcera, waarbij dan ook een zure reactie gevonden zou moeten worden. Hij gebruikte hiervoor patiënten met ulcus cruris. In acht gevallen kon hij duidelijk aantoonen, dat het bloed in de buurt van het ulcus cruris een zuurdere reactie had, dan dat uit de vena cubitalis.

Injecties van een 1 % oplossing van bicarbonas natricus in en onder het ulcus, die dus een alkaliseering van het weefsel beoogden, leidden tot uitstekende resultaten. De genezing van het ulcus, dat aan iedere therapie weerstand had geboden, had zeer snel plaats en gezonde granulaties traden in de plaats van het ziekelijke weefsel, dat de ulcusbodem vormde.

Bálint kwam tot de volgende slotsom:

Aan het tot stand komen van het eerste begin van een ulcus ventriculi kunnen verschillende oorzaken medewerken. Een echt ulcus zal zich echter slechts ontwikkelen bij daarvoor gepraedisponeerde personen, die een z.g. „zure diathese" bezitten; waarbij de weefselreactie naar den zuren kant is verschoven.

De groote plaats, die het vegetatieve zenuwstelsel inneemt in de leer van het ulcus ventriculi, werd door Bálint nog eens naar voren gebracht. Hij zocht een verband tusschen den toestand van het vegetatieve zenuwstelsel en de verandere instelling van het zuur-base-evenwicht. Hij toonde met zijn medewerkers aan,

dat een verschuiving van het zuur-base-evenwicht naar den alkalischen kant, gepaard ging met een groote gevoeligheid van het individu voor adrenaline, hetgeen neerkomt op een verhooging van den tonus van het symphatische zenuwstelsel door de alkalische reactie. Om dit aan te toonen, maakten zij gebruik van een methode die door Csépai was uitgewerkt en waarbij de adrenaline intraveneus werd gegeven; de bloedsdrukverhooging, die daarna optrad, was een maat voor de prikkelbaarheid van het sympathische systeem. Zoo vonden zij bij ulcus-patiënten een belangrijk verschil in reactie op een bepaalde hoeveelheid adrenaline gedurende den tijd, dat er vele klachten van de zijde van het ulcus bestonden en tijdens een periode dat de patiënten vrij van klachten waren. In het laatste geval waren de weefsels minder zuur, de reactie op adrenaline trad in sterkere mate op.

Bálint kwam tot het opstellen van het volgende schema, dat de verhouding tusschen zuur-base-evenwicht, electrolyten en het vegetatieve zenuwstelsel weergeeft:

Ca → zure reactie → verhoogde vagustonus.

K → alkalische reactie → verhoogde sympathicustonus.

De zure reactie, die door hem bij ulcus-patiënten werd gevonden, staat dus in het nauwste verband met de verschijnselen van prikkeling van het para-sympathische systeem, die bij ulcuslijders zoo veelvuldig worden aangetroffen. Ook bij andere ziektebeelden, waarbij een prikkeling van den vagus aan te toonen is, ging deze gepaard met de verschuiving van de reactie van de weefsels naar den zuren kant. Zoo kon Bálint bij galsteenlijders aantoonen, dat het lichaam de ingevoerde bicarbonas natricus gedeeltelijk vasthield; dit weer met behulp van de vergelijking der urine-reacties vóór en ná de soda-injectie. De pH van het bloed bewoog zich in deze gevallen binnen de normale grenzen. Evenzoo werd dit gevonden bij vier gevallen van asthma bronchiale, een ziektebeeld, waarbij ook een verhoogden vagustonus wordt aangenomen.

De zure diathese van den ulcus-lijder brengt Bálint terug tot een constitutioneele afwijking, zij is dus onafhankelijk van invloeden, die van het ulcus zouden kunnen uitgaan, in tegenstelling met wat hij b.v. vond bij den cholelithiasispatiënt, waar de verschuiving van de weefselreactie naar den zuren kant geheel

verdween, als de oorzaak van de klachten werd weggenomen (na cholecystectomie).

Uitvoerig ging Bálint het verband na tusschen de zure diathese en de verschijnselen van het ulcus in de kliniek. De pijn maakt meestal de hoofdklacht van den patiënt uit. Uit de wetenschap, dat door alkalisatie van het bloed, hetzij door toediening van alkaliën, hetzij door hyperventilatie of op welke andere wijze ook, de pijn verdwijnt, om na zuurder worden van het bloed (b.v. door spierarbeid) weer terug te komen, mag toch met recht worden geconcludeerd, dat aan de zure reactie van bloed en weefsels de ulcuspijnen, gedeeltelijk althans, te danken zijn.

Naast de zure reactie zullen ook de contracties van de maag een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van pijn. Zij zullen indirect onder invloed van de zure reactie kunnen staan, doordat hierbij een verhoogde prikkelbaarheid van den vagus is aan te nemen.

Honger zal onaangename gevoelens kunnen veroorzaken door contracties van de maag; deze contracties worden ook tijdens de hongerpijn van den ulcus-patiënt gevonden. Pijn treedt weer op, omdat tijdens het hongeren allerlei zuren in het lichaam worden opgehoopt; na voedselopname gaat de maag zuur afscheiden, de zuurgraad van het bloed vermindert, de pijn verdwijnt.

Nu werd door Bálint aangetoond, dat door alkaliën of door een alkalische reactie van bloed en weefsels, geen remmenden invloed werd uitgeoefend op de periodische motorische werking van de leege maag; integendeel had een verschuiving van de reactie naar den alkalischen kant een verhoogde motorische werking tot gevolg. Maar tevens zag hij de pijnen dikwijls afnemen.

Hij gaf de volgende voorstelling van zaken:

Bij een leege maag zijn contracties te zien, die onafhankelijk zijn van de extragastrale zenuwen. De contracties zijn langs reflectorischen weg tot stilstand te brengen, b.v. door slikbewegingen of wanneer het voedsel in de maag komt. De reactie van den maaginhoud heeft voor de contracties geen beteekenis. De contracties gaan soms samen met een gevoel van honger; door

verandering der bloedreactie zijn zij niet op te heffen, misschien worden zij door een verschuiving van de reactie van het bloed naar den alkalischen kant juist versterkt. Bij ulcus-lijders gaan de hongerpijnen gepaard met contracties; door alkaliseering worden deze evenmin beïnvloed; de pijnen verdwijnen echter.

Gelijkwaardig aan de hongercontracties zijn waarschijnlijk de partieele spiercontracties, zooals die bij de zandloopermaag en bij de ulcusnis gevonden worden. (Dat plaatselijke spiercontracties een ulcusnis kunnen imiteeren, werd ook bij obducties gevonden). Zij zijn echter van grootere intensiteit, zoodat zij op de gewone reflex (b.v. de slikreflex) niet reageeren; dit laatste misschien als gevolg van een vaguswerking (gunstige invloed van atropine), die bij een ulcus-lijder gemakkelijker tot stand komt, door de zure reactie van het lichaam. De vrijwel directe werking van het alkali per os, zou berusten op het ophouden der maagcontracties langs reflectorischen weg (zie boven); intraveneuse toediening van alkali werkt door het alkalisch worden van het bloed.

Achtereenvolgens werden door Bálint de verschillende behandelingsmethoden van het ulcus ventriculi nagegaan en de physiologische toestanden besproken, waarbij een spontane vermindering van de klachten van den ulcus-patiënt optreedt. De goede uitwerking van rust op het ulcus en het verband, dat er tusschen beweging en zuurder worden van het bloed bestaat, zijn bekend. Lichamelijke arbeid doet de klachten over pijn bij den ulcus-lijder dikwijls toenemen.

Atropine, dat steeds als goed middel bij de behandeling van ulcera wordt aanbevolen, heeft bij geregelde toediening eveneens een verschuiving van de bloedreactie naar den alkalischen kant tot gevolg, evenals de injecties van lichaamsvreemd eiwit, die hun intrede in de ulcus-therapie hebben gedaan en, zooals hier en daar vermeld staat, met goede resultaten.

Vervolgens de Röntgen-therapie, waarbij de klachten zooveel minder worden en die een verhooging van de pH van het bloed met zich medebrengt.

Bloedingen, die bij ulcus-patiënten optreden, doen en dat is bekend in de kliniek, de klachten verdwijnen; bij anaemiën vindt men in het algemeen een verschuiving van de bloedreactie naar

den alkalischen kant. Ook tijdens zwangerschap, gedurende welke de ulcusklachten steeds zeer veel minder worden, neemt volgens Bálint de bloedalkaliciteit toe. Gedurende de spontane remissies, waarin de ulcus-patiënten vrij van klachten waren, was de pH van het bloed ook aanmerkelijk hooger.

Samenvattend wordt dus gewezen op het feit, dat in alle gevallen waarbij, door welke oorzaak ook, de bloedreactie alkalischer wordt, de klachten verminderen en het ulcus zelfs geneest.

Tenslotte wordt door Bálint de richting gewezen, die de therapie volgen moet. Rust is één der hoofdfactoren voor de genezing van het ulcus, rust zoowel voor het geheele lichaam, als voor het orgaan, de maag. Bedrust is daarvoor noodig en een vloeibaar dieet, dat blijkens de onderzoekingen in zijn kliniek den minsten spierarbeid van de maag vraagt, wat weer met het oog op de reactie van het bloed in dat orgaan van belang is. Een machtig middel is het alkali, dat door verandering van die lichaamsreactie werkt. De keus moet volgens Bálint op die alkaliën vallen, die gemakkelijk door den darm worden geresorbeerd. Hij kiest het bicarbonas natricus, van welks toediening hij nooit schadelijke gevolgen zag. Om overdaad te vermijden geeft hij zooveel, tot de reactie van de urine zwak alkalisch wordt. Chirurgische therapie zal aan de constitutioneele voorbeschiktheid voor het ontstaan van ulcera niets veranderen, zooals hij kon aantoonen. De gunstige werking van de gastroenterostomie verklaart Bálint, doordat de maagontlediging gemakkelijk tot stand komt en de maagspieren minder arbeid te verrichten hebben. Een groote maagresectie zal de maagsapsecretie doen verminderen, de kans op zelfvertering van den maagwand wordt dus geringer, één der factoren, die bij het tot stand komen van een ulcus een rol spelen.

TABEL III.

Ulcuspatiënten.

Nr.	Naam	pH.	Nr.	Naam	pH.	Nr.	Naam	pH.	Nr.	Naam	pH.	Nr.	Naam	pH.
1	B. J.	7,57	19	P. J.	7,57	37	K.	7,59	55	J. M.	7,54	73	V. J.	7,56
2	D. K.	7,56	20	T. J.	7,57	38	Sch. G.	7,59	56	T. F.	7,53	74	S. J.	7,53
3	W. P.	7,58	21	K.	7,54	39	F. J.	7,56	57	K. Gy.	7,54	75	P. J.	7,56
4	H. S.	7,58	22	B. J.	7,58	40	N. B.	7,58	58	K. L.	7,59	76	R. Gy.	7,50
5	K. J.	7,56	23	H. L.	7,56	41	H. A.	7,59	59	U. A.	7,58	77	W. F.	7,60
6	U.	7,54	24	Sz. N.	7,54	42	K. J.	7,47	60	H.	7 58	78	R. E.	7,60
7	Br. F.	7,53	25	B. G.	7,50	43	B. G.	7,55	61	O. J.	7 59	79	B. J.	7,54
8	B. K.	7,57	26	B. G.	7,54	44	U. K.	7,52	62	D.	7,58	80	St. C.	7,60
9	S. S.	7,58	27	T. F.	7,49	45	Dr. Z.	7,62	63	Sch. J.	7,52	81	H. Gy.	7,57
10	K. P.	7,53	28	G. M.	7,58	46	U. S.	7,54	64	B.	7,58	82	S. N.	7,57
11	T. J.	7,58	29	G. K.	7,57	47	D. J.	7,47	65	N. N.	7,57	83	J. J.	7,58
12	B. J.	7,58	30	L. J.	7,49	48	Z. Gr.	7,60	66	S.	7,52	84	N. G.	7,49
13	H. Gy.	7,55	31	B. J.	7,58	49	Gr. J.	7,52	67	P.	7,58	85	B. M.	7,49
14	B. D.	7,55	32	Sch. U.	7,46	50	S. J.	7,50	68	B. J.	7,58	86	St. F.	7,60
15	N. N.	7,58	33	G. J.	7,60	51	L. U.	7,54	69	P. B.	7,52	87	B. L,	7,57
16	Sz. K.	7,54	34	E. J.	7,57	52	Sch. M.	7,57	70	P. H.	7,50	88	St. E.	7,51
17	H. U.	7,59	35	Dr. M.	7,59	53	L. F.	7,54	71	V. F.	7,53	89	G. Gy.	7,56
18	Dr. K.	7,55	36	H. S.	7,56	54	H. P.	7,55	72	D. B.	7,59			

TABEL IV.

Contrôle-personen.

Nr.	Naam	pH.	Nr.	Naam	pH.	Nr.	Naam	pH.	Nr.	Naam	pH.	Nr.	Naam	pH.
1	G. G.	7,58	17	A. J.	7,62	33	Dr. D.	7,58	49	U. C.	7,59	65	B. S.	7,60
2	V. J.	7,58	18	G. G.	7,56	34	P. E.	7,58	50	K. J.	7,54	66	R.	7,62
3	E. J.	7,63	19	V. J.	7,62	35	N. N.	7,68	51	B. B.	7,58	67	T. N.	7,62
4	N. N.	7,64	20	R. J.	7,54	36	R. G.	7,61	52	F. A.	7,60	68	D. U.	7,62
5	N. N.	7 65	21	Dr. F.	7,58	37	K. S.	7,54	53	B. J.	7,60	69	B. N.	7,56
6	N. N.	7,63	22	N. N.	7,61	38	H.	7,55	54	H. S.	7,56	70	T. K.	7,58
7	N. N.	7,64	23	Dr. B.	7,64	39	V.	7,58	55	B. R.	7,58	71	B. J.	7,61
8	N. N.	7,61	24	R. N.	7,56	40	L. K.	7,59	56	Dr. D.	7,60	72	E. J.	7,57
9	N. N.	7,60	25	Dr. D.	7,57	41	W. H.	7,55	57	Dr. P.	7,60	73	S.	7,59
10	H. H.	7,54	26	Dr. S.	7,58	42	K. J.	7,62	58	K.	7,66	74	F. D.	7,58
11	S.	7,58	27	S.	7,58	43	D. F.	7,58	59	H.	7,58	75	B. J.	7,58
12	D.	7,62	28	Dr. P.	7,60	44	G. K.	7,58	60	D. K.	7,63	76	J. J.	7,60
13	N. N.	7,60	29	Dr. J.	7,59	45	K. U.	7,61	61	N. N.	7,58	77	B. J.	7,60
14	P. J.	7,59	30	P. J.	7,60	46	N. N.	7,60	62	N. N.	7,64			
15	L. J.	7,56	31	J. J.	7,64	47	R.	7,54	63	B	7,62			
16	D. L.	7,56	32	F. B.	7,58	48	D. S.	7,60	64	N. N.	7,58			

HOOFDSTUK V.

Het werk van andere onderzoekers.

Enkele andere onderzoekers hebben zich ook bezig gehouden met het verband tusschen de physiologische en pathologische maagwerking en het zuur-base-evenwicht van het lichaam. Wij willen de resultaten van hun onderzoekingen hier laten volgen en tevens onze kritiek erbij aansluiten.

Holler en Blöch vonden bij hun onderzoek over het verband tusschen maagwerking en bloedreactie, bij menschen met normale maagsecretie, bloed-pH waarden, die zich tusschen de grenzen 7,54 en 7,64 bewogen, dus overeenkomstig de bevindingen van Bálint. Bij menschen met hypersecretie echter, vonden de onderzoekers meestal zuurder bloed. Wat van belang is: zij deelen uitdrukkelijk mede, dat bij patiënten met hyperaciditeit, bij wie een ulcus zeker was uit te sluiten, toch een verschuiving van de bloedreactie naar den zuren kant viel te constateeren. Bij personen met hyp- of an-aciditeit daarentegen, werd slechts zelden een pathologische reactie van het bloed gevonden. Vreemd is, dat de gevallen van hyp- en an-aciditeit, die door de schrijvers worden medegedeeld, juist een lage bloed-pH hebben.

Op de theorieën, die zij aan hun bevindingen vastknoopten, willen wij niet al te ver ingaan. Hun vermoedens, dat de te sterke zuurgraad van bloed en weefsels te verklaren zou zijn door een hyperfunctie van de maagklieren, lijken ons niet zeer aannemelijk en door hun onderzoekingen allerminst bewezen. In de verlaagde pH van het bloed zien zij geen aetiologisch moment voor het ontstaan van het ulcus ventriculi. Holler en Blöch maakten bij hun onderzoek gebruik van de methode van Holló en Weiss, voor de bloed-pH bepaling.

Kaltstein en Erdy-Grúz wilden den verhoogden zuurgraad als eigenschap van den ulcus-lijder benutten voor het ondersteunen van de diagnose „ulcus". Hun uitkomsten kwamen

echter niet overeen met die van Bálint, reden waarom zij een uitvoeriger onderzoek noodig achtten.

Voor de pH bepaling van het bloedplasma maakten zij gebruik van de chinhydron-electrode. Als gemiddelde pH van het bloed van 25 normale menschen vonden zij 7,55; het meerendeel der gevallen bevond zich bij de onderste physiologische grens. De bloedreacties van 25 patiënten zonder ulcus werden gevonden tusschen de grenzen 7,44 en 7,69 (de meeste gevallen lagen tusschen 7,51 en 7,56), die van 25 zekere ulcus-lijders tusschen 7,45 en 7,65 (met het grootst aantal gevallen tusschen 7,51 en 7,58). Zij komen tot de gevolgtrekking dat de bloed-pH van ulcus-patiënten niet afwijkt van die van menschen zonder ulcus. Ook werd door hen nagegaan of bij ulcus-lijders alkali-honger van de weefsels bestond. Noch bij alkali toediening per os, noch na intraveneuse soda-injecties, waarbij de voorgeschreven techniek gevolgd werd, konden zij eenig onderscheid vinden tusschen de gedragingen van de ulcus-patiënten en van hun contrôle personen; een alkali-honger in den zin van Bálint konden zij niet aantoonen.

Nu is op hun werk wel eenige kritiek uit te oefenen. Aan den eenen kant zijn de onderzoekers met hun keuze „patiënten zonder ulcus" niet gelukkig geweest; wij zien bij hun lijstje patiënten met hysterie, cirrhosis hepatis, carcinoma ventriculi, myxoedeem, carcinoma hepatis, verschillende leucaemieën enz. Zijn dit wel betrouwbare vergelijkingsgevallen; is de reactie van het bloed van deze patiënten niet reeds door hun ziekte in de één of andere richting veranderd? Aan den anderen kant werden ulcus-patiënten, die een bloeding hadden gehad, pas na een maand voor een bepaling gebruikt. Werd bij hen niet reeds een bepaalde therapie toegepast, waardoor de juiste waardeering van hun bloedreactie verminderd werd? Zooals wij nog zullen zien zijn dit factoren, waarmede gerekend dient te worden.

Gavrila onderzocht 15 normale menschen en 35 maag-patiënten, van wie enkelen een stenose hadden. Hij bepaalde bij hen de pH van het bloed (Cullen), de alkali-reserve (Van Seijke) en de reactie van de urine vóór en na de intraveneuse injectie van 20 c.c. 8 % bicarbonas natricus oplossing.

Bij de ulcuspatiënten vond hij, dat de waarden voor de bloed-pH en de alkali-reserve tusschen de normale grenzen lagen, behalve bij de patiënten met een stenose. Een „acidosis" in den zin van Bálint kon hij bij de ulcuslijders niet aantoonen.

Wat de alkaliseering van de urine aangaat, alleen als deze al sterk zuur was, trad geen belangrijke verandering van de reactie op. Uit deze publicatie blijkt duidelijk hoe verwarrend het woord „acidosis" kan zijn. Uitdrukkelijk heeft Bálint verklaart, dat er van een (passieve) stoornis in het zuur-base evenwicht bij ulcus ventriculi geen sprake is. Men mag hem dus ook niet aanwrijven dat hij een acidosis in het lichaam van den ulcus-patiënt aannam.

Gavrila heeft, volgens ons, de uitkomsten van zijn onderzoekingen niet juist geinterpreteerd.

Naar aanleiding van deze publicatie moeten wij nog eenige regels wijden aan het woord „acidosis".

Dit zou eigenlijk slechts mogen worden gebruikt voor die toestanden in het lichaam, waarbij allerlei abnormale zuren optreden, die het buur-base evenwicht verstoren. Voor een lage bloed-pH als zoodanig, zou misschien de uitdrukking „hyperhydrie" van Henderson beter op haar plaats zijn (voor de andere toestanden dan enhydrie en hypohydrie).

Popper heeft de bevindingen van Bálint ook practisch willen toepassen bij de differentiaaldiagnose tusschen ulcus- en carcinoma-ventriculi of cholelithiasis. Hij deed bepalingen met behulp van de soda-injecties bij patiënten, bij wie de diagnose door operatie vaststond. Allereerst, en dat is belangrijk, stelde hij vast dat hij voor eenzelfden persoon op verschillende dagen onder gelijke omstandigheden, verschillende uitkomsten kreeg. (Wij komen hier later nog op terug.) Een verschuiving van de reactie der urine naar den alkalischen kant kleiner dan 0,5 pH noemde hij positief; verschillen boven 0,7 pH negatief, in vergelijk met de uitkomsten van Bálint. Van 26 ulcera ventriculi en duodeni kreeg hij bij 15 (58 %) een positieve, bij 10 (38 %) een negatieve uitkomst, in één geval was het resultaat twijfelachtig. Vrijwel alle patiënten leden op het moment van het onderzoek veel pijn. Van 10 gevallen van cholelithiasis waren 8 positief en 2 negatief, bij 4 carcinoom-lijders waren de uitkomsten

resp. 2 en 2. Bij 16 patiënten, die zeker geen ulcus hadden, viel de proef 8 maal positief en een evengroot aantal malen negatief uit.

Hij besluit, dat de moeilijke alkaliseering geen bepaalde eigenschap van den ulcus-lijder is, maar evenzeer bij andere, met maagklachten verloopende ziekten voorkomt. Een diagnostische beteekenis is er dus niet aan te hechten.

Sahm ging na, hoeveel dagen het duurde bij normale menschen, patiënten met maagklachten, carcinoomlijders en ulcus-patiënten, voordat de urine, bij alkali-toediening per os, gedurende den geheelen dag alkalisch reageerde.

Hij gaf hen daarvoor om de 2 uur een bepaalde hoeveelheid van een mengsel van gelijke deelen carbonas calcicus en magnesium usta.

Bij niet-ulcus patiënten werd de urine na 4—6 dagen alkalisch, bij ulcus lijders duurde dit 9—16 dagen. Er was dus een duidelijk verschil. Nadat de urine alkalisch werd, verdwenen de pijnen bij de ulcus-patiënten.

Een verandering der maagzuurwaarden kon hij niet aantoonen. Hij is het met Bálint eens en breekt een lans voor de Sippy-kuur als eenigste rationeele therapie.

Glaeszner en Wittgenstein gingen na hoeveel dagen noodig waren, om bij bepaalde personen de urine alkalisch te maken met behulp van giften alkali per os. De tijd, die daarvoor noodig is, zou langer zijn naarmate het lichaam meer alkali vasthoudt. De patiënten kregen een bepaald dieet en 10 gram poeder per dag (om de 2 uur 2 gr. calcium carbonaat, magnesium usta ãã). Onderzocht werden 10 ulcus-patiënten; in 3 gevallen trad de alkaliseering eerst laat op (13de, 19de en 20ste dag), bij de rest van de gevallen varieerde het tijdsverloop tusschen 3 en 11 dagen. Bij patiënten zonder ulcus duurde de toediening 3—10 dagen; de urine van een patiënt met cholelithiasis en cholecystitis werd eerst na 9 dagen alkalisch.

De onderzoekers besloten, dat de moeilijke alkaliseering niet karakteristiek is voor een ulcus, terwijl er ook geen directie samenhang bestaat tusschen den duur van de proef en de hoogte

van de maagzuurwaarden bij een bepaalden patiënt. Wel hadden zij den indruk dat, in gevallen met hypersecretie en hyperaciditeit, het alkalisch worden van de urine langer op zich liet wachten. Het leek hun niet geoorloofd, met behulp van een methode, die de min of meer bemoeilijkte alkaliseering van het lichaam door middel van alkaliën nagaat, een oordeel te vellen over de reactie van bloed en weefsels.

Het is misschien jammer, dat door de beide onderzoekers geen gebruik is gemaakt van bicarbonas natricus, zooals Bálint dat deed. Ongetwijfeld wordt dit zout gemakkelijker door den darm geresorbeerd dan calcium carbonaat en magnesium usta, waardoor men dan ook andere uitscheidingsverhoudingen zal verkrijgen.

Westra pastte ook de intraveneuse soda-injectie toe bij 9 ulcus-patiënten en 5 contrôle personen. Hij vond geen constant verschil tusschen de beide groepen. Wel zag hij in enkele gevallen, evenals dit door Bálint vermeld is, dat de urine van den ulcus-lijder na de injectie nog zuurder werd. Veel waarde werd door hem aan de beoordeeling van de urine-aciditeit niet gehecht, hij ging liever door middel van de verandering van de alkali-reserve na, hoeveel van het ingespoten natrium-bicarbonaat door de weefsels werd geretineerd. Bij zijn patiënten werd dan ook de alkali-reserve een uur vóór en ná de intraveneuse injectie bepaald. En ziet, bij de ulcus-patiënten steeg de alkali-reserve in dezelfde mate en soms nog sterker dan bij de normale contrôle personen; van een snellere resorbtie van het alkali door de weefsels is dus geen sprake. Op grond van andere proeven bracht de onderzoeker de acidurie, waarvan eigenlijk bij het verschijnsel van Bálint sprake is, in verband met vaguswerking. Door hem werd aannemelijk gemaakt, dat de soda-injectie eigenlijk niet als alkalibelasting voor het lichaam beschouwd kan worden, omdat er weefselacidosis door ontstaat. Hij zag ook het calcium-gehalte van het bloed afnemen na de soda-injectie, wat met een vaguswerking te vergelijken zou zijn. De toename van de maagsecretie, die ook bij deze proef optrad, lijkt paradoxaal, maar is bij de optredende vagusprikkeling (of

bij iets wat aan vagus-prikkeling gelijkwaardig is) zeer goed te begrijpen.

Wij willen nu nog een publicatie bespreken, die vrijwel gelijktijdig met die van Bálint het licht zag. Het is die van Simnitzky.

De klinische waarnemingen van dezen onderzoeker deden hem tot eenzelfde conclusie komen als Bálint: namelijk dat een acidosis van bloed en weefsels in nauw verband staat met het ulcus ventriculi. Terwijl Bálint met behulp van laboratoriumonderzoekingen to zijn theorie kwam, heeft Simnitzky met klinische hulpmiddelen getracht te bewijzen, dat de prikkelbaarheid van het para-sympathische systeem, zooals dat in het meerendeel der gevallen bij ulcus-patiënten wordt gevonden, een gevolg is van de zuurdere reactie van de weefsels van die menschen.

Om den toestand van het vegetatieve zenuwstelsel te onderzoeken, maakte hij gebruik van de „atropine-orthostatismus" proef volgens Danielopolu, waarmede de natuurlijke tonus van het systeem gemeten wordt. Bij patiënten met een uitgesproken vagotonie kon hij, door hen door middel van een Sippykuur te alkaliseeren, deze veranderen in een normotonie. Omgekeerd kon hij bij menschen, bij wie hij een acidosis opwekte door toediening van $CaCl_2$, een vagotonie aantoonen, terwijl ulcus-patiënten die reeds vagotonisch waren, duidelijk vermeerdering van hun klachten aangaven. Om nu te kunnen uitmaken wat domineerde, de reactie van het lichaam of het vegetatieve zenuwstelsel, riep hij de hulp in van het insuline, dat naast vagotrope eigenschappen sterk alkaliseerend zou werken. Nadat aan patiënten insuline was gegeven, zag hij duidelijk den tonus van den vagus afnemen, de reactie van het lichaam was dus alkalischer geworden. De reactie van het lichaam is dus overheerschend; de verandering in den vegetatieven tonus is hieraan ondergeschikt.

Zijn hoofdconclusie is dus vrijwel gelijk aan die van Bálint: bij ulcus-lijders speelt de acidosis van bloed en weefsels een groote rol. Echter is hij het niet eens met hem, dat deze zure diathese alleen gereserveerd dient te worden voor de groep der ulcuspatiënten; de geheele groep der vagotonici bezit haar.

HOOFDSTUK VI.

Eigen onderzoek.

Onze eigen onderzoekingen hadden oorspronkelijk tot doel, na te gaan in hoeverre de door B á l i n t aan den ulcus-lijder toegeschreven eigenschap, de afwijkende reactie van bloed en weefsels, voor de kliniek practische beteekenis heeft. Zij werden aan een met zorg uitgezocht materiaal verricht.

Het vinden van deze eigenschap bij elken patiënt met ulcus ventriculi of duodeni, zou immers een aanwinst beteekenen voor onze diagnostiek en zou, in verband met de verhoogde alcaliciteit van het bloed, die R e d i n g en anderen meenen aan te treffen bij den carcinoom-lijder, differentiaal diagnostisch in menig twijfelgeval den schaal naar den eenen of anderen kant doen overslaan.

Wij hebben nu zelf bepalingen uitgevoerd bij ulcus-lijders, bij normale contrôle personen en bij enkele andere groepen van patiënten.

Wat de ulcus-patiënten betreft, bij hen hebben wij aan dezelfde eischen vastgehouden, die door B á l i n t werden gesteld. Alvorens dus een geval een plaats in onze reeks te geven, werd de diagnose zoo kritisch mogelijk beschouwd. Tevens werden slechts die patiënten voor het onderzoek genomen, bij wie gedurende de laatste week geen therapie was toegepast; zelfs moest een voorafgaande en eenigszins langdurige bedrust worden uitgeschakeld, daar naar onze meening, deze op zichzelf, reeds in staat is de reactie van het bloed te wijzigen. Versche gevallen werden dus bij voorkeur voor het onderzoek gebruikt; de bepaling had dan plaats op den morgen volgend op den dag van opname in de kliniek.

Ook de contrôle personen werden met zorg uitgekozen, slechts patiënten, lijdende aan of genezen van ziekten, die, voor zoover bekend, geen enkelen invloed op het zuur-base-evenwicht uitoefenen, werden voor ons doel genomen. Ook bij hen was mobilisatie gedurende enkele dagen voor het onderzoek een eisch,

tenzij de bedrust nog maar zeer kort had geduurd. Onze bepalingen hadden allen in den ochtend plaats, echter op een tijdstip, dat de invloed van den slaap kon worden uitgeschakeld. Gebruikt werd de methode van Hastings en Sendroy bij 38°, zooals die in Hoofdstuk III beschreven werd.

Onze uitkomsten zijn in de tabellen V tot en met IX ondergebracht.

Op grond van onze ervaring, met de door ons gebruikte methode, nemen wij een pH van 7,37 als normaal gemiddelde aan.

In de eerste tabel zijn dus de patiënten genoemd, die zonder twijfel aan ulcus ventriculi of duodeni leden. In slechts weinig gevallen kon de diagnose door operatie worden gecontroleerd; onze patiënten kwamen nog niet voor een operatieve therapie in aanmerking.

In deze groep zien wij verschillende waarden onder het gemiddelde blijven en procentsgewijze meer, dan in de tweede groep, die de normale contrôle-personen omvat.

Om van beide groepen de gemiddelde pH te berekenen heeft weinig waarde, vooral ook omdat het totaal aantal waargenomen gevallen in beide groepen verschilt. Wij kunnen alleen constateeren, dat ook onder de contrôlegroep talrijke patiënten zijn, die de gemiddelde bloed-pH niet bereiken en er zelfs belangrijk onder blijven. En wanneer men de tabel VI aandachtig beschouwt, ziet men, dat het slechts de jeugdige personen zijn, die deze lage bloed-pH bezitten.

De zuurdere reactie van het bloed is dus zeker niet een eigenschap, die uitsluitend aan den ulcus-lijder is toebedeeld; ook personen, die volkomen vrij zijn van iedere klacht van den kant van de maag en bij wie een ulcus met zekerheid is uit te sluiten, kunnen, zooals onze tabel leert, een lage bloed-pH bezitten. Aan den anderen kant zien wij bij de ulcusgroep patiënten, die een bloedreactie hebben, die vrij alkalisch is. Onze uitkomsten komen dus overéén met die van Bálint zelf. Want als wij zijn tabel (blz. 61) nog eens doorkijken, dan zien wij dat 7 patiënten met echte ulcera een bloed-pH bezitten, die hooger is dan de gemiddelde pH van de gezonde contrôle-personen. Nu is dit aantal afwijkingen op een totaal van 89 gevallen niet groot, maar als wij van een bepaalde eigenschap van een groep patiënten willen

spreken en 7 leden, die ongetwijfeld tot die groep behooren, bezitten die eigenschap niet, dan rijst er toch gerechtvaardigde twijfel aan de absoluutheid van die eigenschap.

Op grond van onze eigen onderzoekingen en zelfs van die van Bálint, kunnen wij dus voorloopig concludeeren, dat het hebben van een bloedreactie, die zuurder is dan het normaal gemiddelde, geen bepaalde eigenschap van den ulcus-lijder als zoodanig is; ook bij patiënten die vrij van maagklachten zijn, kan een lage bloed-pH worden aangetroffen.

Behalve nu de patiënten met cholelithiasis en asthma bronchiale (tabel VII), bij wie ook Bálint soms een zuurdere reactie van het bloed vond, wat wij konden bevestigen, hebben wij nog een klein groepje personen afgezonderd, die wel maagklachten hadden, echter zonder dat wij de diagnose „ulcus" durfden te stellen.

De bloed-pH-waarden van deze patiënten zijn in tabel VIII ondergebracht. Het zijn allen patiënten, waarvan men er zooveel in het ziekenhuis aantreft. Meestal worden zij meerdere malen opgenomen, hun klachten, die dikwijls zeer vaag zijn gesteld, doen telkens weer naar een ulcus van de maag of het duodenum zoeken, of vragen de aandacht voor een mogelijk zieke galblaas, appendix of ontstoken colon. Dit naar gelang van de tijdelijke voorkeur der verschillende medici. Meestal zonder resultaat. Toch ziet men later de symptomen dikwijls duidelijker worden en vele malen is men dan toch nog in staat een ulcus te diagnostiseeren. Al deze patiënten zijn min of meer nerveus, klagen over pijn, een drukkend gevoel in den bovenbuik, dikwijls wordt de malaise grooter als de maag leeg wordt, er bestaat hyperaciditeit of hypersecretie, de maagontlediging, op de röntgenplaat gezien, is meestal snel. In vele gevallen zijn duidelijke vagotonische verschijnselen aanwezig. Zoo ook bij onze patiënten. De menschen zijn gauw moe, hebben koude, transpireerende handen en voeten, sterke dermographie, spastische obstipatie en nog andere verschijnselen, waarvan een heel lijstje in de literatuur te vinden is. Ook het bloedbeeld geeft dikwijls bijzondere verhoudingen te zien. Een bloedbeeld met een relatieve lymphocytose, een lichte, doch niet constant aanwezige eosinophilie, met de lage leucocytenwaarden bij de nuchter uitgevoerde bloedtelling. Dit bloedbeeld, waarbij iedere vermeerdering van staaf- en jong

staafkernigen ontbreekt, werd door ons in de meeste gevallen gevonden.

Bij deze menschen nu, die, voorzichtig uitgedrukt, voorbeschikt zijn tot het krijgen van een ulcus, die een ulcus-diathese bezitten (misschien in den zin van de „hypersthenic gastric diathesis" van Hurst), voornamelijk bij mannelijke personen voorkomend, blijkt de bloed-pH in alle gevallen opmerkelijk laag te zijn.

Wij stemmen daarin overeen met Holler en Blöch, die ook bij patiënten met hypersecretie zonder ulcus, een lage bloed-pH vonden.

Afzonderlijk zij nog gewezen op patiënt Doo, een man met cardiospasmus, bij wien de mogelijkheid van een ulcus cardiae niet uit te sluiten was.

Samenvattend vonden wij dus een lage bloed-pH bij:

1. een gedeelte der ulcus-patiënten;
2. gezonde jeugdige contrôle-personen zonder maagklachten;
3. patiënten met maagklachten, bij wie de aanwezigheid van een ulcus niet mocht worden aangenomen;
4. een enkelen cholelithiasispatiënt en bij een tweetal lijders aan asthma bronchiale.

Als wij nu deze vier groepen van menschen met elkaar vergelijken en de verschillende verschijnselen, die wij gedurende hun observatie opmerkten, in de herinnering terug roepen, dan komt het vast te staan, dat allen zekere symptomen gemeen hadden.

Wat de patiënten uit de drie eerste groepen betreft, zij waren meestal jong en vrijwel allen van het mannelijk geslacht. En wat het belangrijkst is, bij allen waren klinische verschijnselen aanwezig, die een disharmonie van het vegetatieve (zenuw)stelsel deden vermoeden, zij waren vegatatief gestigmatiseerd (von Bergmann), zij hadden allen zekere vagotonische verschijnselen. Ook bij het asthma bronchiale wordt een invloed van den vagus aangenomen.

Over de vagotonie en het vegetatieve (zenuw)stelsel komen wij nog te spreken.

Op grond van onze bevindingen kunnen wij dus voorloopig zeggen, dat het ons aannemelijk lijkt, dat de lage bloed-pH, zooals die voor ulcus-patiënten door Bálint werd beschreven, voor zal komen bij alle patiënten, die een disharmonie van het vege-

tatieve stelsel, met een overwegen van den vagus vertoonen.

In tabel IX vonden nog een vijftal patiënten, lijdende aan Morbus Basedowi, een plaats, bij welke ziekte het sympathicotonische symptomen-complex meer op den voorgrond treedt. Juist bij hen wordt een hoogere bloed-pH gevonden.

De methode, door Bálint gebruikt, om een indruk te krijgen van de weefselreactie, het nagaan van de verandering van de urinereactie, na het intraveneus inspuiten van een bepaalde hoeveelheid bicarbonas natricus, werd door ons niet gebruikt en als ondoelmatig van de hand gewezen. De argumenten, die wij daarvoor hadden, zijn de volgende:

Het is volkomen onbekend of de verschillen in de reacties van de beide urine-porties wel alleen veroorzaakt worden door het ingebrachte alkali, of daarentegen niet allerlei andere factoren hun invloed kunnen laten gelden. Ware het eerste het geval, dan zouden de uitkomsten van de bepalingen met de urine-porties op twee opeenvolgende dagen zonder alkali-injecties en onder zooveel mogelijk dezelfde omstandigheden, gelijk moeten zijn. Wij gingen dit bij drie patiënten na. Reeds drie dagen voor de proefneming kregen zij een constant diëet. Hier volgen de resultaten:

	Tijd:	8—10 pH	10—12 pH	Verschil
Ho.	1ste dag	7,40	7,00	—0,40
	2de dag	7,40	7,37	—0,03
Ba.	1ste dag	7,22	7,31	+0,09
	2de dag	7,09	6,47	—0,62
de B.	1ste dag	5,31	5,20	—0,11
	2de dag	5,09	5,56	+0,47

Wij zien dus reeds flinke verschillen optreden in de reacties van de urine-porties op twee opeenvolgende dagen. Hieruit blijkt ten duidelijkste, dat allerlei factoren invloed uitoefenen. Ook Popper heeft deze waarneming gedaan.

Het is trouwens een bekend feit, dat zelfs psychische invloeden de pH van de urine kunnen veranderen. Te verwachten is dus, dat de injectie op zichzelf, die voor vele menschen een emotie is,

tot een reactieverandering van de urine zal leiden. Bovendien wordt door Bálint het heele gebeuren wel wat erg eenvoudig voorgesteld: men spuit alkali in, naarmate het lichaam alkalihonger heeft, zal een gedeelte door de weefsels worden vastgehouden, de rest komt tot uitscheiding met de urine; de verandering van de urinereactie is dus een maat voor den zuurgraad van de weefsels. Er gebeuren echter allerlei andere dingen, nadat het alkali door het lichaam verspreid is. Een gedeelte wordt bijvoorbeeld door het pancreassap en de gal uitgescheiden (Lawaczeck); de grootte van dit gedeelte is ook weer individueel. Zeer terecht wordt door Westra aangetoond, dat deze proef geen alkalibelasting voor het lichaam beteekent. Het is echter opmerkelijk, dat zoowel hij, als Bálint, bij ulcus-patiënten af en toe vonden, dat de urine na $NaHCO_3$-injectie nog zuurder werd. Westra verklaart dit door een vaguswerking. Indien deze verklaring juist is, wat ons inziens zeer waarschijnlijk is, dan zal dit verschijnsel weer gemeenschappelijk bezit van de geheele groep der patiënten behooren te zijn, bij wie de vagus op den sympathicus overheerscht.

Een andere reden, dat wij geen gebruik van deze methode hebben gemaakt, is, dat wij het niet toelaatbaar achtten, patiënten bij wijze van proefneming intraveneuse injecties toe te dienen.

De tweede wijze waarop Bálint een alkalihonger bij ulcuslijders meende te kunnen aantoonen, was het nagaan van de urinereactie tijdens een gewijzigde Sippy-kuur. Werd de pH van de verschillende urineporties in curve gebracht, dan kreeg hij een typisch verloop van de urinereactie van den ulcus-patiënt, dat geheel verschillend was van de curve van den normalen contrôle persoon. (Fig. 6, blz 55). Het grootste verschil bestond daarin, dat bij den ulcus-lijder de urine gedurende den eersten nacht weer sterk zuur werd, terwijl bij den contrôle patiënt de urine, ook al was de alkali-toediening gestaakt, toch alkalisch bleef.

De patiënten kregen vanaf 8 uur 's morgens ieder uur één beker melk en iedere twee uur 2 gram bicarbonas natricus (in het geheel 14 gram per dag). Om de 4 uur werd de urinereactie bepaald. Wij hebben deze proeven herhaald bij 15 ulcus-patiënten en 10 contrôle personen. Door ons werd de nachturine om 6 uur

's morgens opgevangen, verder werden twee-uurs porties genomen (in enkele gevallen vier-uur porties). De hoeveelheden melk en alkali, benevens hun verdeeling over den dag, waren gelijk aan die van Bálint.

Van al de urineporties werden de pH en den titreerbaren zuurgraad bepaald en wel volgens de methoden in hoofdstuk III besproken. Wij hebben de resultaten van dit onderzoek in curven gebracht, waarvan wij slechts een achttal afbeelden. De reproductie van alle curven zou geen nut hebben, wij hebben dus een keus gedaan. De meest typische voorbeelden zijn afgedrukt.

Ter verklaring van de curven diene het volgende: De horizontale lijn geeft een pH van 7,40 aan, de getrokken lijn wijst op het verloop van de urinereactie gedurende den dag, de stippellijntjes gelden voor den nacht. De opgevulde blokjes (donker = dag, licht = nacht) zijn een maat voor den titreerbaren zuurgraad; de hoeveelheden $^1/_{10}$ N. NaOH (onder de 7,40 lijn) of $^1/_{10}$ HCl (boven de lijn), omgerekend op de geheele hoeveelheid, in het interval voortgebrachte urine (en uitgedrukt in c.c.), die noodig waren om de urine te brengen op een pH van 7,40.

De eerste bicarbonas-toediening had plaats op den tweeden dag des morgens om 8 uur, de laatste werd den patiënt op den vijfden dag des morgens om 12 uur gegeven (deze tijdstippen zijn in alle curven, op één na, door een pijltje aangeduid), behalve in curve 8 waar de alkali tot op den laatsten dag werd gegeven.

De figuren 7 tot en met 14 geven de belangrijkste curven weer.

Curve 1. Ra. 26 jaar, buikklachten, maagzuurwaarden laag, faeces : benz.-, maag- en galblaas-foto's geen bijzonderheden, heeft op een nacht een aanval van pijn, die veel op een appendicitisaanval lijkt, geen enkel vagotonisch verschijnsel. Normale curve volgens Bálint.

Curve 2. v. d. W. 43 jaar, ulcus ventriculi door operatie bevestigd. Verschillende symptomen van vagotonie. Ulcuscurve volgens Bálint.

Curve 3. Wi. 28 jaar, ulcus praepyloricum door operatie vastgesteld. Sterke vagotonische verschijnselen. Ulcuscurve volgens Bálint.

Curve 4. de K. 18 jaar, klachten over pijn en stijfheid in hals, schouders, knieën en heupen, geen maagklachten. Huid sterke

dermographie, langzame pols, enz. Vagotonicus. Diagnose: beginnende Strümpell-Marie. Ulcuscurve volgens Bálint.

Curve 5. Y. 42 jaar, uitgesproken ulcus duodeni, röntgenfoto +, faeces: benz. + vagotonische verschijnselen. Ulcuscurve volgens Bálint.

Curve 6. Ba. 35 jaar, ulcus praepyloricum door operatie bevestigd. Normale curve volgens Bálint.

Curve 7. Jo. 48 jaar, ulcus ventriculi, herhaalde malen haematemesis, + foto maag zes-uurs rest. Geen vagotonische verschijnselen. Normale curve volgens Bálint.

Curve 8. Han. 23 jaar, genezen croupeuse pneumonie, vagotonicus, geen maagklachten. Ulcuscurve volgens Bálint.

De curven 2, 3, 4, 5 en 8 geven duidelijk een ulcus-curve weer in den zin van Bálint. Zij zijn allen gevonden bij patiënten, die min of meer uitgesproken vagotonische verschijnselen (en wel in den zin van een verhoogde prikkelbaarheid van den vagus) vertoonden; de curven 6 en 7, afkomstig van patiënten met echte ulcera, hadden het verloop, dat Bálint voor normale menschen gereserveerd had. Bij deze patiënten, evenals bij die van curve 1 misten wij ieder symptoom, dat op een verhoogde prikkelbaarheid van den para-sympathicus wees.

Naar aanleiding van deze onderzoekingen luidt onze conclusie ook hier: de curve zooals die door Bálint voor den ulcuslijder is vastgesteld, komt voor bij menschen, die verschijnselen van verhoogde prikkelbaarheid van den vagus vertoonen; zij is niet typisch voor den ulcus-patiënt als zoodanig.

Ook Glaeszner en Wittgenstein komen tot een eenigszins gelijk resultaat. Bij hun proeven, om de mogelijkheid van alkalisatie van de urine van ulcus-patiënten na te gaan, vonden zij den duur van de proef zeer verschillend. Bij niet ulcus-patiënten, b.v. bij een patiënt met cholelithiasis, vonden zij ook soms den tijd zeer lang. Misschien was hier een patiënt in het spel, wiens vagus overheerschte.

Als wij nog eens even op de curven terugkomen en hun verloop nader bekijken, dan zien wij dat bij *alle* menschen de urine gedurende den nacht aanmerkelijk zuurder wordt en ook de titratieaciditeit belangrijk toeneemt. Op dit verschijnsel komen wij later nog terug.

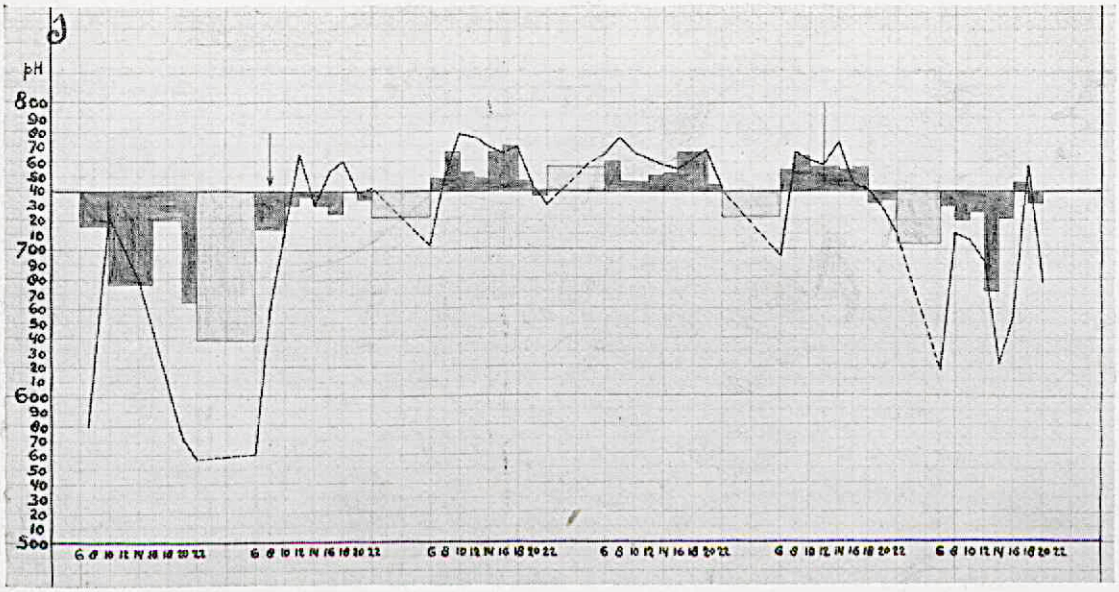


Fig. 7

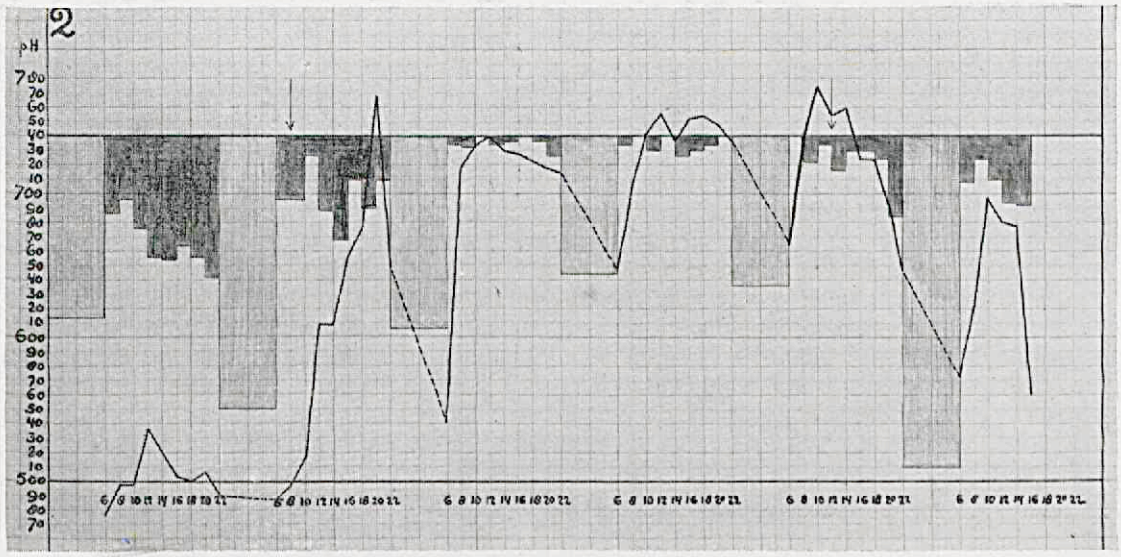


Fig. 8

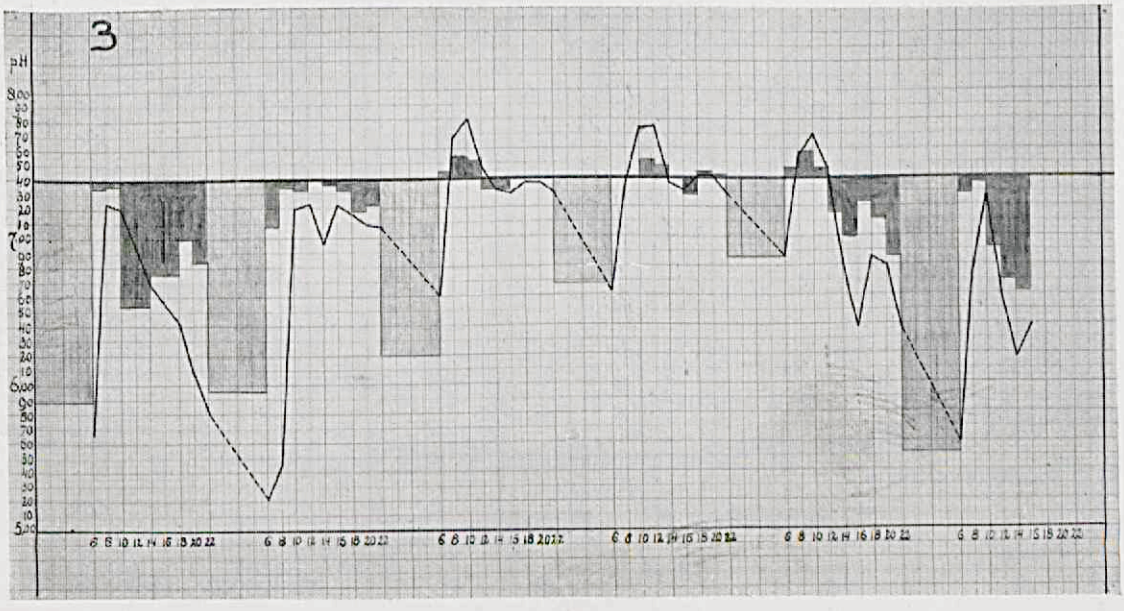


Fig. 9

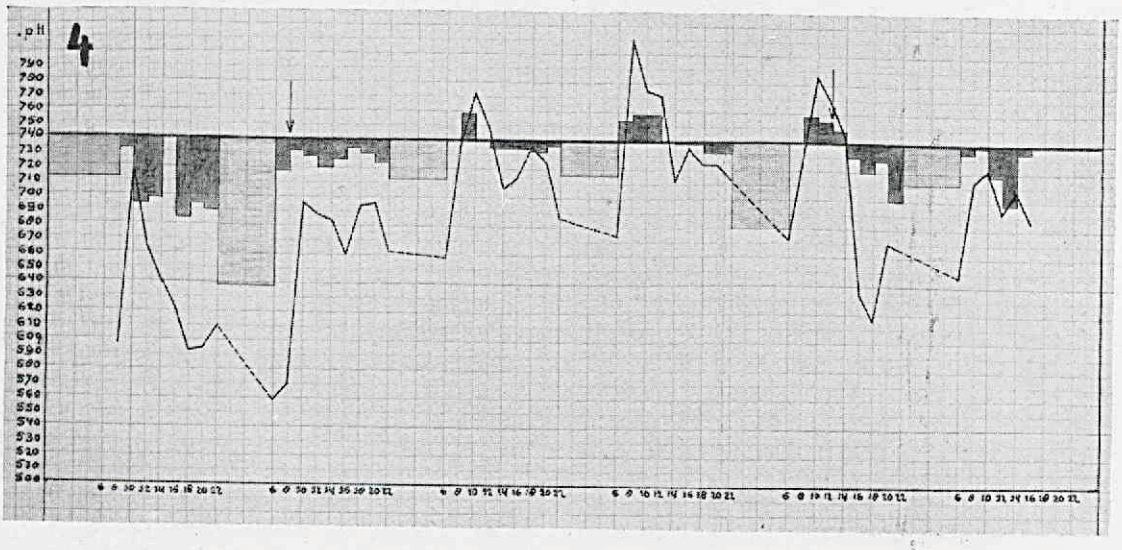


Fig. 10

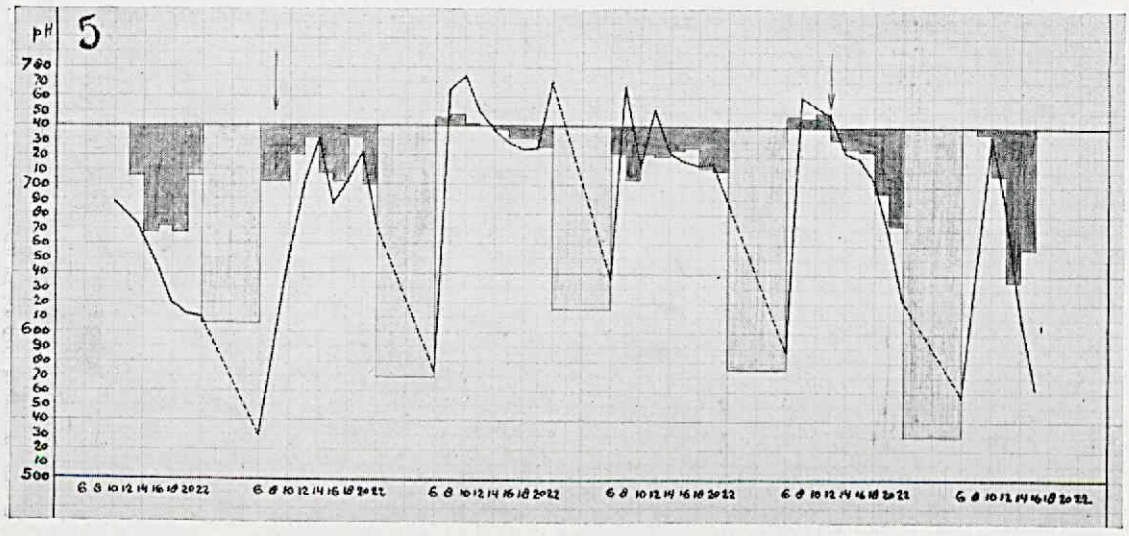


Fig. 11

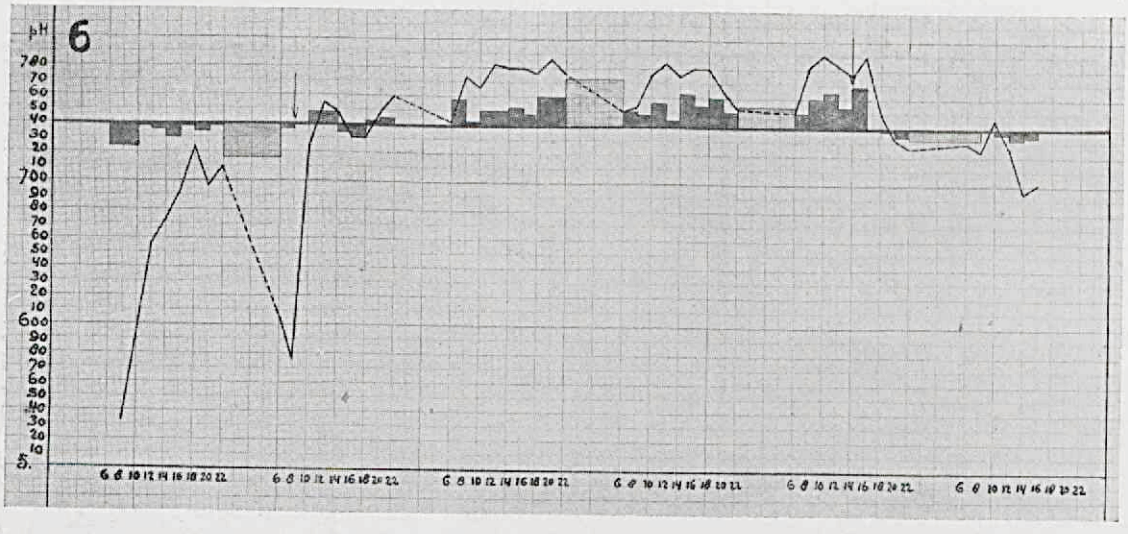


Fig. 12

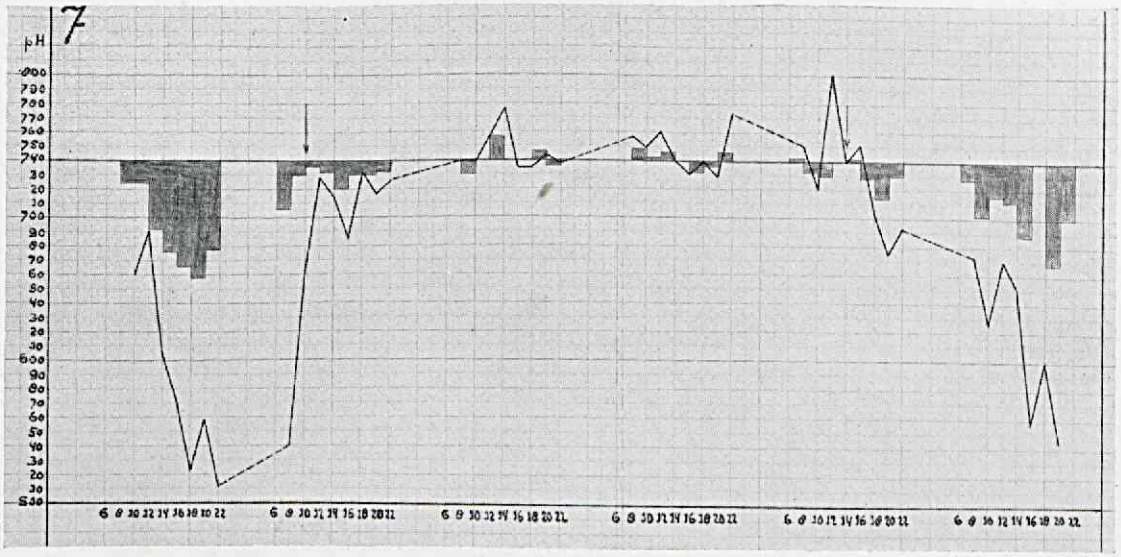


Fig. 13

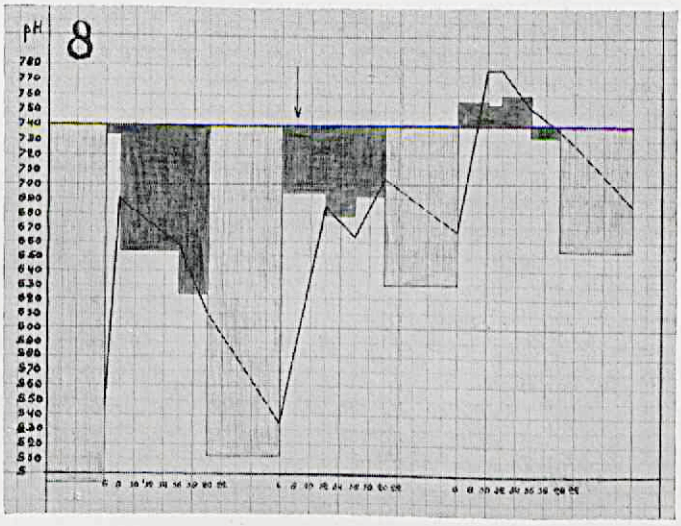


Fig. 14

TABEL V.

Ulcus-patiënten.

Nr.	Naam	Leeftijd	pH	Diagnose	Anamnese	Pyrosis	Pijn	Haematemesis	Zuurwaarden *	Faeces: benz.	Röntgen-foto
1	Sm.	32	7,31	ulcus ventriculi	+	+	+ +	+	78-85	+	+
2	St.	38	7,36	„ duodeni	+	+	+	—	64-80	+	+
3	Wi.	28	7,32	„ praepyloricum	+	?	+	—	80-88	+ +	operatie
4	de B.	26	7,39	„ duodeni	+	+	+	—	50-75	+ +	+
5	Pra.	32	7,32	„ ventriculi	+	+	+	—	62-70	+	+
6	Jan.	23	7,31	„ „	+	sp.	+	—	65-80	+	+
7	Ba.	34	7,35	„ duodeni	+	—	+	—	80-92	+	+
8	Her.	55	7,35	„ ventriculi	+	+	+ +	+	45-65	+	+
9	Hoo.	37	7,38	„ „	+	+	+	—	45-60	zw.+	+
10	Ro.	41	7,37	„ „	+	+	+	—	45-70	+	+
11	Ma.	29	7,32	„ duodeni	+	—	+	+	53-64	+ +	+
12	Hey.	27	7,39	„ „	+	—	+	+	76-105	+	?
13	Vee.	53	7,38	„ „	+	+	+ +	—	70-100	+	+
14	Bra.	31	7,36	„ ventriculi	+	—	+	+ +	?	+ +	+
15	Thijs.	24	7,38	„ „	+	+	+	+	50-62	+	+
16	Mont.	51	7,43	„ „	+	+	+ +	+	90-95	+	+
17	v. Str.	69	7,38	„ „	+	+ +	+	—	70-80	+	+
18	Fo.	30	7,33	„ „	+	+	+	—	60-70	zw.+	+
19	v. B.	58	7,41	„ „	+	—	+	—	25-52	+	+
20	v. Mo.	61	7,37	„ „	+	+	+	—	70-80	+ +	+
21	Po.	28	7,34	„ duodeni	+	sp.	+	—	60-70	+	operatie
22	Bar.	35	7,42	„ praepyloricum	+	+	+ +	+	56-66	+	operatie
23	Jonk.	48	7,38	„ ventriculi	+	+	+ +	+ +	50-68	+ +	?
24	IJd.	44	7,33	„ duodeni	+	+	+ +	—	36-62	+	+
25	Kir.	67	7,39	„ ventriculi	+	—	+	+	67-87	—	+

*) De getallen geven de hoogste waarden aan voor vrij zuur en totaal-aciditeit, die gevonden werden bij een gefractioneerd maagonderzoek na een havermout proefmaaltijd.

TABEL VI.

Contrôle-patiënten.

Nr.	Naam	Leeftijd	pH	Diagnose
1	Zw.	–15	7,34	bronchieëctasen
2	Oli.	32	7,41	genezen griep
3	Clea.	17	7,38	genezen pneumonie
4	Huy.	31	7,37	colitis ulcerosa
5	Blan.	20	7,38	gecomp. vitium cordis
6	v. Bom.	25	7,41	nephrolithiasis
7	Wet.	36	7,37	gecomp. vitium cordis
8	v. Hat.	– 29	7,34	genezen pneumonie
9	Hans.	– 23	7,32	genezen pleuritis
10	v. W.	– 23	7,37	geen afwijkingen
11	Fir.	46	7,40	ischias e. c. i.
12	Spek.	– 17	7,35	t. b. c. ulcus op wang
13	Croe.	– 32	7,31	ischias e. c. i.
14	de R.	36	7,42	genezen pneumonie
15	Sm.	– 22	7,33	" "
16	West.	– 30	7,32	" "
17	v. Ew.	– 27	7,36	" pleuritis
18	Br.	– 19	7,32	gecomp. vitium cordis
19	Ever.	– 48	7,36	spermatocèle
20	Klae.	34	7,41	heamaturie e. c. i.
21	Rei.	27	7,40	pleuritis exsud.
22	Ephr.	– 21	7,35	haematurie e. c. i.
23	Py.	20	7,44	hypertensie
24	v. d. L.	15	7,42	zeer lichte t. b. c. pulm.
25	Coz.	45	7,41	helminthiasis
26	In de B.	22	7,38	nephrolithiasis
27	v. d. H.	13	7,37	genez. acute nephritis
28	Br.	36	7,39	colitis
29	v. Aa.	12	7,37	endocarditis
30	Lem.	– 38	7,36	lichte cystitis
31	Ten. S.	– 25	7,36	geen afwijkingen
32	Oost.	34	7,41	" "
33	Hei.	34	7,41	" "

Nr.	Naam	Leeftijd	pH	Diagnose
34	Dock.	16	7,40	colitis
35	Ephra.	23	7,37	genez. broncho-pneum.
36	den Da.	12	7,41	appendicitis
37	Ren.	- 16	7,36	neurologisch lijden
38	Verw.	25	7,42	neurofibromatosis
39	Tro.	60	7,38	gecomp. vitium cordis
40	Keim.	16	7,39	zeer lichte longafwijkingen
41	En.	16	7,42	genez. brocho-pneumonie
42	Fl.	54	7,38	haematurie e. c. i.
43	Rie.	26	7,41	appendicitis
44	Mi.	- 23	7,35	gecomp. vitium cordis
45	Soo.	48	7,38	genezen pleuritis
46	v. Tuy.	- 38	7,34	chronische dysenterie
47	Lism.	23	7,40	geen afwijkingen
48	Mey.	35	7,41	bronchieëctasen
49	Alt.	- 12	7,33	geen afwijkingen
50	Ult.	- 25	7,35	" "
51	v. Dij.	24	7,37	genezen angina
52	de Ga.	- 33	7,36	geen afwijkingen
53	Vroo.	- 24	7,36	zeer lichte t. b. c. pulm.
54	Fel.	39	7,37	parese l. diaphragma
55	Za.	- 10	7,35	urticaria

TABEL VII.

Nr.	Naam	Leeftijd	pH	Diagnose
1	Schrij.	38	7,40	cholelithiasis
2	de Lit.	36	7,32	"
3	Jac.	32	7,38	"
4	Dee.	38	7,37	"
5	v. Stra.	48	7,39	"
6	Veld.	51	7,41	"
7	Bergr.	52	7,36	"
8	Herf.	30	7,34	"
9	Math.	27	7,35	"
1	Poul.	49	7,33	asthma bronchiale
2	Burg.	14	7,33	" "

TABEL VIII.

Vage maagklachten.

Nr.	Naam	Leeftijd	pH	Opmerkingen.
1	de B.	19	7,35	ruminantia, pyrosis, soms pijn niet in verband met den maaltijd, buik iets pijnlijk in het bovengedeelte, zuurwaarden 68—88, maagfoto's geen bijzonderheden, faeces : benz. —. Gaat zonder klachten naar huis.
2	v. Re.	36	7,35	Slap, braken na den maaltijd, zeer sterke vagotonische verschijnselen, bloedsdruk zeer laag, faeces benzidine —. Leuc. 3500. Bloedbeeld: E10, B2, Jst1, St3, Sg49, L34, M1.
3	M.	29	7,34	hyperaciditeit, pijn na bepaalde spijzen, X-foto's geen bijzonderheden, faeces : benz steeds negatief.
4	Doo.	56	7,34	Cardiospasmus, haematemesis in de anamnese (ulcus cardiae), faeces : benz. —, röntgenologisch enorme verwijding van den oesophagus. Groote verbetering na atropinekuur.
5	v. d. Sp.	21	7,38	Maagklachten, braken, pijn en last van het zuur; faeces : benz. —, zuurwaarden 60-68, maagfoto's sterke peristaltiek bij den pylorus. (pylorusspasmus).
6	v. Doo.	19	7,36	maagpijn, braken na het eten, gauw moe, polsfrequentie steeds zeer laag, maagzuurwaarden 70—80 faeces : benz. —, maagfoto's normaal, klachten verminderden sterk na atropinekuur.
7	Verb.	45	7,34	buikklachten, opgezet gevoel in de buik, eten heeft geen invloed, sterke obstipatie, maagzuurwaarden 55—70, maagfoto's geen afwijkingen, sterke vagotonische verschijnselen, verbetering met atropine. Leuc. 4100. Bloedbeeld: B0, E1, Sg55, L39, M5.
8	v. G.	30	7,35	maagklachten, pijn ook na den maaltijd, geen last van het zuur, langzame pols, röntgenfoto's geen duidelijke aanknoopingspunten voor ulcus, zuurwaarden 58—70, faeces : benz. —. Sterke vagotonische verschijnselen. Leuc. 3700. Bloedbeeld: B1, E4, St3, Sg49, L38, M5.

Nr.	Naam	Leeftijd	pH	Opmerkingen.
9	Spru.	31	7,32	maagklachten, pijn na iederen maaltijd, wat hij ook eet, geen pyrosis, veel ructus, sterke obstipatie gauw moe, zeer langzame pols, zuurwaarden 60—80, maagfoto's geen bijzonderheden, faeces : benz. —. Na bedrust vrij van klachten. Leuc. 3800. Bloedbeeld: E5, Sg50, L40, M5.
10	Re.	19	7,37	buikklachten, zeurende pijn in het epigastrium, af en toe ructus, faeces; benz. steeds —, maagfoto's geen bijzonderheden. Leuc. 4100. Bloedbeeld: B1, E1, Sg55, L36, M7.
11	v. d. P.	23	7,33	buikklachten, maagfoto's normaal beeld, faeces : benz. —, zuurwaarden 65—75, branderig gevoel, geen verband met voedselopname. Leuc. 3750. Bloedbeeld: E1, Stk5, Sg55, L35, M4.
12	Str.	24	7,36	maagklachten, zwaar gevoel, last van het zuur, benz. —, maagfoto's geen bijzonderheden, maagzuurwaarden 60—68, hypersecretie.
13	Verw.	46	7,34	maagklachten, ¼—½ uur na den maaltijd braakt hij, onverschillig wat hij eet, vette spijzen en koolsoorten geven geen bijzonderen last, geen last van het zuur, veel ructus, spastische obstipatie, langzame pols, lagen bloedsdruk, benz.—, zuurwaarde 32—58, sterke verschijnselen van vagotonie, Röntgenfoto's zeer sterke peristaltiek, geen nis, geen rest na 6 uur. Verdwijnen der klachten na atropine-kuur. Leuc. 4100. Bloedbeeld: E0, St0, Sg42, L54, M4.
14	Rew.	25	7,32	pijn in den buik, branderig gevoel, steeds moe, faeces benz.—, maagfoto's geen afwijkingen, maagzuurwaarden 45—58, sterke hypersecretie.
15	v. d. L.	61	7,34	maagklachten, bandgevoel in den bovenbuik, eten geen invloed op pijn, benz.—, maagzuurwaarden 62—74.
16	Lun.	31	7,37	maagklachten, soms branderig gevoel in de keel, langzame pols, lage zuurwaarden 20—30, benz.-, sterke hypersecretie, maag- en galblaasfoto's geen afwijkingen. Bloedbeeld: St3, Sg33, L60, M4.

Nr.	Naam	Leeftijd	pH	Opmerkingen.
17	v. Vel.	36	7,36	geen maagpijn, veel last van het zuur, kon alle spijzen goed verdragen, hypersecretie, lage zuurwaarden 26—34, Röntgenfoto's geen bijzonderheden, sterke vagotonische verschijnselen.

TABEL IX.

Nr.	Naam	pH	Diagnose
1	Gerr.	7,42	Morbus-Basedowi
2	Leefl.	7,43	" "
3	Steg.	7,39	" "
4	Val.	7,43	" "
5	v. d. He.	7,41	" "

HOOFDSTUK VII.

Ulcus ventriculi en vegetatief zenuwstelsel; het „vegetatieve systeem" van Kraus en Zondek.

Wij hebben het vermoeden uitgesproken, dat de verschuiving van de bloedreactie naar den zuren kant niet alleen bij ulcuspatiënten zal voorkomen, maar in het algemeen bij menschen, die het min of meer uitgesproken beeld van de vagotonie vertoonen.

Als men het woord vagotonie leest, denkt men in het algemeen aan een disharmonie in het vegetatieve zenuwstelsel, waarbij een verhoogde tonus van den vagus op den voorgrond staat.

Dat wij vagus schrijven is eigenlijk niet juist; de zenuw zelf is slechts een onderdeel van het para-sympathische systeem, dat, wat werking betreft, tegenover het sympathische systeem kan worden gesteld. Het was L a n g l e y, die door zijn geniaal werk ons met deze kennis verrijkte. Gemakshalve willen wij den naam vagus blijven gebruiken, de ruimere beteekenis van het woord zijn wij daarbij echter indachtig.

Dat het vegetatieve zenuwstelsel gedurende de laatste tientallen jaren een groote rol gespeeld heeft in de theorieën over het ontstaan en het verloop van het ulcus ventriculi, worden wij gewaar, wanneer wij de literatuur van dezen tijd over dit onderwerp nalezen.

Het is onze landgenoot T a l m a geweest, die met grooten nadruk den vagus mede aansprakelijk stelde voor het totstandkomen van het ulcus ventriculi simplex bij den mensch, zooals hij dit ook bij dierproeven waarnam. Het getuigt wel voor den vooruitzienden blik van dezen onderzoeker, dat zijn denkbeeld zich tot nu toe steeds verder is blijven ontwikkelen, niet het minst door het werk van zijn eigen medewerkers, zooals v a n Y z e r e n en L i c h t e n b e l t, op wier proeven wij nog terugkomen.

Nadat E p p i n g e r en H e s s in 1910 hun onderzoekingen

over het vegetatieve zenuwstelsel hadden gepubliceerd en een bepaald symptomencomplex onder den naam vagotonie hadden samengevat, deden hun denkbeelden weldra intrede in de kliniek, om daar getoetst te worden aan en gebruikt te worden bij, een reeks van ziektebeelden, waarin tot dien tijd nog geen juist inzicht verkregen was en die in de groote groep der neurosen waren ondergebracht. De verschijnselen waren door genoemde onderzoekers zeer uitvoerig beschreven en het kostte ook geen moeite het bestaan van vagotonie aan het ziekbed te bewijzen. Talrijke symptomen, die voor een verhoogden tonus en prikkelbaarheid van den vagus pleitten, werden aangetoond, terwijl pharmacologische proeven, waarbij de patiënten op bepaalde wijze op giften reageerden, het hunne ertoe bijdroegen om het beeld der vagotonie scherper te omlijnen.

De onderzoekingen van Meyer en Müller deden met behulp van pilocarpine en adrenaline, een uitgesproken antagonisme naar voren komen tusschen de twee symptomencomplexen, dat der vagotonie en dat der sympathicotonie. Een volkomen scheiding scheen verzekerd te zijn. Maar latere onderzoekingen (o.a. van Petrén en Thorling en ook die van von Bergmann) toonden aan, dat de twee begrippen niet zoo zuiver tegenover elkaar stonden en dat het onderbrengen van de verschillende klinische beelden in een bepaald schema tot de onmogelijkheden behoorde. Hier te lande werd door Blok in een zeer lezenswaardig proefschrift, het werk van Eppinger en Hess kritisch beschouwd.

Zoo is het woord vagotonie niet juist. Men mag bij een zenuw immers niet spreken van tonus, hoogstens kan een zenuw in meerdere of mindere mate „in tonus" zijn, waarbij moet worden gedacht aan de impulsen, die voortdurend langs de zenuw naar de peripherie worden geleid, om daar hun werking te ontvouwen. Maar het spraakgebruik heeft ook voor de zenuw den naam tonus ingevoerd, ook voor den vagus. Men spreekt van vagotonie wanneer men een verhoogden prikkelingstoestand van den vagus wil aangeven.

Om tot een prikkelingstoestand te geraken moet een zekere mate van prikkelbaarheid van het bepaalde weefselelement, in dit geval de zenuw, aanwezig zijn.

De begrippen tonus (= prikkelingstoestand) en prikkelbaarheid, die, ieder voor zich, de klinische verschijnselen bij een patiënt bepalen, werden door Eppinger en Hess niet scherp genoeg onderscheiden. Hierop werd door Blok de aandacht gevestigd. Zoo werden bij patiënten verschijnselen aan een verhoogden tonus van den vagus toegeschreven, die in werkelijkheid op een verhoogde prikkelbaarheid berustten. Het is vooral ook Danielopolu geweest, die op de noodzakelijkheid van het scheiden van deze twee begrippen, bij het onderzoek van vagotonie in de kliniek, gewezen heeft.

Nu werd door genoemde onderzoekers gevonden, dat er veel meer menschen zijn, bij wie verschijnselen van verhoogde vagus- en sympathicus-prikkelbaarheid en tonus naast elkaar voorkomen, al mag een der samenstellende factoren den ander in intensiteit wel overtreffen. Ja, zuivere vagotonie of sympathicotonie werden als nauwelijks voorkomend beschouwd.

Het werd de taak der kliniek, de stigmata van het vegetatieve zenuwstelsel bij iederen patiënt uit elkaar te halen en de balans ten opzichte van de twee antagonisten (vagus en sympathicus) op te stellen.

Door von Bergmann werden de patiënten met ulcus ventriculi en duodeni vanuit dit oogpunt bekeken, waarbij bleek dat in de meerderheid der gevallen (58 van 60 gevallen) teekenen van een abnormale reactie van het vegetatieve zenuwstelsel aanwezig waren. Alleen bij de oudere patiënten ontbrak iedere disharmonie, wat ook overeenkwam met de bevindingen van Eppinger en Hess, die hun syndroom vagotonie slechts bij jeugdige menschen aantroffen; op lateren leeftijd zou het verdwijnen. Als verschijnselen van de disharmonie in het vegetatieve zenuwstelsel, noteerde von Bergmann bij de ulcus-patiënten: glanzende oogen, soms vergezeld door exophthalmus, koude, sterk transpireerende handen en voeten, tremoren, spastische obstipatie, dermographie en hyperaciditeit; ook zag hij dikwijls verhoogde gevoeligheid voor pilocarpine, terwijl deze voor adrenaline was afgenomen. Al te veel waarde wilde hij echter aan deze pharmacologische reacties niet hechten.

In tegenstelling met Eppinger en Hess, die ook bij ulcus dikwijls vagotonie hadden aangetroffen en nu het ulcus als pri-

maire laesie wilden beschouwen met secundaire prikkeling van den vagus (waardoor hyperaciditeit, verhoogde maagtonus en hyperperistaltiek) stelde von Bergmann zijn neurogene theorie op over het ontstaan van het ulcus ventriculi, waarbij de disharmonie in het vegetatieve zenuwstelsel het primaire was.

Zijn stellingen waren de volgende:

Patiënten met ulcus ventriculi of duodeni hebben teekenen van een gestoorde harmonie tusschen het sympathische en het parasympathische gedeelte van het vegetatieve zenuwstelsel. Naast algemeene verschijnselen bestaan er locale stoornissen; zoo b.v. in de functies van maag en darm, er bestaat vermeerderde neiging tot spasmen van de muscularis en tot overmatige klierfuncties.

Hij vond steun voor zijn theorie in klinische feiten, o.a. in het ontstaan van maagulcera bij loodvergiftiging, waarbij behalve afwijkingen van den vagus, een andere instelling van het geheele vegetatieve zenuwstelsel aangenomen dient te worden (met als verschijnselen: spastische obstipatie, asthma saturnina, bradycardie, spastische ischaemie). Het zwaartepunt van de theorie van von Bergmann wordt dus gelegd op de abnormale instelling van het vegetatieve zenuwstelsel; alle mogelijke onderdeelen hiervan, de centra, de prae- en post-ganglionaire vezels, de ganglia zelf, de plexus in het orgaan (bij de maag de plexus van Auerbach) kunnen het punt van uitgang worden voor deze disharmonie. Men moet verder bedenken, dat de invloed van een zenuwprikkel in de eerste plaats afhankelijk zal zijn van den toestand van het geinnerveerde orgaan (de prikkelbaarheid). Behalve prikkels uitgaande van naburige organen, kunnen ook psychogene prikkels het evenwicht verstoren. Bestaat nu bij een bepaald individu een zekere overprikkelbaarheid van de maagmusculatuur, met een abnormale tonus en prikkelbaarheid van de haar toebehoorende innervatie, dan zijn de voorwaarden voor het ontstaan van een ulcus gegeven.

De locale verschijnselen zouden op een circumscripte spastische afsnoering berusten (vasomotorenwerking: Beneke, Kobajaski; kramp van de muscularis mucosae: Lichtenbelt; of van de muscularis propriae: van Yzeren), die evenals grootere contracties (o.a. antrumspasmus) en circulaire insnoeringen (von Bergmann) tot ischaemie voeren. De plekjes met

locale ischaemie bieden een geringer weerstandsvermogen aan de verterende werking van het maagsap, er zal een slijmvliesdefect ontstaan; het begin van het ulcus is aanwezig. Nu zullen van het ulcus zelf prikkels uitgaan, die bij een gevoelige maagmusculatuur tot vorming van nieuwe spasmen aanleiding geven (z.g. „Spasmopoëse des Ulkus") en de voorwaarden voor de chroniciteit van het ulcus scheppen. Ook circulaire contracties treden op, die misschien tot passageverhindering van het voedsel leiden, dat dan op zijn beurt langs mechanischen weg het ulcus irriteert (Aschoff, Stromeyer). Tot zooverre de verklaring van von Bergmann voor het ontstaan en de chroniciteit van het ulcus ventriculi.

Experimenteele onderzoekingen bij dieren hebben het belang van den nervus vagus voor het ontstaan van erosies en ulcera van het maagslijmvlies aangetoond. Wij noemen de proeven van Talma, die, door prikkeling van den halsvagus, ulcera zag ontstaan; die van van Yzeren, aan wien dit gelukte door verwoesting van de beide n.n. vagi onder het diaphragma; die van Della Nova, die met vernieling van den plexus coeliacus gepaard gingen. Schmiencke prikkelde het ganglion coeliacum, Lichtenbelt kreeg erosies van het maagslijmvlies bij konijnen door faradische prikkeling van het slijmvlies van de galblaas en kreeg echte ulcera, die gedurende maanden bestonden, bij honden en een kat na het doorsnijden van de n.n. vagi onder het diaphragma. Ook de proeven van Westphal zijn bijzonder belangrijk, hij zag bij konijnen ulcera van de maag ontstaan door prikkeling van den vagus met behulp van giften, zooals pilocarpine en physostigmine.

Een moeilijkheid voor het volkomen waardeeren van al deze uitkomsten is gelegen in het feit, dat soms met geheel tegenstrijdige middelen, hetzelfde einddoel werd verkregen: zoo zag men immers ulcera ontstaan, zoowel na doorsnijding, als na prikkeling van de n.n. vagi, na prikkeling en na extirpatie van het ganglion coeliacum. Tegenover Westphal staat Haeller, die met vagus-verlammende middelen een ulcus deed ontstaan.

Wij hebben de neurogene theorie van von Bergmann, benevens de experimenteele feiten wat nader besproken, omdat juist in den laatsten tijd de theorieën van Bálint en Sim-

nitzky het verband tusschen ulcus ventriculi en vegetatief zenuwstelsel weer nauwer aanhalen en ook onze eigen onderzoekingen voor deze opvatting pleiten.

Bálint zag een verminderde gevoeligheid voor adrenaline, intraveneus toegediend volgens de methode van Csépai, bij zijn ulcus-patiënten, een gevoeligheid, die in den tijd, dat de patiënten vrij van klachten waren, toenam. Hij besloot, dat het sympathische systeem bij den ulcus-lijder niet overgevoelig is, ja zelfs een verminderde gevoeligheid bezit. Het vegetatieve zenuwstelsel van den ulcus-patiënt wijst dus op een prikkeling in slechts één richting en dus zal de vagus het ziektebeeld beheerschen. Een verschuiving van de bloed- en weefsel-reactie naar den zuren kant zal nu samengaan met vagotonie, omgekeerd zal prikkeling van den vagus tot zuurder worden van het bloed en de weefsels aanleiding geven.

Simnitzky heeft met de methode van Danielopolu den tonus van het vegetatieve zenuwstelsel bij ulcus-patiënten onderzocht. Hij en zijn medewerkers vonden bij lijders aan ulcus ventriculi en duodeni in 75 % van de gevallen overheerschen van den vagus en wel 30 % zuivere vagotonie, 40 % vagotonie en hypo-sympathicotonie en 5 % amphotonie. Bij oudere patiënten zag hij meestal hypo-amphotonie. Wij zullen weldra zien wat deze begrippen te beteekenen hebben. Wij bespraken reeds, hoe Simnitzky de vagotonie bij een patiënt met ulcus ventriculi door alkaliseering zag veranderen in normotonie. Op grond van zijn uitkomsten na insulinetoediening, vond hij, dat de disharmonie in het vegetatieve zenuwstelsel ondergeschikt was aan de verschuiving van de reactie van het lichaam naar den zuren kant.

Nu hebben wij in de laatste bladzijden geregeld gesproken over disharmonie van het vegetatieve zenuwstelsel, over vagotonie en sympathicotonie; het lijkt ons noodig deze begrippen wat nader te bezien en wel aan de hand van de uitvoerige onderzoekingen van Danielopolu en van die van Kraus en S. G. Zondek.

Danielopolu en zijn medewerkers kregen bij hun onderzoekingen den indruk, dat de proeven, die tot doel hadden den toestand van het vegetatieve zenuwstelsel na te gaan, op foutieve wijze werden uitgevoerd, terwijl de begrippen vegetatieve tonus

en vegetatieve prikkelbaarheid niet genoeg werden gescheiden. Verschillende proeven om een indruk te krijgen van de prikkelbaarheid van het vegetatieve zenuwstelsel, werden door D a n i e l o p o l u aangegeven, een methode, de „atropin-orthostatismus" proef, werd speciaal aangewezen om den tonus te bepalen, een proef waarvan S i m n i t z k y ook gebruik maakte in de kliniek. De beschrijving van de methode blijft hier achterwege; het principe is: door kleine intraveneuse giften atropine de vaguswerking geheel uit te schakelen en zoo een indruk te krijgen van den absoluten tonus van den sympathicus.

Alle, door het vegetatieve zenuwstelsel, geinnerveerde organen bezitten een eigen tonus, ze bevinden zich, evenals de onderdeelen van het vegetatieve zenuwstelsel zelf, steeds in een toestand van prikkeling, die den vegetatieven tonus bepaalt. Bovendien zijn zij nog te beïnvloeden door allerlei andere factoren, wat door de vegetatieve prikkelbaarheid mogelijk wordt gemaakt.

De factoren, die den vegetatieven tonus in stand houden, kunnen onderscheiden worden in de periphere (humorale) en de centrale (vegetatieve centra); zij beheerschen de beide antagonistische groepen (sympathicus en para-sympathicus) gelijktijdig en zijn dus amphotroop. Men kan dus samenvattend zeggen: de vegetatieve tonus en zijn variaties zijn afhankelijk van amphotrope factoren.

Werd nu vroeger aangenomen, dat op hetzelfde oogenblik dat de tonus van een bepaalde groep steeg, deze in een antagonistische groep afnam, weldra kwamen de onderzoekers tot de overtuiging, dat meestal de tonus in de beide antagonistische groepen in dezelfde richting werd beïnvloed, dus met de reacties hypertonie of hypotonie. Deze toestanden kregen de namen: amphotonie en hyp-amphotonie. Zelden waren de gevallen van zuivere vagotonie, sympathicotonie en hypo-sympathicotonie, benevens die, waarbij de eene groep hypertonisch en de antagonistische hypotonisch was.

Onder normale omstandigheden zal de permanente tonus de resultante zijn van de, op dezelfde wijze over de beide groepen verdeelde, amphotrope factoren. Onder pathologische omstandigheden overweegt echter dikwijls de tonus van één der beide groepen. Een inwerkende amphotrope prikkel zal dan min of

meer in één der beide groepen overwegen. Dit overwegen zal echter weer afhankelijk zijn van de intensiteit, waarmede de prikkel aangrijpt, van den toestand van den algemeenen vegetatieven tonus (eventueel overwegen van den oorspronkelijken sympathischen of para-sympathischen tonus) en tenslotte van den localen tonus.

Eenige voorbeelden volgen hier ter toelichting:

Kleine giften adrenaline zullen vagusprikkeling te zien geven, grootere hebben sympathicuswerking. Wat den toestand van den algemeenen vegetatieven tonus aangaat, bij een sympathicotonicus zal een amphotrope stof, zooals het adrenaline, vooral den sympathicus beïnvloeden, bij een vagotonicus meer den parasympathicus. Dit verschijnsel noemt men wel de inverse werking der vegetatieve middelen. Ook in de natuur zal het optreden; de natuurlijke factoren werken bij den vagotonicus meer langs den para-sympathicus; bij den sympathicotonicus meer langs den sympathicus (b.v. bij hypersecretie van adrenaline). Bij den amphotonicus, die een hypertonie van de beide groepen bezit, zal bij inwerking van amphotrope factoren, de sympathicus voor het hart en de para-sympathicus voor het spijsverteringsorgaan op den voorgrond treden.

Door de voorstelling van het amphotrope kringenmechanisme („Kreismechanismus") wordt de verhouding duidelijk gemaakt tusschen de centrale en periphere factoren van den vegetatieven tonus (en prikkelbaarheid) en de functie van de vegetatieve organen. Langs centrifugale banen (sympathicus en para-sympathicus) zal de tonus van een orgaan worden beïnvloed, omgekeerd zal de functie van een orgaan langs centripetale banen op den tonus van de vegetatieve centra inwerken. Op hun beurt zullen de centra de voortdurende afscheiding van amphotrope stoffen (choline, adrenaline enz.), die voor het in stand houden van een peripheren tonusfactor zorg dragen, beheerschen.

Samenvattend kunnen wij dus zeggen:

Volgens Danielopolu ontstaat de vegetatieve tonus en zijn afwijkingen dank zij een amphotroop kringenmechanisme. Het vinden van een overwegen van de een of andere groep zal afhankelijk zijn van de intensiteit van den inwerkenden prikkel,

van den toestand van den algemeenen vegetatieven tonus en van dien van den localen tonus.

F. Kraus en S. G. Zondek vormen een andere groep van onderzoekers, wier theorieën ons, bij het vraagstuk der juiste waardeering van de vegetatieve verschijnselen in de kliniek, licht brengen. Vooral het samenvattend werk van Zondek is belangrijk, zijn opvattingen over het wezen en de werking van wat wij tot dusver vegetatief zenuwstelsel hebben genoemd, zijn voor ons onderwerp van veel waarde.

In het lichaam kan het groote onderscheid worden gemaakt tusschen organen en cellen, die een functie verrichten afhankelijk van onzen wil en die met z.g. vegetatieve functies, die onafhankelijk van onzen wil verloopen. Bij de eerste soort heeft men te maken met een functieverloop in een bepaalde richting; het vegetatieve functieverloop uit zich echter in een heen en weer slingeren tusschen twee uitersten om een bepaalden middelstand (b.v. verslapping of contractie). En daar bij de vegetatieve cellen en organen de functie vrijwel identiek is aan tonusverandering en de tonus op zijn beurt weer gebonden is aan een bepaalde electrolytenconstellatie in de cel, zal functie met een verandering van de samenstelling dier electrolyten samengaan.

Op de tonusveranderingen van de vegetatieve cel in het experiment hebben de antagonistisch werkende ionen (b.v. de K- en de Ca-ionen), een overwegenden invloed. Uit verschillende proeven zien wij ten duidelijkste, dat een overmaat van K-ionen tot tonusverhooging, één van Ca-ionen tot tonusdaling kan voeren, zoo zelfs, dat onder invloed van de beide ionengroepen, de maximale uitslagen van den celtonus worden bereikt.

Bij de organen met gladde spieren (de vegetatieve organen) zal de invloed van de electrolyten op de functie zeer belangrijk zijn; zij zijn het, die de specifieke functie van een orgaan kunnen aanzetten (b.v. bewerkt Ca een sterke contractie van de hartspier) of juist verminderen. Tusschen de electrolyten in de vloeistof buiten de cel (in bloed, lymphe) en de electrolyten in de cel (z.g. binnenelectrolyten) zullen ongetwijfeld evenwichtsverhoudingen bestaan.

Een functie van een cel (of orgaan) kan door prikkels worden

beïnvloed. Wij onderscheiden: thermische, mechanische, chemische, electrische, maar vooral ook nerveuse prikkels. Deze laatsten hebben voor de vegetatieve cel (of orgaan) een belangrijke beteekenis; zij komen tot stand langs twee verschillende banen (vagus en sympathicus), waardoor de eigenschap van de bipolariteit van de cel gerespecteerd wordt.

Door deze beide vegetatieve zenuwen wordt nu op de cel of het orgaan eenzelfde werking uitgeoefend, als die, welke wij na verandering van de electrolytensamenstelling hebben gezien. De functie zal dus eenerzijds afhankelijk zijn van een bepaalden toestand van het ionen-evenwicht in de cel, de verhouding van de antagonistische ionen-groepen (b.v. K : Ca); anderzijds van de verhouding van tonus (de impulsen die langs de zenuw verloopen) en prikkelbaarheid van de antagonistisch werkende vegetatieve zenuwen. Het overwegen van den sympathicus op den vagus zal werken als een overmaat Ca-ionen en omgekeerd. Tusschen de twee systemen nu bestaat een bepaald verband.

Op grond van theoretische overwegingen, maar vooral ook door de uitkomsten van vele experimenten, kwam Zondek tot de overtuiging, dat de werking van de vegetatieve zenuwen moest berusten op een verandering van de samenstelling der electrolyten in de cel. De vagus zou dan een relatief kaliumoverwicht veroorzaken, de sympathicus een relatief calciumoverwicht. Maar nu bleek verder, dat de electrolytwerking onafhankelijk was van de vegetatieve zenuwen. Werd b.v. de vagus door atropine uitgeschakeld, dan had kalium toch gelijk effect. De werking van de vegetatieve zenuwen daarentegen was afhankelijk van de aanwezigheid van electrolyten; de zenuwen misten anders de werktuigen, waardoor hun invloed mogelijk was.

De uitspraak is op zijn plaats: ion-werking en zenuw-werking voeren tot dezelfde resultaten.

Onder de ionen zijn nog anderen belangrijk dan alleen de K- en Ca-ionen. De antagonistisch werkende ionen-groep van de H- en de OH-ionen komt in aanmerking. En nu leeren de experimenten dat de H-ionen werken zooals de K-ionen en de OH-ionen als de Ca-ionen.

Dat prikkeling van de vegetatieve zenuwen tot verdeelingsveranderingen der electrolyten voert, lieten enkele onderzoekers

zien. Na adrenalinetoediening, dus na sympathicusprikkeling, nam het Ca van het bloed af, het verplaatste zich waarschijnlijk naar de inwendige organen.

Het ademhalingsmechanisme leert ons, dat de verhouding H-OH-ionen een groote rol speelt. De H-ionen, die met het bloed het ademhalingscentrum bereiken, zullen daar een andere verdeeling der electrolyten tot stand brengen, die de cellen tot functioneeren aanzet. Dit uit zich als een prikkeling van de nerveuse centra, die zich weer langs bepaalde zenuwbanen voortplant, en op haar beurt een verandering in de samenstelling der ionen in het bepaalde orgaan zal veroorzaken. Hoe de vegetatieve zenuwen in de cel de verandering der samenstelling van de electrolyten tot stand brengen, laten wij hier in het midden. Waarschijnlijk heeft de verhouding lecithine-cholesterine hier iets mede uitstaande.

Belangrijk is nog, de samenhang te bespreken met een derde mogelijkheid om op de celfunctie in te werken, wij bedoelen die met behulp van vergiften. De onderzoekingen van Zondek hebben uitgemaakt, dat ook de gifwerking te vergelijken is met de ion- en zenuw-werking. Ook met de vergiften krijgen wij electrolytverschuivingen in de cel (waarschijnlijk langs indirecten weg), die aansprakelijk gesteld dienen te worden voor de uitwerking. Zeker is het, dat de gifwerking in geen geval bepaald via de zenuw tot stand behoeft te komen.

Bij de ion-, zenuw- en gifwerking hebben wij gezien, dat hetzelfde eindeffect wordt bereikt, nml. een verandering van de samenstelling van de electrolyten in de cel. Omgekeerd zal men kunnen zeggen, dat eenzelfde functioneele werking berust op een gelijksoortige electrolytenverschuiving.

Kraus en Zondek hebben nu voorgesteld het kolloidale celsysteem, de electrolyten, de vegetatieve zenuwen en de vergiften (endogene en exogene) samen te vatten als *„het vegetatieve systeem"*, waarvan de verschillende vegetatieve functies afhankelijk zijn. Dus in tegenstelling met de vroegere opvatting, waarbij deze aan het vegetatieve zenuwstelsel alleen werden toegeschreven. Zoo kunnen wij dus zeggen, dat de tonus en de prikkelbaarheid van de vegetatieve organen een afspiegeling zijn van de, zich in het vegetatieve systeem afspelende, gebeurtenissen.

Het doel van het vegetatieve systeem is: het instandhouden van een bepaald evenwicht tusschen electrolyten en kolloidale deeltjes in de cel, door samenwerking van de verschillende componenten.

Afwijkende evenwichtsverhoudingen in de cellen zullen de oorzaken vormen voor de verschillen in reactie van het individu, zij bepalen dus de constitutioneele gevoeligheden.

Het vegetatieve systeem neemt wel de belangrijkste plaats in het normale verloop van de celfunctie in; wij moeten dit ook onder pathologische omstandigheden aannemen. Daar de electrolyten de voornaamste bestanddeelen van het vegetatieve systeem zijn, zal de pathologie der electrolyten de bestudeering zeer waard zijn.

Wij willen de functioneele stoornissen (vagotonie en sympathicotonie) eens nader bezien. Ongetwijfeld spelen deze functioneele verschijnselen bij vele organische ziekten een belangrijke rol, zij kunnen zelfs op den voorgrond van het ziektebeeld staan.

Zooals wij gezien hebben, verloopen de functieveranderingen in het vegetatieve systeem (ook in de cellen van de vegetatieve organen) steeds tusschen twee uitersten, die de z.g. functiebreedte afsluiten en bij welke een bepaalde middelstand kan worden aangenomen. Onder normale omstandigheden is de functiebreedte slechts klein en zijn de uitslagen ter weerszijden van den middelstand even groot. Deze uitslagen kunnen grooter worden, de toestand is dan echter nog niet pathologisch. Anders wordt het, wanneer de uitslagen naar beide zijden niet meer even groot zijn, de functie is dan niet meer gelijkmatig tusschen de beide polen verdeeld. In een gegeven geval zal b.v. de uitslag naar de vaguszijde grooter zijn, wij kunnen dan van vagotonie spreken. De functie is afhankelijk van de instelling van het vegetatieve systeem, die voornamelijk wordt bepaald door de heerschende electrolytenverhoudingen. De vegetatieve zenuwen, de vergiften en de electrolyten, zullen dus ieder op zichzelf in een bepaald geval de oorzaak van de vagotonie kunnen zijn. *Alles wat dus in staat is op het vegetatieve systeem in te werken (dus niet alleen op de vegetatieve zenuwen), is in staat het beeld van de vagotonie te doen ontstaan.*

Maar dit moeten wij nog vermelden: een afwijking, die tot

vagotonie leidt, behoeft nog niet te berusten op een stoornis van de regulatoren van het vegetatieve systeem zelf. Ook de reactiemogelijkheid van de cel, het plasma kan constitutioneel veranderd zijn, zoodat de gewone reguleerende prikkels een geheel ander effect hebben. En dit geldt zoowel voor de cellen van het reageerende orgaan, als voor die van alle onderdeelen van het vegetatieve systeem. De meest verschillende vergiften kunnen dan ook een abnormale reactie geven. In de kliniek zien wij b.v. bij den asthmalijder de groote gevoeligheid voor allerlei stoffen, bij den vagotonicus de abnormale gevoeligheid voor nicotine, enz.

Wat primair is, de abnormale werking der onderdeelen van het vegetatieve stelsel, of wel de constitutioneele verandering van het celplasma is niet uit te maken. Belangrijk is, dat de vagotonie niet als een afwijking van den vagus zelf mag worden opgevat, maar beschouwd dient te worden als een stoornis in het vegetatieve systeem, die verschillende oorzaken kan hebben. Wel kunnen wij zeggen: bij vagotonie is de instelling van de vegetatieve organen *alsof* de vagus overheerscht. Als wij in het vervolg het woord vagotonie tegenkomen, zullen wij dit moeten bedenken.

Om bij pathologische toestanden, waarbij afwijkingen van het vegetatieve systeem worden vermoed, de samenstelling van de electrolyten na te gaan, kunnen wij helaas niet de chemische samenstelling van de weefsels te baat nemen. Wij zijn dus op het bloed aangewezen. Ca- en K-bepalingen hebben beteekenis gekregen, hoewel de verhouding K : Ca nog van het meeste belang is. Nooit moeten wij echter vergeten bij het maken van gevolgtrekkingen, dat het bloed slechts de indicator is van de processen, die zich in de weefsels afspelen en dat wij de ingewikkelde ionenverschuivingen, die het eindresultaat bepalen, nooit, in hun geheelen omvang, zullen kunnen waardeeren.

Uit al deze, grootendeels theoretische beschouwingen, willen wij de voornaamste punten nog even naar voren brengen, alvorens de gegevens, die de kliniek ons verschafte, verder te gaan bewerken.

Wij hebben dus gezien, dat er menschen zijn, die, om de uitdrukking van von Bergmann te gebruiken „vegetativ stigmatisiert" zijn. Afgaande op de verschijnselen gezien bij deze patiënten of op hun reactie na verschillende pharmaca, werd

gevonden, dat steeds slechts een klein gedeelte de symptomen van een hypertonie van vagus óf sympathicus vertoont. Meestal zijn tonus en prikkelbaarheid van de beide antagonistische groepen gelijktijdig in min of meerdere mate abnormaal.

Dat de vegetatieve zenuw als zoodanig schuld zou hebben, werd reeds door von Bergmann betwijfeld. Hij nam een abnormale instelling van het vegetatieve zenuwstelsel aan, waarvan alle mogelijke onderdeelen als punt van uitgang konden dienen. Ook de locale toestand van het reageerende orgaan had een grooten invloed en kon de oorzaak zijn voor het ontstaan en de chroniciteit van het ulcus.

Danielopolu gaf door zijn „Kreismechanismus" het verband, dat tusschen de verschillende factoren, die samen den tonus en prikkelbaarheid van het vegetatieve zenuwstelsel bepalen, bestaat. Hij bouwde zijn theorieën op van wat hij zag van de uitwerking van allerlei invloeden van buitenaf op de verschillende vegetatieve organen.

Kraus en Zondek kwamen tenslotte tot het fundamenteele element, de electrolyten. Ook de vegetatieve zenuwen en de vergiften bereiken hun werking door veranderingen in de electrolytenverhoudingen in de cel. Zij voerden het nieuwe begrip „vegetatief systeem" in, waarin de vegetatieve zenuwen, de electrolyten en de vergiften zijn ondergebracht. Dat er een verband bestaat tusschen constitutie en vegetatief systeem (of vegetatief zenuwstelsel), daarover zijn allen het eens. Zondek stipte dit nog eens uitdrukkelijk aan.

Wij kunnen ons dus de volgende voorstelling maken:

Ieder mensch heeft een bepaalden algemeenen vegetatieven tonus, terwijl de verschillende organen ieder nog een bepaalden localen tonus kunnen bezitten. Deze tonus is gebonden aan een zekere electrolytenverhouding in de cellen en is de resultante van de verschillende factoren, te weten: den invloed van de vegetatieve zenuwen, de endogene en de exogene vergiften en de electrolytenverhoudingen in de buitenvloeistof (weefselvocht, bloed enz.). Van deze electrolytenverhoudingen zal afhangen, hoe de verschillende amphotrope prikkels zullen inwerken.

Reacties, die de verschillende organen op deze prikkels geven (die ook nog afhankelijk zijn van den localen tonus van het

orgaan en de intensiteit van den prikkel), worden in de kliniek waargenomen en geven aanleiding tot de door D a n i e l o p o l u voorgestelde indeeling.

De algemeene vegetatieve tonus is overheerschend en zal zich zooveel mogelijk blijven handhaven. Hierdoor is misschien ook de inverse werking van vergiften te verklaren. Kleine hoeveelheden van een antagonistisch werkend gif zullen den algemeenen tonus trachten te veranderen (door electrolytenverschuivingen). Deze zal zich hiertegen verzetten en bij het slagen hierin, overcompenseeren, waardoor men een tijdelijke tonusverhooging zal krijgen. Groote hoeveelheden van datzelfde gif zullen daarentegen wel hun doel bereiken en een verandering in de electrolytenverhouding met zich mede brengen.

Het werk van al deze onderzoekers hebben wij voor een betere waardeering van onze uitkomsten in de kliniek noodig. Allen hebben ertoe bijgedragen het duistere verband, dat tusschen ulcus ventriculi en vegetatief systeem bestaat, op te helderen.

HOOFDSTUK VIII.

Het verband tusschen bloedreactie en instelling van het vegetatieve systeem.

In de voorafgaande bladzijden hebben wij de theorieën besproken, die het wezen van het vegetatieve systeem en het verband, dat tusschen dit systeem en de ulcusgenese bestaat, willen verduidelijken.

In het licht van de hierdoor verworven wetenschap zullen wij de uitkomsten van onze onderzoekingen en die van anderen bezien.

Wanneer wij de verschillende bevindingen samenvatten, dan kunnen wij allereerst constateeren, dat wijzelf een hooge H-ionenconcentratie van het bloed hebben gevonden bij een aantal (meest jeugdige) ulcus-patiënten; de ulcera, voorkomend op ouderen leeftijd, gingen als regel met een geringere concentratie der H-ionen van het bloed gepaard. Bij enkele patiënten, die aan typisch asthma bronchiale leden, was de bloedreactie eveneens naar den zuren kant verschoven. Evenzoo bij een enkelen cholelithiasis-patiënt.

Tot zoover komen onze uitkomsten overeen met die van Bálint, alleen teekenen wij uitdrukkelijk aan, dat niet alle ulcus-patiënten (waaronder vooral de ouderen) een lage bloed pH bezaten.

En dan hebben wij reeds medegedeeld, dat een aantal jeugdige personen, bij wie zeker een ulcus was uit te sluiten, ver onder het gemiddelde bleven wat de pH waarde van het bloed betrof, zooals Holler en Blöch dit hadden gezien bij patiënten met maagklachten en hyperaciditeit, maar zonder ulcus en waarvan wij ook verschillende voorbeelden konden waarnemen. Ja, wij kunnen zelfs zeggen, dat een lage bloed pH het meest gevonden werd bij de patiënten met vage maagklachten (o.a. hyperaciditeit, spasmen), bij wie een ulcus (nog?) niet mocht worden aangenomen.

Wij kunnen de door ons waargenomen patiënten echter ook vanuit een ander oogpunt beschouwen, door eens na te gaan of de instelling van het vegetatieve systeem bij hen bijzonderheden

biedt. Uitvoerig hebben wij reeds beschreven, dat het krijgen van betrouwbare gegevens dienaangaande, eigenlijk niet mogelijk is en dat groote voorzichtigheid bij de beoordeeling van die gegevens noodig is. Want, terwijl wij aan den eenen kant wegens onnauwkeurigheid afstand moesten doen van de pharmacologische proeven, die tot doel hadden ons een indruk te verstrekken van de prikkelbaarheid van het vegetatieve systeem, konden wij aan den anderen kant van de bepaling van den tonus volgens Danielopolu geen gebruik maken, daar deze ons voor toepassing bij patiënten niet geoorloofd leek.

Anderen, onder wie Simnitzky en Lande, hebben de methode gebruikt en wij vermeldden hunne uitkomsten reeds. Zij vonden bij ulcus ventriculi bij jeugdige patiënten een overwegen van den vagus.

Von Bergmann trof bij jeugdige ulcuspatiënten geregeld een disharmonie van het vegetatieve (zenuw)stelsel aan, die op ouderen leeftijd verdween.

En wijzelf, die ons ook moesten bepalen tot klinische waarnemingen, deden dezelfde ervaringen op.

Wederom kunnen wij samenvattend zeggen: een duidelijke disharmonie tusschen de beide componenten van het vegetatieve systeem, met een overwegen van het parasympathische gedeelte, werd gevonden bij jeugdige, bij voorkeur mannelijke patiënten, van wie een gedeelte maagklachten had, waarvan een ulcus al of niet de oorzaak was, maar eveneens bij jonge personen, die nooit eenige klacht van de zijde van de maag hadden geuit, benevens bij eenige asthma-lijders.

Daar onze onderzoekingen ons nu de overtuiging geven, dat de groep patiënten met lage bloed-pH, de groep patiënten met vagotonische verschijnselen volkomen dekt, besluiten wij tot het volgende:

Menschen, bij wie verschijnselen bestaan van het overwegen van het para-sympathische onderdeel van het vegetatieve systeem (vagotonici) bezitten een bloedreactie, die de onderste physiologische grens nadert.

Deze meening komt met die van andere onderzoekers overeen.

Bálint heeft nadrukkelijk op het verband tusschen zure reactie van het bloed en de weefsels en vagusprikkeling gewezen

en vermeldde, dat zoowel het een als het ander, primair zou kunnen zijn.

Simnitzky heeft, met behulp van de methode van Danielopolu, tonusveranderingen in het vegetatieve systeem aangetoond, doordat hij de reactie van het milieu veranderde.

Bij jeugdige patiënten werd de vagustonus bepaald, waarop aan den patiënt alkaliën in den een of anderen vorm werden toegediend; b.v. werd tweemaal per dag een intraveneuse injectie van 20 c.c. 8% $NaHCO_3$ oplossing gegeven. Na negen injecties werd de tonus van den vagus weder bepaald en in alle gevallen een sterke verandering geconstateerd. Door aldus de reactie van het milieu te veranderen in alkalischen zin, werd de vagotonie in een normotonie omgezet.

Het $CaCl_2$ veroorzaakt, evenals het NH_4Cl een acidosis in het lichaam zoowel bij perorale als bij intraveneuse toediening; vele onderzoekers hebben dit door proeven aangetoond.

Wij moeten bij deze waarnemingen over de werking van het calciumchloride even stilstaan.

Haldane, Hill en Luck zagen acidosis ontstaan na het geven van $CaCl_2$, de alveolaire CO_2 spanning nam af, het ammoniakgehalte en de waterstofionen-concentratie van de urine stegen. Zij stelden zich c werking als volgt voor: In den darminhoud zal het calcium als calciumcarbonaat worden neergeslagen, het carbonaat van de digestiesappen wordt daarvoor gebruikt en vervangen door chloride, hetgeen terug geresorbeerd wordt. Het calciumcarbonaat zal met de faeces verwijderd worden, terwijl een gedeelte van het HCO_3 van het plasma en de weefsels door Cl wordt vervangen. De alveolaire spanning zal dalen. Ook bij de intraveneuse toediening is de acidotische werking van het calciumchloride zoo te verklaren: de alkali-reserve van het bloed neemt af.

Koehler vond bij den mensch een verlaging van de bloed-pH na giften calcium-chloride.

Mevrouw Gollwitzer—Meier neemt bij het calciumchloride, naast de zuurwerking in den zin van Haldane, een verlammende werking van het Ca-ion op het ademcentrum aan. Dit wordt minder prikkelbaar en door de gebrekkige uitwassching van het koolzuur uit het bloed, zal de pH van het bloed dalen. Op deze kwestie komen wij nog nader terug.

Holló en Weiss, die na intraveneuse injectie van 1 gram calciumchloride in hypertonische oplossing het bicarbonaatgehalte van het bloedplasma duidelijk zagen afnemen, terwijl de alveolaire CO_2 spanning en de H-ionenconcentratie van het bloed iets stegen, wilden aan het Ca-ion zelf de acidotische werking toeschrijven en óók door afname van de prikkelbaarheid van het ademcentrum.

Volgens hen heeft het calciumlactaat dezelfde werking per os als het chloride, iets wat door Györgi wordt tegengesproken, die als gevolg van de werking van calciumzouten van organische zuren eerder alkalosis zag optreden.

Na deze uitweiding over het calciumchloride, willen wij de bespreking van het werk van Simnitzky vervolgen.

Deze nu zag, dat na giften calciumchloride de vagustonus zeer sterk toenam, ook gaven de patiënten, ulcus-lijders, een duidelijke vermeerdering van hun klachten aan. Om nu uit te maken wat primair was, de zuurdere reactie van het milieu of de vagotonie, nam Simnitzky zijn toevlucht tot het insuline, dat, naast vagotrope eigenschappen, een sterk alkaliseerende werking zou hebben. Hij zag na een dagelijksche dosis van 15—20 eenheden, gedurende vijf dagen, den vagustonus sterk afnemen, waaruit hij de conclusie trok, dat de beïnvloeding van de reactie van het milieu op de vagusprikkelende werking overwoog. De instelling van het vegetatieve systeem werd door hem dus als ondergeschikt aan de reactie van het milieu beschouwd.

Zal men deze deductie geheel kunnen waardeeren, dan zal men eerst volkomen ingelicht dienen te zijn over de werking van het insuline op het vegetatieve systeem en op het zuur-base-evenwicht in het lichaam. En dat is men naar onze meening nog niet. De verschillende mededeelingen in de literatuur spreken elkaar nog gedeeltelijk tegen (zie o.a. Labbé, Fricks en medewerkers, Simici, Giurea en Dimitriu), zoodat de redeneering van Simnitzky ons voorloopig nog niet bevredigt.

Kraus en Zondek zagen bij het kikkerhart, dat aan een overmaat calcium was blootgesteld, de doorstroomingsvloeistof zuur worden, terwijl bij een overmaat van K-ionen de vloeistof alkalisch werd. Zij besloten daaruit, dat de cellen onder invloed van Ca-ionen, H-ionen afscheiden, terwijl bij K-ionenoverwicht, OH-ionen worden afgesplitst.

Andere onderzoekers, onder wie Dresel, die deze uitkomsten op den mensch overbrachten, voorspelden nu een acidosis bij prikkelingstoestanden van den sympathicus (Ca overwicht) en een alcalosis bij vagotonie. Bepalingen, die een afwijkende reactie van het bloed zouden aantoonen, werden door hen niet verricht.

Deze overwegingen kunnen dus onze overtuiging niet veranderen, dat verschijnselen van vagotonie in de kliniek gevonden worden bij personen, die tevens een lage bloed-pH bezitten.

Van belang zijn ook de waarnemingen, dat gedurende den slaap de zuurgraad van het bloed toeneemt. Veil zag, dat gedurende den slaap de alveolaire CO_2 spanning toenam; bewoog deze zich overdag tusschen 38 en 43 mM., tijdens den slaap was zij tusschen 44 en 48 mM. gelegen. Ditzelfde vond ook Leathes.

Collip toonde een geringe verandering van de alkali-reserve van het bloed aan en dan steeds in den zin van een verlaging.

Ook Endres wees op een verhooging van de H-ionenconcentratie van het bloed gedurende den slaap en wel als gevolg van een verminderde longventilatie.

Waarschijnlijk zal deze verandering van de bloed-pH mogelijk worden gemaakt door een afname van de prikkelbaarheid van het ademcentrum, ten opzichte van de H-ionenconcentratie van het bloed gedurende den slaap. Wat voor ons van belang is, is, dat juist gedurende den slaap, de vagus de overheerschende zenuw is. Ook hier hebben wij dus een samengaan van een reactieverandering van het bloed naar den zuren kant en een overwegen van den vagustonus. Een uitspraak, wat primair is, de verandering van de bloedreactie of van den vagustonus, is voorshands niet mogelijk.

Welk verband bestaat er nu tusschen de zuurdere reactie van het bloed en de disharmonie in het vegetatieve systeem in den zin van een vagotonie of wel: hoe komt de vagotonicus aan zulk een lage bloed-pH?

Bálint zou voor den ulcuspatiënt het zwaartepunt willen leggen op een verminderde prikkelbaarheid van het ademcentrum en zou deze willen verklaren, doordat er een verhoogde zuurgraad bestaat van de weefsels, dus ook van de cellen van het ademcentrum. Het normale verval, dat er tusschen de reactie van het bloed en ademcentrum bestaat zou dus verschoven zijn.

Het primaire is volgens Bálint de zure reactie van de weefsels, wat hier echter de oorzaak van is, moet in het midden worden gelaten.

Hij spreekt van een actieve stoornis in het zuur-base-evenwicht in tegenstelling met de passieve stoornissen, (bijv. bij coma diabeticum). Bij de actieve stoornissen zijn de regulatiemiddelen volkomen voor hun taak berekend, veranderingen in de indicatoren van het zuur-base-evenwicht, zooals van de alkali-reserve, de alveolaire CO_2 spanning, worden niet gevonden; zooals ook wij konden aantoonen. (zie tabel X). Een vagotonicus zorgt dus op geheel normale wijze, dat zijn bloed-reactie niet verstoord wordt.

Zooals wij in hoofdstuk II hebben besproken, geschiedt de fijnere regeling voor het constant houden van de bloedreactie door de longventilatie.

De grootte van de longventilatie wordt bepaald door de H-ionenconcentratie, die in het ademcentrum heerscht, deze zal op haar beurt beïnvloed worden door haematogene en centrogene factoren (reactie-theorie van Winterstein).

TABEL X.

Normale personen		Ulcus-patiënten	
Naam	Alkalireserve in vol. % CO_2	Naam	Alkalireserve in vol. % CO_2
Co.	55,3	Cor.	62,5
Veld.	60,5	Brak.	62
de R.	58,5	v. d. Rij.	62,5
Han.	60	Oostv.	65,4
Rav.	55,8	Ro.	59,2
de K.	58,5	Herw.	58,7
Lism.	58,6	Hoo.	62
v. d. Heij.	57,6	Man.	58,7
Eek.	58	Wit.	61
Ro.	63,5	Ten.	53,5
Heij.	63,5	v. d. W.	63,5
		Ar.	64,5
		IJd.	65
		M.	61,9

Vage maagklachten (vagotonici)

Naam	Alkalireserve in vol. % CO_2
v. Doo	56,6
Doo.	60,3
v. Gef.	63,3
Spruy.	61,7
de Bo.	61,5

Naast de H-ionenconcentratie speelt ook de prikkelbaarheid van het ademcentrum een groote rol. Dat zij kan veranderen weten wij, een maat voor haar grootte bezitten wij echter niet. Het inconstant zijn van de prikkelbaarheid moeten wij dus uit waarnemingen leeren. Zoo bijvoorbeeld tijdens den slaap. Er is dan geen reden om aan te nemen, dat de reactie in het ademcentrum primair veranderd zou zijn, toch zien wij echter een afwijkende longventilatie optreden. Men zou dit een centrogene verandering van de prikkelbaarheid kunnen noemen.

Het ademcentrum staat zonder twijfel onder invloed van de vegetatieve centra. Zijn cellen bevatten onderdeelen van het vegetatieve systeem („vegetative Betriebsstücke" volgens Kraus en Zondek), die in vast verband staan met de specifieke functie van de cellen. Het zal dus evenzeer te beïnvloeden zijn door middel van de vegetatieve zenuwen, door de vergiften en vooral door de electrolyten. Nu leeren wij uit de theorie van Winterstein, dat de cellen van het ademcentrum zeer sterk reageeren op veranderingen van de H-ionenconcentratie van hun naaste omgeving. Ongetwijfeld zijn het bij deze reacties veranderingen in de samenstelling der ionen, die tot tonusverandering en dus tot functie leiden. Of de H-ionen direct of indirect aan die ionen-verschuivingen medewerken, is niet uit te maken.

Men zal dus voor het ademcentrum een bepaalde instelling of „tonus" moeten aannemen, die aan een bepaalde verhouding van de antagonistische ionengroepen gebonden is. Verandering van de ionensamenstelling, zoowel in als buiten de cel (er zal immers evenwicht bestaan tusschen de ionen binnen en buiten

de cel) b.v. door toevoer van H-ionen, zal tot functie leiden, waarbij vanuit het ademcentrum prikkels naar de verschillende organen zullen gaan. Ieder mensch heeft een bepaalde (gemiddelde) instelling, waarbij een zekere onderlinge verhouding van de electrolyten bestaat; zoo ook de vagotonicus.

De ionensamenstelling in en buiten de cellen (dus ook de H-ionenconcentratie, die om de cellen heerscht), is in evenwicht, afgezien van de kleine schommelingen, die aanleiding geven tot de normale ademhalingsimpulsen. En daar de H-ionenconcentratie om de cellen, onder normale omstandigheden, afhankelijk is van de H-ionenconcentratie van het bloed, kan men zeggen, dat de ionenverhoudingen in het ademcentrum hun directe uitdrukking vinden in de H-ionenconcentratie van het bloed.

Nu zullen wij bij den vagotonicus in alle onderdeelen van het vegetatieve systeem, dus ook in de cellen van het ademcentrum, een electrolytenverhouding mogen verwachten in den zin van een Ca-ionen minderheid. (Wij spreken hier en in het vervolg liever van een Ca-ionen minderheid, dan van een K-overwicht, daar van de gedragingen der Ca-ionen voorloopig meer bekend is, dan van de rol, die het kalium speelt). Of deze groepeering tot stand komt door een relatief overwegen van de K-ionen of misschien van de gelijkwaardige H-ionen doet niets ter zake. In ieder geval functioneert het ademcentrum bij den vagotonicus geheel normaal. De lage pH van zijn bloed behoort om zoo te zeggen bij de instelling van het ademcentrum. De bepaalde H-ionenconcentratie, die om de cellen heerscht, vormt geen aanleiding tot ionenverschuivingen in de cellen, zoo treedt er geen hyperventilatie op. Ook overal elders in het lichaam zal de H-ionenconcentratie van het bloed in overeenstemming zijn met den tonus van de cellen.

De lage pH is dus een uitdrukking van de instelling („tonus") van het vegetatieve systeem, het is tevens een onderdeel, dat door verandering het evenwicht in het systeem kan verstoren (door ionenverschuivingen in de z.g. buitenvloeistof).

De lage bloed-pH van den vagotonicus is dus niet de oorzaak van de disharmonie, zij is een symptoom; zij kan zelfs een middel zijn om een indruk van de grootte van de afwijking te verkrijgen. Maar, zooals wij reeds zeiden, door de ionenconcen-

tratie van het bloed te veranderen, kunnen ionenverschuivingen in de verschillende onderdeelen van het vegetatieve systeem plaats hebben, die tijdelijk of blijvend, een andere instelling van het systeem zullen geven. De bloedreactie kan dus ondergebracht worden in het kringenmechanisme van Danielopolu; de H-ionenconcentratie van het bloed is een onderdeel van de (bepaalde) ionenverhoudingen. De oorzaak van de vagotonie is daarmede niet gevonden, het is ook niet aan te nemen, dat zij voor de verschillende gevallen van vagotonie gelijk zal zijn. Abnormale productie en werking van vergiften, afwijkende samenstelling van het protoplasma, bijzondere functie van de centra in de middenhersenen, zooals bij lijders aan Parkinsonisme werd beschreven (Hess en Faltitschek), allemaal mogelijkheden, die als evenveel oorzaken kunnen worden aangewezen.

Wij willen nu nog even op het ademcentrum terug komen.

Het ademcentrum onderhoudt onder normale omstandigheden een bepaalde pH van het bloed. Echter kan door de een of andere oorzaak het ademcentrum zijn instelling gaan veranderen. Er heeft bijvoorbeeld een verandering van de electrolyten samenstelling in de cellen van het centrum plaats en de H-ionenconcentratie (als onderdeel van de ionenverhoudingen), die buiten de cellen aanwezig is, is niet in staat dezelfde prikkelingstoestand te onderhouden, waardoor de longventilatie afneemt. De alveolaire spanning gaat dan stijgen, de bloed pH neemt toe, zoolang tot een (nieuw) evenwicht bereikt is en wederom een stationaire toestand ingetreden is. Men kan in dit geval dan zeggen, dat de prikkelbaarheid van het ademcentrum afgenomen is, zooals wij dit gedurende den slaap hebben leeren kennen.

Deze verandering van de electrolytenverhoudingen in de cellen kan primair zijn, doch ook secundair, als het gevolg van verschuivingen in de buitenvloeistof (b.v. door H-ionenconcentratieveranderingen). Hieraan moet men bij de beoordeeling van de prikkelbaarheid wel denken.

Gollwitzer-Meier heeft onderzoekingen over deze prikkelbaarheid van het ademcentrum bij het konijn verricht. Zij vond, dat deze in direct verband stond met de verhouding

van de kationen van het bloed en wel neemt zij toe of af met de grootte van het quotient:

$$\frac{[HPO_4'' + H_2PO_4''] [K^+]}{[Ca^{++}] [Mg^{++}]}$$

Toename van de HPO_4, H_2PO_4 en K-ionen en evenzoo een afname van de Ca-ionen verhoogt de prikkelbaarheid, een toename van de Ca- en Mg-ionen vermindert haar. Het phosphaat werkt vermoedelijk door de vermindering van de dissociatie van de Ca-ionen. Een verhoogde H-ionenconcentratie van het bloed zal het ademcentrum prikkelen; echter bewerkt de verhoogde zuurgraad ook een sterkere Ca-ionisatie, die de prikkelbaarheid weer vermindert. Deze verhoudingen zijn ook bij den mensch te verwachten en de onderzoekingen passen geheel in het kader van die van Kraus en Zondek.

Wij moeten nu nagaan of de electrolytensamenstelling van het bloed ons iets leert, waarbij het calcium en het kalium ons het meest interesseeren. Wij dienen ons echter voor oogen te houden, dat het bloed slechts een indicator is voor de processen, die zich in de weefsels afspelen en dat eigenlijk de concentraties der ionen of nog liever de verhouding van hun concentraties, voor ons van belang zijn (en dan nog niet alleen Ca en K, maar ook de ionen P, HCO_3, Cl enz.).

Het calcium komt in het bloed in drie verschillende toestanden voor. Allereerst is 30 % (3 mgr. %) geioniseerd. Van de rest is 25—30% kolloidaal gebonden (kalk-eiwit verbindingen), 65—75% komt als niet gedissocieerde kalkzouten voor (anorganisch). Het totaal calciumgehalte bedraagt onder normale omstandigheden 10—12 mgr. %.

De kalkspiegel van het bloed is sterk afhankelijk van de concentratie der calciumionen en deze op haar beurt weer van de concentraties der H-, HCO_3- en HPO_4-ionen, zooals dit verband in de formule van Rona (uitgebreid door Györgi) gegeven is. Deze luidt:

$$Ca^{++} = c \frac{H^+}{HCO_3' \cdot HPO_4''}$$

Het K-gehalte van het bloed is zeer wisselend, wat terug te brengen is op het feit, dat het voornamelijk afhankelijk is van

het K-gehalte van de bloedlichaampjes, wier gehalte sterk wisselt. Meestal neemt men als waarde 18—22 mgr. % aan voor bloedserum en 150—190 mgr. % voor totaal bloed.

Over den vorm, waarin het kalium in het bloedserum voorkomt, valt niets te zeggen. Wel wordt aangenomen, dat het grootste gedeelte geioniseerd aanwezig is. Nadere bijzonderheden over de grootte en vorm van het resteerend gedeelte ontbreken.

Daar wij, bij onze onderzoekingen, ons tevreden moesten stellen met de bepaling van de totale hoeveelheden kalium en calcium in het bloedserum, zonder daarbij een indruk te krijgen van de geioniseerde fracties, en ook de andere onderzoekers zich daartoe bepaalden, mogen de uitkomsten, die verkregen werden, slechts beschouwd worden als een grove afspiegeling van de gebeurtenissen, die zich in de cellen afspelen. Daarmede is misschien ook te verklaren, dat de verschillende onderzoekers tegenstrijdige uitkomsten kregen.

Wijzelf vermelden slechts de uitkomsten van calcium-bepalingen, het bloed daarvoor werd den patiënten in nuchteren toestand ontnomen en opgevangen onder paraffine. K r o e t z wijst er in zijn werk op, dat ook voor de Ca en K bepalingen het bloed onder paraffine opgevangen dient te worden, daar een mogelijke uitwisseling van zuren en basen tusschen de bloedlichaampjes en het serum, bij een veranderde CO_2 spanning, waardoor ionenverschuivingen plaats kunnen hebben, moet worden ontgaan.

Hier volgt een lijstje van patiënten, bij wie de bloed-pH en het Ca-gehalte gelijktijdig werden bepaald.

TABEL X.

Naam	pH	totaal Ca mgr. %	Diagnose
Po.	7,34	10,13	ulcus duodeni
Ver.	7,34	10,50	maagklachten, vagotonicus
Pau.	7,33	9,15	asthma bronchiale
de B.	7,36	10,31	maagklachten, vagotonicus
Hoo.	7,35	10,91	ulcus ventriculi
v. Ge.	7,35	10,03	maagklachten, vagotonicus

Naam	pH	totaal Ca mgr. %	Diagnose
de L.	7,32	10,50	cholelithiasis
Spru.	7,32	9,47	maagklachten, vagotonicus
Herw.	7,35	10,23	ulcus ventriculi
Leef.	7,43	12,61	morbus Basedowi
Gerr.	7,42	11,67	morbus Basedowi
Pij.	7,44	11,15	hypertensie e. c. i.

Zooals wij zien vallen de lage getallen voor het calcium aan patiënten ten deel, bij wie een min of meer uitgesproken prikkelingstoestand van den vagus kan worden aangenomen. Hooge waarden geven de Basedow-patiënten te zien, bij wie de sympathiconische verschijnselen meestal overwegen. Tevens zien wij een zeker parallelisme tusschen de hoeveelheid calcium en de H-ionenconcentratie. Bij zuurder bloed vinden wij minder calcium, bij een hoogere bloed-pH is het totaal calciumgehalte grooter, de ionisatiemogelijkheid is wellicht minder. Behalve de H-ionen hebben volgens de formule van Rona ook de andere ionen (HPO_4- en vooral de HCO_3-ionen) invloed op de ionisatie van het calcium, de zaak is dus veel gecompliceerder.

Gezien de proeven van anderen, die wij nog zullen bespreken, hebben wij, naast de pH en de alkali-reserve, het totaal calciumgehalte van het serum bepaald vóór en na de subcutane injectie van 10 m.Gr. hydrochloras pilocarpini. De tweede bloedontneming had plaats op het moment, dat de werking haar hoogtepunt had bereikt. In de volgende tabel zijn de resultaten opgegeven:

TABEL XI.

		vóór				na			
No.	Naam	Tijd	pH	A-R vol. %	Ca. mgr. %	Tijd	pH	A-R vol. %	Ca. mgr. %
1	Ho.	8¾	7,41	62	10,43	9¾	7,40	63,6	11,75
2	Py.	8¾	7,44	56,7	11,15	9¾	7,42	61,4	11,65
3	Herw.	7¾	7,35	58,7	10,23	8¾	7,35	60,4	11,08
4	Bra.	7¾	7,41	56	10,7	8¾	7,42	56,8	11,20
5	Coz.	9	7,40	55,3	10,7	9¾	7,41	56,2	11,20
6	Ro.	9	7,37	59,2	10,6	10	7,38	59,2	11,10
7	Man.	8½	7,32	58,7	11	9¾	7,34	64,4	11,30
8	Veld.	8½	7,40	58,6	10,2	9¾	7,41	60,5	10,90

Terwijl de pH vrijwel niet reageert (althans volkomen binnen de foutengrens), zien wij de alkalireserve in bijna alle gevallen stijgen. Hoe deze stijging te verklaren is, is niet zoo gemakkelijk te zeggen. Onder invloed van de pilocarpine injectie wordt de uitscheiding van zooveel klieren in het lichaam beïnvloed (o.a. speeksel-, zweet- en maagklieren), dat de toename van de alkalireserve op te vatten zou zijn als een resultante van de zuur- en alkali-onttrekkingen aan het lichaam. Wij mogen er niet al te veel waarde aan hechten. Wel bestaat de mogelijkheid, dat de ionisatie van het calcium erdoor wordt beïnvloed.

In alle gevallen zien wij het Ca-gehalte van het bloed stijgen en wel vooral in de gevallen 1 en 6, waarvan aangeteekend staat, dat de reactie op pilocarpine bijzonder heftig was, is de toename belangrijk. Volkomen duidelijk is deze zaak niet op te lossen.

Wat melden de andere onderzoekers?

Billigheimer vond bij vagotonie lage Ca-waarden, bij sympathicotonie veel Ca in het bloedserum. Na adrenalineinjecties zag hij het calciumgehalte afnemen, na pilocarpine toenemen.

Dresel en Katz zagen bij vagotonici lage K-waarden bij het onderzoek van het bloedserum en bij lijders aan Basedow een hoog kaliumgehalte. Bij hun proeven om de verandering van het kaliumgehalte na te gaan, verkregen zij, na injectie van adrenaline, typische curven. Na ½ uur was het gehalte sterk gedaald, na 1 uur was de normale waarde weer bereikt of werd deze zelfs overtroffen. Na atropine verkregen zij eenzelfde curve, alleen was deze, doordat de werking langer aanhield, meer gerekt. Zij besloten, dat na adrenaline-injectie beide electrolyten uit het bloed verdwijnen; primair zal de een naar de weefsels gaan, gevolgd door de andere ter compensatie van de verhoudingen in de cel.

Uit hun proeven blijkt, dat de tijd, waarop de tweede bloedontneming geschiedt, van belang is. Na adrenaline vonden zij immers na ½ uur een sterke daling van het kaliumgehalte, terwijl het na een uur mogelijk was een verhoogd kaliumgehalte te vinden.

Dresel vond bij latere onderzoekingen hooge Ca-waarden bij vagotonici; hij kon de hoeveelheid calcium door atropine verminderen, waarbij tevens het kaliumgehalte van het bloed steeg

(b.v. Ca van 11 mgr. % op 10,7 mgr. %; K. van 16,9 mgr. % op 18,4 mgr. %). Hij sprak de meening uit, dat bij zure reactie van bloed en weefselvochten, meer Ca-ionen zullen worden afgesplitst en naar de weefsels worden verplaatst. Omgekeerd zal bij alkalische reactie een verplaatsing van het Ca van de weefsels naar ,het bloed plaats vinden. Zooals wij reeds vermeldden neemt hij bij sympathicotonie een acidosis, bij vagotonie een alcalosis aan.

De verschillende onderzoekers zijn het dus niet met elkander eens en wij zullen verstandig doen, geen al te groote waarde te hechten aan de uitkomsten van totaal kalium- en calciumbepalingen in het bloedserum. Inlichtingen over den toestand van het vegetatieve systeem geven zij ons niet.

Als wij dus de resultaten van het chemisch bloedonderzoek samenvatten, dan mogen wij zeggen:

Een lage bloed-pH wordt aangetroffen bij menschen, die verschijnselen van vagotonie vertoonen. De H-ionenconcentratie van het bloed is op te vatten als een onderdeel van het vegetatieve systeem, haar veranderingen kunnen de instelling van dit systeem in de één of andere richting beïnvloeden en wel door ionenverschuivingen.

Over het verband tusschen de instelling van het vegetatieve stelsel en de verhouding van de concentraties van de verschillende electrolyten in het bloedserum, is geen oordeel uit te spreken. De meeningen loopen hierover uiteen.

Wij moeten nu nog het verschijnsel trachten te verklaren, dat ulcus-patiënten afwijkingen vertoonen in de verandering van de reactie van hun urine na intraveneuse toediening van $NaHCO_3$.

In Hoofdstuk IV hebben wij kritiek uitgeoefend op het gebruiken van de intraveneuse bicarbonas-natricus-injectie, om daarmede den zuurgraad van de weefsels te willen bepalen. Een waarneming willen wij er echter uitlichten, die zoowel door Bálint als door Westra gedaan is: bij sommige ulcuspatiënten werd de urine na de injectie duidelijk zuurder en dat is vreemd!

Gollwitzer-Meier legt bij haar proeven er den na-

druk op, dat de snelheid van het infundeeren groot moet zijn, daar anders tijdens de injectie een groot gedeelte door de nieren reeds wordt uitgescheiden. Wij moeten dus vooropstellen, dat de injectie in de verrichte proeven snel geschiedde.

Ege en Hendriques, Gollwitzer-Meier, Holló en Weiss zagen allen, dat ná een bicarbonas natricus-injectie, hoewel de bloedreactie alkalischer werd, de longventilatie toeen de alveolaire CO_2-spanning afnam. Gedeeltelijk werden deze proeven op konijnen verricht, doch de laatstgenoemde onderzoekers deden ook bepalingen bij menschen.

Wij kunnen deze waarnemingen zeer goed verklaren aan de hand van de, in de vorige bladzijden, ontwikkelde inzichten omtrent de prikkelbaarheid van het ademcentrum. Door Gollwitzer-Meier zien wij dit paradoxe verschijnsel als volgt verklaard:

Door de vermeerdering van de HCO_3-ionenconcentratie zal er een verschuiving van de ionenverhoudingen óók rond de cellen van het ademcentrum plaats hebben. Volgens de formule van Rona, zal de ionisatie van het calcium teruggedrongen worden. Er zal dan een ionenverhouding ontstaan in den zin van een calcium-minderheid, die aanleiding zal geven tot hyperventilatie. Ook in de andere vegetatieve onderdeelen zal een relatieve calcium-minderheid komen (met als resultaat een vagotonische instelling van het vegetatieve systeem). En de vagotonicus, wiens para-sympathische gedeelte toch al sterk prikkelbaar is, zal heftiger reageeren.

Dat er vagusprikkeling plaats heeft na soda-injectie, toonde Westra aan, die de maagzuurwaarden zag toenemen. Uit de getallen van de calciumbepalingen voor en na $NaHCO_3$-injectie, zouden wij weer geen conclusie als bewijs voor een vagusprikkeling willen trekken. Wijzelf zagen immers na pilocarpine-injecties, die zeker tot vagusprikkeling aanleiding geven, een toename van het calciumgehalte van het bloed. Misschien zouden wij ons dit verschil als volgt kunnen verklaren:

Bij de $NaHCO_3$-injectie begint de Ca-ionenconcentratie vermindering in het bloed, met een secundaire vermindering in de cellen; bij de pilocarpine-injectie zullen de electrolyten in de cellen de eerste verandering ondergaan en Ca-ionen naar het

bloed afgeven, tot gevolg hebbend een Ca-vermeerdering.

Zonder twijfel speelt de vagus een groote rol bij den zuurgraad van de urine. Gedurende den nacht, als het para-sympathische onderdeel van het vegetatieve systeem (vooral bij den vagotonicus) overheerschend is, zien wij de urine zuur worden. Volgens Kleitman heeft er gedurende den slaap een verhoogde uitscheiding van phosphaten en zuren plaats. Naar onze meening is de verschuiving van de reactie van de urine naar den zuren kant, na bicarbonas natricus-injectie, op een vagusprikkeling terug te brengen.

Daarmede is ook vrijwel de reactiecurve van de urine verklaard, die wij bij den vagotonicus anders hebben zien verloopen dan bij den mensch met een meer evenwichtig vegetatief systeem.

Gedurende den nacht zal de vagotonische toestand toenemen, meer zuren zullen met de urine worden uitgescheiden. Bij den vagotonicus zal daardoor de meer alkalische reactie, die gedurende den dag door de toediening van de bicarbonas natricus tot stand kwam, te niet worden gedaan en, in tegenstelling met den normalen mensch, plaats moeten maken voor een sterk zure reactie. Vandaar de curve die nachtelijke pH-dalingen vertoont en die door Bálint als typisch voor den ulcus-lijder werd aangenomen.

Wellicht is de vermeerderde uitscheiding van phosphaten gedurende den slaap, door Kleitman waargenomen, evenals de phosphaaturie, die door Epinger en Hess bij den vagotonicus beschreven werd, wel op te vatten als verweermiddel van het lichaam tegen de overmatige prikkelbaarheid van den vagus. Vermindering van de HPO_4-ionen schept immers voor het calcium een betere ionisatiegelegenheid en deze zal op haar beurt tot andere electrolytenverhoudingen in het vegetatieve systeem kunnen leiden.

Wij meenen nu te hebben aangetoond, dat de verschillende verschijnselen, die Bálint aan een zure diathese van den ulcuspatiënt dacht te moeten toeschrijven, passen bij de bijzondere instelling van het vegetatieve systeem bij den vagotonicus.

HOOFDSTUK IX.

De beteekenis van de ionen-verhoudingen voor de verschijnselen van het ulcus ventriculi.

Omtrent de waardeering van de gevonden lage bloed-pH waarden bij een gedeelte der ulcus-patiënten, loopen onze meening en die van Bálint niet geheel parallel.

Het verschil komt in het kort op het volgende neer:

Bálint duidt de afwijkende en verhoogde H-ionenconcentratie van het bloed en de weefsels, als de hoofdoorzaak van de chroniciteit van het ulcus en van de klachten, die door den patiënt worden geuit. Hij neemt bij den ulcuslijder een zure diathese aan. Wel staat volgens hem de reactie van het bloed en de weefsels in een nauwe betrekking tot den toestand van het vegetatieve zenuwstelsel. Een verschuiving van de bloedreactie naar den zuren kant, zal bijv. een prikkeling van den vagus geven en omgekeerd zal ook vagusprikkeling de H-ionenconcentratie van het bloed verhoogen. De zuurdere reactie, zooals die bij den ulcus-lijder wordt gevonden, is echter primair. Zij is een constitutioneele afwijking, die gescheiden moet blijven van de verschuiving van de weefselreactie, die eventueel door vagusprikkeling zou kunnen ontstaan („temporär konditionell" volgens Bálint bij asthma bronchiale en cholelithiasis tijdens de aanvallen).

Wij echter, voorgelicht door de opvattingen van Kraus en Zondek (vegetatief systeem), nemen bij den vagotonicus (dus bij een gedeelte der ulcuspatiënten) een, in een bepaalde richting, afwijkende verhouding van de verschillende antagonistische ionengroepen in de lichaamscellen aan, waarbij een hooge H-ionenconcentratie van het bloed, als geheel passend in deze vagotonische instelling, aanwezig is. Zoo kan de lage hooge H-ionenconcentratie van het bloed, als geheel passend breken (dit zagen wij o.a. bij de meeste oudere patiënten). De zuurdere bloedreactie moet dus geheel als een symptoom (dat

te vinden is) worden beschouwd, naast de andere afwijkende ionenverhoudnigen (die niet zijn aan te toonen).

Bálint heeft in zijn werk de verschillende ulcus-verschijnselen willen verklaren, als geheel afhankelijk van de afwijkende en wel verhoogde H-ionenconcentratie van bloed en weefsels; voor ons echter zijn de andere ionen (waaronder de kalium- en de calcium-ionen) minstens even belangrijk.

Wij willen nu enkele eigenschappen van het ulcus en van den ulcus-patiënt in het licht van de leer der ionen-verhoudingen bezien en zullen daarbij de verklaringen, die Bálint gaf, telkens vermelden.

De chroniciteit van het ulcus ventriculi is dan het eerst aan de orde.

Ondanks het groot aantal experimenteele, klinische en patholoog-anatomische waarnemingen, is het nog niet gelukt de pathogenese van het ulcus ventriculi op afdoende wijze te verklaren.

De oudere opvatting, dat het ulcus niet meer dan een locale afwijking zou zijn, heeft nog slechts enkele aanhangers. Daar tegenover staat de groote groep van hen, die er toe neigen het ulcus te beschouwen als een symptoom van een algemeene lichamelijke stoornis. Zooals wij reeds zagen, is het vooral de school van von Bergmann, die, door het aannemen van een disharmonie in het vegetatieve zenuwstelsel, deze meening gelegenheid heeft gegeven zich verder te ontwikkelen.

Het allereerste begin van het ulcus, dat wij een erosie van het slijmvlies zouden kunnen noemen, kan de meest verschillende oorzaken hebben. Zulke erosies zijn oppervlakkig en men mag gerust aannemen, dat zij in iedere maag, ook in die van den volmaakt gezonden mensch, van tijd tot tijd voorkomen. Deze oppervlakkige defecten van het slijmvlies genezen echter spoedig en volkomen.

Bij bepaalde personen is het anders, daar blijft de genezing van de erosie uit, en wordt het defect integendeel grooter en dieper; het ronde ulcus komt dan tot stand. Dit afwezig zijn van de neiging tot genezing gedurende korteren of langeren tijd, is het karakteristieke moment in de pathogenese van het ulcus. De vraag, welke oorzaken hiervoor zijn aan te geven, werd in

den loop der jaren verschillend beantwoord. Zoo werden voor het zich ontwikkelen van een (chronisch) ulcus aansprakelijk gesteld:

1. prikkeling door voedsel en zuren maaginhoud, peristaltiek (Aschoff).
2. infectie (Rosenow), gastritis (Konjetzny).
3. verminderde levensvoorwaarden voor het slijmvlies (slechte bloedverzorging, waardoor auto-digestie).
4. ontbreken van afweermiddelen in het slijmvlies, zooals antipepsine (Katzenstein).
5. oorzaken, die bij het vegetatieve zenuwstelsel zouden berusten, zooals overprikkelbaarheid, hyperperistaltiek en hypersecretie, spasmen van de muscularis propriae of muscosae (von Bergmann e. a.).
6. verhoogde zuurgraad van het bloed en de weefsels

Daar wij bij een groot gedeelte van onze ulcus-patiënten een disharmonie in het vegetatieve systeem moesten aannemen, willen wij de grondgedachte van von Bergmann over de genese van het ulcus blijven volgen en zullen wij, daar wij tevens een lage bloed-pH vonden, ook de laatste mogelijkheid onder de oogen zien.

De overige genoemde factoren wenschen wij echter allerminst uit te sluiten.

De chroniciteit van het ulcus is ten slotte terug te brengen tot een stoornis in de wondgenezing; tot factoren dus, die de normale wondgenezing tegen gaan. Een slecht regeneratievermogen van de weefselcellen kan zulk een factor zijn, evenzoo een abnormale prikkelingstoestand van het weefsel om het defect.

Bálint zoekt de gebrekkige wondgenezing in den verhoogden zuurgraad van de weefsels van den ulcus-lijder. Volgens hem is een alkalische reactie van het milieu bevorderlijk voor de genezing van wonden, terwijl een verschuiving van de reactie naar den zuren kant de genezing tegenwerkt. In overeenstemming met de proeven van Katzenstein maakte hij bij honden en katten weefseldefecten. Door injecties van zure phosphaatoplossingen zag hij bij zijne proefdieren de genezing vertraagd worden in tegenstelling met de contrôledieren, die geen injecties kregen en waarbij de genezing normaal verliep. Ook

vond hij bij patiënten met ulcus cruris een groot verschil (0,06 pH) in reactie tusschen het bloed uit een varix (dat zuurder was) en uit de vena cubitalis. Door omspuiting van zoo'n ulcus met bicarbonas natricus (1% oplossing), zag hij dit sneller genezen en zoo besloot hij ook hieruit, dat een alkalische reactie voor de genezing van wonden bevorderlijk is. Zoo werkt bij den ulcus-lijder de zure diathese de genezing van het ulcus tegen en vormt de oorzaak van zijn chroniciteit.

Von Gaza en Brandi zagen dat alkaliseering niet alleen de ontstekingspijn deed verminderen, maar dat ook de wondgenezing gunstig werd beïnvloed.

Vrijwel lijnrecht tegenover de meening van Bálint staat die van Hermannsdorfer, die met zijn dieetbehandeling van de tuberculose, een verandering van de weefsel- en bloedreactie naar den zuren kant beoogt.

Bij onderzoekingen in de kliniek, vond hij bij geïnfecteerde wonden, het zuurbase-evenwicht van den patiënt in meerdere of mindere mate naar den zuren kant verschoven. Er bestond niet alleen een locale zuurdere reactie, maar ook de samenstelling van het bloed was veranderd, de alkali-reserve bijv. was verlaagd. De laagste waarden voor de alkali-reserve werden door hem gevonden bij die patiënten, die juist een hevige infectie hadden overwonnen. Ook de pH van het bloed bewoog zich bij de onderste physiologische grens, zonder dat men echter van een algemeene acidosis mocht spreken.

In tegenstelling met Bálint, ziet hij juist in de zure reactie, een verweermiddel van het lichaam tegen de infectie, de verschuiving naar den zuren kant zou juist in de overwinningsphase haar hoogtepunt bereiken.

Hij deed proeven over den invloed van verschillend diëet op de genezing van wonden. Zuur diëet nu verlaagt de alkalireserve van het bloed, het ammoniak- en het phosphaat-gehalte van de urine stijgen. De wondverhoudingen zijn afhankelijk van diëet, bij alkalische voeding wordt volgens hem de ettering sterker, een zuur diëet daarentegen doet de wond kleiner worden en de afscheiding ophouden.

Aan het symptoom, het dalen van de alkali-reserve, wordt door dezen onderzoeker veel te veel waarde gehecht. Het zegt

over een verandering van de weefselreactie niets, het toont alleen aan, dat er in het lichaam meer zuren worden aangeboden, die juist door het aanwezig zijn van de alkali-reserve worden weggewerkt, waardoor de reactie constant blijft. Daar komt nog bij, dat de heilzame werking van het diëet ondersteund moet worden door het onthouden van keukenzout, terwijl phosphorlevertraan, andere vitamine-rijke spijzen en mineralogen, ook hun deel moeten bijdragen.

Eenigszins eigenaardig doet het verder aan, dat, terwijl een daling van de alkali-reserve als zoo gunstig wordt geprezen, door het onthouden van het keukenzout, zooals Ambard en Schmid en ook Blum hebben aangetoond, een stijging van de alkali-reserve wordt veroorzaakt, als gevolg van de chloropenie.

Het eventueele succes van deze diëetbehandeling op rekening van haar acidotische werking te zetten, is dus gewaagd. Het tot stand brengen van andere verhoudingen der electrolyten in het lichaam, zal wel de hoofdzaak zijn bij deze therapie. Het calcium, hoofdbestanddeel van het mineralogen (als calcium phosphoricum en calcium lacticum), zal hierbij wel een voorname rol spelen, daartoe in staat gesteld door het onthouden van het NaCl.

Roegholt, die zelf onderzoekingen bij dieren deed, om de wondgenezing na te gaan bij verschillende diëeten, durft dienaangaande geen bepaalden uitspraak te doen. Wel zegt hij, en zeer terecht naar onze meening, aan het eind van zijn betoog: „gesteld al, dat ook op den duur de Gersonsche voeding bij de tuberculose inderdaad goed zal blijken te werken, daarvoor een andere oorzaak gezocht zal moeten worden dan de zuurmakende werking". Hij noemt in dit verband Gerson, aan wien de eer toekomt, dat hij enkele, volgens ons zeer werkzame factoren, namelijk het onthouden van het keukenzout en de toediening van het mineralogen (calcium), aan het diëet heeft toegevoegd.

Wij noemden als oorzaak voor de slechte genezing van wonden de overprikkelbaarheid van het gelaedeerde weefsel. Nu wordt algemeen aangenomen, dat de prikkelbaarheid van een lichaamscel in zeer sterke mate afhankelijk is van haar physico-

chemischen toestand, vooral van absorbtieverschijnselen, die zich tusschen de celoppervlakte en de oppervlakte van het haar omgevende weefselvloeistoflaagje afspelen. Deze verschijnselen zijn weer afhankelijk van de ionenverhoudingen, die in de grenslagen aanwezig zijn. Voor de normale prikkelbaarheid van een cel, is het aanwezig zijn, de concentratie en een bepaald evenwicht van de verschillende antagonistisch werkende ionen, van zeer veel belang. Onder die ionen zijn de H- en de OH-ionen bekend, evenzoo de K- en de Ca-ionen, die, zooals wij gezien hebben, een antagonistische werking hebben. De werking van de Ca-ionen is het best bekend, zij verminderen de prikkelbaarheid van de cel. Over de kaliumwerking zijn wij niet zoo ingelicht, over het algemeen wordt een prikkelende invloed aangenomen, die ook voor het Na-ion zou gelden.

De prikkelbaarheid van een cel is afhankelijk van een bepaalde verhouding van de concentraties van de gezamelijke ionen onderling. Veranderingen in de concentraties van slechts enkele ionen zullen, doordat de verhouding veranderd wordt, tot verandering van de prikkelbaarheid van een cel leiden. Een verminderd calciumgehalte van de weefsels, brengt bijvoorbeeld een verhoogde prikkelbaarheid met zich mede. En waar, bij het overwegen van het para-sympathische gedeelte van het vegetatieve systeem, zooals bij een gedeelte der ulcus-patiënten, een relatieve calcium-minderheid mag worden aangenomen in de lichaamscellen, is hiermede zeker een factor genoemd voor de slechte genezing van het ulcus.

Dat die overprikkelbaarheid van de weefsels ook inderdaad kan worden aangetoond, bewees Winkelstein, die een verhoogde electrische en mechanische prikkelbaarheid bij zijn ulcus-patiënten aantrof.

Maar nog andere waarnemingen pleiten voor den invloed van de K- en Ca-ionen op de wondgenezing.

Zoo zag Schück indolente, slecht genezende wondvlakten zich reinigen en een helder rood aspect krijgen, nadat hij de wonden gedurende 24 uur bedekt had met een verband, gedrenkt in 0,6 % kalium chloride-oplossing. De ontsteking vlamde hevig op als de wond met deze oplossing omspoten werd. Calcium chloride-oplossingen van gelijke concentratie, werkten

daarentegen remmend op de ontsteking; na 24 uur zagen de wonden er reactieloos uit. Duidelijk wordt hiermede de antagonistische werking van het kalium- en het calcium-ion op de wondgenezing aangetoond. Tevens leert men hieruit het groote belang van een juiste verhouding van deze ionen (en wel in samenhang met andere gelijkwerkende ionen) voor de wondgenezing in het lichaam.

Bij de bespreking van de neurogene theorie van von Bergmann, hebben wij vermeld hoe verschillende onderzoekers door allerlei ingrepen aan de vegetatieve zenuwen ulcera konden doen ontstaan. Zoo zag Lichtenbelt immers bij konijnen erosies van het maagslijmvlies tot stand komen door faradische prikkeling van de galblaas en bij honden echte ulcera, die langen tijd bleven bestaan, door dubbelzijdige subdiaphragmale doorsnijding van den vagus. De proeven, door andere onderzoekers verricht, vermeldden wij reeds op bldz. 87.

Singer zag bij patiënten, bij wie de vagus in zijn verloop beschadigd was (door tuberculeuse processen, bronchuscarcinoom), ulcera van de maag ontstaan.

Door genoemde onderzoekers werd het ontstaan van de chronische ulcera verklaard, door een verhoogde prikkelbaarheid van de weefsels van het orgaan, waardoor een neiging tot vermeerderde spasmen van den muscularis mucosae of propriae aanwezig zou zijn. Zijn deze verschijnselen ook op bepaalde electrolytenverhoudingen terug te brengen?

Interessant is nu, dat vrijwel dezelfde proeven bij dieren zijn gedaan met het oogmerk veranderingen van de concentraties van de verschillende electrolyten in het bloedserum aan te toonen.

Wollheim prikkelde een vegetatieve zenuw met een faradischen stroom, terwijl haar antagonist door doorsnijding was uitgeschakeld. Dit laatste was noodig, daar anders de regulatiemiddelen, het verschil dat ontstaan was, sneller zouden doen verdwijnen dan bloedontneming mogelijk was. Bij prikkeling van den splanchnicus, terwijl de n.n. vagi waren doorgesneden, werd regelmatig een electrolytenverschuiving ten gunste van het kalium gevonden; in de weefsels werd dan een relatief cal-

ciumoverwicht aangenomen. Omgekeerd leidde vagusprikkeling tot een relatief calcium-overwicht in het bloedserum, met waarschijnlijk een relatieve kaliumvermeerdering in de weefsels.

Veel fraaier nog zijn de proeven van L e i t e s, die bij honden een bepaald gedeelte van het periphere vegetatieve zenuwstelsel buiten werking stelde. Hij vond dat het calcium- en het kalium-gehalte van het serum, die onder normale omstandigheden zeer constant zijn, telkens schommelingen ondergingen als de periphere vegetatieve zenuwen op den één of anderen plaats onderbroken werden. Doorsnijding van den vagus, zoowel in het halsgebied als onder het diaphragma, had een vermeerdering van het calcium-gehalte van het serum ten gevolge. Terwijl deze vermeerdering bij den eerstgenoemden ingreep slechts van korten duur was (± 11 dagen), bleef zij bij sub-diaphragmale doorsnijding langer bestaan (1—2½ maand). Daarna keerde het calcium-gehalte weer tot de normale waarde terug, maar het bleef zeer labiel en schommelde eigenlijk om deze waarde. Bij uitschakeling van den sympathicus kwam een vermindering van het calcium-gehalte tot stand. Uit verdere proeven bleek, dat het calcium-gehalte van het serum met de functie van den sympathicus in verband stond.

Veranderingen in het kaliumgehalte van het serum waren moeilijker te vinden en liepen dan meestal parallel met de calcium-verschuivingen. Volgens L e i t e s zijn de veranderingen in de kaliumconcentratie secundair aan die van het calcium; hij wil hen als een soort aanpassing beschouwen, met behulp waarvan het tot een nivelleering van het gestoorde evenwicht komt. Het calcium zou dus bij deze vegetatieve stoornissen den toon aangeven, het kalium zou compensatoir volgen.

Belangrijk is vooral de labiliteit van de electrolyten-verhoudingen in het serum, die na dubbelzijdige sub-diaphragmale vagusdoorsnijding, gedurende langen tijd bleef bestaan, ook nadat de waarde voor het serum-calcium weer ongeveer normaal geworden was. Na 2 maanden zag L i c h t e n b e l t na denzelfden ingreep en bij hetzelfde proefdier, maagulcera ontstaan. Het is toch niet te gewaagd, zelfs als wij bedenken wat wij over de waarde van de totaal-electrolyt bepalingen in het serum, in verband met de instelling van het vegetatieve systeem, gezegd

hebben, deze beide waarnemingen met elkander in verband te brengen.

Door een omschreven laesie van een bepaald onderdeel van het vegetatieve systeem, zien wij chronische maagulcera ontstaan en tevens electrolytenverschuivingen in een bepaalde richting, die geheel met onze opvatting overeenkomen. Deze laatste waarneming, gevoegd bij de andere, verstrekt onze meening, dat de afwijkende verhoudingen van de concentraties van de antagonistische ionen in de cellen van het orgaan (hier de maag), zeer belangrijk zijn voor het ontstaan van het chronische ulcus. Zij toch leiden tot een verhoogde prikkelbaarheid van de cellen, een prikkelbaarheid, die de genezing tegengaat. Zij kunnen het gevolg zijn van een bepaalde instelling van het vegetatieve systeem in zijn geheel. Maar de afwijking kan ook locaal zijn en beperkt blijven tot het orgaan (in ons geval de maag), als gevolg van een uitvallen van een bepaald onderdeel van het vegetatieve systeem, bijvoorbeeld van den vagus (S i n g e r, experimenten). In dit laatste geval zullen dus de algemeene teekenen van een vagotonie afwezig kunnen zijn, de locale vegetatieve toestand in het orgaan is dan abnormaal.

Oorspronkelijk amphotrope prikkels (ook, die van het ulcus-zelf uitgaan) zullen bij den vagotonicus den para-sympathischen prikkelingstoestand nog versterken en de electrolytenverschuiving nog vergrooten. Ook de chronische gastritis, die K o n j e t z n y zoo vaak in de ulcus-maag aantrof, kan een gevolg zijn van de abnormale electrolytenverhoudingen, waardoor de ontsteking onderhouden wordt.

Een ander onderdeel, dat een beschouwing waard is, is de pijn, zooals die door de patiënten wordt aangegeven.

Ter verklaring van deze pijn strijden weer evenals wij dit bij het vraagstuk van de chroniciteit van het ulcus hebben gezien, verschillende hypothesen om den voorrang. Vooral twee meeningen ontmoeten elkaar hier; een groep van onderzoekers wil de pijn afhankelijk stellen van den zuren maaginhoud. De proeven, waarbij zuren in de maag worden gebracht, die dan pijn zouden veroorzaken, willen aan deze opvatting steun geven. Een tweede groep stelt spierpasmen voor de pijn verantwoordelijk.

Ook wordt wel om het ulcus een ontstekingsinfiltraat gedacht, dat de pijnen zou geven.

Bálint komt de eer toe, een nieuwe gedachte over de oorzaak van de pijn te hebben uitgesproken. Hij bracht het feit, dat één der vermaardste therapeutische middelen, het alkali, de pijn zoo prompt doet ophouden, in verband met zijn waarnemingen over de bloed- en weefsel-reactie bij ulcuspatiënten. Zijn proeven, waarbij den patiënten een schijnvoeding werd gegeven, waardoor de pijnen ophielden, al bleek ook het maagzuurgehalte gestegen te zijn, deden hem het denkbeeld van de etsingpijnen geheel verlaten. Anderzijds zagen hij en zijn medewerkers, dat de maag gedurende de pijn contracties uitvoerde.

Hij stelt zich de gang van zaken als volgt voor:

Bij leege maag worden contracties gezien, die onafhankelijk zijn van de extra-gastrale zenuwen. Zij zijn langs reflectorischen weg tot stilstand te brengen, bijv. door slikbewegingen, de reactie van de maaginhoud is hiervoor zonder beteekenis. Ook de bloedreactie heeft op deze contracties weinig invloed, een verschuiving naar den alkalischen kant geeft misschien een versterking. De hongercontracties gaan soms samen met een hongergevoel, dat zelfs tot pijn kan aangroeien. Voor de pijn is steeds een contractie noodzakelijk, het omgekeerde is niet het geval. Na intraveneuse injectie van bicarbonas natricus blijven de contracties bestaan, de pijn verdwijnt echter.

Deze denkbeelden, gevormd na het uitvoeren van vele proeven, zijn wel geschikt om het pijnprobleem bij het ulcus ventriculi op te lossen. De spiercontracties en de abnormale reactie van bloed en weefsels zijn dus de factoren, die voor de ulcuspijn verantwoordelijk zijn.

Zooals wij reeds besproken hebben, hebben de maagspieren bij den ulcus-patiënt een verhoogde neiging tot contracties, hetgeen terug te brengen is tot een overmatige prikkelbaarheid, die wij door een afwijkende verhouding van de verschillende ionen in de maagcellen hebben willen verklaren.

Wat echter de zure reactie betreft, als een factor voor het tot stand komen van de pijn, hierover moeten wij wat uitvoeriger zijn.

Het zijn von Gaza en Brandi, die proeven in deze rich-

ting hebben genomen en bij de intra-cutane injecties van hun isotonische natrium phosphaatoplossingen heftiger pijn zagen optreden, naarmate de oplossingen zuurder waren. De pijn was echter spoedig geheel verdwenen.

Häbler en Hummel gingen de proeven van genoemde onderzoekers na, doch gebruikten naast de natrium-phosphaatbuffers, gelijkwaardige kalium-phosphaatbuffers. Voor de natrium-buffers vonden zij dezelfde uitkomsten, ook volgens hen werd de pijn na ± 20 seconden beduidend minder, hetgeen wel op het groote bufferend vermogen van de weefsels zal berusten.

Bij alle kaliumbuffers daarentegen, traden intensieve pijnen op, ook bij de alkalische oplossingen, al was ook het pijngevoel sterker, naarmate de oplossing zuurder was. De pijn bleef na de injectie van de kalium-buffers langer bestaan, minstens 15 minuten, soms ook veel langer. Bij de neutrale en alkalische injecties bleef de pijn, tot haar verdwijnen vrijwel van gelijke intensiteit; bij de zure injecties daarentegen werd zij na ongeveer 20 tot 30 seconden wat minder (hoe zuurder de oplossing, des te duidelijker was de afname). Volgens Häbler en Hummel is dit zoo te verklaren, dat de pijn veroorzaakt door de H-ionen (bij de zure buffers) wegvalt en dat de intensievere kalium-werking nog blijft bestaan. De door de H-ionen veroorzaakte pijn, zou zich aan die, afkomstig van de K-ionen addeeren. Volgens laatstgenoemde onderzoekers is in de geheele omgeving van een ontsteking een verhoogd kaliumgehalte te constateeren, dat de pijn veroorzaakt. In het centrum van den ontstekingshaard zou zich hierbij de invloed van de H-ionen voegen.

Nog te vermelden valt, dat rond den injectieplaats van de kalium-buffers zich een sterke roodheid van de huid ontwikkelt, die gedurende eenige dagen blijft bestaan; bij de natrium-buffers was dit verschijnsel vrijwel afwezig.

Ook werd gevonden, dat het calcium antagonistisch, in dit geval pijnstillend werkte.

Zoo zien wij, dat bij het ontstaan van pijn, naast de H- en de OH-ionen, ook de andere ionen (o.a. de K- en de Ca-ionen) een belangrijke rol spelen. In hoeverre hierbij intra-cellulaire ionenverschuivingen plaats hebben, in den zin van Kraus en Zondek, die bij een verhoogde K-ionen aanbieding een toename van

de H-ionen in de cel aannemen, moet in het midden worden gelaten.

Welke rol speelt de zuurdere reactie van het bloed en de weefsels bij het tot stand komen van de pijn bij den ulcus-patiënt? Talrijke waarnemingen in de kliniek doen zien, dat veranderingen van de H-ionenconcentratie met de klachten van den patiënt in zeer nauw verband staan. Zoo worden deze na spierarbeid (waarbij zuren ontstaan) sterker, na alkaliseering verdwijnen zij vrijwel in alle gevallen. En wanneer men de werking van de verschillende therapeutica nagaat, valt het op, dat allen de bloedreactie naar den alkalischen kant verplaatsen.

Bij de beoordeeling van het effect van de toegepaste geneeswijze, moet men er steeds op bedacht zijn, dat de ulcus-lijder soms spontaan van zijn klachten verlost wordt.

Wanneer wij het ulcus opvatten als een gevolg van de veranderde instelling van het vegetatieve systeem, waarbij de oorzaak kan liggen in een stoornis van één of meer onderdeelen hiervan, is het begrijpelijk, dat ook de aard van de therapeutica zeer verschillend is, en dat tevens hun aangrijpingspunt zeer moeilijk is aan te wijzen.

Zoo bijvoorbeeld voor den belangrijksten maatregel bij de behandeling van den ulcus-patiënt, het geven van rust, zoowel lichamelijk als geestelijk. Wel zagen wij na langdurige, streng doorgevoerde bedrust, de pH van het bloed iets stijgen, waarmede wij bij ons onderzoek ook rekening hadden te houden. Maar daarmee is zeker niet verklaard, dat bij de meeste patiënten, reeds na enkele dagen bedrust, de bezwaren van pijn en het onaangename gevoel in den bovenbuik geheel verdwijnen. Wij zouden kunnen zeggen, dat de bedrust normaliseerend op het vegetatieve systeem werkt (hierbij ook aan den gunstigen invloed van bedrust bij Basedow-patiënten denkend), zonder daardoor het raadsel ook maar eenigszins te hebben opgelost.

Gedurende den nacht neemt de H-ionenconcentratie van het bloed en den vagustonus toe, bij lijders aan ulcus komen juist nachtelijke aanvallen van hongerpijn voor. Deze verdwijnen na toediening van een weinig voedsel. Of dit pijnvrij worden tot stand komt doordat de maagcontracties reflectorisch tot stilstand worden gebracht of doordat de zoutzuur-afscheiding den zuur-

graad van het bloed en de weefsels (eventueel alleen van het maagweefsel) verlaagt, hierop kunnen wij verder niet ingaan. Wel kunnen wij zeggen, dat de geregelde kleine hoeveelheden voedsel, de frequente maaltijden van den ulcus-patiënt, de hongercontracties zullen bannen en misschien de H-ionenconcentraties van bloed en weefsels zullen verlagen.

Het alkali, vanouds het middel bij ulcus ventriculi, heeft zijn populariteit ongetwijfeld te danken aan de prompte wijze, waarmee het de pijn doet verminderen. En hieruit is tevens op te maken, dat de H-ionenconcentratie van het milieu, bij het tot stand komen van de pijn, een grootere rol speelt dan de contracties van de maag. Want terwijl de pijn na intraveneuse toediening van bicarbonas natricus onmiddellijk verdwijnt, nemen de contracties nog toe in intensiteit, zooals B á l i n t en medewerkers aantoonden.

Met het oog op de genezing van het ulcus is dit een nadeel. De alkaliseering van het bloed (bij het bicarbonas natricus zal de vermeerdering der HCO_3-ionen er nog bijkomen) zal de ionisatie mogelijkheid van het calcium verminderen en men zal dan een verhoogde prikkelbaarheid van de cellen mogen verwachten. Daarop berust waarschijnlijk ook de hyperaciditeit, die door W e s t r a na intraveneuse soda-injectie werd geconstateerd, evenals de verschillende mededeelingen in de literatuur over de toename der maagsap-secretie door giften bicarbonas natricus per os en de versterking der maagcontracties, die door B á l i n t werd gezien.

Het zou de moeite waard zijn, den juisten invloed van het alkali op de genezing van ulcera na te gaan, waarbij dan de bijkomende therapeutische maatregelen (zooals bedrust en diëet) moeten worden weggelaten. Wellicht zou het oordeel niet meevallen en vooral niet ten opzichte van het bicarbonas natricus, dat B á l i n t op grond van zijn opvattingen, als eenig juist middel aanbeval.

Wat de invloed van het alkali op de pijn betreft, deze is zonder twijfel uitmuntend.

Het atropine, als vegetatief gif, zou zijn werking, het tegen-

gaan van de overheersching van het para-sympathische gedeelte, niet alleen via de zenuwen uitoefenen, maar ook direct op de cellen en dan waarschijnlijk met behulp van de cholesterine-lecithine verhouding. Tenslotte hebben weer electrolytenverschuivingen plaats. Arnoldi zag een verlaging van de alveolaire CO_2-spanning na atropine, welke wel terug te brengen zal zijn op ionenverschuivingen ten voordeele van het calciumion in de cellen van het ademcentrum, dat dus een andere instelling krijgt. Tevens zal de prikkelbaarheid van de andere cellen van het lichaam afnemen, o.a. die van de maagcellen, wat voor de genezing van het ulcus van groot belang is. De pijn zal door de vermindering van de contracties gunstig worden beinvloed.

Bálint wilde de atropine-werking verklaren door haar alkaliseerenden invloed. Hij zag bij menschen na een atropinegift van ¾ mgr. een zeer gering verschil in de bloed-pH, met een verschuiving naar den alkalischen kant. Deze verschillen lagen allen binnen de foutengrens van de door hem gevolgde methode voor de pH-bepaling (Holló en Weiss). Hij deed daarom proeven bij konijnen, die veel grootere giften kregen (9 mgr. in 3 dagen). Nu was de alkaliseerende werking, die ook wel via het ademcentrum tot stand gekomen zal zijn, duidelijker.

Wijzelf konden bij een drietal patiënten geen uitgesproken bloedreactie-verandering vinden na atropine, zooals uit het volgende lijstje blijkt:

	bloed-pH	bloed-pH
v. Doo.:	26/8: 7,36; na 7 dagen 1 mgr. sulf. atropini subcutaan per dag	7,38
	na 14 dagen 1 mgr. sulf. atropini subcutaan per dag	7,37
v. Ge.:	29/8: 7,35; na 6 dagen 1 mgr. sulf. atropini subcutaan per dag	7,35
	na 14 dagen 1½ mgr. sulf. atropini subcutaan per dag	7,36
Doo:	14/8: 7,36; na 10 dagen 1 mgr. sulf. atropini subcutaan per dag	7,38

Alle drie patiënten raakten hun klachten volkomen kwijt, bij twee echter kwamen deze ná het staken van de toediening terug.

Atropine (evenals extr. belladonna) is volgens ons een uitstekend middel bij de behandeling van het ulcus, waarop ook von Bergmann uitdrukkelijk heeft gewezen en waarvoor zoowel theoretische argumenten als klinische ervaringen pleiten.

Een therapie, waarvan den laatsten tijd de resultaten in de literatuur te vinden zijn, is de röntgenbestraling. Wij moeten ook haar nader bezien.

Bálint wijdde er in zijn werk ook aandacht aan en verklaarde de gunstige werking, doordat de bestraling de reactie van het bloed naar den alkalischen kant deed verschuiven. Dit werd door hem en zijn medewerkers aangetoond; inderdaad steeg de bloed-pH, de soda-uitscheiding in de urine na de intraveneuse injectie nam toe en de klachten verminderden aanmerkelijk.

Nu zijn in de literatuur meer gunstige resultaten te vinden.

Woenckhaus bestraalde 12 patiënten met hyperaciditeit, 9 met ulcus duodeni en 3 patiënten met klachten na gastro-enterostomie. Evenals Bálint bestraalde hij den romp en wel de maagstreek. Hij gaf twee bestralingen op twee opeenvolgende dagen; in die gevallen, waar geen verbetering kon worden geconstateerd, werd de bestraling na 4 weken herhaald.

Van de twaalf patiënten met hyperaciditeit had hij bij acht een goed resultaat, vier werden geheel vrij van klachten, vier vertoonden aanmerkelijke verbetering, de maagzuurwaarden namen wat af. Bij zes van de negen ulcus-patiënten kreeg hij een verbetering, de maagzuurwaarden bleven in alle gevallen dezelfde, het lichaamsgewicht nam bij allen toe. Drie patiënten met gastro-enterostomie verbeterden sterk, hoewel bij één van hen later nog twee nieuwe ulcera werden gevonden. De vermindering van de klachten kon niet het gevolg zijn van spontane remissies, daar zij vrijwel dadelijk na de bestraling optrad.

Schiller en Altschul berichtten ook goede gevolgen van de röntgenbestraling bij ulcus ventriculi; zij gingen zelfs zoover, dat zij zeiden dat maagklachten, die niet op röntgenstralen reageerden, niet op een ulcus, doch op een carcinoom zouden berusten.

Kolta en Dunay richtten de bestraling wat anders in. Daar zij de meening van Bálint waren toegedaan, dat de

röntgenstralen door de alkaliseering van het bloed en de weefsels werkten, zagen zij de noodzakelijkheid niet in juist de maagstreek te bestralen. Ieder willekeurig gedeelte van het lichaam was als bestralingsveld te gebruiken en zoo kozen zij het bovengedeelte van de onderste extremiteiten. Meestal werd op vier opeenvolgende dagen bestraald en deze cyclus zoo noodig na 4, 8 of 12 weken herhaald. Tien patiënten met ulcus werden langeren tijd geobserveerd, gedurende de behandeling deden zij hun werk en hielden zij vrijwel geen diëet. Zes patiënten genazen volkomen, ook röntgenologisch, drie verbeterden zeer sterk, bij één ontwikkelde zich een stenose. De bloed-pH, bepaald met de methode van Holló en Weiss, steeg in alle gevallen belangrijk. (b.v. 7,55-7,64; 7,59-7,66).

Ook wij hebben enkele ulcus-patiënten met röntgenstralen behandeld. Wij bestraalden volgens de methode van Kolta en Dunay de bovenbeenen. Het huidveld was 10 × 15 cM^2 groot, de focus-huid afstand bedroeg 23 cM., de spanning was 150—160 K.V., de stroomsterkte 2½ m.A. Als filter werd $^3/_{10}$ mM. koper en 1 mM. aluminium gebruikt (60—70 % H. E. D.).

Van de patiënten werd voor de bestraling de bloed-pH onder de noodige voorzorgen bepaald, daarna ontvingen zij dadelijk en verder op de drie volgende dagen een bestraling. Op den vijfden dag werd weder op denzelfden tijd een bloedonderzoek aangesloten. Als regel werd dit alles 4 weken na de laatste bestraling herhaald.

Wij kregen de volgende resultaten:

I. M. C. 29 jaar, steenhouwer, ulcus duodeni.

15/6 bloed-pH 7,32.

19/6 na vier dagen röntgenbestraling pH = 7,38, heeft veel minder klachten, af en toe nog wat pijn, gaat naar huis.

15/7 bloed-pH 7,37, was gedurende den afgeloopen tijd vrij van pijn, deed zijn zware werk, hield vrijwel geen diëet.

19/7 bloed-pH 7,40, gaat naar huis.

28/7 komt op de polikliniek, heeft een zeer zenuwachtigen tijd achter den rug, heeft meer pijn, vertrekt naar het buitenland.

II. H. 24 jaar, kalkbrander, ulcus duodeni.

24/6 bloed-pH 7,36.

27/6 bloed-pH 7,37, krijgt nu vier dagen röntgenbestraling.

1/7 bloed-pH 7,39, geen klachten, gaat naar huis.

29/7 komt terug, is volkomen vrij van klachten, is aan het werk, houdt vrijwel geen diëet, bloed-pH = 7,37.

3/8 vier dagen bestraald, pH = 7,39, gaat naar huis.

29/8 komt terug, geen enkele klacht, bloed-pH = 7,39.

2/9 bloed-pH = 7,41, gaat voorgoed naar huis, eet alles.

III. V. 59 jaar, sajetwasscher, ulcus ventriculi.

27/6 bloed-pH = 7,38.

2/7 na vier dagen bestraling bloed-pH = 7,43, vrij van klachten.

5/8 komt terug, heeft vooral de laatste dagen wat meer klachten, last van het zuur, bloed-pH niet bepaald.

9/10 krijgt vier bestralingen, bloed-pH = 7,44, gaat zonder klachten weg.

Na vier weken komt de patiënt weder terug voor revisie, de bovenbuik is toen pijnlijk, er bestaat eenig spierverzet, hoewel hij zelf vrijwel geen klachten heeft. Wij achten het raadzaam de röntgenbestraling te staken en hem verder met strenge bedrust en diëet te behandelen. Onder deze therapie gaat hij slechts langzaam vooruit, maar kan tenslotte vrij van symptomen ontslagen worden. Er is bij hem geen stenose ontstaan.

IV. Th. 24 jaar, schilder, ulcus ventriculi.

26/8 bloed-pH = 7,38, heeft steeds klachten over pijn.

30/8 na vier dagen röntgenbestraling bloed-pH = 7,42, geen klachten, patiënt gaat naar huis.

Komt na vier weken terug, patiënt is uitstekend, heeft soms wat pijn, pH niet bepaald.

1/10 bloed-pH = 7,41 na vier bestralingen, gaat naar huis.
29/10 komt terug, bloed-pH = 7,39.
2/11 na vier bestralingen bloed-pH = 7,42, wordt zonder klachten ontslagen.
30/11 komt terug op de polikliniek, heeft zijn klachten onverminderd teruggekregen. Andere therapie wordt ingesteld.

Nu mogen wij na dit gering aantal gevallen, geen beslissend oordeel over dezen therapeutischen maatregel uitspreken. Hadden wij in drie van onze gevallen aanvankelijk succes, vier weken na de laatste bestraling kwamen de klachten weder terug en zou men tot een hernieuwde bestraling moeten zijn overgegaan. Slechts in één geval mogen wij aannemen, dat het succes blijvend was. Dit alles, wat de klachten van den patiënt betreft, in hoeverre het ulcus zelf tot genezing neigde, laat zich niet zeggen; te oordeelen naar drie der genoemde gevallen, kunnen wij een eenigszins voortgeschreden genezing van het ulcus niet aannemen. Zeer zeker is echter een proefneming met deze behandelingsmethode op grootere schaal aan te bevelen. Wellicht is het uitgebreide materiaal van poliklinische patiënten met maagklachten hiervoor te gebruiken.

Gewaarschuwd wordt tegen het toepassen van röntgenstralen in die gevallen, waarbij neiging tot stenose bestaat, daar het stenoseerend proces dan sneller zou voortschrijden.

Een gunstige invloed is dus op de klachten van ulcus-patiënten en volgens Woenckhaus nog in sterkere mate op die van patiënten met maagneurosen, waar te nemen. Hoe kunnen wij ons voorstellen, dat dit tot stand komt?

Bálint vond in de geconstateerde bloedreactieverandering voldoende verklaring. Ongetwijfeld zal de pijn door het alkalisch worden van het bloed verminderen, evenals dit na alkali-toediening of hyperventilatie wordt gezien.

Over de werking van de röntgenstralen op het gebied, dat voor ons van belang is, is veel in de literatuur te vinden.

Kolta en Förster vonden de pH van het bloed, onmiddellijk na de bestraling, in licht alkalischen zin veranderd, na

een uur was de reactie weer normaal, om na 24 uur uitgesproken alkalischer te worden en dit gedurende 1—3 weken te blijven. („Daueralkalose").

Pannewitz constateerde na de bestraling een twee-phasische reactie. Dadelijk na de bestraling bestond er acidosis met hypokapnie; na 2—5 uur ontstond een langzaam toenemende alcalosis, die gedurende meerdere dagen bleef bestaan. De grootte van den meetbaren invloed wisselde met het lichaamsdeel dat bestraald werd en nam toe in de volgorde: extremiteiten, genitaliën, thorax en abdomen.

Volgens Kraus, Zondek en Levy krijgt men door de röntgenbestraling een ophooping van calcium in het bloed, de symphaticustonus zou verhoogd worden; het vagotonische complex worden verzwakt (afname van spasmen en hypersecretie enz.).

David neemt een werking op het vegetatieve zenuwstelsel aan, met verlaging van den symphaticotonus.

Kroetz echter is degene, die op de meest uitgebreide schaal de algemeene werking van de röntgenstralen op het lichaam heeft bestudeerd en wel bij menschen (carcinoom-lijders). Allereerst kon hij constateeren, dat de golflengte van de gebruikte stralen zonder invloed was op de resultaten in quantitatief opzicht. Zijn uitkomsten laten zich als volgt samenvatten:

Door bestraling ontstaan veranderingen in het organische systeem van de bestraalde weefsels en het bloed door de vorming van zure splitsingsproducten van de eiwitten. De alkali-reserve is dan verlaagd, de alveolaire CO_2-spanning is verhoogd.

Na 1—2 uren slaat de bloedreactie naar den alkalischen kant om, veroorzaakt door een intusschen opgetreden verandering van de prikkelbaarheid van het ademcentrum, die weer te verklaren is door ionenverschuivingen in de cellen en in het bloed. Veranderingen in de electrolytensamenstelling werden in het serum door Kroetz aangetoond.

De veranderde instelling van het ademcentrum zal wel een quantitatief voorbeeld zijn van de algemeene werking van de röntgenstralen op de lichaamscellen. Daar de bloedreactie zich naar den alkalischen kant verplaatst en deze toestand zich langeren tijd handhaaft, moeten wij aannemen, dat de nieuwe

instelling van de cellen van het ademcentrum hiermede in overeenstemming is. Wij zullen dus in hen een ionen-verhouding in den zin van een calcium-overwicht verwachten, evenzoo in de overige lichaamscellen.

Waarschijnlijk zal door deze „Umstimmung" (volgens K r o e t z) van het milieu, de gunstige werking van de röntgenstralen te verklaren zijn. Dus ook hier weer door veranderingen in de electrolyten-verhoudingen.

Wij zijn nu aan het einde gekomen en willen de andere therapeutische middelen, zooals de injecties van lichaamsvreemd eiwit en de insuline-kuur (volgens S i m n i t z k y), laten rusten, vooral omdat eigen ervaring geheel ontbreekt.

Doel van dit hoofdstuk was aan te toonen, dat de verhoudingen van de ionen in het algemeen (en niet speciaal die van de H-OH-ionen) een rol spelen in de pathologie van het ulcus, waarbij de ionen als elementair gedeelte van het vegetatieve systeem moeten worden beschouwd.

De verschillende therapeutica beoogen allen de verhouding tusschen de twee antagonistische ionengroepen te veranderen in dien zin, dat de calcium-ionen (of de gelijkwaardige ionen) gaan overwegen. De weg, die wordt ingeslagen om dit te bereiken, is verschillend, nu eens zal de eene, dan weer de andere ionensoort worden gebruikt, de verkregen eindverhouding zal echter beslissend zijn.

SAMENVATTING.

Bij het onderzoek naar de bloedreactie van patiënten met een normaal zuur-base-evenwicht, hebben wij, gebruik makend van de methode van Hastings en Sendroy, waarden voor de bloed-pH gevonden, die tusschen pH 7,32 en pH 7,44 liggen. Als normaal gemiddelde werd een pH van 7,37 aangenomen. De bepalingen werden allen bij 38° verricht. Met de methode van Holló en Weiss zagen wij in 80 gevallen, bij eenzelfde soort patiënten, de bloed-pH (18°) tusschen 7,54 en 7,66 liggen.

In overeenstemming met de bevindingen van Bálint, troffen wij bij een gedeelte der ulcus-patiënten (vooral bij de jeugdige) pH-waarden aan, die zich meer in de nabijheid van de onderste physiologische grens ophielden. Ditzelfde vonden wij echter bij alle menschen, bij wie een overheerschen van het para-sympathische gedeelte van het vegetatieve systeem te verwachten was.

In aansluiting aan de door Kraus en Zondek ontwikkelde theorieën en gezien de onderzoekingen van Gollwitzer—Meier, waardoor het groote belang van de verhoudingen der verschillende electrolyten voor de prikkelbaarheid van de lichaamscellen naar voren wordt gebracht, moet naar onze meening de verhoogde H-ionen concentratie van het bloed van den vagotonicus geheel passen in het kader van de afwijkende ionenverhoudingen in de lichaamscellen van deze groep van menschen. Deze ionenverhouding zal ten nadeele van de calcium-ionen (en de, wat werking betreft, gelijk staande anionen en kationen) uitvallen. Dat zij bestaat is niet door chemisch onderzoek van het bloed uit te maken, de totaal-electrolyten bepalingen in het bloed (-serum) hebben dienaangaande naar onze meening weinig waarde. Alleen de H-ionenconcentratie van het bloed zal juist een aanwijzing in een bepaalde richting kunnen geven.

De verhoogde H-ionenconcentratie is dus volgens ons niet de directe oorzaak voor de verschijnselen van het ulcus, zooals

B á l i n t meent, maar zij is slechts een teeken van een algemeene vagotonische instelling van het vegetatieve systeem.

De afwijkende verhouding van de anagonistisch werkende ionen (anionen en kationen) en wel in den zin van een calcium-minderheid, zal volgens ons een fundamenteele factor zijn bij de verklaring van de verschillende waarnemingen, bij het ulcus ventriculi gedaan.

Een verhoogde prikkelbaarheid van de lichaamscellen bij den vagotonicus zal als gevolg van de afwijkende electrolytenverhoudingen aanwezig zijn. De therapie moet, onzen gedachtengang volgend, gebaseerd zijn op een beïnvloeding van de ionenverhoudingen in de juiste richting, waardoor de prikkelbaarheid zal afnemen.

Naast de algemeene afwijkingen in het vegetatieve systeem, moet men zich ook de mogelijkheid van een locale stoornis kunnen indenken, bijv. na een anatomische vagusbeschadiging (waardoor locale veranderingen in de ionenverhoudingen in de maagcellen).

Zonder nu te willen beweren, dat de eenige oorzaak voor de chroniciteit van het ulcus ventriculi gevonden is, werd door ons het groote belang van de ionenverhoudingen in de cellen naar voren gebracht, terwijl wij tevens aan het vinden van de lage bloed-pH, de juiste waarde meenen te hebben toebedeeld. De afwijkende ionenverhoudingen in de cellen zijn volgens ons het gevolg van een constitutioneelen aanleg, waarmede rekening dient te worden gehouden bij de verwachtingen, die wij van een te stellen therapie koesteren.

Door ons werd ook uiteengezet, waarom wij de methode van B á l i n t, om door een intraveneuse soda-injectie den zuurgraad van de weefsels te bepalen, verwierpen. De verschijnselen, die na de injectie bij den ulcus-patiënt te vinden waren en die B á l i n t door alkali-retentie in het lichaam verklaarde, zijn volgens ons het gevolg van een verhooging van den vagustonus.

De urinereactie-curve, die door B á l i n t als typisch voor den ulcus-lijder werd beschreven, vonden wij slechts terug bij die patiënten (mét en zónder ulcus),die duidelijke verschijnselen van verhoogde prikkelbaarheid van den vagus vertoonden. Ook het verloop van de curve is weer afhankelijk van het min of meer

overwegen van het para-sympathisch- op het sympathisch-gedeelte van het vegetatieve systeem.

Wij moeten eindigen met onze gedachten uit te spreken over een gebied, waarvan nog veel onderdeelen duister zijn. Verre van ons te vleien met het denkbeeld, een oplossing te hebben gebracht voor het ulcus-vraagstuk, hopen wij toch eenige bijdragen daartoe geleverd te hebben.

LITERATUUR, IN DEN TEKST VERMELD.

Ambard L., Schmid F. La Réserve alkaline.
Gaston Doin Paris (1928)

Bálint R. Ulkusproblem und Säure-Basengleichgewicht.
Julius Springer (1927)

Bálint R. Ueber die Ulkusschmerzen.
Archiv. für Verdauungskrankh. Bd. XLIII S. 52

Beck A., Lauber H. J. Zur Frage der pH-Messung des Urins unter vitalen Verhältnissen.
Klin. Wsch. Jg. 8 No. 47 S. 2241 (1929)

Bennett M. A. A. comparison of the pH of serum and plasma of dog blood.
Journ. of Biol. Chem. Vol. LXIX p. 693 (1926)

Bennett M. A. A note on Cullen's colorimetric method for the determination of the pH of bloodplasma.
Journ. of Biol. Chem. Vol. LXIX p. 697 (1926)

Bergmann G. v. Das spasmogene Ulcus pepticum.
Münch. Med. Wsch. No. 4 S. 169 (1913)

Bergmann G. v. Zur Pathogenese des chronischen Ulcus pepticum.
Berl. Klin. Wsch. No. 22 S. 524 (1918)
No. 23 S. 537 „

Bigwood E. J. L'equilibre acide-base du sang à l'état physiologique et pathologique.
Bull. Soc. roy. d. sc. med. et nat. de Brux. No. 9, 10 (1923)

Billigheimer E. Der Calciumspiegel des Blutes und seine Beeinflussung durch verschiedene Gifte.
Klin. Wsch. Jg. 1 No. 6 S. 256 (1922)

Blok J. C. Over „Vagotonie".
Diss. Leiden (1913)

Brinkman R., Buytendijk F. J. J. Die klinische Mikrobestimmung des pH des Blutes mit einer Antimonelektrode.
Biochem. Zsch. Bd. 199 S. 387 (1928)

Brinkman R. De bruikbaarheid van antimoonelectrodes voor de meting der waterstofionenconcentratie.
Ned. T. v. G. Jrg. 73 II No. 43 bldz. 5000

Clark, E. P., Collip J. B. A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with a suggested modification.
Journ. of Biol. Chem. Vol. LXIII p. 461 (1925)

Collip J. B. Effect of sleep upon the alkali-reserve of plasma.
Journal of Biol. Chem. Vol. XLI p. 473

Coran J. W., McLewis W. C. The hydrogen ion concentration of the whole blood of normal males and of cancer patients measured by means of the quinhydrone electrode.
The Biochemical Journal Vol. XVIII p. 1358 (1924)

Cullen G. E. The colorimetric determination of the hydrogen ion concentration of blood plasma.
Journ. of Biol. Chem. Vol. LII p. 501 (1922)

Cullen G. E., Robinson H. W. The normal variations in plasma hydrogen ion concentration.
Journ. of Biol. Chem. Vol. LVII p. 533 (1923)

Cullen G. E., Biilman E. The use of the quinhydrone electrode for hydrionconcentration determination on urine.
Journ. of Biol. Chem. Vol. LXIV p. 727 (1925)

Danielopolu D. Die drei Grundgesetze welche die Funktion des Vegetativen Nervensystems im normalen und im pathologischen Zustände beherrschen.
Klin. Wsch. Jg. 7 No. 37 S. 1748 (1928)

David O. Ueber Allgemeinwirkungen der Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie Bd. 26 S. 419 (1927)

Dresel K., Katz R. Der Kaliumspiegel des Blutserums und seine Beeinflussung durch verschiedene vegetative Gifte.
Klin. Wsch. Jg. 1 No. 32 S. 1601 (1922)

Dresel K. Zur Pathogenese und Differentialdiagnose vegetativer Störungen.
Klin. Wsch. Jg. 3 No. 8 S. 311 (1924)

Ege R., Hendriques V. Untersuchungen über die Bedeutung der Blutreaktion für die Lungenventilation.
Biochem. Zsch. Bd. 176 S. 441 (1926)

Endres G. Atmungsregulation und Blutreaktion im Schlaf.
Biochem. Zsch. Bd. 142 S. 53 (1923)

Fuchs, Garrelon, Santenoise et Vidacovitch. Nouvelles recherches sur l'action vagotonisante de l'insuline.
La Presse médicale No. 100 p. 1600 (1928)

Gavrila J. La réaction des humeurs de l'organisme dans les affections gastriques.
Archiv. des Mal. de l'appareil digest. T. 18 p. 502 (1928)

Gaza v., Brandi B. Die Beseitigung des Entzündungsschmerzes durch Gewebsalkalisierung.
Klin. Wsch. Jg. 6 No. 1 S. 11 (1927)

Glaeszner K., Wittgenstein H. Diagnostische Alkaliverabreichung beim Ulcus ventriculi und duodeni.
Archiv. f. Verdauungskrankh. Bd. XLVI H. 1—2 S. 48 (1928)

Gollwitzer—Meier Kl. Abhängigkeit der Erregbarkeit des Atemzentrums von dem Gleichgewicht bestimmter Ionen im Blut.
Biochem. Zsch. Bd. 151 S. 55 (1924)

Gollwitzer—Meier Kl. Die chemische Atmungsregulation bei alkalischer Blutreaktion.
Biochem. Zsch. Bd. 151 S. 424 (1924)

György P. Die Kalkbehandlung der Tetanie ist eine Säuretherapie.
Klin. Wsch. Jg. 1 No. 28 S. 1399 (1922)
Häbler C., Hummel R. Ueber die Schmerzauslösende Wirkung des K-ions.
Klin. Wsch. Jg. 7 No. 45 S. 2151 (1928)
Haldane J. B. S., Hill R., Luck J. M. Calcium chloride acidosis.
Journ. of Phys. 57 p. 301 (1923)
Hastings A. B., Sendroy J. The colorimetric determination of blood pH at body temperature without buffer standards.
Journ. of Biol. Chem. Vol. LXI p. 695 (1924)
Henderson L. J. Blood as a physico-chemical system.
Journ. of Biol. Chem. Vol. XLVI p. 411 (1921)
Henderson L. J., Bock A. V., Field H., Stoddard J. L. Blood as a physico-chemical system.
Journ. of Biol. Chem. Vol. LIX p. 379 (1924)
Hermannsdorfer A. Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Pufferkapazität des Blutes und den Heilverlauf und Keimgehalt granulierender Wunden.
Deutsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 200 S. 534 (1925)
Hermannsdorfer A., Jung A., Stein W. Die chemisch-analytische und die biologische Auswertung der Säure-Basenverhältnisse in der Nahrung und in Salzgemischen, insbesondere im Mineralogen.
Münch. Med. Wsch. No. 17 S. 711 (1927)
Hess L., Faltitschek J. Über die Funktion der vegetativen Mittelhirn-zentren.
Klin. Wsch. Jhg. 8 Nr. 39 S. 1806 (1929)
Hetényi St., Holló J., Weiss St. Ueber die spezifische Wirkung der Kohlesäure auf das Atemzentrum des Menschen und des Kaninchen.
Biochem. Zsch. Bd. 160 S. 242 (1925)
Holló J., Weiss St. Einfache Methode zur directen Bestimmung der Wasserstoffzahl des Blutes mittels Indikatoren.
Biochem. Zsch. Bd. 144 S. 87 (1923)
Holló, Sailer, Weiss. Zeitsch. f. d. ges. exp. Med. Vol. 51.
Holló J., Weiss St. Die Wirkung von Calcium auf das Säure-Basen Gleichgewicht des Menschen.
Biochem. Z. Bd. 160 S. 239 (1925)
Hooper C. W., Smith H. P., Belt A. E., Wipple G. H. Blood volume studies.
Am. Journ. of Phys. Vol. LI p. 205 (1920)
Kaltstein O., Erdey-Gruz T. Ueber die Wasserstoffionen-Konzentration des Blutes und des Harnes bei Gesunden und Kranken.
Zeitsch. f. d. exp. Med. Bd. LXII S. 461 (1928)
Kleitman N. Studies on the physiology of sleep.
Am. Journ. of Phys. Vol. 66 p. 66 (1923)
Koehler A. E. The effect of acid and base ingestion upon the acid-base balance.
Journ. of Biol. Chem. Vol. LXXII p. 99 (1927)

Kolta E., Förster J. Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf des Blut. Strahlentherapie Bd. 2S. 644 (1926)

Kolta E., Dunay B. Die neuere Strahlenbehandlung der Magengeschwüre. Klin. Wsch. Jg. 8 No. 24 S. 1125 (1929)

Kolthoff I. M. Die Zuverlässigkeit der Chinhydronelektrode für die Messung der Wasserstoffionenkonzentration in verschiedenen Lösungen. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Phys. Chem. Bd. 144 H3/6 S. 259 (1925)

Kolthoff I. M., Hartong B. Electrode d'antimoine comme indicateur de concentration des ions H. Recueils des travaux chimiques des Pays Bas. 44-113-1925

Kolthoff I. M., Bosch W. Die Anwendung der Chinhydronelektrode zur Messung der Wasserstoffionenkonzenration in pufferarmen Lösungen. Biochem. Zsch. Bd. 183 S. 434 (1927)

Kraus F., Zondek S. G. Ueber die Durchtränkungsspannung. Klin. Wsch. Jg. 1 No. 36 S. 1773 (1922)

Kraus F., Zondek S. G. Zur Lehre vom Aktionstrom. Deutsch. Med. Wsch. No. 50 S. 1513 (1921)

Kroetz Chr. Zur Biochemie der Strahlenwirkungen: I & II Mitteilung Biochem. Zsch. Bd. 151 S. 146 & 449 (1924)

Labbé M. La Presse Médicale. No. 58 p. 618 (1924)

Lawaczeck H. Ueber primaire und sekundaire Hyperacidität des Magens. Klin. Wsch. Jg. 7 No. 46 S. 2194 (1928)

Leathes J. B. Renal efficienty tests in nephritis and the reaction of urine. British Med. J. 1919 (9 Aug.) p. 165

Leites S. Ueber die Beziehungen zwischen dem vegetativen Nervensystem und den Elektrolyten K. Ca. des Serums. Biochem. Zsch. Bd. 166 S. 47 (1925)

Lichtenbelt J. W. Th. Die Ursachen des chronischen Magengeschwürs. Gust. Fisher 1912

Mainzer F. Zur Messung der Wasserstoffzahl des Harns. Klin. Wsch. Jg. 8 No. 3 S. 1929 (1929)

Marshall E. K. The effect of loss of carbon-dioxide on the hydrogen ion concentration of urine. Journ. of Biol. Chem. Vol. LI p. 3 (1922)

Meeker G. H., Oser B. L. Titrimetric double hydrogen or quinhydrone electrode systems for hydrion determination; applications to urine and blood. Journ. of Biol. Chem. Vol. LXVII p. 307 (1926)

Michaëlis L., Davidoff W. Methodisches und sachliches zur elektrometrischen Bestimmung der Blutalkalescenz. Biochem. Zsch. Bd. 46 S. 131 (1912)

Mislowitzer E. Zur Messung des pH von Plasma, Serum und Blut mit der Chinhydronmethode. Klin. Wsch. Jg. 5 No. 40 S. 1863 (1926)

Mislowitzer E. Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration von Flüssigkeiten. Berlin Julius Springer (1928)

Myers V. C., Booher L. E. Some variations in the acid-base balance of the blood in disease.
Journ. of Biol. Chem. Vol. LIX p. 699 (1924)

Pannewitz G. v. Beeinflussung des Säure-Basen-haushaltes durch Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie Bd. 24 S. 327 (1927)

Parsons F. R. On the reaction of the blood in the body.
Journ. of Physiol. Vol. LI p. 440 (1917)

Popper H. L. Ueber die diagnostische Verwertbarkeit der Störung im Säure-basengleichgewicht des Organismus bei Ulcus ventriculi und duodeni.
Wien. Klin. Wsch. Jg. 39 No. 36 S. 1017 (1926)

Roegholt M. N. Chirurgie en voeding.
Bijblad Ned. T. v. Gen. Jg. 73 II No. 40 bldz. 4742 (1929)

Simici D., Giurea Gh., Dimitriu C. L'action de l'insuline sur la motilité et l'évacuation de l'estomac à l'état normal et pathologique.
Archiv. des Mal. de l'appareil digestif T. 17 p. 17 (1927)

Sahm L. Alkalitherapie und Säure-basengleichgewicht bei Ulcus ventriculi.
Deutsch. Archiv. f. Klin. Med. Bd. 161 S. 152 (1928)

Schiller V., Altschul W. Die Röntgenbehandlung der Ulcuskrankheit.
Strahlentherapie Bd. 24 S. 736 (1927)

Schaefer R., Schmidt F. Die Chinhydronelectrode bei klinischen pH Messungen.
Biochem. Zsch. Bd. 156 S. 63 (1925)

Schreus H., Schulze K. Praktische Erfahrungen mit der potentiometrischen und colorimetrischen pH Bestimmung im Serum.
Zeitschr. für exp. Med. Bd. 64 H. 3/4 S. 540

Schück Fr. Wundbehandlung durch lokal chemische Beeinflussung des Gefässnervensystems.
Klin. Wsch. Jg. 5 No. 43 S. 2014 (1926)

Simici D., Popesco M., Diculesco Gh. L'action de l'insuline sur la secrétion de l'estomac à l'état normal et pathologique.
Archiv. des Mal. de l'appareil digestif T. 17 p. 28 (1927)

Simnitzky S. S. Neues in der pathogense der peptischen Geschwüre.
Klin. Wsch. Jg. 5 No. 34 S. 1545 (1926)

Simnitzky S. S. Weitere Beobachtungen zur Frage über die Bedeutung des Mileu in der Pathogenese der peptischen Geschwüre.
Klin. Wsch. Jg. 6 No. 21 S. 991 (1927)

Singer G. Peptisches Geschwür-Lungentuberculose-Anatomische Vaguserkrankung.
Archiv. f. Verdauungskrankheiten Bd. XLIII S. 410

Smit Jan Ein bequemer Apparat zur Messung der Wasserstoffionenkonzentration auf elektrischem Wege.
„Vom Wasser" Jahrbuch für Wasserchemie und Wasserreinigungstechnik II Bd. (1928)

Straub H. Jahresschwankungen der Atmungsregulation.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 1922.

Talma S. Untersuchungen über Ulcus ventriculi simplex, Gastromalacie und Ileus.

Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. XVII S. 10 (1890)

Valeur A. Ann. de Chim. et Phys. 7e Série Tome XXI p. 470

Van Slyke D. D. Cullen G. E. Studies of acidosis I: The bicarbonate concentration of the blood plasma. Its significance aud its determination as a measure of acidosis.

Journ. of Biol. Chem. Vol. XXX p. 289 (1917)

Van Slyke D. D., Stillmann E., Cullen G. E. Studies of acidosis V: Alveolair carbon dioxide and plasma bicarbonate in normal men during digestive rest and activity.

Journ. of Biol. Chem. Vol. XXX p. 401 (1917)

Van Slyke D. D. Studies of acidosis XVII: The normal and abnormal variations in the acid-base balance of blood.

Journ. of Biol. Chem. Vol. XLVIII S. 153 (1921)

Van Slyke D. D., Wu H., McLean F. C. Factors controlling the electrolyte and water distribution of the blood.

Journ. of Biol. Chem. Vol. LVI p. 765 (1922)

Veil W. H. Über die Bedeutung der Ionenacidität des Harns für allgemeine klinische Vorgänge.

Klin. Wsch. No. 44 (1922)

Warburg E. J. Studies on carbonic acid compounds and hydrogen ion activities in blood and salt solutions.

The Biochem. Journal Vol. XVI p. 153 (1922)

Westenbrink H. G. K., Pieters J. A. A. en Pieters J. J. L. Over de bepaling van de waterstofionenconcentratie met de antimoon-electrode en langs colorimetrische weg, in het bijzonder van bloed.

Ned. T. v. G. Jrg. 73 I 25 Bldz. 2937 (1929)

Westphal K. Untersuchungen zur Frage der nervösen Entstehung peptischer Ulcera.

Deutsch. Archiv. f. klin. Med. Bd. 114 S. 327 (1914)

Westra S. A. Die Bedeutung des Bálintschen Phänomens bei Ulkusleiden.

Klin. Wsch. Jg. 8 No. 39 S. 1808 (1929)

Winkelstein A. Gastric and duodenal ulcer: Theoretical and clinical studies.

Archiv. of Int. Med. Vol. 37 p. 541 (1926)

Woenckhaus E. Ueber die Strahlenbehandlung des Ulcus duodeni und der Hyperazidität.

Fortschritte a. d. Geb. der R. Strahlen Bd. 27 S. 880

Wollheim E. Vegetatives Nervensystem und Elektrolytverteilung.

Biochem. Zsch. Bd. 151 S. 416 (1924)

Yzeren van W. De pathogenese van de chronische maagzweer.

Diss. Utrecht 1901

Zondek S. G. Die Elektrolyte.

Julius Springer 1927

AANHANGSEL.

Phosphaat-standaardbuffers volgens Sörensen.

Zij worden bereid uit zeer zuivere grondstoffen. De $^1/_{15}$ M. phosphaatoplossingen worden gemaakt door in 1 liter gedestilleerd water op te lossen:

11,87 Gr. Na_2HPO_4-$2H_2O$ (Sörensen)
òf 9,47 Gr. Na_2HPO_4 (watervrij van Merck)
9,08 Gr. KH_2PO_4

Om de verschillende buffers te verkrijgen worden gemengd:

pH	$^1/_{15}$ M. Na_2HPO_4	$^1/_{15}$ M. KH_2PO_4
	c.c.	c.c.
7,00	61,1	38,9
7,05	63,9	36,1
7,10	66,6	33,4
7,15	69,2	30,8
7,20	72,0	28,0
7,25	74,4	25,6
7,30	76,8	23,2
7,35	78,9	21,1
7,40	80,8	19,2
7,45	82,5	17,5
7,50	84,1	15,9
7,55	85,7	14,3
7,60	87,0	13,0
7,65	88,2	11,8
7,70	89,4	10,6
7,75	90,5	9,5
7,80	91,5	8,5

Standaardacetaatbuffer volgens Michaëlis.

Meet 50 c.c. N azijnzuur af en doe dit in een maatkolf van 500 c.c. Voeg een druppel phenolphtaleïne toe. Laat zooveel

N natronloog toevloeien tot de kleur zeer licht rose is. Nu wordt weer 50 c.c. N azijnzuur toegevoegd en met gedestilleerd water de hoeveelheid tot 500 c.c. bijgevuld. pH = 4,63.

Bereiding „stock" phenolrood oplossing volgens Clark.

100 mgr. indicator worden in een agaatmortiertje met 5,7 c.c. $^1/_{20}$ N- natronloog samengewreven. Als alles opgelost is wordt met water tot 25 c.c. verdund. Verdere verdunningen worden liefst met aqua redestillata klaargemaakt.

Het ijken van de vergelijkingsbuisjes voor de methode van Hastings en Sendroy.

Het ijken geschiedt het beste van tijd tot tijd met behulp van de phosphaatbuffers van S ö r e n s e n. De concentratie aan indicator moet gelijk zijn aan die in de vergelijkingsbuisjes (dus 2½ c.c. indicatoroplossing op 25 c.c. buffer).

De vergelijking moet bij 38° geschieden, waarbij bedacht moet worden, dat de reactie van de phosphaatbuffers bij 38° 0,03 pH zuurder is.

Koolzuurvrij maken van verdunningsvloeistof.

Het eenvoudigst zuigt men met behulp van een waterstraalluchtpompje door de vloeistof lucht, waaruit het koolzuur, door passage over natronkalk, weggenomen is.

Bereiding van chinhydron volgens Valeur.

Volgens het oorspronkelijk voorschrift gaat men als volgt te werk.

Los 10 gram chinon in 300 c.c. 95 % alcohol op en eveneens 20 gram hydrochinon in 40 c.c. 95 % alcohol. Voeg beide oplossingen samen en laat dit mengsel 24 uur staan. De mooie kristallen worden gescheiden en tusschen filtreerpapier gedroogd. Zij worden gewasschen met verdunde alcohol en gedroogd met behulp van sterk zwavelzuur.

Wij hebben de bereiding iets anders uitgevoerd. Dezelfde hoeveelheden chinon en hydrochinon werden in zoo weinig mogelijk alcohol opgelost. Na menging werd op ijs gekoeld. De chinhydron kristallen werden afgefiltreerd en gedroogd.

INHOUD.

Bldz.

INLEIDING 1

HOOFDSTUK I.

Korte theoretische beschouwingen over electrolytische dissociatie, waterstofionenconcentratie, het begrip pH en buffermengsels . . . 3

HOOFDSTUK II.

Zuur-base-evenwicht 9
Ademhaling 9
Nierwerking 11
De bufferwerking van het bloed 12

HOOFDSTUK III.

Methoden van onderzoek 15
Het ontnemen van het bloed 16
pH-bepaling 18
Electrometrische methoden 18
A. De Waterstofelectrode 18
B. De Chinhydronelectrode 23
C. De Antimoonelectrode 25
Colorimetrische methoden 28
A. Methode van Cullen 29
B. Methode van Hastings en Sendroy 30
Titrimetrische methode 36
Methode van Holló en Weiss 36
Alkalireserve 44
Totaal calcium-bepaling 46
Bepaling van de pH en de titratie-aciditeit van urine 46

HOOFDSTUK IV.

Korte samenvatting van het werk van Bálint 53

HOOFDSTUK V.

Het werk van andere onderzoekers 63

HOOFDSTUK VI.

Eigen onderzoek 69

Bldz.

HOOFDSTUK VII.

Ulcus ventriculi en vegetatief zenuwstelsel; het „vegetatieve systeem" van Kraus en Zondek 83

HOOFDSTUK VIII.

Het verband tusschen bloedreactie en instelling van het vegetatieve systeem 98

HOOFDSTUK IX.

De beteekenis van de ionen-verhoudingen voor de verschijnselen van het ulcus ventriculi 114

SAMENVATTING 134
LITERATUUR, IN DEN TEKST VERMELD 137
AANHANGSEL 143
INHOUD 145

STELLINGEN.

I.

Voor het bepalen van de waterstofionenconcentratie van bloed in de kliniek, is voorloopig een colorimetrische methode te verkiezen boven een electrometrische.

II.

Het morphologische bloedbeeld is van groote beteekenis bij de differentiaal-diagnose tusschen carcinoma ventriculi en ulcus ventriculi.

III.

Ephedrine mag slechts aan die patienten worden toegediend, bij wie een afwijking van het hart kan worden uitgesloten.

Bloeddorn & Dickens, Archives of Int. Med. Vol. 42, p. 322 (1928).

IV.

Bij de behandeling van varices is het toepassen van de injectietherapie als regel te verkiezen boven operatieve behandeling.

Greenfelder & Hiller, Surgery, gynecology and obstetrics. Vol. XLVIII p. 639 (1929).

V.

In de gevallen, dat aan het bestaan van een zwangerschap wordt getwijfeld, kan de reactie van Aschheim en Zondek van doorslaggevende beteekenis zijn.

Aschheim en Zondek, Klin. W.schr. No. 30 (1928).

VI.

De opvatting van Plantenga over de aetiologie en pathogenese der z.g. alimentaire intoxicatie, waarbij het colitoxine de belangrijkste rol zou spelen, steunt op onvoldoende gronden.

Plantenga: Geneeskundige Bladen, 24e reeks, No. IV (1924).

VII.

De spraaksext van Bezold is voor het begrijpen van de spreektaal niet van fundamenteele beteekenis.

C. Stumpf, Die Sprachlaute (1926).

VIII.

Darier meent ten onrechte, dat dyskeratosis een afwijking van primair belang is bij de ziekte van Bowen.

Kogoj, Ann. de dermat. et de syph., p. 351 (1927).
Fraser, Archiv of Derm. & Syph. Vol. 18, p. 809 (1928).