



# Zijn er "kunstmatige sera" met een bijzonder gunstige werking bij bloedverlies?

<https://hdl.handle.net/1874/318770>



ZIJN ER „KUNSTMATIGE SERA” MET  
EEN BIJZONDER GUNSTIGE WERKING  
BIJ BLOEDVERLIES?















ZIJN ER „KUNSTMATIGE SERA” MET EEN  
BIJZONDER GUNSTIGE WERKING  
BIJ BLOEDVERLIES?





*Diss. Utrecht 1934*

# ZIJN ER „KUNSTMATIGE SERA” MET EEN BIJZONDER GUNSTIGE WERKING BIJ BLOEDVERLIES?

VERGELIJKEND ONDERZOEK OVER DE WERKING VAN  
VERSCHILLENDE KUNSTMATIGE BLOEDVERVANGMID-  
DELEN BIJ LEVENSGEVAARLIJKE BLOEDVERLIEZEN.



## PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE  
RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP  
GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS  
DR. C. W. STAR BUSMANN, HOOGLEERAAR  
IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERD-  
HEID, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT  
DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDEN-  
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEES-  
KUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG  
6 FEBRUARI 1934 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

**ARNOLDUS WILHELM JAN HENDRIK HOITINK,**

ARTS,

GEBOREN TE WINTERSWIJK.

---

N.V. DRUKKERIJ v/h L. E. BOSCH & ZOON — UTRECHT

BIBLIOTHEEK DER  
RIJKSUNIVERSITEIT  
UTRECHT.





AAN MIJN OUDERS.

AAN MIJN VROUW.





Het is een oude gewoonte, wanneer een eerste wetenschappelijk werk als proefschrift aan de openbaarheid wordt overgegeven, dit van eenige regels vergezeld te doen gaan, waarin men zijn dankbaarheid jegens hen uitdrukt, die aan het tot stand komen van dezen arbeid in den ruimsten zin van het woord hun steun hebben verleend.

Zoo is het mij een behoefte mijn ouders van harte dank te zeggen voor de gelegenheid, welke zij mij gaven een academische vorming deelachtig te worden.

U, Hooggeleeraren, Oud-Hooggeleeraren en Docenten van de Medische- en Philosophische Faculteiten der Utrechtsche Universiteit ben ik dankbaar voor alles, wat Gij aan mijn opleiding tot arts hebt bijgedragen.

Hooggeleerde RINGER, hooggeachte Promotor, ik acht het voor mij van de grootste waarde, dat ik dit onderzoek mocht volvoeren in Uw Laboratorium, waar volgens een ongeschreven wet van ieder werker de grootst mogelijke nauwkeurigheid in zijn denken en handelen wordt geëischt.

Dat ik bij mijn eerste schreden op het gebied van het wetenschappelijk onderzoek op Uw steun mocht rekenen, waardeer ik ten zeerste.

Voor de wijze, waarop Gij mede hielpt de moeilijkheden te overwinnen, die het gevolg waren van het bewerken van dit onderzoek naast een geneeskundige praktijk, blijf ik U dankbaar.

Hooggeleerde DE JOSSELIN DE JONG, het Academisch Statuut kent niet het bestaan van een tweeden Promotor. Dat belet mij evenwel niet, U als zoodanig te beschouwen. Hiermede is Uw verhouding tot mijn werk gekenschetst. Voor Uw bezielend enthousiasme, voor Uw groote belangstelling in dit onderzoek, waarbij ik van Uw gewaardeerd oordeel gebruik mocht maken, dank ik U van harte.

Hooggeleerde HYMANS VAN DEN BERGH, U dank ik voor de gelegenheid, welke Gij mij geboden hebt, in Uw Kliniek nader kennis te leeren maken met het morphologisch bloedonderzoek.

Hooggeleerde KREDIET, ik stel het op hoogen prijs, dat ik in Uw Instituut mij mocht oefenen in de uitvoering van de operationele ingrepen, welke bij het onderzoek werden toegepast.

Hooggeleerde BYLSMA, de gastvrijheid, welke ik in Uw Laboratorium geruimen tijd mocht genieten, zal mij steeds in aangename herinnering blijven.

Zeergeleerde LENSHOEK, de hulp, welke ik van U bij zoovele proeven mocht ondervinden, stemt mij tot groote dankbaarheid.

Dat Gij steeds bereid waart mij met Uw vaardige hand bij de operaties terzijde te staan, zal ik niet licht vergeten.



Mijn vrouw ben ik dankbaar voor de wijze, waarop zij mij in dit werk terzijde stond, ook voor den daadwerkelijken steun, dien ik van haar mocht ontvangen.

Zeergeleerde MANSSENS, U dank ik voor de bewerking van het sectie-materiaal.

Zeergeleerde DER WEDUWEN en Zeergeleerde FESTEN, uit den tijd, dat Gij aan het Laboratorium voor Physiologische Chemie verbonden waart, herinner ik mij met genoegen onzen aangenamen omgang en Uw steeds bereid zijn tot helpen, wanneer dat van U gevraagd werd.

Dat ik, van de proefuitkomsten van U, Mejuffrouw WESTENBURG, over de waarde van WONG's werkwijze bij de bepaling van de grootte van het gehalte aan haemoglobine, gebruik mocht maken, bespaarde mij veel tijd, waarvoor ik U zeer erkentelijk ben.

U, Mejuffrouw PERK en U Mejuffrouw GROEN, zeg ik van harte dank voor de nauwgezette wijze, waarop Gij het gedeelte der onderzoekingen, dat aan U werd toevertrouwd, hebt uitgevoerd.

Voor Uw medeleven in het werk blijf ik U dankbaar.

Uw hulp, Mejuffrouw STRIKKERS en Mejuffrouw BLANKEN bij de telkens terugkerende „kleine moeilijkheden”, had ik niet gaarne gemist.

Waarde HERBER, DE BOUTER, DE RAAF en MIJNHARDT, voor Uw technische hulp en prettige medewerking mijn hartelijken dank.

Ook voor de hulp, die ik van het personeel van het Pharmacologisch Laboratorium ondervond, ben ik zeer erkentelijk.

Tenslotte dank ik allen, die op eenigerlei wijze hebben medegewerkt aan het tot stand komen van dit proefschrift.

## I N H O U D.

	Blz.
HOOFDSTUK I. INLEIDING. . . . .	1
HOOFDSTUK II. KORTE SCHETS VAN DE ONTWIKKELING DER BLOEDVERVANGING MET KUNST- MATIG BEREIDE MIDDELEN . . . . .	4
HOOFDSTUK III. BESCHRIJVING VAN DE BIJ DE PROEVEN GEVOLGDE WERKWIJZE. . . . .	8
§ 1. Algemeene opmerkingen. Over het onttrekken van het bloed en de inspuiting van de ter vervanging gebruikte vloeistoffen . . . . .	8
§ 2. Over de bij het onderzoek gebruikte werkwijzen .	20
HOOFDSTUK IV. BESCHRIJVING DER PROEVEN. . . . .	43
Algemeene opmerkingen . . . . .	43
§ 1. Onttrekken van bloed zonder onmiddellijk opvol- gende infusie . . . . .	45
§ 2. Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van ge- distilleerd water in de vena jugularis externa . .	46
§ 3. Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van keu- kenzoutoplossingen (0,7 en 0,9%) in de vena jugu- laris externa . . . . .	47
§ 4. Inspuiting in de vena jugularis externa van een 0,9% keukenzoutoplossing, zonder voorafgaande bloedonttrekking . . . . .	53
§ 5. Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting in de vena jugularis externa van meer samengestelde oplos- singen, als de vloeistoffen van RINGER, LOCKE— RINGER, TYRODE; Normosal en Tutofusin . . . . .	54
§ 6. Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting in de vena jugularis externa van „Sérum NORMET chirur- gical” . . . . .	61



§ 7.	Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting in de vena jugularis externa van een gewijzigde NORMET-oplossing (chloriden) . . . . .	68
§ 8.	Minder groote bloedonttrekking, niet gevolgd door infusie . . . . .	72
§ 9.	Regelmatig herhaalde inspuitingen in een ader van „Sérum NORMET médical” en van 0,7% keukenzoutoplossing bij niet-bloedarme honden . . . . .	73
§ 10.	Regelmatig herhaalde inspuitingen in een ader van „Sérum NORMET médical” en van 0,7% keukenzoutoplossing bij bloedarme honden . . . . .	75
§ 11.	Uitkomsten van het bloedonderzoek, verricht onmiddellijk voor en onmiddellijk na de bloedonttrekking en infusie . . . . .	77
§ 12.	Proeven over de urine- en keukenzoutuitscheiding na inspuiting van verschillende bloedvervangmiddelen . . . . .	82
§ 13.	Vergelijking van de uitwerking van een inspuiting met 0,9% keukenzoutoplossing bij een hond, die wèl, en bij een hond, die géén bloedonttrekking heeft ondergaan . . . . .	86
§ 14.	Inspuiting bij honden, die aan een nierziekte lijden.	87
§ 15.	Sectie-verslagen . . . . .	88
	STATEN, die het gedurende langeren tijd gevolgde bloedherstel weergeven . . . . .	91
	<b>HOOFDSTUK V. GEVOLGTREKKINGEN UIT DE PROEVEN .</b>	<b>105</b>
§ 1.	Waarnemingen tijdens het onttrekken van bloed .	105
§ 2.	Zijn de door ons verrichte onttrekkingen van bloed voor het dier doodelijk? . . . . .	116
§ 3.	Gevolgtrekkingen over de levensreddende werking van de infusie na groote bloedverliezen . . . . .	117
§ 4.	Gevolgtrekkingen uit de proeven over de urine- en keukenzoutuitscheiding na infusie . . . . .	125
§ 5.	Herstel van het bloed na groote bloedverliezen onder invloed van de ingespoten middelen ter vervanging.	126

§ 6. Vergelijking van de samenstelling van het bloed vóór het bloedverlies, onmiddellijk na het bloedverlies en na de infusie . . . . .	139
§ 7. De invloed van regelmatig herhaalde inspuitingen van „Sérum NORMET médical” . . . . .	141
§ 8. Uitbreiding van de gevolgtrekkingen . . . . .	141
HOOFDSTUK VI. EENIGE BESCHOUWINGEN OVER KUNSTMATIGE BLOEDVERVANGING EN HAAR TOEPASSING . . . . .	
	148
SAMENVATTING . . . . .	158
SUMMARY . . . . .	167
<hr/>	
AANHANGSEL. HISTORISCH OVERZICHT VAN DE ONTWIKKELING DER BLOEDVERVANGING MET KUNSTMATIG BEREIDE MIDDELEN . . . . .	175
ALPHABETISCHE LITERATUURLIJST . . . . .	235





*„Ik weet wel, dat men mij wel kan  
aanwijzen, dat mijn doen niet  
volmaakt is, maar ik hebbe het  
sooverre zoeken te brengen, als  
ik voor dees' tijd hebbe konnen  
bedencken”.*

A. VAN LEEUWENHOECK.

## HOOFDSTUK I.

### INLEIDING.

Zoo oppervlakkig beschouwd, lijkt het wel haast overbodig, in dit bloeitijdperk van de bloedtransfusie de bestudeering van andere wijzen van bloedvervanging ter hand te nemen. Toegepast ter bestrijding van de noodlottige gevolgen van een groot bloedverlies, kan de bloedtransfusie inderdaad talrijke malen op schitterende gevolgen terugzien, waardoor haar naam als voortreffelijk bloedvervangmiddel gewaarborgd blijft.

Echter zijn er eenige overwegingen, welke aan het onderzoek van andere, kunstmatig bereide middelen, toegepast ter bestrijding van de gevolgen van groote bloedverliezen, voldoende grond verleen.

In de eerste plaats moeten wij dan opmerken, dat bij een bloedtransfusie een zeer ingewikkeld stelsel, het bloed van den gever, in een even ingewikkeld stelsel, het bloed van den ontvanger, wordt gebracht; waarbij beide stelsels een zekeren graad van individualiteit bezitten.

Hierin ligt het groote gevaar, dat aan de bloedtransfusie kan zijn verbonden.

Dat het steeds meer verfijnde vooronderzoek ter verkiezing van den juisten gever nog niet tot voldoende graad van volkomenheid is ontwikkeld, bewijzen de in de literatuur telkens opduikende mededeelingen over onaangename ervaringen met de bloedtransfusie, waarbij vooronderzoek en uitvoering van de overbrenging aan alle heden ten dage geldende regelen van de kunst voldeden.

In de tweede plaats moet worden vastgesteld, dat de toepassing van de bloedtransfusie een zekere traagheid van uitvoering in zich sluit.

Goed georganiseerde „bloedtransfusiediensten”, waarbij van te voren het bloed van de gevers op individualiteit en op gezondheid is onderzocht, kunnen deze traagheid aanmerkelijk beperken.

Toch heeft men deze gevers nooit zoo snel bij de hand als de kunstmatig bereide middelen, welke men in voorraad kan houden.

Onder omstandigheden, ik denk juist aan groote bloedverliezen, kan dit een nadeel van de bloedtransfusie zijn.

Bij groote catastrophen, in oorlogstijd te velde en in vele andere gevallen is een goede toepassing van de bloedtransfusie ongetwijfeld zeer beperkt. Dan zal men zeker zijn toevlucht moeten nemen tot andere wijzen van bloedvervanging.

In de derde plaats zou ik willen opmerken, dat de toediening van kunstmatig bereide bloedvervangmiddelen, hetzij onder de huid ingebracht, hetzij ingespoten in de bloedbaan, in het geheel niet, als steunende op een verouderd beginsel, is ter zijde gezet. In tal van klinieken past men geregeld deze middelen toe.

Bloedtransfusie is thans „mode”, vandaar een verminderde belangstelling voor de andere wijze van bloedvervanging.

De ervaring leert, dat „modes”, ook in de geneeskunde, zeer vergankelijk zijn. Een reden te meer dus, om ijverig op andere dan de mode-gebieden te blijven zoeken!

Dat de bloedtransfusie een uitstekend middel kan zijn om verloren gegane hoeveelheden bloed te vervangen, waardoor zij het organisme voor de noodlottige gevolgen van te groot bloedverlies kan vrijwaren, is wel bijna zeker.

Daarnaast moet echter aan de zoogenaamde infusie, dat is het inspuiten van kunstmatig bereide middelen, ter bestrijding van de gevolgen van bloedverlies toegepast, toch ook nog een plaats blijven ingeruimd.

Voor ons waren de mededeelingen van L. NORMET, welke aan het einde van het Aanhangsel uitvoerig worden besproken, aanleiding, het onderzoek van de kunstmatig bereide bloedvervangmiddelen ter hand te nemen <sup>1)</sup>.

Genoemde onderzoeker schreef aan zijn infusie-vloeistof, welke uit een oplossing van citraten bestaat, bijzondere eigenschappen toe.

Zoo meende hij, dat na groote bloedverliezen, waarbij andere bloedvervangmiddelen zouden falen, het leven nog gered kon worden met zijn citraat-oplossing. Daarnaast meende NORMET na inspuiting van zijn infusie-middel een sterken prikkel op de bloedvormende organen te kunnen waarnemen.

Wanneer wij dus nu inderdaad zouden kunnen beschikken over een bloedvervangmiddel, dat naast een goede oogenblikkelijke werking op den algemeenen toestand van het verbloede organisme, bovendien nog een sneller bloedherstel kan bewerkstelligen, dan zou dit ongetwijfeld een grooten stap in de richting van het ideale bloedvervangmiddel beteekenen.

NORMET's citraat-oplossing leek dus zeker de moeite van een nader onderzoek waard.

<sup>1)</sup> Een wetenschappelijke film, handelende over NORMET's bloedvervangmiddel, werd hier te lande door JEAN PAINLEVÉ vertoond. Prof. R. DE JOSSELIN DE JONG, die deze film bijwoonde en getroffen werd door de uitwerking van het middel, deelde dit Prof. W. E. RINGER mede, wat de aanleiding tot deze studie was.



Het spreekt echter vanzelf, dat de uitwerking van dit middel moest worden vergeleken met die van andere, voor hetzelfde doel aangewende middelen.

In het algemeen moest dus de invloed van de infusie bij bloedverliezen op algemeen toestand en bloedherstel worden onderzocht. Tevens kon dan een eigen oordeel worden gevormd over de vraag, in hoeverre aan de inspuiting van kunstmatige bloedvervangmiddelen waarde moet worden toegekend bij de behandeling van door groote bloedverliezen getroffen.

Zooals bekend is, werd herhaaldelijk twijfel geuit over het nut dezer inspuitingen bij bloedverliezen.

Ook dit vraagstuk nog eens nader te beschouwen, leek alleszins de moeite waard.

Bij het groot aantal infusie-middelen, was eenige beperking echter noodzakelijk, zoodat wij in onze proeven alleen de zoutoplossingen betrokken.

Slechts haar toepassing bij bloedarmoede tengevolge van bloeding werd bestudeerd en dus afgezien van het onderzoek over de werking van de inspuiting, op andere aanwijzingen verricht.

Waar al zoo veel op het gebied van de kunstmatige bloedvervanging is gewerkt, was het noodzakelijk ons op de hoogte te stellen van datgene, wat deze arbeid reeds had tot stand gebracht.

Naast de uitkomsten van het eigen onderzoek op enger terrein, opent de bestudeering van de geschiedenis van het infusie-vraagstuk de mogelijkheid, onze meening over het geheele onderhavige gebied van onderzoek op breeder en steviger grondslag te plaatsen.

Voor zoover mij bekend, is er den laatsten tijd geen samenvattend overzicht verschenen over de uitkomsten van het onderzoek over de bloedvervanging door kunstmatig bereide middelen.

Ik beschouwde het dan ook als een belangrijk onderdeel van mijn taak een zoodanig overzicht te geven, waarin dus de ontwikkeling der bloedvervangmiddelen is geschetst en de hedendaagsche stand van het infusie-vraagstuk in zijn opbouw uit wat voorafging, wordt beschouwd.

Samenvattend heeft deze studie tot doel:

- 1°. De ontwikkeling te volgen van de bloedvervanging door kunstmatig bereide middelen.
  - 2°. Door eigen onderzoekingen een indruk trachten te verkrijgen over wat de kunstmatig bereide infusiemiddelen, ingespoten ter vervanging van verloren gegane hoeveelheden bloed, vermogen uit te richten.
  - 3°. Door eigen onderzoekingen een oordeel te kunnen vormen over een mogelijk betere werking van NORMET's citraatoplossing in vergelijking met de andere onderzochte bloedvervangmiddelen.
-



## HOOFDSTUK II.

### *Korte schets van de ontwikkeling der bloedvervanging met kunstmatig bereide middelen.*

In dit hoofdstuk wordt slechts een korte schets gegeven; in een Aanhangsel (blz. 175) is daarentegen een uitvoerige geschiedenis van de ontwikkeling der bloedvervanging met kunstmatige middelen uitgewerkt. Om de beschrijving van het eigen onderzoek niet te onderbreken, hebben wij gemeend, deze ontwikkelings-geschiedenis van de kunstmatige bloedvervangmiddelen afzonderlijk, in een Aanhangsel, te moeten onderbrengen.

Ter oriëntering worden in dit hoofdstuk enkele feiten naar voren gehaald, waarvan ik meen, dat zij de groote lijn in de ontwikkeling vormen.

Voor de verwijzingen naar de betreffende literatuur, raadplegen men het „Historische Overzicht” in het Aanhangsel.

De theoretische grondslag, waarop tot heden ten dage de leer der kunstmatige bloedvervanging steunt, is in 1864 door F. GOLTZ gelegd.

Deze onderzoeker meende, dat door de plotselinge vermindering van den vaatinhoud, het hart niet meer met goed gevolg kan werken, waardoor de voortbeweging van het bloed tenslotte stopt en de dood intreedt. Wanneer men nu de mechanische voorwaarden voor den bloedsomloop maar kon herstellen, zou men den doodelijken afloop kunnen afwenden. Zonder dit zelf toe te passen, meende GOLTZ door inspuiting in het vaatstelsel van een vloeistof, de voorwaarden voor een goeden bloedsomloop weer te kunnen vervullen.

Wanneer het dan aan COHNHEIM in 1869 blijkt, dat wij de keukenzoutoplossing als een voor het lichaam onschadelijke vloeistof mogen beschouwen, zijn H. KRONECKER en J. SANDER in 1879 de eersten, die een infusie met keukenzoutoplossing met goed gevolg op honden toepasten, welke een groot bloedverlies hadden geleden.

In 1881 volgt A. LANDERER, voorts BISCHOFF met een infusie, op menschen uitgevoerd.

De keukenzoutoplossing wordt nu tallooze malen bij bloedverliezen met uitstekende gevolgen toegepast. Toch waren er onderzoekers, onder wie vooral C. MAYDL en H. SCHRAMM genoemd moeten worden, die de waarde van de infusie bij bloedverlies meenden te moeten betwijfelen, wat tot een langdurigen strijd, die feitelijk tot nu toe voortduurt, aanleiding gaf.

Ook over de juiste samenstelling van de keukenzoutoplossing



werd — vaak vinnig — gestreden. Tal van toevoegingen werden in den loop der jaren voorgesteld, terwijl men het over het gehalte van de keukenzoutoplossing ook niet eens was. H. J. HAMBURGER'S onderzoeken maken aan den twijfel over het juiste gehalte een einde, zoodat wij na dien de 0,9% keukenzoutoplossing het meest zien toepassen.

In de jaren 1880—1882 begint een reeks mededeelingen van S. RINGER, over zijn beroemd geworden onderzoeken, welke aantoonde, dat omspoelings- en doorstromingsvloeistoffen naast keukenzout nog kleine hoeveelheden van andere zouten dienen te bevatten (Kalium en Calcium), wil het omspoelde orgaan of organisme of het doorstroomde orgaan zijn verrichtingen behoorlijk kunnen uitvoeren.

De later volgende onderzoeken van F. S. LOCKE, J. LOEB, W. OSTWALD en M. V. TYRODE zijn eigenlijk een bevestiging en voortzetting van RINGER'S werk. Het gevolg hiervan is, dat de zoogenaamde „physiologisch geaequibreerde vloeistoffen” haar intrede in het laboratorium en later ook in de kliniek doen.

Het spreekt vanzelf, dat de uitkomsten van deze onderzoeken afbreuk deden aan den goeden naam van de keukenzoutinfusie. Het wantrouwen in de keukenzoutoplossing werd bovendien nog gevoed door enkele mededeelingen over schade, welke men van de inspuiting der keukenzoutoplossing meende te zien. Het is vooral R. RÖSSLE, die critiek op de keukenzoutinfusie uitoefende (1907). In zijn mededeeling is echter sprake van de keukenzoutinfusie, toegepast op andere aanwijzing dan acuut bloedverlies. Zooals ik elders uiteenzette (zie blz. 193 e.v.), betreft het hier bovendien een mijns inziens ongeoorloofde toepassing van de keukenzoutinfusie. Ook in de meeste andere gevallen, blijkt de uitgeoefende critiek niet steekhoudend te zijn, althans niet toepasselijk op de uitvoering van een keukenzoutinfusie bij groote bloedverliezen.

Toch waren èn de uitkomsten van de proeven op overlevende organen èn de beschreven vermeende beschadigingen door de keukenzoutinfusie, de oorzaak, dat de keukenzoutoplossing ook bij groote bloedverliezen minder, althans met minder vertrouwen werd toegepast.

In de oorlogsjaren werd een nieuw bloedvervangmiddel geschapen, de „colloïdale infusievloeistoffen” werden ingevoerd. Uitgaande van de veronderstelling, dat het somtijds waargenomen falen van de inspuiting eener keukenzoutoplossing bij bloedverlies, het gevolg zou zijn van een te snel verdwijnen van de vloeistof uit het vaatstelsel, voegde W. M. BAYLISS 7% gummi arabicum aan de 0,9% keukenzoutoplossing toe. BAYLISS meende, dat de colloïdale stoffen niet door den vaatwand kunnen dringen en als gevolg van hun colloïd-osmotische drukking het water in het vaatstelsel zouden houden. Vele malen werd deze gum-zoutoplossing in de oorlogschirurgie toegepast. Naast mededeelingen over gunstige ervaringen krijgen wij echter over dit bloedvervang-



middel ook een scherpe critiek te hooren. Niet alleen, dat velen er geen betere uitwerking van waarnamen, en dat theoretische bezwaren naar voren werden gehaald (het is immers een open vraag of de vaatwand, vooral in de bedoelde omstandigheden, wel voldoende ondoordringbaar voor de colloïdale stoffen is), werden gevaren beschreven, welke aan de inspuiting van de colloïdale infusiemiddelen zijn verbonden en welke in een „editorial” in „The Journal of the American Medical Association” van 1922 werden besproken, zoodat dit blad tegen het gebruik van de gum-zout-oplossing zelfs meent te moeten waarschuwen.

Op andere gronden voerde aan Duitsche zijde O. KESTNER een 3% gum-zout-oplossing in. Deze onderzoeker meende het wegvloeien van de zoutoplossing te kunnen voorkomen, door deze eenzelfde inwendige wrijving als bloedserum te geven.

De colloïdale bloedvervangmiddelen voldeden niet aan de hooggespannen verwachtingen en het zoeken naar andere betere middelen ging verder.

Voortbouwende op de onderzoekingen van RINGER en LOEB, werd de eisch naar zooveel mogelijk op bloed gelijkende kunstmatige bloedvervangmiddelen, steeds luider in de jaren na den oorlog gehoord.

Met voornamelijk TYRODE's vloeistof als voorbeeld werden „kunstmatige sera” bereid, die uit zouden munten als bij uitstek „physiologische vloeistoffen”. Ik mag er hier reeds op wijzen, dat deze „physiologisch” samengestelde bloedvervangmiddelen dus in rechte lijn afstammen van de voor proeven op overlevende organen doelmatig gebleken vloeistoffen. Elders (zie blz. 155) meen ik ernstig te moeten twijfelen aan de waarde, welke de uitkomsten van proeven op overlevende organen voor de leer der kunstmatige bloedvervanging zouden hebben.

De nieuwere „physiologische” infusievloeistoffen hadden echter practische bezwaren, gelegen in het feit, dat een goede bereiding groote moeilijkheden opleverde. Men meende deze moeilijkheden op te kunnen lossen door het vervaardigen van deze middelen aan de industrie over te laten, waarbij echter samenstelling en bereidingswijze fabrieksgeheim bleven.

Het Normosal van W. STRAUB en het Tutofusin van W. WEICHARDT zijn hier voorbeelden van.

Dat echter ook de fabriek niet in staat bleek deze „physiologische” bloedvervangmiddelen onberispelijk samen te stellen, daarvan getuigde vooral een mededeeling van A. BECK (1928), die gevaarlijke verwickelingen na de inspuiting van dergelijke middelen beschreef, als gevolg van een onvoldoende steriliteit. Bij de bereiding van de „kunstmatige sera” een juiste samenstelling te paren aan den waarborg van een volkomen steriliteit, schijnt practisch zeer moeilijk uit te voeren.

In de laatste jaren vestigde L. NORMET de aandacht op zijn bloedvervangmiddel, — bestaande uit een oplossing van citraten, toegevoegd aan een 0,7% keukenzoutoplossing —, waaraan hij



niet alleen een betere oogenblikkelijke werking op het verbloede organisme toeschreef, doch welk middel ook een bijzonderen prikkel op de bloedbereidende organen zou uitoefenen, waardoor het herstel van het bloed veel sneller zou plaats hebben.

Over dit „Sérum NORMET” zijn nog niet veel onderzoekingen verricht. Enkele onderzoekers meenden NORMET's middel te moeten aanbevelen, anderen zagen levensgevaarlijke verwickelingen na de inspuiting ervan ontstaan.

Op dit oogenblik worden eigenlijk alle genoemde kunstmatige bloedvervangmiddelen naast elkaar toegepast en van elk zijn vele uitstekende getuigschriften van de gebruikers voorhanden.

Daarnaast bestaat een groep onderzoekers, die elk nut van de infusie bij groote bloedverliezen meenen te moeten loochenen.

Wij bevinden ons heden temidden van een hardnekkigen strijd der meeningen. Al is door de groote vlucht, welke de bloedtransfusie heeft genomen, de roep om oplossing van het infusievraagstuk wat verstomd; de vele, vooral practische voordeelen, die wij van de infusie als eenvoudige, snel uit te voeren behandeling van door groote bloedverliezen getroffen en, verwachten, prikkelen — ondanks de verminderde belangstelling — tot voortzetting van het onderzoek op dit gebied.

### HOOFDSTUK III.

#### BESCHRIJVING VAN DE BIJ DE PROEVEN GEVOLGDE WERKWIJZE.

##### § 1. *Algemeene opmerkingen. Over het onttrekken van het bloed en de inspuiting van de ter vervanging gebruikte vloeistoffen.*

Om uit te maken of de, door mij gebruikte, zoutoplossingen het leven na een groot bloedverlies kunnen redden, werd een groote hoeveelheid bloed van de proefdieren afgenomen en dit verlies daarna vervangen door inspuiting in de bloedbaan van een zekere hoeveelheid der te onderzoeken oplossing.

Als proefdieren werden groote volwassen honden gebruikt van een gewicht, wisselende tusschen 15 en 30 K.G.

Het gebruik van groote proefdieren was bij mijn proeven aan te bevelen, omdat verscheidene gedurende langen tijd geregeld een kleinere hoeveelheid bloed moest worden onttrokken voor onderzoek op verschillende bestanddeelen.

Het normale beloop van het herstel na bloedverlies wordt bij groote honden met hun grootere hoeveelheid bloed, minder gestoord door deze geregelde aderlatingen, dan bij kleinere proefdieren.

De vraag, hoeveel bloed afgenomen moest worden, bracht groote moeilijkheden. Wil men de werkzaamheid van een „bloedvervangmiddel” onderzoeken, dan moet de grootte van het voorafgaande bloedverlies zoodanig zijn, dat het dier zonder inspuiten van een vloeistof ter vervanging dood zou gaan. Aan deze eenvoudige en begrijpelijke eisch wordt maar al te vaak — de geschiedenis van dit onderwerp leert het — niet voldaan door de onderzoekers. Toch staat of valt de juistheid van de beoordeeling van de gebruikte vloeistof ter vervanging hiermede.

Echter het gaat niet alleen om de vraag, of een bepaald bloedverlies zeker doodelijk is, wij moeten trachten na te gaan, of er in de doodelijke zône van bloed-onttrekken een bepaald bloedverlies te vinden is, dat door zekere, steeds terugkerende kenmerkende verschijnselen kan worden waargenomen. Eerst dan is een zuivere contrôle-proef mogelijk, die onder vrij nauwkeurige gelijkheid van omstandigheden kan worden genomen.

Op de volgende wijze is door de verschillende onderzoekers getracht dit doel te bereiken.

##### 1°. *Langs statistischen weg.*

Door bij reeksen proefdieren verschillende hoeveelheden bloed af te nemen, tracht men een grens te vinden, waarboven het bloedverlies bij het betrokken dier zeker doodelijk is.



Sommige onderzoekers maken nog een onderscheiding in het zeker niét doodelijke, het zeker wèl doodelijke en dàt bloedverlies, waarbij de kansen op blijven leven of sterven gelijk zijn. (C. MAYDL doet dit als eerste, zie Aanhangsel).

Het bloedverlies wordt dan uitgedrukt in percenten van het lichaamsgewicht of in percenten van de bloedhoeveelheid, berekend uit het lichaamsgewicht.

Het spreekt wel bijna vanzelf, dat deze manier van doen een hoogst onnauwkeurige is.

Reeds de opgaven van de verschillende schrijvers over deze grens van bloedverlies loopen sterk uiteen, zoodat staat maken op deze getallen wel uitgesloten moet worden.

Nu kan men het bloedverlies tot ver boven deze grens van zeker doodelijk bloedverlies uitstrekken; waar blijft dan echter de mogelijkheid van een zooveel mogelijk in alle opzichten gelijke contròle-proef, immers is onbekend, hoeveel men boven die grens is.

Aan O. FEIS<sup>1)</sup> ontleen ik bijvoorbeld de volgende opgaven over de grens van zeker doodelijk bloedverlies bij honden, opgegeven in percenten van het lichaamsgewicht: COHNHEIM 3,5—4%; HAYEM 4,34—5,55%; v. KIREEFF 4,3—7,3%; MAYDL 5,48—6,57%; SCHRAMM 5,4%. BÉCHAMP en BALTUS zagen geen schadelijk gevolg na afnemen van 2,9—4%. HÜNERFAUTH, LYON en BUNTZEN zagen gunstigen afloop na verlies van 3,58—4,5%.

A. LANDERER vond een 4,5% overschrijdend bloedverlies doodelijk ondanks keukenzout-infusie. O. FEIS vond bloedverlies tot 5,18% in het algemeen zeker niet doodelijk, boven 5,4% niet vereenigbaar met leven en daartusschen (5,18—5,4%) waren de kansen op leven en dood gelijk. Hij geeft echter ook op, dat er vaak groote uitzonderingen zijn, de hoeveelheid bloed van een hond wisselt immers tusschen  $\frac{1}{11}$  en  $\frac{1}{18}$  van het lichaamsgewicht!

Ook in de studie van W. ERCKLENTZ<sup>2)</sup> zijn veel dergelijke opgaven te vinden.

D. v. OTT<sup>3)</sup> vindt de grens bij een bloedverlies van  $\frac{2}{3}$  van de totale hoeveelheid bloed, berekend op  $\frac{1}{13}$  van het lichaamsgewicht.

H. KÜTTNER<sup>4)</sup> geeft de grens voor doodelijk bloedverlies bij den hond aan tusschen 3,7 en 7,3% van het lichaamsgewicht.

Uit jongeren tijd geef ik een opgave van H. F. O. HABERLAND<sup>5)</sup> volgens wien de bloedhoeveelheid van den hond  $\frac{1}{13}$  van het lichaamsgewicht bedraagt. Een hond van 10 K.G. bezit dan 750 gram bloed. Een verlies van 200 cc binnen het half uur kan den hond in groot gevaar brengen; in enkele minuten afgenomen geeft het den dood.

<sup>1)</sup> Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med., 1894, Bd. 138, blz. 75—111.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. klin. Med., 1903, Bd. 48, blz. 171—237.

<sup>3)</sup> Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med., 1883, Bd. 93, blz. 114—169.

<sup>4)</sup> Beitr. z. klin. Chirurgie, 1903, Bd. 40, blz. 609—649.

<sup>5)</sup> Die operative Technik des Tierexperimentes, 1926, blz. 164 e.v.



J. PAECHTNER<sup>1)</sup> neemt als bloedhoeveelheid voor den hond  $\frac{1}{13}$ , N. F. SCHULTZ<sup>1)</sup> 5,6—13% van het lichaamsgewicht aan.

J. CUILLÉ en E. DARRASPEN<sup>1)</sup> vinden een bloedverlies naar buiten van 50% van de totale hoeveelheid doodelijk.

TH. KITT<sup>1)</sup> neemt 3% van het lichaamsgewicht als gevaarlijke grens. O. KESTNER<sup>2)</sup> rekent, dat een hond 55 cc bloed per K.G. lichaamsgewicht bezit. L. NORMET<sup>3)</sup> onttrok echter in een bepaald geval 68 cc bloed per K.G. lichaamsgewicht als grootste door hem afgenomen hoeveelheid; terwijl deze bij mij 64 cc per K.G. lichaamsgewicht bedroeg.

Ook de onderzoekingen van jongeren datum geven dus deze verscheidenheid van waarden te zien.

Brengen we dan nog in herinnering de proefuitkomsten van P. BRODIN, CH. RICHET en FR. SAINT—GIRONS<sup>4)</sup>, waarbij zij vinden, dat de hoeveelheid bloed per K.G., bij honden weliswaar ongeveer omgekeerd evenredig is met het lichaamsgewicht, maar eigenlijk beter uit de lichaams-oppervlakte kan worden afgeleid, hoewel ook dan nog afwijkingen van 25% voorkomen, — dan blijkt wel duidelijk hoe weinig hier nog vast staat en hoe geheel verschillend en vaak afwijkend van elkaar de opgaven luiden. (Deze schrijvers geven als doodelijke grens een bloedverlies van 70 à 75% van de algeheele hoeveelheid bloed op<sup>5)</sup>).

Ik meen dan ook op al deze gemiddelden geen goede proef te mogen opbouwen.

## 2°. *Bepaling van de algeheele hoeveelheid stroomend bloed.*

Het is heden ten dage mogelijk door verschillende werkwijzen nader ingelicht te worden over de hoeveelheid stroomend bloed. Afgezien van het feit of deze werkwijzen reeds voldoende juiste uitkomsten geven (O. NAEGELI<sup>6)</sup>), lijkt mij de toepassing ervan geheel overbodig bij de studie van de bloedvervanging.

Verondersteld, dat men een volkomen betrouwbare werkwijze bezat, dan zou men dus de algeheele hoeveelheid stroomend bloed bij de proefdieren zeer nauwkeurig kunnen bepalen en waarschijnlijk vrij uiteenlopende waarden vinden bij de verschillende individuen.

Wat zegt deze waarde echter over de grootte van het bloedverlies, dat nog wèl en dat niet meer verdragen kan worden? Inderdaad zou men nu kunnen gaan beproeven, welk gedeelte van deze bloedhoeveelheid gemist kan worden en welk verlies de doodelijke grens vormt. Veel verder dan bij gebruik van de „statistische werkwijze” is men dan echter niet gekomen; nu is een „verfijnd

<sup>1)</sup> D. WIRTH. Grundlagen einer klinischen Hämatologie der Haustiere, 1931, l.c.

<sup>2)</sup> Münchener med. Wochenschrift, 1919, N°. 38, blz. 1086—1087.

<sup>3)</sup> Zie handleiding gebruik „Sérum NORMET”.

<sup>4)</sup> Journ. de Physiol. et de Pathol. générale, 1921, T. XVIII, p. 8.

<sup>5)</sup> La Presse médicale, 1918, N°. 63, p. 581.

<sup>6)</sup> Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931, blz. 73.



statistische werkwijze" ontstaan, met behulp van welke — in wisselende waarden — de doodelijke grens van bloedverlies, uitgedrukt in percenten van de „juiste" hoeveelheid stroomend bloed kan worden gevonden.

Een tweede groot bezwaar aan deze werkwijze verbonden, is het feit, dat men de hoeveelheid stroomend bloed bepaalt. Over de hoeveelheid weefselvocht en over de grootte van de voorraden bloed in het organisme, die beide reeds tijdens of onmiddellijk na het afnemen van het bloed de stroomende massa trachten aan te vullen, wordt men in het geheel niet ingelicht.

### 3°. *Beoordeeling van den toestand van het dier naar klinische verschijnselen.*

Bij de eerste onderzoeken werd de toestand van het proefdier tijdens de onttrekking van het bloed gewaardeerd naar den algemeenen indruk. Men lette op bewusteloosheid, dreigenden ademhalingsstilstand, op het verdwijnen van den pols, kortom trachtte klinisch den ernst van het bloedverlies af te lezen.

Het spreekt vanzelf, dat deze beoordeeling van den toestand van het dier aan zeer persoonlijke invloeden onderhevig is, reden waarom al gauw door sommige onderzoekers tot „graphische registratie" werd overgegaan. Aldus kon men inderdaad waardevolle gegevens krijgen over het bloedverlies.

Persoonlijk acht ik deze beoordeeling naar individueele reactie van het proefdier op de toegepaste onttrekking van bloed de eenige juiste en het meest nauwkeurig, indien de waarneming van het dier zich tenminste richt op die uitingen van den ernst van den toestand, die zich duidelijk aan ons voordoen en zoo onpersoonlijk mogelijk kunnen worden waargenomen.

Bij voortschrijdend bloedverlies gaat iedere stap gepaard met min of meer kenmerkende verschijnselen aan den kant van het dier; groote ervaring van den waarnemer kan hem den graad van het bloedverlies daaraan laten schatten. Echter is deze waarneming niet voldoende nauwkeurig, en zeker niet voldoende onpersoonlijk, om een juiste proefneming daarop te kunnen gronden.

Gelukkig kunnen we uit het geheel van alle verschijnselen, die de reactie op het bloedverlies aangeven, er eenige uitlichten, die zich op ondubbelzinnige wijze aan ons voordoen.

Vele onderzoekers letten voornamelijk op de *bloedsdrukking*. Bij een zeker bloedverlies daalt de bloedsdrukking tot een bepaalde waarde. Door nu de onttrekking van het bloed steeds tot dezelfde hoogte van de bloedsdrukking uit te strekken, meent men voor de proefdieren gelijkwaardige onttrekkingen van bloed toe te passen. H. W. HAGGARD en Y. HENDERSON <sup>1)</sup> gronden bijvoorbeeld hun „standaard-onttrekking van bloed" op de meting van de bloedsdrukking.

<sup>1)</sup> The Journ. of the Americ. Med. Assoc., 1922, Vol. 78, N°. 10, blz. 697—704.

The Journ. of Physiol. 1922, 56, blz. XI.



W. M. BAYLISS<sup>1)</sup> o.a. acht het afgaan op de bloedsdrukking een fout. De bloedsdrukking geeft de reactie van de vasomotoren aan, doch is geen gids voor den ernst van een bloedverlies.

Ook ik meende in de bloedsdrukking geen betrouwbare aanwijzing voor den graad van bloedverlies te mogen zien.

De verschijnselen, welke de *ademhaling* vertoont, hebben ook steeds de belangstelling van de onderzoekers gehad. Vooral de „ademhalingsstilstand” was bij vele proeven het teeken van voldoende ver uitgestrekte onttrekking van het bloed, al of niet gepaard gaande met de waarneming „polsloos”.

De bestudeering van de anaemische ademhaling heeft vooral E. HOLOVTSCHINER<sup>2)</sup> ter hand genomen. Hij ging de werking van verbloeding op de ademhaling van konijnen na.

Zijn uitkomsten zijn o.a. bevestigd door H. KÜTTNER<sup>3)</sup> en O FEIS<sup>4)</sup>.

HOLOVTSCHINER onderscheidt een viertal stadia in de ademhaling bij toenemende graden van bloedarmoede.

a. In het begin van de onttrekking van het bloed is de ademhaling regelmatig, alleen wat dieper, met een normaal aantal per minuut.

b. Daarna neemt de inademiings-inspanning toe, het stadium van de pneumatorektische dyspnoe is bereikt.

c. Verder zien wij de ademhaling sneller en oppervlakkiger worden: het hypokinetische stadium.

d. Dan zien wij, onmiddellijk voor den dood, den syncoptischen vorm van ademhaling: er treden slechts zelden ademhalingen op met lange tusschenpoozen. De inademiingen kunnen soms nog diep zijn, de ademhalingen worden nu steeds zeldzamer en oppervlakkiger en tenslotte houden ze op.

E. HOLOVTSCHINER en ook H. KÜTTNER vinden dezen ademhalingsvorm een onmiskenbaar teeken van den snel naderenden dood.

Bij mijn proeven op honden kon ik bovengenoemde waarnemingen slechts bevestigen, vooral de syncoptische vorm is, na eenige oefening, onmiskenbaar waar te nemen.

Ook het verschijnen van *krampen* kan ons inlichten over den graad van het bloedverlies.

Wij mogen dan echter niet afgaan op de krampachtige trekkingen en de clonische krampen, die de dieren bij toenemende verbloeding gaan vertoonen. Deze vertoonen zich bij het eene dier niet, bij het andere wél en dan nog op zeer verschillende hoogte van het bloedverlies, zooals ik ook zelf bij mijn honden kon waar-

<sup>1)</sup> The Journ. of the Americ. Med. Assoc., 1922, Vol. 78, N<sup>o</sup>. 24, blz. 1885—1887.

<sup>2)</sup> Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteil., 1886, Suppl. Bd. blz. 232—246.

<sup>3)</sup> Beitr. z. klin. Chirurgie, 1903, Bd. 40, blz. 609—649.

<sup>4)</sup> Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med., 1894, Bd. 138, blz. 75—111.



nemen. Aan deze verschijnselen hebben wij mijns inziens niets bij de „biologische waardebeëpaling” van een bloedverlies.

L. NORMET vestigt in zijn mededeelingen echter de aandacht op een eigenaardigen kramp-vorm, die aan het einde van een verbloeding zou zichtbaar worden: de bewusteloze hond zou namelijk plotseling de voorpooten krachtig strekken. NORMET vindt dit het oogenblik om de onttrekking van het bloed te laten eindigen. Hij meent, dat dan een drempel is bereikt, die overschreden zijnde, naar den onmiddellijken dood voert <sup>1)</sup>.

Bij mijn proeven kon ik deze waarnemingen van L. NORMET grootendeels, echter niet geheel bevestigen. Inderdaad zag ik geregeld deze tonische strekkramp van de pooten (voor, achter, of alle vier) in het verloop van een groote onttrekking van bloed.

Aangezien het tijdstip, waarop zich deze strekking van de pooten openbaarde, echter dikwijls niet samenviel met de andere kenmerken van maximale onttrekking van bloed (b.v. de syncoptische ademvorm), meende ik dit verschijnsel niet zonder meer diagnostisch te mogen gebruiken. Bij de waarneming van mijn proefdieren zag ik echter het volgende.

Wanneer ik de honden de, later mede te deelen groote hoeveelheden bloed onttrok, zag ik tijdens de verbloeding (want zoo mag deze uiterste onttrekking van bloed wel genoemd worden) verschillende verschijnselen, die den toenemenden ernst van den toestand lieten blijken. Behalve bewusteloosheid waren in de verschillende gevallen de ademvormen van HOLOVTSCHINER goed waar te nemen. Onmiskenbaar duidelijk laat zich altijd de syncoptische ademvorm herkennen. Behalve de weinig kenmerkende clonische krampen verschenen op een zeker oogenblik, meestal dicht bij het eindpunt van de verbloeding gelegen — eens of meerdere malen — de tonische pootstrekkrampen van NORMET. Echter wisselden deze tijdstippen mijns inziens te veel in de standvastige reeks verschijnselen, om er voldoende zekere diagnostische waarde over den graad van het bloedverlies aan toe te kennen. Gaan we echter door met de onttrekking van bloed, dan openbaart zich op een bepaald oogenblik een algemeene tonische strekkramp van het dier: de vier pooten zijn krachtig gestrekt, de kop is krachtig achterover geworpen, de rug is in opisthotonus sterk achterover gekromd <sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> L'Action biologique des citrates métalliques. Na 1929 als handleiding voor de behandeling met „Sérum NORMET” uitgegeven.

<sup>2)</sup> L. NORMET zegt, dat een enkele maal (Comptes rendues des Séances de l'académie des Sciences, 1929, T. 188, p. 354) ook de dorsolumbale spieren zich strekken. Indien de onttrekking van bloed steeds tot dit punt, wat waarschijnlijk gelijk is aan onze „algemeene strekkramp”, wordt voortgezet, is daar niets op tegen. Waarde, als betrouwbaar teeken van een bereikte grens, toe te kennen aan de pootkrampen alléén, is m.i. niet juist. Deze vallen op zéér verschillende oogenblikken tijdens de onttrekking van het bloed. In de laatste mededeeling (L'action biologique des citrates métalliques) noemt NORMET alleen de strekkrampen van de pooten als verschijnsel van tot het uiterst voortgezette onttrekking van bloed, een volgens mij dus onjuiste waarneming.



Dit oogenblik valt steeds aan het einde van het syncoptische stadium van de ademhaling, m.a.w. als de ademstilstand begint, althans de ademhaling zoodanig is geworden, dat er nog hoogstens een enkele keer door het dier wordt geademd.

Tegelijkertijd houdt de verbloedingscanule op met druppelen. Na eenige oogenblikken in algeheele strekkramp te hebben gelegen, verslapt het dier, soms stroomt of druppelt hierna nog eenigen tijd bloed uit de canule, vaak echter is het afstroomen van bloed hiermede geëindigd. Nog enkele ademhalingen worden gemaakt, dan sterft het dier.

Deze trias van verschijnselen:

algemeene strekkramp van het dier, nadat korteren of langeren tijd van te voren voor- of achterpooten, of alle vier pooten tegelijk eens of meerdere malen in tonische strekkramp verkeerden, terwijl tegelijkertijd het einde van den syncoptischen ademvorm zich laat zien,

en het bloed, althans even, ophoudt met uit de canule te stroomen (druppelen),

meen ik als kenmerkend punt te mogen beschouwen in het verloop van een onttrekking van bloed bij een bepaald dier. Afhankelijk van de individueele draagkracht voor bloedverlies, worden deze gezamenlijke verschijnselen zichtbaar en kenmerken een biologisch gegeven punt in het zeker doodelijke bloedverlies. Want mijn proeven toonen aan, dat een onttrekking van bloed tot dit punt uitgestrekt, onbehandeld, onherroepelijk naar een onmiddellijken dood voert.

Bij sommige honden is deze onttrekking van bloed dus feitelijk een verbloeding. Bij andere echter gaat de bloedstroom, na het bereiken van het beschreven punt, weer door.

Met andere woorden door de onttrekking van bloed tot verbloeding, d.w.z. tot geen bloed meer uit de canule stroomt, voort te zetten, is niet juist. Reeds is dit verbloedingspunt in hooge mate afhankelijk van den aard en de wijdte van de gebruikte canule. Bovendien is het oogenblik van voldongen verbloeding geen punt, door een biologische reactie gegeven. Het dierlijk organisme reageert op een zekeren graad van bloedverlies met de beschreven verschijnselen. Daaruit is dus voor het bepaalde dier tot het bereiken van een drempel te besluiten. Verbloeding daarentegen geeft alleen weer, dat geen bloed meer uit de canule afstroomt.

In het begin mijner proeven — vóór de ervaring mij het bestaan van een zooveel beter en duidelijker eindpunt van de onttrekking van bloed had geleerd — ging ik alleen op algemeenen toestand en ademhaling af. Veel nauwkeuriger is echter de grens, gekenmerkt door de vaak verbluffend duidelijk zich voordoende trias van genoemde verschijnselen, welke geen verfijnde graphische registratie behoeven.

Aan de juist beschreven algeheele strekkramp meen ik diagnostische waarde te mogen toeschrijven, die ons inlicht over den anaemischen toestand van den hond, vooral omdat



ze samenvalt met twee andere kenmerkende verschijnselen.

Nu is het mogelijk een onttrekking van bloed steeds tot hetzelfde punt bij verschillende dieren voort te zetten, namelijk tot een door het dierlijk organisme zelf bepaalden graad van bloedarmoede <sup>1)</sup>. In mijn proeven geschiedde de onttrekking van het bloed uit de Arteria carotis. Ook dit ging aanvankelijk met bezwaren gepaard. Met de gewone wijde metalen venapunctienaald, die ik bij de eerste proeven gebruikte, gelukte het niet tot de, later wél verkregen, groote onttrekkingen van bloed te komen. Steeds stopte de bloedstroom vóór de onttrekking ver genoeg was gevorderd, en wel door stolling in de naald. Een ingebrachte andere naald vertoonde dadelijk dezelfde verstopping, blijkbaar dus wel door het toegenomen vermogen tot stollen van het bloed, gepaard gaande met de verminderende bloedsdrukking. Kortom met de gebruikelijke metalen venapunctienaalden kon ik de onttrekking van het bloed nooit zoover voortzetten, als ik wenschte. Eerst toen ik veel wijdere glazen canules, voorzien van een korte gummislang (lengte van de canule: 8—9 c.M., doorsnede van de opening in het arterieele gedeelte: 2— $2\frac{3}{4}$  m.M., doorsnede van de opening in het slanggedeelte: 6— $6\frac{1}{2}$  m.M.) gebruikte, die bovendien gearaffineerd werden, gelukte het de onttrekking van het bloed tot het einde te volbrengen. Een enkele keer kwam dan nog geheel op het einde stolling in de glazen canule, echter vloeide het bloed dan, na inbrenging van een andere, nauwelijks de nieuwe canule binnen, m.a.w. was de bloedsdrukking te gering om bloed uit te laten stroomen. Bij de nauwere metalen naald, die vaak een niet geheel regelmatige binnenoppervlakte heeft, had de stolling geregeld „te vroeg” plaats.

Het is noodig even over dit „canulevraagstuk” uit te weiden, omdat ik er van overtuigd ben, dat dit soms niet naar waarde wordt beoordeeld. Opgaven over de grootst mogelijke onttrekking van bloed, gedaan met de gewone, in de kliniek gebruikte metalen venapunctienaalden, moet ik met wantrouwen gaan bekijken.

Zooals reeds werd medegedeeld, had de onttrekking van het bloed plaats uit de Art. carotis door middel van een ingebonden wijde glazen canule. Tegelijkertijd met de blootlegging van de Arteria carotis werd ook de Vena jugularis externa opgezocht en vrijgemaakt, om na de onttrekking van het bloed, die dus tot de beschreven trias van verschijnselen zich openbaarde, werd voortgezet, waarna de arterie werd afgebonden, — zoo snel mogelijk met de infusie in de ader te kunnen aanvangen. Want èn de onttrekking van het bloed èn de infusie werden zoo snel mogelijk verricht. Door de onttrekking van het bloed zeer snel te laten plaats hebben, krijgen wij zoo zuiver mogelijk benaderd de gevolgen van bloedverlies te zien, zonder dat dus het lichaam reeds tijd heeft gehad veel voordeel van de onmiddellijk begonnen krachtige herstel pogingen te hebben kunnen trekken. Ook de daarop volgende infusie werd zoo snel mogelijk verricht. Zodoende kunnen wij de

<sup>1)</sup> In Hoofdstuk V, § 1 en § 2 is een en ander uitvoeriger uiteengezet.



werking van het infusiemiddel zoo zuiver mogelijk beoordeelen.

Het spreekt vanzelf, dat het organisme, natuurlijk ook bij dit snel verbloeden en weer laten invloeien, onmiddellijk zal reageeren met alle mogelijke pogingen tot herstel. Echter den tijd om deze pogingen voldoende uitwerking te laten verkrijgen, maak ik zoo klein mogelijk. Dat ik echter wel degelijk op de groote herstelkracht van het lichaam reken, blijkt wel uit het feit, dat ik steeds maar  $\frac{4}{5}$  van het onttrokken bloed aan kunstmatig vervangmiddel inspuut.

Hiervoor heb ik nog een andere reden, namelijk dat het zeer gewenscht is, dat wij misschien wat minder inspuiten dan is onttrokken.

Aldus zal meer weefselvocht de bloedbaan binnenstroomen en krijgt een misschien erg onphysiologisch bloedvervangmiddel gelegenheid zich in een meer physiologisch te gaan veranderen.

Van de te onderzoeken infusie-vloeistof spoten wij dus  $\frac{4}{5}$  gedeelte van het bloedverlies, lichaamswarm, onder druk in de Vena jugularis externa in. Daartoe werd in het vat een glazen canule ingebonden, die door een slang met een smalle, wijmondsche, 2 Liter inhoudende flesch was verbonden, welke van een maat-indeeling was voorzien.

De rubberstop was op twee plaatsen doorboord. Door de eene opening reikte een glazen pijp tot op den bodem. Hieraan was de slang naar de canule verbonden. Door de andere opening ging een korte glazen pijp, verbonden aan een gummi dubbelballon. Door dit toestel is dus de inspuiting onder drukking mogelijk van een af te lezen hoeveelheid vloeistof. Tevens is het mogelijk de drukking zóó te regelen, dat steeds ongeveer dezelfde hoeveelheid vloeistof per tijdseenheid invloeit.

De operatie geschiedde onder plaatselijke gevoelloosheid, verkregen door inspuiting met een  $\frac{1}{2}\%$  tutocaine-oplossing in physiologisch water of met een novocaine-adrenaline-oplossing. Een enkelen keer was een korte aanvullende aether-narcose noodig wegens de sterke beweeglijkheid van den betreffenden hond.

Uit den aard der zaak was algemeene narcose niet bruikbaar. De proefdieren werden door het bloedverlies in zoo'n toestand gebracht, dat een op het dier toch schadelijk werkende algemeene narcose, noodlottig kan worden.

Bovendien kan de invloed van een bepaald algemeen narcoticum het invoeren van een ongewenschte onbekende in de proefomstandigheden beteekenen <sup>1)</sup>. Behalve bij de eerste proeven, waarbij de honden een inspuiting onder de huid van morphine (20 mgr. per K.G. lichaamsgewicht) kregen, werd dus de plaatselijke gevoelloosmaking toegepast. Deze werd met en zonder toevoeging van enkele druppels adrenaline  $\frac{1}{1000}$  uitgevoerd; dit om te kunnen zien, of deze uiterst geringe hoeveelheid plaatselijk ingespoten adrenaline nog eenigen invloed uitoefende. Merkbaar werd deze echter niet waargenomen.

<sup>1)</sup> J. GAUTRELET. *Eléments de Technique physiologique*, 1932, blz. 1—21.



Zoals reeds werd medegedeeld richtte zich dit onderzoek vooral op de vraag, of het „Sérum NORMET” inderdaad beter werkzaam is als bloedvervangmiddel èn in zijn onmiddellijke werking na de onttrekking van het bloed èn in zijn verdere werkzaamheid door den aan dit middel toegeschreven gunstigen invloed op het herstel van het bloed.

Ter vergelijking moest dus de werkzaamheid te dien opzichte van verschillende andere kunstmatige vloeistoffen ter vervanging worden nagegaan. In aansluiting aan dit onderzoek kon ik mij dan tevens de vraag voorleggen, of invloeiing van kunstmatige bloedvervangmiddelen inderdaad levensreddend kan werken, een vroeger en in den laatsten tijd vaak betwijfeld feit.

Voorloopig beperkte ik mij tot het onderzoek naar de werkzaamheid van eenige zoutoplossingen. Aangezien „Sérum NORMET” een zoutoplossing is, leek vergelijking daarvan met eenige andere zoutoplossingen begrijpelijk. Hoewel dus in het literatuur-overzicht wel de andere soorten vloeistoffen ter vervanging van bloed, als bijvoorbeeld de gum-oplossingen, worden behandeld en ik er, op grond van mijn ervaring bij deze proeven, ook later een korte beschouwing over zal geven, werden zij nu niet in de proefreeks opgenomen, om deze niet te uitgebreid te maken.

Onderzocht werden: de physiologische keukenzout-oplossing (0,7 en 0,9% NaCl); de oplossingen van S. RINGER, van F. S. LOCKE—RINGER, van M. V. TYRODE; de Normosal-oplossing en het „Sérum NORMET”.

Verder werden als contrôle een paar proeven gedaan, waarbij bloed onttrokken werd tot het bedoelde punt, zonder daar opvolgend invloeiën van een vervangingsvloeistof, en werd een keer water als bloedvervangingsmiddel gebruikt.

Tweemaal werden proeven gedaan bij honden, lijdende aan een nierafwijking.

Om te onderzoeken of de mogelijk voorhanden gunstige werking van het „Sérum NORMET” het gevolg is van de aanwezigheid van de metalen, die het bevat, of van hun gebonden zijn aan de citroenzuurrest, stelde ik een oplossing samen, die dezelfde metalen in aequivalente hoeveelheid bevatte, gebonden als chloride. Ook deze „gewijzigde oplossing van NORMET” werd op de gewone wijze onderzocht.

De samenstelling van de door mij gebruikte oplossingen zal bij de beschrijving van de proeven worden vermeld.

Er werd nu nagegaan, hoe de honden zich tijdens de onttrekking van het bloed gedroegen en welken invloed de invloeiing van de te onderzoeken oplossing op het dier had, nadat dit door het bereiken van den beschreven graad van bloedverlies in een zeker doodelijk eindigenden toestand was gebracht. Daarna werd het dier geruimen tijd (ongeveer 2 weken tot een paar maanden) waargenomen.

Aangezien L. NORMET aan zijn oplossing een bijzondere prikkelende werking op de bloedbereidende organen meent te moeten



toe schrijven, werd getracht daarover eenig uitsluitsel te verkrijgen door bestudeering van het bloedbeeld.

Bij de honden werd dus eerst eenige malen hun normale aantal bepaald van roode en witte bloedlichaampjes, van reticulocyten en polychromatophile erythrocyten, en werd het percentage van de verschillende leucocyten-soorten vastgesteld en de bijzondere, vooral jeugdige vormen van het roode bloedbeeld nagegaan.

Verder werd de grootte van het haemoglobinegehalte van het bloed bepaald en uit deze waarde en het aantal roode bloedlichaampjes een getal gevonden, ongeveer uitdrukkende de hoeveelheid haemoglobine per erythrocyt. Voorts werd aan het herstel van de plasma-eiwitstoffen een onderzoek gewijd, zoo werd bij de normale proefdieren eerst nagegaan het totaal eiwitgehalte, het gehalte aan reststikstof, albumines en globulines, en de zoogenaamde albumine-globuline verhouding vastgesteld.

Na de onttrekking van het bloed en de daaropvolgende inspuiting werden op geregelde tijden al deze genoemde waarden weer bepaald, waardoor dus een inzicht kon worden verkregen in het bloedherstel na onttrekking van bloed, gevolgd door inspuiting van een bepaald bloedvervangmiddel.

Door de gunstige werking van de eenvoudige keukenzoutoplossing werd mijn aandacht vanzelf gebracht op het vraagstuk van het uitscheiden van urine en van zout.

Steeds weer wordt de onwerkzaamheid van de physiologische keukenzoutoplossing betoogd uit het feit, dat zij zoo snel in de urine verdwijnt (dat zij mogelijkerwijze vrij snel in de weefsels wordt afgezet, vermag ik — zooals ik in de beschouwingen over de proeven uiteen zal zetten — niet als een bezwaar van deze oplossing te zien).

De proeven van R. MAGNUS<sup>1)</sup> over infusie en daarmee samenhangende uitscheiding van urine zijn door sommige onderzoekers verkeerd uitgelegd, vergetende, dat hier sprake is van de invloeiing van zoutoplossingen bij dieren, waaraan vooraf géén bloed is onttrokken.

Het leek mij daarom belangrijk genoeg nog eens na te gaan, hoe het staat met de urine- en keukenzout-uitscheiding bij deze groote bloedverliezen, die door ingespoten zoutoplossingen worden vervangen.

Zeker was het van belang eens te onderzoeken, hoe het met deze uitscheiding gaat bij een dier, dat wordt ingespoten met physiologische keukenzoutoplossing zonder voorafgaande onttrekking van bloed en bij één waarop de gebruikelijke onttrekking van bloed werd toegepast.

Aldus is eenig begrip te krijgen over de vraag naar het gebruik, dat door het organisme van de aangeboden oplossing wordt gemaakt.

In dezen geest werden eenige proeven ondernomen.

<sup>1)</sup> Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. 1900, Bd. 44, blz. 68—127.



Daar L. NORMET voorts aan herhaalde kleine inspuitingen van zijn „Sérum NORMET médical” prikkelende werking op de bloed-bereidende organen toeschrijft, werden ook proeven in die richting genomen.

Zoo werden eenige normale honden, waarop geen onttrekking van bloed was toegepast, dagelijks in de vena saphena ingespoten met 10 tot 15 cc physiologische keukenzoutoplossing en eenige andere met dezelfde hoeveelheid „Sérum NORMET médical”. Door geregeld het bloedbeeld op te nemen kon ik de uitwerking van de inspuitingen nagaan, wat betreft hun invloed op het bloed. Aan-gezien echter een mogelijk voorhanden prikkelende werking op het herstel van het bloed misschien eerst pas aan het licht zou komen, wanneer dit herstel reeds is ingezet, werden dezelfde in-spuitingen gedaan bij dieren, waarbij door aderlaten een zekere graad van bloedarmoede was verwekt.

Voorts werden tellingen van de roode bloedlichaampjes gedaan en het gehalte van het bloed aan haemoglobine bestudeerd: vóór de onttrekking van het bloed, onmiddellijk er na en korten tijd na de invloeiing. Ik ben mij volkomen bewust, daarmee geen mate van bloedverdunding aan te geven, zooals vele onderzoekers mijns inziens ten onrechte meenen, vergetende dat niet het oorspronkelijke aantal roode bloedlichaampjes verdund wordt, maar dat dit aantal gewijzigd wordt door de bloedlichaampjes uit de bloedvoorraden van het lichaam, en dat over de oorspronkelijke totale stroomende bloedmassa niets bekend is. Toch geeft een dusdanig onderzoek een kijk op het aantal bloedlichaampjes, dus op het zuurstofdragendvermogen per cmm van het bloed onder de genoemde omstandigheden.

Rest mij in deze algemeene opmerkingen nog te vermelden, dat alle honden hetzelfde voedsel kregen, voor iederen hond bestaande uit: per dag  $\frac{1}{2}$  Liter melk, 500 gram brood met 400 cc water geweekt, 1 K.G. aardappelen; driemaal per week werd 1,5 ons paardenvleesch gegeven.

Eenige kregen geen vleesch, zooals bij de betreffende proeven vermeld staat. Dit werd gedaan om dezen, het bloedherstel prikkelenden invloed uit te sluiten (G. H. WHIPPLE, C. W. HOOPER en F. S. ROBSCHUIT<sup>1)</sup>).

Minstens 24 uur vóór de operatie tot den dag, volgende op den operatiedag, bleven de honden nuchter; ook werd geen vocht gegeven.

Immers de ééne hond drinkt meer dan de andere en deze niet te controleeren hoeveelheid vocht kan het dier daardoor in een gunstiger toestand brengen voor de onttrekking van het bloed. Ook na de behandeling werd geen vocht te drinken gegeven tot den volgenden dag, eveneens om het ééne dier in het gevaarlijkste tijdperk na de infusie, niet onder gunstiger voorwaarden te brengen dan het andere.

<sup>1)</sup> The Americ. Journal of Physiology, 1920, 53, N°. 2, blz. 151 e.v.  
G. H. WHIPPLE, Arch. of Intern. Medicine, 1922, Vol. 29, N°. 6.



De bloedmonsters voor de bepalingen werden steeds nuchter genomen. Alle bepalingen werden minstens dubbel verricht.

§ 2. *Over de bij het onderzoek gebruikte werkwijzen.*

Teneinde eenig inzicht te krijgen in de wijze, waarop en de mate, waarin het bloedherstel plaats heeft, werd gebruik gemaakt van de volgende werkwijzen.

Om zeker te zijn, dat uitgegaan werd van de normale waarden voor het dier, werd steeds eenige malen vóór de onttrekking van het bloed, het bloedbeeld opgenomen. Op geregelde tijden na de onttrekking werd dit herhaald.

1°. *Telling der Roode Bloedlichaampjes.*

Hiervoor gebruikte ik de telkamer volgens K. BÜRKER, met de vakjesindeeling van TÜRK en de bijbehorende verdunningspipetten, fabrikaat van CARL ZEISS. Het in de pipet met de verdunningsvloeistof van G. HAYEM opgezogen bloed werd 3 minuten geschud. Nadat de telkamer met dit verdunde bloed (100 maal verdund; bij vele erythrocyten bevattend bloed werd maar tot de halve hoogte bloed in de pipet opgezogen, dit dus 200 maal verdund) was gevuld, werd de roode bloedlichaampjes 20 minuten tijd gelaten, om te bezinken.

Op deze wijze werd de telkamer tweemaal gevuld en iederen keer werden de roode bloedlichaampjes in 80 van de kleinste vierkantjes geteld.

Bevatte het bloed zéér weinig roode bloedlichaampjes, ook bij groote verschillen in de dubbele telling, dan werd de telkamer een derde maal met bloed gevuld en uit deze drie tellingen het aantal roode bloedlichaampjes berekend. In de staten werd het aantal in tienduizenden per cmm. opgegeven.

2°. *Onderzoek naar het gehalte aan Roode Bloedkleurstof.*

Door het betrekkelijk uitgebreide onderzoek, dat verricht werd, was het zaak uit het groote aantal hiervoor bekende werkwijzen<sup>1)</sup> er één te gebruiken, welke naast nauwkeurigheid, de noodige snelheid van uitvoering waarborgde.

In de colorimetrische werkwijze, beschreven door S. Y. WONG<sup>2)</sup> meende ik een zoodanige te hebben gevonden.

Eigenlijk leert men op deze wijze het ijzergehalte van het geheele bloed kennen. Aangezien het ijzergehalte van het bloed echter practisch gelijk is aan het ijzer van het haemoglobine, mogen we uit het ijzergehalte van het geheele bloed het gehalte aan roode bloedkleurstof bij benadering berekenen.

<sup>1)</sup> HOPPE—SEYLER—THIERFELDER, Handb. d. Physiol. u. Pathol. Chem. Analyse, 1924, 9e druk, blz. 808 e.v.

P. RONA. Praktikum d. Physiol. Chemie, 1929, deel 2, blz. 149 e.v.

PH. B. HAWK. Pract. physiol. Chemistry, 10e druk, 1931, blz. 454.

O. NAEGLI. Blutkrankh. u. Blutdiagn., 1931, blz. 33—37.

<sup>2)</sup> The Journ. of Biolog. Chemistry, 1923, deel 55, blz. 421.



De werkwijze van WONG berust op kleursvergelijking van het Rhodaan-ijzer. Soortgelijke zijn beschreven door L. BERMAN<sup>1)</sup> en door A. L. BROWN<sup>1)</sup>, die het ijzer uit de organische verbinding door zuurinwerking vrij maken, de neergeslagen eiwitstoffen af-filtreeren en het filtraat met een rhodanaat-oplossing behandelen. Van het grootste belang is de algeheele verwijdering van de eiwitstoffen vóór de behandeling met de rhodanaat-oplossing.

Komt eiwit in het filtraat — wat het echter altijd doet — dan bleekt de kleur van de onbekend sterke oplossing sneller op dan die van de standaard-oplossing. S. Y. WONG vernielt nu de eiwitstoffen geheel door geconcentreerd zwavelzuur en Natrium- of Kaliumchloraat. De verkregen oplossing wordt dadelijk met rhodanaat behandeld.

De uitvoering geschiedt, in het kort geschetst, als volgt:

1 cc bloed wordt met 4 cc gedestilleerd water verdund. (Een enkele maal kwam het voor, dat slechts weinig bloed kon worden verkregen. Met een pipet, 0,200 cc inhoudende, werd dan bloed opgezogen en dit tot 1 cc verdund). Na goed schudden wordt 1 cc van het vijfmaal verdunde bloed in een reageerbuis gebracht en 1 cc geconcentreerd ijzervrij  $H_2SO_4$  toegevoegd, waarna op een kleine vlam gekookt wordt.

Nadat de buis geheel met witte nevels is gevuld, wordt het koken nog 3,5 minuut voortgezet. De buis wordt nu uit de vlam gehaald en 20 seconden aan de lucht afgekoeld. Druppelsgewijs wordt daarna 1 cc 10% Natrium-chloraat-oplossing uit een pipet toegevoegd, wat zeer voorzichtig moet gebeuren, om te krachtig spatten te voorkomen. Het koken wordt thans weer 3 minuten voortgezet, waarna weer 20 seconden wordt afgekoeld.

Andermaal wordt nu op dezelfde wijze Natriumchloraat toegevoegd, thans 0,3 cc. Hierna wordt weer 2 minuten gekookt, gevolgd door 1 minuut afkoelen. 10 cc gedestilleerd water worden toegevoegd en de buis tot kamertemperatuur onder de waterkraan afgekoeld. De inhoud van de reageerbuis wordt overgebracht in een colorimeterglas en de buis wordt met 2 maal 3 cc gedestilleerd water nagespoeld. Vervolgens wordt hier 5 cc 3-normaal KCNS-oplossing aan toegevoegd en het colorimeterglas met gedestilleerd water tot 50 cc aangevuld.

Een standaard-vergelijkingsoplossing wordt gemaakt door in een ander colorimeterglas bijeen te brengen:

1 cc standaard ijzeroplossing, die per cc 0,1 mgr. Fe bevat;

1 cc sterk  $H_2SO_4$ ;

15 cc gedestilleerd water (tot kamertemperatuur onder de waterkraan afkoelen);

5 cc 3-normaal KCNS-oplossing.

Met gedestilleerd water wordt tot 50 cc aangevuld.

Na de toevoeging (bij beide buizen) van de KCNS-oplossing wordt 15 minuten gewacht tot sterkste kleuring is ontstaan.

<sup>1)</sup> S. Y. WONG, l.c.



De colorimeterbuizen worden nu colorimetrisch vergeleken. Berekening: Is de vloeistofhoogte van de standaardbuis a m.M. en die van de buis met onbekend sterke vloeistof x m.M., dan is

het ijzergehalte in 100 cc bloed =  $\frac{a}{x} \times 50$  mgr. Fe. Het gehalte

roode bloedkleurstof per 100 cc bloed =  $\frac{a}{x} \times \frac{50}{3,35}$  gr. haemoglobine.

S. Y. WONG neemt dus het ijzergehalte van de roode bloedkleurstof aan als 0,335% voor den mensch.

Ik kon deze waarde echter ook voor hondbloed gebruiken, immers G. BARKAN <sup>1)</sup> geeft het ijzergehalte van de haemoglobine volgens de onderzoekingen van O. ZINOFFSKI, A. JACQUET en van hemzelf voor paard, hond en kip op als 0,335—0,336%. E. E. BUTTERFIELD vond dezelfde waarde voor den mensch. Een groot deel van de ijzeranalyses van BARKAN zijn niet op gekristalliseerd haemoglobine gedaan, maar op bloed, waarvan het kleurstofgehalte spectrophotometrisch was bepaald en waardoor dus mogelijk voorhanden, niet tot de bloedkleurstof behoorend, ijzer in het bloed werd medegerekend.

Zelfs in pathologisch (menschelijk) bloed is volgens BARKAN — daarmee de heden geldende meening vertegenwoordigende — het ijzergehalte van de roode bloedkleurstof een standvastige grootheid.

Veel toegepast is WONG's werkwijze nog niet, zoodat ik er niet veel meer of minder goede getuigschriften uit de handboeken van kon verzamelen. PH. B. HAWK <sup>2)</sup> zegt ervan, dat het een nauwkeurige werkwijze is.

Zelf ging ik de uitkomsten na bij verschillende bloedverdunningen. Tevens paste ik daarbij een vergelijking toe ten opzichte van de klinisch veel gebruikte werkwijze van H. SAHLI (die ook in mijn proeven werd toegepast). Volgend staatje geeft een overzicht:

Gehalte van het bloed.	Gevonden Hb.waarde volgens WONG.	Gevonden Hb.waarde volgens SAHLI.	Berekende Hb.waarde.
100%	18,89 gr. per 100 cc	87	
90%	16,70 „ „ „ „	79	17,00 en 78
60%	11,79 „ „ „ „	52	11,33 en 52
50%	9,51 „ „ „ „	44	9,45 en 44
25%	4,87 „ „ „ „	22	4,72 en 22
Voor bloed van een anderen hond:			
100%	14,00 gr. per 100 cc	75	
75%	11,12 „ „ „ „	55	10,50 en 56
50%	7,04 „ „ „ „	37	7,00 en 38

<sup>1)</sup> In: A. BETHE, G. v. BERGMANN, G. EMBDEN en A. ELLINGER. Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol. 1928, Bd. 6, 1<sup>o</sup> helft (Bloed), blz. 86 e.v.

<sup>2)</sup> PH. B. HAWK. Pract. physiol. Chemistry, 10e druk, 1931, blz. 454.



Mejuffrouw S. WESTENBURG, assistente bij de Physiologische Chemie, vergeleek in het Laboratorium voor Physiologische Chemie te Utrecht de uitkomsten volgens WONG met die van J. SENDROY <sup>1)</sup> met behulp van het toestel van D. D. VAN SLYKE <sup>2)</sup>.

Volgende staten geven de uitkomsten van dit onderzoek weer.

SENDROY (in % haemoglobine)	WONG (in % haemoglobine)
13,72	14,10
9,80	10,30
15,55	15,80
14,62	15,30
10,75	11,30
10,65	11,10
12,43	12,70
14,20	14,40
17,38	17,60
13,07	13,50

Onderzoek naar het haemoglobine-gehalte volgens WONG in bloed van verschillende verdunningen. (Verdund werd met gedestilleerd water. Men krijgt dan, door de haemolyse, een gelijkmatige verdeling van de haemoglobine):

verdund 1 : 1	13,2 %	14,4%	13,8 %	14,6 %
„ 1 : 2	6,6 %	7,1%	6,85%	7,25%
„ 1 : 5	2,67%	2,9%	2,62%	2,9 %
„ 1 : 10	1,29%	1,4%	1,4 %	1,5 %

Onderzoek naar het haemoglobine-gehalte volgens SENDROY in bloed van verschillende verdunningen. (Verdund werd met NaCl-oplossing 0,9%, omdat hierbij haemolyse niet gewenst is):

verdund 1 : 1	15,63%	14,82%	16,34%	14,28%
„ 1 : 2	7,93%	7,26%	8,09%	7,03%
„ 1 : 5	3,06%	2,83%	3,31%	2,79%

Vergelijking van de uitkomsten, verkregen volgens SENDROY en WONG, met het bloed van een hond, waaraan bloed was onttrokken.

Het haemoglobine-gehalte werd gedurende een gedeelte van het hersteltijdperk op beide wijzen nagegaan.

<sup>1)</sup> The Journ. of Biol. Chem. 1931, deel 91, blz. 307.

<sup>2)</sup> The Journ. of Biol. Chem. 1924, deel 61, blz. 523.

	SENDROY	WONG
12 Juli 1933	8,30% (wegens te weinig bloed slechts één onderzoek)	8,7%
14 Juli 1933	9,14%	8,9%
17 Juli 1933	9,22%	9,0%
19 Juli 1933	9,79%	9,6%

Vergelijking van de uitkomsten, verkregen volgens SENDROY en WONG, met het bloed van een hond, welke een bloedonttrekking onderging, gevolgd door de inspuiting van keukenzoutoplossing:

	SENDROY	WONG	
19 Sept.	8,58% haemoglobine 8,57	8,60% haemoglobine 8,58	1
21 Sept.	7,18 (slechts één onderzoek)	6,98 6,94	2
23 Sept.	7,54 7,48	7,25 7,20	3
25 Sept.	8,74 8,94 8,87	7,62 7,78	4
27 Sept.	9,91 9,87	10,30 10,16	5
29 Sept.	10,26 9,96	9,52 9,42	6
2 Oct.	9,87 9,77	10,64 10,68	7
4 Oct.	10,26 10,03	10,40 10,32	8
7 Oct.	10,40 10,59	10,99 10,72	9



Op grond van de uitkomsten van dit onderzoek van Mej. S. WESTENBURG meen ik dus, dat WONG's werkwijze voldoende nauwkeurig is, zeker geeft zij goed vergelijkbare uitkomsten, echter meen ik toch ook, dat de uitkomsten in absoluten zin volstrekt niet zonder waarde zijn.

Op deze manier is het dus mogelijk langs vrij snellen weg het gehalte aan roode bloedkleurstof, in voldoende mate, nauwkeurig te vinden.

Ernaast gebruikte ik ook vele malen de gewone werkwijze van H. SAHLI, omdat zij in de kliniek nog altijd gebruikt wordt en dus een klinisch in alle opzichten duidelijke taal spreekt.

Uit den aard der zaak zijn deze uitkomsten slechts in hun betrekkelijke waarde van belang, m.a.w. in hun verandering ten opzichte van de, als voor het betrokken dier, normaal verkregene.

De uitvoering geschiedde met den haemometer van H. SAHLI, voorzien van gekleurde glazen vergelijkingsstaafjes, op de algemeen gebruikelijke wijze <sup>1)</sup>.

Afgelezen werd eerst na 15 minuten, wanneer de kleur niet verder donkerder wordt.

Het gehalte aan roode bloedkleurstof werd, onderzocht volgens WONG, uitgedrukt in grammen per 100 cc bloed. De uitkomsten volgens SAHLI werden eenvoudig uitgedrukt in aantal deelen van de schaalverdeeling op de buisjes. Dit is dus geen uitdrukking in percenten van de normale waarde.

Immers bij welk gehalte aan roode bloedkleurstof men 100% moet zetten is bij den hond geheel onbekend, daar het normaal gehalte te veel wisselt. Trouwens bij den mensch kan men ook niet van een normaal gehalte spreken. O. NAEGELI <sup>1)</sup> o.a. stelt voor 15 gram haemoglobine als normaal aan te nemen en dit = 100% te stellen.

Dan zouden dus inderdaad de percenten haemoglobine van den haemometer van SAHLI met absolute waarden overeenkomen. De physiologische afwijkingen gaan echter tot 20% bij den mensch.

Bij honden is deze afwijking zéér zeker niet minder, eerder meer; de rasverschillen maken dit begrijpelijk. Bovendien neemt bijna iedere onderzoeker een eigen waarde als normaal aan. De veiligste wijze van uitdrukken is dus in grammen haemoglobine per 100 cc, en voor de uitkomsten volgens SAHLI, die slechts betrekkelijke waarde hebben, is het voldoende en veilig niet meer dan de schaaldeelen op te geven.

### 3°. *Onderzoek naar het gemiddelde Haemoglobine-gehalte van een Erythrocyt.*

De vaststelling van het aantal roode bloedlichaampjes per inhoudseenheid is uit den aard der zaak van groot belang. Van grooter gewicht is het echter ingelicht te worden over de „waarde”,

<sup>1)</sup> O. NAEGELI. Blutkrankh. u. Blutdiagn., 1931, blz. 34.



die deze roode bloedlichaampjes voor het organisme hebben; m.a.w. hoe groot is hun geschiktheid tot het overbrengen van zuurstof? hoe groot is het haemoglobine-gehalte van het roode bloedlichaampje?

Uit de uitkomsten van het onderzoek naar het gehalte aan haemoglobine per cmm en het aantal roode bloedlichaampjes per cmm, kunnen wij hierover eenigen indruk krijgen. Hieruit kunnen wij dus berekenen, hoeveel gemiddeld één erythrocyt aan roode bloedkleurstof bevat. Aldus krijgen we een waarde, welke dit gehalte in  $10^{-12}$  gram voorstelt.

K. BÜRKER<sup>1)</sup> heeft het eerst deze werkwijze beschreven.

Bij honden is het haemoglobine-gehalte van een erythrocyt gemiddeld gelijk aan  $24,1 \times 10^{-12}$  gram en wisselde van 22 tot  $29 \times 10^{-12}$  gram (P. KUHL<sup>2)</sup>).

K. BÜRKER vond onder normale omstandigheden deze waarde voor menschenbloed zeer standvastig: gemiddeld  $32,4 \times 10^{-12}$  gram. In mijn staten laat ik het  $\times 10^{-12}$  weg en druk dus het haemoglobine-gehalte van een erythrocyt in een geheel getal uit. Het verkregen getal lijkt mij niet nauwkeurig genoeg (èn de erythrocytentelling èn het haemoglobine-onderzoek dragen reeds hun fouten) om het in decimalen uit te drukken. Men kan toch tot zekere hoogte uit dit getal afleiden wat zich in het bloed of de bloed-bereidende organen afspeelt. Bij sterke nieuwvorming komen minder goed samengestelde roode bloedlichaampjes in den bloedsomloop, wat zich uitdrukt in een daling van het haemoglobine-gehalte van de erythrocyt.

RUSSELL L. HADEN<sup>3)</sup> onderzocht „The Volume and Hemoglobin content of the erythrocytes in health and disease” en vond voor normaal menschenbloed het haemoglobine-gehalte van de enkele cel =  $3,12 \times 10^{-11}$  gram gemiddeld.

Bij de chronische bloedarmoede tengevolge van gedurig bloedverlies was dit getal 1,94; de roode bloedlichaampjes hadden hierbij een kleiner volume.

De acute bloeding wordt door hem niet bestudeerd, echter schrijft hij:

„It is apparant that in an anemia due to acute hemorrhage there can be no change in volume or color index”.

Inderdaad vond ik bij de proeven op honden in den regel dit, overigens geheel begrijpelijke feit, bevestigd.

Eerst als het herstel begint, verandert het haemoglobine-gehalte van het bloedlichaampje.

Het vaststellen van een „kleurindex”, dat ongeveer hetzelfde beoogt, komt hier niet in aanmerking.

Deze berust op het aannemen van een normaal aantal roode

<sup>1)</sup> A. BETHE, enz. Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol., 1928, Bd. 6, 1<sup>o</sup> Helft, blz. 35 e.v.

<sup>2)</sup> K. BÜRKER, l.c.

<sup>3)</sup> Folia Haematologica 1924/1925, 31, Heft 1, blz. 113 e.v.



bloedlichaampjes en van een normaal haemoglobine-gehalte, wat bij honden wel haast onmogelijk is.

#### 4°. *Telling der Reticulocyten.*

Zooals bekend is, komen bij de zoogenaamde „vitale kleuring” van het bloed in de roode bloedlichaampjes punten en korrels te voorschijn, verschillend in grootte, aantal en verspreiding en soms door streepvormige vormsels aan elkaar verbonden, waardoor dan netwerken ontstaan.

Dit is de reeds door P. EHRlich (1892), A. PAPPENHEIM en O. ISRAËL beschreven — zij het dan ook niet onder deze naam — substantia granulo-filamentosa.

Door de Italiaansche onderzoekers is dit verschijnsel in de eerste jaren vooral bestudeerd.

A. PAPPENHEIM<sup>1)</sup> slaat aanvankelijk de waarde ervan niet erg hoog aan en zegt over de vitale kleuring: „die hauptsächlich oder fast allein von den Kindern des farbenfrohen Italiens geübt wird, ist höchstens als unterstützende Methode für einige zytochemische Spezialfragen von Bedeutung, im übrigen mehr Spielerei, als universelle Blutfärbemethode. Aber, wie das in Italien der Fall ist (CESARIS—DEMEL u.a.) gar nicht zu gebrauchen”. Later echter wijzigt zijn meening zich in een geheel andere<sup>2)</sup>, gunstiger. O. NAEGELI en P. MORAWITZ hebben zich vooral bemoeid met de klinische beteekenis van het verschijnen van deze vitaalgekleurde roode bloedlichaampjes. O. NAEGELI<sup>3)</sup> komt op grond van uitgebreide studie tot de gevolgtrekking, dat het te voorschijn komen van de reticulocyten het vroegste en zekerste teeken is van grootere werkzaamheid van het beenmerg, ten gevolge van een prikkel.

„Von allen Prüfungen auf jugendliche Erythrocyten ist aber fraglos die Prüfung auf Reticulocyten die wichtigste geworden, weil sie das viel feinere Reagens darstellt und regenerative Prozesse auch dann noch enthüllt, wenn Polychromasie und basophile Punktierung versagen”.

P. MORAWITZ<sup>4)</sup> vindt, dat van alle morphologische vondsten in het bloed alleen de telling van de vitaalgekleurde en de polychromatophile roode bloedlichaampjes voor meting van het bloedherstel gebruikt kan worden. Bij de telling der polychromasie is men zeer afhankelijk van het oog van den waarnemer.

M. BÜRGER<sup>5)</sup> onderschrijft de meening van WEIGELT, dat de vermeerderde overgang van vitaalkleurbare roode bloedlichaampjes in het stroomende bloed, een teeken is van versterkte erythropoëse.

<sup>1)</sup> Morphologische Hämatologie, 1919, Bd. 1. (Bijgegeven bij Folia Haematol. Archiv., Bd. 23, Heft 1).

<sup>2)</sup> Id., Bd. 2, blz. 91 e.v.

<sup>3)</sup> Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik, 1931, blz. 114—116.

<sup>4)</sup> In: A. BETHE's, enz. Handbuch d. norm. u. pathol. Physiologie, 1928, Bd. 6, 1° Helft, blz. 203 e.v.

<sup>5)</sup> In: A. SCHITTENHELM. Handbuch d. Krankh. d. Blutes u. d. Blutbildenden Org., 1925, Bd. 2, blz. 2 e.v.



H. HIRSCHFELD en A. HITTMAIR<sup>1)</sup> vinden het verschijnen van de vitaalkleurbare stof vaak het eenige teeken van nieuwvorming en een fijner reagens op jeugd en onrijpheid van de roode bloedlichaampjes dan de polychromasie.

C. SEYFARTH<sup>2)</sup> geeft in 1927 een uitvoerige studie over het onderhavige vraagstuk in het licht, waarin hij naast de meeningen van vroegere onderzoekers de uitkomsten van zijn eigen onderzoekingen verwerkt.

C. SEYFARTH vindt de reticulocyten jeugdige bloedlichaampjes en het voorkomen van de vitaalkleurbare stof een standvastige morphologische ontwikkelingsvorm in de normale rijping van alle haemoglobine bevattende bloedlichaampjes bij mensch en dier.

De substantia granulo-filamentosa is volgens hem een rest van het oorspronkelijke bloedlichaampjes-protoplasma, dat tegelijkertijd met de pyknose en karyolyse van de kern oplost en tenslotte verloren gaat.

De vitaalgekorrelde roode bloedlichaampjes zijn aanwezig bij alle soorten van bloedarmoede, wanneer deze tot herstel komt. Bij proefdieren en bij menschen neemt men een verhoogd aantal reticulocyten waar na een onttrekking van bloed en wel gelijk opgaande met de sterkte van het bloedverlies.

C. SEYFARTH onderscheidde verschillende vormen van vitale korreling:

a. Enkele verspreid liggende korreltjes en draadjes, vooral aan den rand van het bloedlichaampje.

b. Een netvormige verdeeling over het geheele bloedlichaampje, of een protoplasma-zoom vrijlatend.

c. Dichter samengevoegde vormsels, b.v. hoopjes korrels, of netten als een kern in het midden van het bloedlichaampje liggend.

d. Een dichte, uit fijne korrels en draadjes bestaande krans om de kern, het buitenste protoplasma vrijlatend.

De vorm *c* zou volgens SEYFARTH vooral bij dieren, waarbij kunstmatig bloedarmoede was verwekt, voorkomen. Bij honden vindt SEYFARTH normaal 0,2—0,5% van de erythrocyten vitaalkleurbaar.

Op grond van de meeningen van de aangehaalde gezaghebbende onderzoekers (uit wie ik slechts een greep deed, zonder ook maar eenigszins tekort te willen doen aan de belangrijke onderzoekingen van vele andere, als: V. SCHILLING, ROSIN, BIBERGEIL, SABRAZÈS, WIDAL, M. J. ROESSINGH, FERRATA, CESARIS—DEMEL, CHAUFARD, enz.), die tegenwoordig wel algemeen als juist worden erkend, meende ik in de telling van het aantal reticulocyten een graadmeter te kunnen zien voor de mate van het bloedherstel, althans wat betreft het herstel der roode bloedlichaampjes.

Strikt genomen kunnen wij op deze wijze niet nagaan de zuivere „morphogenetische” werking op het beenmerg van een bepaalde

<sup>1)</sup> Folia Haematologica, 1925, Bd. 31, Heft 3, blz. 137 e.v.

<sup>2)</sup> Folia Haematologica, 1927, Bd. 34, blz. 7 e.v.



inspuiting, welke werking b.v. L. NORMET aan zijn oplossing toeschrijft. Immers over den toestand in het beenmerg worden wij niet ingelicht. Daarvoor zou het noodig zijn, van tijd tot tijd wat beenmerg te onderzoeken. Echter is het dan nog de vraag, hoe het staat met den drempel: beenmerg-stroomend bloed. In het beenmerg zou krachtige vorming van bloedlichaampjes kunnen bestaan, zonder dat daarvan veel in het stroomende bloed merkbaar is, en zonder dat dus het lichaam er voordeel van trekt.

Aangezien dit beenmergonderzoek dus twijfel kan laten bestaan over den hersteltoestand van het stroomende bloed, welke juist voor het organisme van het allergrootste belang is, meende ik ervan te moeten afzien.

In het stroomende bloed moeten we onze kenmerken van goed herstel zoeken: vooral het voorkomen van reticulocyten en hun aantal kan ons daarover inlichten en er een maat van geven.

Ik ben mij ervan bewust een zuiver „morphogenetische” werking niet dadelijk aan te kunnen toonen. Het zou bijvoorbeeld zeer goed mogelijk kunnen zijn, dat het bewuste middel op de voorraad van bloedlichaampjes in de bloedbereidende organen slechts een „spons-uitknijpende werking” uitoefende. Voor het organisme, dat alleen maar herstel van zijn bloedlichaampjes in het stroomende bloed behoeft, doet dit er echter weinig toe (op den duur zal het natuurlijk wel aanmaak van bloedlichaampjes noodig hebben). Toch meen ik uit het verloop van het aantal reticulocyten voldoende de mate van herstel van het stroomende bloed te kunnen aflezen.

Voor de vitale kleuring werd gebruik gemaakt van het vooral door C. SEYFARTH warm aanbevolen brillantkresyl-blauw, dat van de hiervoor gebruikte basische kleurstoffen het snelste kleurt en het minst schadelijke bijwerkingen zou hebben en zuiver zou zijn.

De werkwijze van V. SCHILLING<sup>1)</sup> werd gevolgd.

Met behulp van een glasstaaf wordt een goed gereinigd, in de BUNSEN-vlam afgeloeid en daarna afgekoeld voorwerpglas, met een 1% oplossing van brillantkresyl-blauw in absoluten alcohol bestreken, waardoor het met een dunne kleurstoflaag wordt bedekt. (Op deze wijze behandelde voorwerpglazen kunnen, droog bewaard, langen tijd voorhanden worden gehouden). Op zoo'n voorwerpglas wordt een kleine druppel bloed snel uitgestreken, met behulp van een scheef gehouden dekglas of den geslepen kant van een voorwerpglas. De natte „uitstrijk” wordt zoo snel mogelijk in een vochtige ruimte gebracht, waarvoor een met vochtig filtreerpapier bekleede, goed sluitende Petri-schaal werd gebruikt. Na 5 minuten worden de uitstrijken eruit genomen en aan de lucht gedroogd. Hierna worden de vitaalgekleurde roode bloedlichaampjes met behulp van een oculair-telvierkant, dat in kleinere vierkantjes is verdeeld, geteld.

In een regelmatig uitgestreken deel van het preparaat worden

<sup>1)</sup> C. SEYFARTH, l.c.



1000 roode bloedlichaampjes geteld, en nagegaan, hoeveel daarvan gekleurd zijn. Door tevens te bepalen, hoeveel roode bloedlichaampjes gemiddeld per vierkantje werden aangetroffen, kan daarna gemakkelijk het aantal reticulocyten ten opzichte van 10.000 roode bloedlichaampjes worden geteld. Het aantal reticulocyten werd opgegeven per 1000 roode bloedlichaampjes.

Na de kleuring mag niet te lang gewacht worden met de telling, omdat anders veranderingen in het bloedlichaampje kunnen plaatsvinden. Hoewel volgens H. KÄMMERER <sup>1)</sup> binnen 2 uur geen veranderingen ontstaan, is het toch misschien beter de telling niet veel later dan een half uur na de kleuring te doen. Een nakleuring van de preparaten met bijvoorbeeld GIEMSA-oplossing, na fixatie met methylalcohol, werd vóór de telling niet gedaan. Immers de alcohol kan de kleurstof weer gedeeltelijk uit de vitaalkleurbare stof uittrekken. Ook de zoogenaamde „Anreicherungsverfahren” werden niet toegepast. Om het aanwezig zijn van reticulocyten aan te toonen, mogen ze geschikt zijn, niet echter voor het vaststellen van hun aantal.

##### 5°. *Telling van het aantal polychromatophiele erythrocyten.*

Ook de polychromasie, dat is dus het voorhanden zijn van óók met basische kleurstoffen kleurbare stof in de roode bloedlichaampjes, heeft haar beteekenis voor het nagaan van het bloedherstel. Vroegere onderzoekingen (P. EHRlich <sup>2)</sup>, ENGEL <sup>2)</sup>, BODAN <sup>3)</sup>, HIRSCHFELD <sup>3)</sup>, E. GRAWITZ <sup>4)</sup>) hadden tot gevolg gehad, dat in de polychromasie een teeken van ontarding werd gezien. Thans is deze meening vrijwel verlaten.

A. PAPPENHEIM <sup>2)</sup> toonde aan, dat het basophile gedeelte in de polychromatisch getinte erythrocyten een rest is van de oorspronkelijke plasma-basophilie; het is dus een teeken van jeugd, en in „anaemisch” bloed van herstel. Deze meening is tegenwoordig wel de algemeen geldende (O. NAEGELI, TÜRK, SCHRIDDE, ZIEGLER <sup>2)</sup> en M. BÜRGER <sup>5)</sup>).

O. NAEGELI <sup>3)</sup> meent, dat het voorkomen van polychromasie steeds, ook onder pathologische omstandigheden, op een herstellende werkzaamheid van het beenmerg wijst.

Over de overeenkomst tusschen de polychromasie en de vitaalkleurbare stof in de roode bloedlichaampjes is veel geschreven en nog zijn de akten over deze vraag niet gesloten.

A. PAPPENHEIM <sup>6)</sup> vindt, dat het voorkomen van de polychromasie samenvalt met dat van de vitaalkleurbare stof in de roode bloedlichaampjes.

<sup>1)</sup> Münchener medizin. Wochenschrift, 1932, N°. 8, blz. 308.

<sup>2)</sup> A. PAPPENHEIM. Morphologische Hämatologie, 1919, Bd. 2, blz. 91 e.v.

<sup>3)</sup> O. NAEGELI. Blutk. u. Blutdiagn., 1931, blz. 116 en 117.

<sup>4)</sup> D. WIRTH. Grundlagen einer klin. Hämatologie d. Haustiere, 1931, blz. 75 l.c.

<sup>5)</sup> In: A. SCHITTENHELM. Handbuch d. Krankh. d. Blutes u. d. Blutbildenden Organe, 1925, Bd. 2, blz. 2 e.v.

<sup>6)</sup> Morphologische Hämatologie, 1919, Bd. 2, blz. 91 e.v.



O. NAEGELI<sup>1)</sup> acht het waarschijnlijk, dat de vitaalkleurbare stof, evenals de polychromasie, uit dezelfde jeugdige plasma-basophilie ontstaan.

V. SCHILLING<sup>2)</sup>, H. BRÜCKNER<sup>2)</sup>, BIANCHINI<sup>2)</sup> meenen dit zelfde uit hun onderzoekingen te moeten besluiten.

C. SEYFARTH<sup>3)</sup> vindt de vitale korreling en de polychromasie hetzelfde, slechts verschillend door andere wijze van kleuring. De polychromasie is een grovere uitdrukking van hetzelfde verschijnsel.

FERRATA<sup>2)</sup> kleurde bloedpreparaten eerst „vitaal”, daarna werden ze gefixeerd en met de kleurstof van JENNER nagekleurd.

Hij zag toen, dat polychromasie en vitale korreling lang niet altijd in dezelfde erythrocyt aanwezig waren, wees dus elke overeenkomst van de hand.

D. WIRTH<sup>4)</sup> besluit uit het feit, dat dieren, die veel reticulocyten hebben, veel polychromasie vertoonen, tot een verwandschap der, deze verschijnselen gevende, stoffen.

DENECKE<sup>5)</sup> vindt de polychromasie en de vitale korreling geheel verschillende verschijnselen. In tegenstelling met alle andere schrijvers vindt hij de polychromasie een bruikbaar kenmerk om versnelde vorming van bloed aan te toonen, dan het verschijnen van reticulocyten.

P. MORAWITZ<sup>6)</sup> acht het tellen van de reticulocyten en ook van de polychromatophile erythrocyten de eenig bruikbare wijze om een juist indruk te krijgen van het bloedherstel. Daarbij is het tellen van de polychromasie een bewerking, die meer van het oog van den waarnemer afhankelijk is.

Al zijn dus de verschillende schrijvers over de waarde van de polychromasie bij het vaststellen van de mate van het herstel van het bloed vrijwel dezelfde meening toegedaan, over het verband tusschen polychromasie en reticulocyten is het oordeel niet zoo eenstemmig.

In mijn proeven hebben we ook het aantal polychromatophile erythrocyten geteld. Voor meting van het bloedherstel is deze telling toch te gebruiken, zeker indien dit gezamenlijk met het tellen der reticulocyten geschiedt. Uit den gang der veranderingen van beide aantallen mogen wij natuurlijk geen gevolgtrekkingen maken over de gelijkheid van de, aan de twee verschijnselen ten grondslag liggende, stof.

O. NAEGELI<sup>7)</sup> acht voor het aantonen van de polychromasie

<sup>1)</sup> O. NAEGELI (o.c.), blz. 115.

<sup>2)</sup> Blutkrankh. u. Blutdiagn., 1931, blz. 115 (l.c.).

<sup>3)</sup> Folia Hämatologica, 1927, Bd. 34, blz. 7 e.v.

<sup>4)</sup> Grundl. einer klin. Hämatologie d. Haustiere, 1931, blz. 76.

<sup>5)</sup> P. MORAWITZ. In: A. BETHE's, enz. Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol., 1928, Bd. 6, 1° Helft, blz. 203 e.v.

<sup>6)</sup> In: A. BETHE's, enz. Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol., 1928, Bd. 6, 1° Helft, blz. 203 e.v.

<sup>7)</sup> O. C., blz. 116.



de kleuring met methyleen-blauwoplossing of met de boraxmethyleen-blauwoplossing van MANSON het beste.

Inderdaad werden met deze kleurstoffen ook fraaie kleuringen van de polychromatophiele erythrocyten verkregen. Voor de telling bleken mij de genoemde kleuringen minder geschikt te zijn, omdat de normale roode bloedlichaampjes dan zeer zwak worden getint en bij de telling moeilijkheden opleveren. Om deze reden werd dan ook gebruik gemaakt van de zoogenaamde samengevoegde MAY—GRÜNWARD (= JENNER)—GIEMSA kleuring <sup>1)</sup>.

In de aldus gekleurde preparaten treden en de normale en de polychromatophiele erythrocyten duidelijk aan den dag.

Het persoonlijke in de telling van de polychromasie, waar P. MORAWITZ <sup>2)</sup> op wijst, kan men zoo klein mogelijk maken, door zich bij iedere twijfelachtige polychromasie de vraag te stellen: Is er blauw in aanwezig? Met deze kleuring uit de polychromasie zich als blauwe, blauwviolette of als blauwachtiggrijze kleur van de erythrocyt, steeds is de blauwe tint er echter in te herkennen. Op deze wijze handelende, komen verschillende (niet kleurenblinde) onderzoekers tot vrijwel dezelfde uitkomsten. De telling werd op dezelfde wijze gedaan als bij de reticulocyten. Het aantal polychromatophiele erythrocyten werd opgegeven per 1000 roode bloedlichaampjes.

#### 6°. *Telling van het aantal normoblasten.*

Ook uit het voorkomen van de kernhoudende roode bloedlichaampjes wordt tot een versterkte werkzaamheid van het beenmerg besloten. (O. NAEGELI <sup>3)</sup>).

M. BÜRGER <sup>4)</sup> vindt het voorkomen van normoblasten een verschijnsel van sterk herstel, dat dus bij bloedarmoede van secundaire aard steeds voorkomt. Echter neemt men ook normoblasten waar bij toxische of mechanische prikkeling van het roode bloedlichaampjes-bereidende orgaan.

P. MORAWITZ <sup>5)</sup> vond lang niet altijd bij iedere bloedarmoede met versnelde bloedvorming normoblasten. Volgens hem spreekt het verschijnen van normoblasten in het algemeen wel voor versterkte bloedvorming, gevolgtrekkingen omtrent de sterkte der werkzaamheid van het beenmerg mogen er echter niet uit worden gemaakt. Bij proefdieren kwamen normoblasten in het bloed na sterke lichamelijke inspanning (C. en M. DRINKER en KREUTZMANN <sup>6)</sup>).

Volgens P. MORAWITZ geven sterke prikkels normoblasten in het bloed.

<sup>1)</sup> Uitgevoerd volgens O. NAEGELI, o.c., blz. 13.

<sup>2)</sup> O. C.

<sup>3)</sup> O. C., blz. 112.

<sup>4)</sup> O. C.

<sup>5)</sup> O. C.

<sup>6)</sup> P. MORAWITZ, l.c.



P. MORAWITZ kan in het verschijnen van normoblasten dan ook slechts een ruw aanknoopingspunt zien voor de beoordeeling van de grootte van den aanmaak van roode bloedlichaampjes.

Hoewel dus het aantal normoblasten niet zoozeer een goede maat voor het bloedherstel schijnt te zijn, meende ik toch hun aantal te moeten nagaan. Misschien dat op die manier — in verband met de andere kenmerken van vergroot bloedherstel — dan een indruk is te krijgen van hun waarde in de beoordeeling van de sterkte der bloedvorming. In het met MAY—GRÜNWARD—GIEMSA-oplossing gekleurde preparaat werd de verhouding van de normoblasten ten opzichte van de leucocyten vastgesteld en hun aantal per 100 leucocyten opgegeven.

Medegeteld werden de macroblasten van O. NAEGELI<sup>1)</sup> — die bij sterk bloedherstel voor kunnen komen — omdat deze cellen feitelijk bij de normoblasten behooren.

Hun aantal werd in de staten in de kolom „bijzondere vormen” opgegeven. (De megaloblasten van EHRLICH komen, zooals bekend, bij bloedarmoede tengevolge van bloeding, niet voor).

#### 7°. *Telling van het aantal HOWELL—JOLLY-lichaampjes.*

Aangezien het aantal kernhoudende roode bloedlichaampjes werd geteld, is het begrijpelijk, dat ook het aantal roode bloedlichaampjes met kernresten werd vastgesteld. Op deze wijze is een indruk te krijgen — door beide aantallen op te tellen — van het aantal roode bloedlichaampjes, dat nog kernstof bezit.

Algemeen wordt tegenwoordig wel aangenomen, dat de HOWELL—JOLLY-lichaampjes kernresten zijn (O. NAEGELI<sup>2)</sup>, V. SCHILLING<sup>3)</sup>, N. JAGIĆ en G. SPENGLER<sup>4)</sup>, A. PAPPENHEIM<sup>5)</sup>, enz.).

Of hun voorkomen echter een indruk geeft over het herstel van het bloed, wordt door velen betwijfeld.

HOWELL<sup>6)</sup> ontdekte deze lichaampjes bij de bloedarmoede tengevolge van bloedverlies, bij de kat.

SCHMAUCH<sup>6)</sup> beschreef ze bij katten met zware bloedarmoede, tengevolge van vergiftiging met pyrodine.

HIRSCHFELD en KAHLBAUM<sup>6)</sup> zagen het verschijnen van HOWELL—JOLLY-lichaampjes na verwijdering van de milt.

O. NAEGELI<sup>7)</sup> vond ze bij loodvergiftiging, zelfs zonder bloedarmoede.

P. MORAWITZ<sup>7)</sup> meent uit het voorkomen van HOWELL—JOLLY-lichaampjes geen gevolgtrekkingen te mogen maken over den graad van het bloedherstel.

<sup>1)</sup> O. C., bl. 98.

<sup>2)</sup> O. C., blz. 118.

<sup>3)</sup> Das Blutbild u. seine klinische Verwertung, 1929, blz. 70.

<sup>4)</sup> Klinik u. Therapie d. Blutkrankheiten, 1928, blz. 38 e.v.

<sup>5)</sup> O. C., Bd. 2.

<sup>6)</sup> O. NAEGELI, blz. 118—119, l.c.

<sup>7)</sup> O. C.



Toch werd hun aantal bij onze proeven vastgesteld, juist om het gedrag bij onttrekking van bloed en opvolgende infusie nog eens na te gaan. Opgemerkt dient te worden, dat door ons ook in enkele proeven de roode bloedlichaampjes met fijnere kernstofjes werden geteld (chromatine-stofjes), omdat de grens tusschen die stofjes en de kleinere HOWELL—JOLLY-lichaampjes niet altijd gemakkelijk is te trekken en omdat wij hierin toch ook kernstof mogen zien. Tusschen haakjes werd hun aantal achter dat der HOWELL—JOLLY-lichaampjes vermeld. Uit de som van HOWELL—JOLLY-lichaampjes en kernstofjes bevattende roode bloedlichaampjes wordt dus een indruk verkregen van het aantal kernrestenhoudende erythrocyten. (Van deze lichaampjes is hun afkomst van kernstof wel zeker, terwijl dat van andere als zoodanig opgegeven vormsels, lang niet zeker vaststaat). Uit de som van het aantal normoblasten en het aantal roode bloedlichaampjes, dat nog kernresten inhoudt, wordt dus een indruk verkregen hoeveel erythrocyten in het stroomende bloed chromatine bevatten. Ook hier werd de verhouding ten opzichte van de leucocyten vastgesteld en het aantal per 100 leucocyten opgegeven.

8°. *Telling van het aantal erythrocyten met basophile korreling.*

De basophiel gestippelde roode bloedlichaampjes vormen in hun aard en voorkomen nog een van de vele vraagteekens in de bloedmorphologie.

O. NAEGELI<sup>1)</sup> acht de vraag, of deze stippeling van kern of protoplasma afkomstig is, onopgelost. Hij acht het echter heden ten dage voor bewezen, dat de erythrocyten met basophile korrels de producten zijn van een embryonale of pathologische reactie van het beenmerg. Klinisch zijn zij teekenen van een pathologisch herstel.

Bij alle vormen van bloedarmoede zijn ze gevonden, ook bij de bloedarmoede tengevolge van bloeding, daarbij echter niet dikwijls, en alleen maar in zekere stadia.

Onder andere omstandigheden, zooals bij loodvergiftiging, bij de bismuthbehandeling, en bij cementarbeiders is dit verschijnsel waargenomen. A. PAPPENHEIM<sup>2)</sup> komt tot dezelfde gevolgtrekking als O. NAEGELI. Met SABRAZÈS, ASKANAZY, TÜRK, FERRATA en HEINZ is hij van meening, dat het een verschijnsel van herstel is, echter van een pathologisch herstel. Volgens A. PAPPENHEIM zou de basophile stippeling van de roode bloedlichaampjes alleen bij toxische gevallen van bloedarmoede voorkomen, nooit bij traumatische<sup>3)</sup>. M. BÜRGER<sup>4)</sup> drukt zijn meening aldus uit: de basophile korreling is een teeken van levendige herstellende werkzaamheid van de bloedvormende organen. Ook P. MORAWITZ<sup>5)</sup> meent, dat baso-

<sup>1)</sup> O. C., blz. 122—125.

<sup>2)</sup> O. C., Bd. 2.

<sup>3)</sup> O. C., Band 3, blz. 214.

<sup>4)</sup> O. C.

<sup>5)</sup> O. C.



phiele korreling op herstel wijst; het is echter geen regelmatig verschijnsel, andere bijkomende omstandigheden spelen ook een rol.

H. BRÜCKNER <sup>1)</sup> acht polychromasie en basophile korreling verschillende verschijningsvormen van dezelfde basophile stof.

N. JAGIĆ en G. SPENGLER <sup>2)</sup> achten bij de bloedarmoede tengevolge van bloeding het verschijnen van erythrocyten met basophile korreling een teken van versterkt herstel, dus prognostisch gunstig.

Volgens V. SCHILLING <sup>3)</sup> wijzen erythrocyten met basophile korreling op een door ontaarding geschaad herstel.

Deze aanhalingen mogen voldoende zijn om aan te toonen, dat nog geenszins zeker is, welke beteekenis gehecht moet worden aan het verschijnen van deze roode bloedlichaampjes met basophile korreling in het bloed. In geen geval mogen wij uit hun aantal besluiten trekken omtrent de sterkte van het herstellingsvermogen.

Ik gaf hun aantal op ten opzichte van 100 leucocyten.

9°. In het uitstrijkpreparaat werd voorts gelet op het voorkomen van Ringen van CABOT, azurophiele vlekken, azurophiele korreling, enz., kortom op alle mogelijke bijzonderheden in de roode bloedlichaampjes.

De onzekerheid, over wat men aan het voorkomen van deze vormen heeft, bereikt hier het toppunt.

Volgens P. MORAWITZ <sup>4)</sup> mag men er hoogstens de gevolgtrekking uit maken, dat het beenmerg werkt; echter zouden het pathologische vormingen zijn, die alleen onder bepaalde omstandigheden voorkomen.

Ook het aantal van deze bijzondere vormen gaf ik per 100 leucocyten op.

10°. Aan vorm en grootte der roode bloedlichaampjes werd de aandacht gewijd en dus gelet op aniso- en poikilocytose, micro- en macrocytose, het voorkomen van ringvormen, enz. Ook de kleur van de bloedlichaampjes werd beoordeeld.

### 11°. Telling der Witte Bloedlichaampjes.

Dit geschiedde eveneens na twee, zoo noodig driemaal vullen van de, ook voor de roode bloedlichaampjes-telling gebruikte telkamer. Het bloed werd daartoe met de oplossing van TÜRK in de hiervoor gebruikelijke pipet 10 maal verdund.

In 32 groote vierkanten werden iederen keer de witte bloedlichaampjes geteld. Hun aantal werd opgegeven in honderden per cmm.

<sup>1)</sup> D. WIRTH. Grundlagen einer klin. Hämatologie der Haustiere, 1931, blz. 75, l.c.

<sup>2)</sup> O. C.

<sup>3)</sup> O. C., blz. 69.

<sup>4)</sup> O. C.

12°. *Het nagaan van de verhouding, waarin de verschillende soorten leucocyten voorkomen*, werd gedaan in een zoogenaamd „uitstrijk-preparaat”, waarvan er, voor iedere telling, verscheidene werden gemaakt en waarin ook de bijzonderheden van het roode bloedbeeld werden bestudeerd.

De preparaten werden „panoptisch” gekleurd volgens de GIEMSA—MAY—GRÜNWARD (= JENNER) kleuring<sup>1)</sup>.

In het preparaat werd het aantal van iedere soort geteld en het voorkomen hiervan in percenten van het geheele aantal leucocyten uitgedrukt. 200 à 400 witte bloedlichaampjes werden hiervoor, over verschillende preparaten verdeeld, geteld.

Uit deze telling krijgt men een indruk van het gedrag der witte bloedlichaampjes bij het bloedherstel na zwaar bloedverlies en daaropvolgende infusie.

13°. *Onderzoek naar de hoeveelheid eiwitstikstof, reststikstof, albumines en globulines.*

*Vaststellen van de albumine : globuline verhouding.*

Onze aandacht werd niet alleen geschonken aan de vormelementen van het bloed. Het scheen belangwekkend genoeg, ook een onderzoek te wijden aan het gedrag van een zoo belangrijk deel van het bloedplasma: de eiwitstoffen.

Behalve het algeheele eiwitgehalte werd echter ook de verhouding nagegaan, waarin de twee voornaamste groepen van eiwitstoffen: de albumines en de globulines voorkomen.

Uit de daarvoor gevonden waarden zijn belangrijke gegevens te putten over het herstel van de plasma-eiwitstoffen na bloedverlies (en daaropvolgende invloeiing van een zoutoplossing), en dus ook over de veranderingen in den colloïdalen toestand van het bloed onder de genoemde omstandigheden.

Voor het vaststellen van deze waarden staan ons verschillende werkwijzen ten dienste.

In de groote studie van W. BERGER en L. PETSCHACHER<sup>2)</sup> over de eiwitstoffen van het bloedplasma, is een vrij volledig overzicht over deze werkwijzen te vinden.

W. STARLINGER en K. HARTL<sup>3)</sup> sommen de volgende op:

- a. de gewichtsanalytische;
- b. de berekening op grond van het stikstofonderzoek volgens J. KJELDAHL;
- c. de berekening op grond van de wetmatige quantitatief-chemische binding tusschen eiwitstoffen en zekere neerslagmiddelen;
- d. de berekening op grond van optische eigenschappen, zooals breking (refracto-, interferometrie), draaiing (polarimetrie), buiging (nephelometrie), troebelheid (diaphanometrie), kleuring (colorimetrie);

<sup>1)</sup> O. NAEGELI. O. C., blz. 13.

<sup>2)</sup> Fol. Haematol., 1930, Bd. 40, blz. 225 e.v. (over werkwijzen).

<sup>3)</sup> Biochem. Zeitschr., 1925, Bd. 160, blz. 113, 129 en 147 e.v.



- e. de empirische berekening uit het onderzoek naar wetmatig interfereerende fysische eigenschappen, zooals inwendige wrijving en breking (gecombineerde viscosi-refractometrie).

De werkwijzen volgens *a*, *b* en *c* geven volgens deze schrijvers alleen het werkelijk gehalte.

O. NAEGELI<sup>1)</sup> breekt een lans voor het gebruik van de van optische eigenschappen gebruikmakende werkwijzen, vooral voor de, door ROHRER uitgewerkte, gecombineerde viscosi-refractometrie.

A. ALDER<sup>2)</sup> geeft een uitvoerige critiek op het refractometrische en viscosi-refractometrische bloedonderzoek, dat bij oppervlakkige beschouwing door zijn betrekkelijken eenvoud aantrekkelijk lijkt.

Hij acht deze werkwijzen echter niet nauwkeurig, al mogen ze voor klinisch gebruik dan nog wel geschikt zijn.

Overigens is de keuze van een geschikte werkwijze mijns inziens heel gemakkelijk, wanneer wij zien, dat ter ijking van de verschillende beschreven werkwijzen bijna steeds van de volgens KJELDAHL vastgestelde stikstofwaarden wordt gebruik gemaakt.

Waar deze onderzoekingen overigens vrij gemakkelijk en met een groote nauwkeurigheid zijn uit te voeren, daar is het onnoodig langer uit te weiden over het voor en tegen van alle mogelijke werkwijzen, maar wordt onze keuze ongedwongen bepaald op de zoogenaamd „Kjeldahlometrische”, als de voor ons doel het meest geschikte.

Al mogen de „optische” werkwijzen eenvoudiger zijn, zoolang zij de mogelijkheid van onnauwkeurigheid in zich sluiten, is haar toepassing nog niet gewenscht.

Het wezen van de door ons gekozen werkwijze is, dat onderzoek naar het stikstofgehalte volgens KJELDAHL wordt gedaan op alle eiwitstoffen van het plasma en op de beide hoofdgroepen (albumines en globulines), die met behulp van uitzouten door  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  of een ander gelijkwaardig zout worden afgescheiden.

P. E. HOWE richt b.v. zijn werkwijze, die ook door mij gebruikt werd, op deze manier in.

HOWE<sup>3)</sup> maakt voor de uitzouting gebruik van  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Zoo worden door 22,2% watervrij  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  bij 37° C. alle globulines neergeslagen (het neerslaan en affiltreeren moet bij gebruik van  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  steeds bij 37° C. geschieden).

In mijn onderzoek werd de werkwijze volgens P. E. HOWE<sup>4)</sup> gevolgd, waarin enkele kleinere wijzigingen van ondergeschikt belang werden aangebracht. Volgens deze werkwijze valt het onderzoek naar de eiwitstoffen in het plasma uiteen in de onderzoekingen

<sup>1)</sup> O. C., blz. 44—52.

<sup>2)</sup> In: A. BETHE's, enz. Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol., 1928, Bd. 6, 1<sup>o</sup>. Helft, blz. 537 e.v.

<sup>3)</sup> The Journal of Biol. Chemistry, 1921, Bd. 49, blz. 93 e.v.

<sup>4)</sup> idem, blz. 109 e.v.



van: *a.* het algeheele stikstofgehalte, *b.* het reststikstofgehalte, *c.* het gehalte aan stikstof in het filtraat, verkregen na neerslaan der globulines met 22,2%  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  en affiltreeren bij 37° C.

*a.* *Onderzoek naar de grootte van het algeheele gehalte aan stikstof van het bloedplasma.*

In een reageerbuis worden 0,5 cc plasma en 15 cc physiologische keukenzoutoplossing 0,9% gebracht en goed gemengd (de destructie op het onverdunde plasma werd niet gedaan, doch eerst werd 15 cc van de zoutoplossing toegevoegd om de gelijkvormigheid met het overige onderzoek zoo groot mogelijk te maken).

Van dit mengsel worden 5 cc in een destructiekolf gepipetteerd en 2 cc zwavelzuur 96% en 1 druppel kopersulfaatoplossing van 5% toegevoegd. Na destructie tot kleurloos op kleine vlam, wordt aan de lucht gekoeld en  $\pm$  20 cc gedestilleerd water toegevoegd.

Bij den inhoud van de kolf wordt nu 1 druppel phenolphthaleine gedaan en onder afkoeling druppelsgewijs geneutraliseerd met Natronloog 40%. Als de indicator juist tot rose is omgeslagen, worden 2 druppels overmaat loog en een mespunt talk toegevoegd.

De hals van de destructiekolf wordt van binnen goed gereinigd, zoodat er zich geen loog meer aan bevindt, en nu snel aan de ontvangbuis voor de destillatie aangesloten.

Hierin bevindt zich reeds 5 cc zoutzuur van een normaliteit van om en de bij 0,05, waarvan de sterkte ten opzichte van de met oxaalzuur gestelde loog, nauwkeurig werd onderzocht.

Men mag aannemen, dat alle ammoniak uit de destructiekolf is overgedestilleerd in de ontvangbuis, wanneer de helft van de vloeistof uit de destructiekolf is verdwenen. (Wij gingen steeds zoover, dat meer dan de helft was verdwenen).

De destillatie geschiedde op kleine vlam. De uitmondingsbuis stak ongeveer 1 m.M. onder den zoutzuurspiegel en werd geregeld tot die hoogte opgehaald. Na beëindigde destillatie werd de overgebleven hoeveelheid zoutzuur terug getitreerd met NaOH 0,04 normaal ten opzichte van 2 druppels methylrood, waarbij tot zuiver geel getitreerd werd.

De normaliteit van de loog werd nauwkeurig ten opzichte van oxaalzuur bepaald.

Om geen verlies te krijgen, werd het gedeelte van de overhevelingsbuis, dat in de ontvangbuis heeft gestoken, na destillatie met gedestilleerd water afgespoten en dit water in de ontvangbuis opgevangen.

Berekening: zijn  $x$  cc loog van een normaliteit  $a$  verbruikt en is de normaliteit van het zuur  $b$ , dan bevat 100 cc plasma:

$$\frac{3100}{5} \times 14 \times (5b - xa) \text{ mgr.N.}$$

*b.* *Onderzoek naar de grootte van het gehalte aan reststikstof van het bloedplasma.*

In een reageerbuis worden 0,5 cc bloedplasma gebracht en 15 cc



trichloor-azijnzuur 5%. Gedurende 2 minuten wordt flink geschud en daarna door een gehard filtreerpapier afgefiltreerd en zoodoende het plasma van eiwit bevrijd. Nu brengen wij in een destructiekolf: 5 cc filtraat, 1 cc zwavelzuur 96% en 1 druppel kopersulfaat 5%.

Op de manier, zooals bij het onderzoek naar het algeheele gehalte aan stikstof werd beschreven, wordt nu gedestruëerd en overgedestilleerd.

De hoeveelheid ammoniak wordt gemeten met NESSLER's reagens. (HOWE doet dit door terugtitreeren van de overgebleven hoeveelheid zoutzuur. De kleur vergelijking scheen ons echter nauwkeuriger dan het titrimetrische onderzoek van een kleine hoeveelheid; waarom wij al gauw tot de kleur vergelijking overgingen).

In elk van de twee colorimeterglazen (50 cc inhoud) worden 5 cc NESSLER's reagens en 5 cc gedestilleerd water gebracht. Aan het eerste wordt onder schudden de inhoud van de ontvangbuis toegevoegd en deze met  $2 \times 3$  cc gedestilleerd water nagespoeld. Aangevuld wordt met gedestilleerd water tot 50 cc.

In het tweede colorimeterglas brengt men: 0,25 cc van een ammoniumsulfaatoplossing (1 cc = 0,3 mgr. stikstof), welke van te voren in een reageerbuis met ongeveer 10 cc gedestilleerd water is verdund. De reageerbuis wordt met  $2 \times 3$  cc gedestilleerd water nagespoeld. Ook dit colorimeterglas wordt aangevuld tot 50 cc.

Na mengen worden de kleursterkten der beide vloeistoffen vergeleken en van de donkerste zooveel afgeschonken tot de kleuren, van boven door bekeken, gelijk van sterkte zijn. Dan worden de hoogten van de vloeistofkolommen gemeten.

Berekening: Stel de hoogte van de standaardoplossing, waarin dus de bekende hoeveelheid ammoniumsulfaat is, =  $a$  en van de onbekend sterke oplossing =  $x$ , dan bevat 100 cc plasma:

$$\frac{3100}{5} \times 0,25 \times 0,3 \times \frac{a}{x} \text{ mgr. reststikstof.}$$

*c. Onderzoek naar het gehalte van stikstof in het filtraat, verkregen na neerslaan der globulines met 22,2%  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -oplossing en af-filtreeren bij 37° C.*

Daartoe brengen wij in een reageerbuis 0,5 cc bloedplasma en 15 cc Natriumsulfaatoplossing van 22,2%, welke van te voren op een temperatuur van 37° C. is gebracht. Na goed mengen wordt de buis met een rubberstop gesloten en gedurende 3 uur in een waterbad met een standvastige temperatuur van 37° C. geplaatst. Hierna werd door een gehard filter gefiltreerd. Ook dit geschiedt bij 37° C., waarbij de trechter met het filter door een rond stuk glas wordt afgesloten om verdamping tegen te gaan. Loopt de vloeistof de eerste maal niet helder door, dan wordt andermaal, zoodoende meerdere malen gefiltreerd.

Vervolgens wordt in een destructiekolf 5 cc filtraat, 2 cc zwavelzuur 96% en 1 druppel kopersulfaat 5% gebracht. Op de bekende



wijze, wordt gedestruëerd en gedestilleerd. De overgebleven hoeveelheid zoutzuur wordt met nauwkeurig gestelde loog van ongeveer 0,04 normaal, ten opzichte van 2 druppels methylood teruggetitreerd en het stikstofgehalte per 100 cc plasma berekend. Dit stikstofgehalte is te danken aan de albumines en de reststikstof.

Uit de volgens *a*, *b* en *c* verkregen uitkomsten zijn nu alle gevraagde waarden te berekenen.

Stel men vindt per 100 cc plasma:

totaalstikstof = *a*, reststikstof = *b*, filtraatstikstof = *c*, dan is de stikstof van het eiwit = *a*—*b*. De hoeveelheid stikstof aan de globulines te danken wordt voorgesteld door *a*—*c*.

De globulines bevatten 15,85% N. 100 cc plasma bevatten dus  $\frac{100}{15,85} \times (a-c)$  mgr. globulines.

De hoeveelheid stikstof aan de albumines te danken wordt voorgesteld door *c*—*b*. De albumines bevatten 15,99% N., dus bevatten 100 cc plasma:  $\frac{100}{15,99} \times (c-b)$  mgr. albumines.

De verhouding albumines: globulines is nu ook bekend.

Voor het verrichten van al deze onderzoeken was een hoeveelheid bloed nodig van ongeveer 12 cc. Werden alleen de morphologische onderzoeken gedaan, zonder onderzoek van de eiwitwaarden, dan was een hoeveelheid van ongeveer 2 cc voldoende.

De hoeveelheid bloed, benodigd voor het onderzoek van eiwitstoffen en voor WONG's werkwijze voor onderzoek naar de hoeveelheid haemoglobine, werd uit de vena saphena afgenomen. Voor de morphologische bloedonderzoeken en voor het haemoglobineonderzoek volgens H. SAHLI werd het bloed uit het oor verkregen door dit met een mes even aan te prikken.

De hoeveelheden onttrokken bloed ten dienste der onderzoeken, werden in de staten vermeld, omdat zij bij de verschillende onttrekkingen wisselden in grootte. Zooals blijken zal, is de som van al deze kleinere hoeveelheden bloed, over de heele proef gerekend, van een niet te verwaarloozen grootte.

De onttrekking van bloed uit de vena saphena geschiedde met een stalen vena-punctienaald, na scheren en eenige malen wasschen met alcohol en aether van het betreffende achterpootgedeelte.

In een verdeelde reageerbuis, voorzien van een zeer kleine hoeveelheid oxalaatoplossing (0,1 cc van een 10% K. oxalaat-oplossing) werd het bloed opgevangen.

Aanvankelijk werd het bloed, voor het onderzoek volgens WONG bestemd, in een droge buis opgevangen zonder oxalaattoevoeging en dit bloed onmiddellijk met de benodigde hoeveelheid water verdund.

Aangezien echter herhaalde malen, vooral bij de honden, die aan bloedarmoede leden, te snel stolling ontstond, werd later ook dit bloed uit dezelfde oxalaat-buis geput, als gebruikt werd voor het eiwitonderzoek.

Wij konden ons overtuigen, dat dit spoortje toegevoegd oxalaat



niet de minste invloed heeft op de uitkomsten van het haemoglobineonderzoek.

Er werd voor gezorgd, dat tijdens de bloedonttrekking het bloed in de ader niet werd gestuwd, aangezien dit op den duur veranderingen in de bloedsamenstelling tot gevolg kan hebben <sup>1)</sup>. Om de naald in de ader te krijgen moest wel even gestuwd worden, deze stuwning werd echter onmiddellijk opgeheven, wanneer het bloed uit de canule stroomde. Het korten tijd stuwen schijnt niet van invloed te zijn <sup>1)</sup>. (Zie ook L. PETSCHACHER <sup>2)</sup>), die vele wenken voor de onttrekking en het bewaren van het bloed geeft).

Bloedplasma werd verkregen door het onstolbaar gemaakte bloed gedurende een kwartier te centrifugeeren.

Met een pipetje met haakvormig omgebogen punt werd het bovenstaande plasma uit de buis opgezogen. Moest plasma korten tijd worden bewaard, dan geschiedde dit in een met rubberstop gesloten buis, onder toevoeging van een korreltje thymol, in de ijskast. Op deze wijze bewaard kan het plasma eenige dagen goed blijven, zonder wat chemische of physische eigenschappen betreft, te veranderen (L. PETSCHACHER <sup>2)</sup>).

Het bloed voor de morphologische onderzoekingen werd dus uit het oor verkregen, nadat dit geschoren en eenige malen met alcohol en aether was gewasschen, door aanprikken met een scherp mesje. De eerste druppels bloed werden niet gebruikt. Zooals reeds werd medegedeeld, hadden deze onttrekkingen van bloed voor de verschillende onderzoekingen 's morgens plaats, als de honden nog nuchter waren.

Uit de op de beschreven wijze gevonden waarden kon dus een indruk worden verkregen over den toestand van het bloed op een bepaald oogenblik.

De beschouwing van een reeks uitkomsten, op verschillende achtereenvolgende tijdstippen na de bloedonttrekking verkregen, geeft ons een goed beeld van het verloop van het bloedherstel.

Waar het ging over de vraag naar een bepaalde, het herstel van het bloed prikkelende werking, werd vooral de aandacht geschonken aan het gedrag der roode bloedlichaampjes met hun roode bloedkleurstof, immers wel een van de voornaamste bestanddeelen van het bloed. Dan zien wij in het aantal roode bloedlichaampjes met hun haemoglobine-gehalte een maat voor de uitwerking van de herstelpogingen van het organisme, terwijl vooral de reticulocyten en de polychromasie ons inlichten over de sterkte van deze herstelpogingen.

14°. Bij vele proeven werd getracht een indruk over de *diuresis* te krijgen, door de hoeveelheid per 24 uur uitgescheiden urine te onderzoeken, terwijl bij sommige ook de *keukenzout-uitscheiding*

<sup>1)</sup> J. P. PETERS en D. D. VAN SLYKE, Quantitative clinical Chemistry, 1931, Vol. 1, blz. 653 e.v.

<sup>2)</sup> Folia Haematologica, 1930, Bd. 40, blz. 225 e.v.

met de urine werd nagegaan. Water en keukenzout zijn de voornaamste ingebrachte bestanddeelen, ook bij een andere infusie dan van alleen keukenzoutoplossing.

Uit het verloop van hun uitscheiding kunnen wij belangrijke besluiten trekken over den verblijfsduur van deze in het lichaam gebrachte stoffen en hun nut als vervanging van verloren gegane hoeveelheden bloed.

Het onderzoek van het keukenzoutgehalte der urine geschiedde volgens VOLHARD.

In een maatkolfje van 100 cc worden daartoe gebracht:

10 cc urine (met pipet), 4 cc 30 % salpeterzuur, 4 cc ferriammoniumsulfaatoplossing, en 25 cc zilvernitraatoplossing, waarvan 1 cc overeenkomt met 10 mgr. NaCl (met pipet toegevoegd).

Aangevuld wordt met gedestilleerd water tot 100 cc en vervolgens door een droog filter gefiltreerd. Van het filtraat worden 25 cc genomen en deze getitreerd met een oplossing van ammoniumrhodanaat, waarvan 1 cc overeenkomt met 1 cc zilvernitraatoplossing.

*Berekening:* Zijn  $x$  cc  $\text{NH}_4\text{CNS}$ -oplossing noodig voor de titratie, dan bevat de urine per 100 cc:  $(25-4x) \times 10 \times 10$  mgr. NaCl.

15°. Wanneer *qualitatief urine-onderzoek*<sup>1)</sup> geschiedde, werd onderzocht op: eiwit door de sulfosalicylzuur-proef, reductie met NYLANDER's reagens, bloedkleurstof met de benzidine-reactie, gal-kleurstof volgens HUPPERT—SALKOWSKI, en urobiline met de reactie van SCHLESINGER.

Voorts werd de diazo-reactie verricht en het urine-sediment microscopisch bezichtigd.

<sup>1)</sup> P. MULLER. Klinische methoden voor scheikunde en microscopie blz. 19.



## HOOFDSTUK IV.

### BESCHRIJVING DER PROEVEN.

#### *Algemeene opmerkingen.*

Aan de hand van de gegevens uit mijn proefverslagen, zullen in dit hoofdstuk de verrichte proeven worden beschreven.

Meestal werden twee proeven tegelijkertijd ondernomen; bij twee honden dus de invloed van verschillende bloedvervangmiddelen op overleving, bloedherstel, urine- of keukenzoutuitscheiding te zelfder tijd onderzocht. Dit werd gedaan, om een vergelijking tusschen de verschillende oplossingen in hun werking bij de acute bloedarmoede ten gevolge van bloeding zoo zuiver mogelijk te maken. Voor de overzichtelijkheid van de proefbeschrijving leek het mij echter gewenscht, de proeven niet in chronologische volgorde mede te deelen, doch ze in zoodanige groepen in te deelen, dat steeds soortgelijke proeven in één geheel werden vermeld. Welke proeven gelijktijdig zijn verricht, kan men uit de data in proefverslagen en staten gemakkelijk aflezen.

Waar iedere proef over het onmiddellijk gevolg van de inspuiting van een bloedvervangmiddel na een bloedonttrekking, nieuwe ervaringen bracht, spreekt het vanzelf, dat de waarnemingen bij de eerste proefdieren (dat zijn de laagst genummerde honden) zich lang niet zoo ver uitstrekten, als bij de later gebruikte.

In het begin werd vooral op den algemeenen indruk, op het slechter worden van de ademhaling en op het verdwijnen van den pols aan de art. femoralis gelet. Eerst langzamerhand ontstond dat duidelijk omlinjnde beeld van de verbloedingsverschijnselen, zooals zich dat later tijdens de bloedonttrekkingen vertoonde in den vorm van de in Hoofdstuk III beschreven trias van verschijnselen. Door de niet ver genoeg doorgezette bloedonttrekking bereikten wij dit punt nooit bij de eerste honden.

Bij deze proeven lag het einde van de bloedonttrekking dikwijls bij een niet nauwkeurig bepaald punt.

Ook het begrip „locomotief-ademhaling”, een vorm van ademhaling bij de 5<sup>de</sup> Proef beschreven, vormde zich allengs in den loop van het onderzoek. De waarneming van de ademhaling was in het begin nog zeer oppervlakkig. Door voortgezette waarneming namen de verschillende ademtijden tijdens de bloedonttrekking en inspuiting echter gaandeweg duidelijker vormen aan.

Opgemerkt dient te worden, dat sommige bloedonttrekkingen zoo snel geschieden, dat de afzonderlijke ademvormen, welke zich tijdens de verbloeding vertoonden, niet of nauwelijks waren waar te nemen.



Voor de bereiding van de in te spuiten oplossingen werd gebruik gemaakt van op bijzondere wijze gezuiverd gedestilleerd water, voortaan genoemd neutraal gedestilleerd water. Dit wordt verkregen door bij 10 Liter zuiver water 20 cc verzadigde  $\text{KMnO}_4$ -oplossing te voegen en over te destilleeren. Aan het destillaat wordt nu 100 cc van een verzadigde  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -oplossing toegevoegd en opnieuw gedestilleerd. De flesch, waar het neutrale gedestilleerde water in wordt opgevangen, is eerst uitgestoomd.

De aandacht moet er op worden gevestigd, dat de TYRODE- en de LOCKE—RINGER-vloeistoffen, zooals die voor mijn proeven werden bereid, voor gebruik bij den mensch onvoldoende waarborgen van steriliteit geven. —

Waar bij de proeven vermeld staat, dat urine-onderzoek werd verricht, geschiedde dit steeds volledig, zooals in Hoofdstuk III is beschreven. Opgegeven werd echter alleen een gevonden afwijking. —

De uitkomsten van het verrichte bloedonderzoek werden in afzonderlijke staten ondergebracht.

Bij verschillende proeven werd het bloedonderzoek niet voortgezet tot volledig herstel was bereikt, maar werd vooral aandacht geschonken aan het gedrag der reticulocyten, voorts aan dat der roode bloedlichaampjes en roode bloedkleurstof.

Daar wij uit het aantal reticulocyten tot op zekere hoogte de grootte van het plaatsgrijpende bloedherstel meenen te mogen beoordeelen, werden zoolang tellingen verricht, totdat hun aantal weer ging verminderen. Zoodoende werd, steeds ongeveer even lang na de bloedonttrekking en inspuiting, het grootste aantal reticulocyten gevonden, dat dus als uitdrukking kan worden beschouwd van de grootte van het bloedherstel, onder invloed van het betreffende ingespoten bloedvervangmiddel. De uitkomsten van dit kort vervolgen van het bloedherstel werden dadelijk bij de beschrijving van de proeven vermeld. —

De proeven, waarbij het bloed onmiddellijk vóór en na bloedonttrekking en inspuiting werd onderzocht, zijn in één geheel besproken, omdat door vele onderzoekers aan de uitkomsten hiervan bijzondere waarde wordt toegekend ter beoordeeling van de teweeggebrachte verdunning van het bloed.

De uitkomsten van het verder voortgezette bloedonderzoek zijn, voor zoover verricht, in de staten vermeld. (Bij eenige „verdunningsproeven” is het bloedonderzoek gedurende langeren tijd verricht, zoodat deze proeven feitelijk eveneens thuis hooren bij die, waarbij het bloedherstel gedurende eenigen tijd is vervolgd).

Het verloop van het bloedherstel is uit de staten gemakkelijk af te lezen.

Wat de gevonden waarden uitdrukken, blijkt voldoende uit de staten, waarbij Hoofdstuk III (§ 2) een toelichting geeft.

Van de gebruikte afkortingen beteekent a = anisocytose, p = poikilocytose, en r.v. = ringvormen van roode bloedlichaampjes.

Het aantal der erythrocyten werd in 10.000, dat der leucocyten



in 100 opgegeven. De gemiddelde grootte van het haemoglobine-gehalte van een erythrocyt is uitgedrukt in  $10^{-12}$  gram.

§ 1. *Onttrekken van bloed zonder onmiddellijk opvolgende infusie.*

*1ste Proef.*

Hond N°. 21, reu, leeftijd  $\pm$  3 jaar, gemengd ras, gewicht 29 K.G. De hond is gezond. Het bloedonderzoek geeft normale waarden te zien.

23 Mei 1933 te 16 u. 14 wordt onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  novocaine-adrenaline-oplossing de arteria carotis blootgelegd.

Om 16.25 begint het onttrekken van bloed uit de arteria carotis. Om 16.26.10<sup>1)</sup> is 400 cc bloed uitgestroomd, om 16.26.45 — 600 cc, 16.27 — 700 cc, 16.27.10 — 800 cc, 16.27.20 — 900 cc, 16.27.30 — 1000 cc. Te 16.27.50 is de hond bewusteloos, de ademhaling is duidelijk dieper en de zoogenaamde groote ademhalingen zijn goed waarneembaar. Aan den bloedstraal zijn de kloppingen van het hart goed te zien. Om 16.27.55 is 1100 cc bloed onttrokken, om 16.28.30 — 1200 cc, 16.29 — 1300 cc, 16.30 — 1400 cc. Het bloed stroomt nog steeds stootsgewijs uit. Om 16.30.30 begint het bloed uit de canule te druppelen en om 16.32 houdt de bloeding op, doordat zich een stolsel in de glazen canule heeft afgezet. Een andere canule wordt ingebracht, zoodat het bloed om 16.32.20 weer goed afvloeit, waarbij de kloppingen van het hart duidelijk aan den straal zijn waar te nemen. Om 16.33 wordt de ademhaling moeilijker, de inademing geschiedt kort, stootend, terwijl de uitademing wat langer duurt en onder het uitbrengen van een snuivend geluid plaats heeft. Om 16.34 treedt een strekkramp van de pooten op, de ademhaling wordt veel oppervlakkiger, de kloppingen aan den straal zijn nog te zien. Om 16.34.50 wordt de ademhaling onregelmatig en te 16.35.10 treedt een algemeene strekkramp van het dier op, zooals in Hoofdstuk III is beschreven. Tegelijkertijd houdt de bloeding even op, om dadelijk daarna weer voort te gaan, waarbij het bloed nog slechts druppelsgewijs uit de canule te voorschijn komt.

De ademhaling is zéér onregelmatig.

Aangezien hier dus het punt, beschreven in Hoofdstuk III (blz. 14), bereikt is, wordt met de bloedonttrekking opgehouden.

1600 cc bloed, dat is per K.G. lichaamsgewicht 55 cc, zijn nu aan het dier onttrokken. De arterie wordt afgebonden en de wond gesloten. Tijdens deze behandeling blijft de hond zeer zwak en onregelmatig ademen. Om 16.36 laat hij ontlasting afgaan. Te 16.37 schijnt de ademhaling iets dieper te worden en om 16.38 is deze duidelijk dieper geworden. Lippen en tong vertoonen een bleek-cyanotische kleur. Om 16.40 zien wij een hortende ademhaling:

<sup>1)</sup> 16.26.10 beteekent: 16 uur, 26 minuten, en 10 seconden.



de inademing geschiedt zéér snel, terwijl de uitademing langer duurt en met een blazend geluid wordt uitgevoerd. Om 16.41 is de hond duidelijk benauwd. Bij iedere ademhaling gaat de bek wijd open. Het dier lijkt stervende. Om 16.43 zien wij nog steeds een zeer oppervlakkige, sterk onregelmatige ademhaling, terwijl de benauwdheid sterk toeneemt. De hond vertoont nu herhaaldelijk krampachtige samentrekkingen van verschillende spiergroepen. Om 16.45 vertoont zich een strekkamp van de pooten, terwijl tegelijkertijd de kop met kracht wordt achterover geworpen.

Na deze kramp verslapt het dier, de ademhaling staat stil en na eenige krampachtige trekkingen is de hond dood.

### 2<sup>de</sup> Proef.

Hond N°. 8, teef, leeftijd  $\pm$  6 jaar, gemengd ras, gewicht 28 K.G. De hond is gezond. Het bloedonderzoek geeft normale waarden te zien.

Op 6 Dec. 1932 worden bij deze hond de arteria carotis en de vena jugularis externa onder plaatselijke gevoelloosheid door tuta-caine-oplossing ( $\frac{1}{2}\%$ ) blootgelegd. Te 15.58 begint de bloedonttrekking uit de arteria carotis. Doordat de hond buitengewoon wild is, wordt om 16.00 een lichte aether-narcose gegeven, welke reeds om 16.04 wordt opgeheven. Te 16.07 wordt de ademhaling oppervlakkig en onregelmatig en om 16.09 wordt met de bloedonttrekking, wegens de toenemend slechte ademhaling, geëindigd. 1200 cc bloed, dat is 43 cc per K.G. lichaamsgewicht, is onttrokken. Te 16.11 staat de ademhaling stil en is de pols aan de arteria femoralis niet meer te voelen. Kunstmatige ademhaling wordt toegepast. Noch deze, noch de om 16.13 uitgevoerde infusie in de vena jugularis ext. van LOCKE—RINGER-vloeistof, waaraan kamfer was toegevoegd, kunnen het dier tot het leven terugvoeren.

### § 2. Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van gedestilleerd water in de vena jugularis externa.

#### 3<sup>de</sup> Proef.

Hond N°. 28, reu, leeftijd  $\pm$  4 jaar, gemengd ras, gewicht 23 K.G. De hond is gezond en heeft normaal bloed.

Op 27 Juli 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  novocaïne-adrenaline-oplossing de arteria carotis en de vena jugularis ext. blootgelegd.

De bloedonttrekking uit de arteria carotis begint om 16.24.40. Om 16.24.50 zijn 100 cc bloed uitgestroomd, om 16.25 — 200 cc, 16.25.05 — 300 cc, 16.25.15 — 400 cc, 16.25.35 — 500 cc, 16.25.55 — 600 cc, 16.26 — 700 cc, 16.26.40 — 750 cc. De hond laat nu urine en ontlasting loopen. Om 16.27 treedt een kramp van de achterpooten op <sup>1)</sup>, om 16.27.10 nogeens. Om 16.29.35 geschiedt

<sup>1)</sup> De bij dezen hond waargenomen krampen van de achterpooten vertoonden een eigenaardigheid, in dien zin, dat de strekking van de poot, vergezeld ging van een buiging in het heupgewricht.



de inademing wat stootend, de kloppingen van het hart zijn aan den straal goed te zien. Om 16.29.55 treedt weer een kramp van de achterpooten op, welke zich om 16.30 nogeens herhaalt. Om 16.30.30 laat de hond andermaal urine loopen. Om 16.31 is 950 cc bloed afgevoeid. De ademhaling wordt nu snel en oppervlakkig. Te 16.31.55 vloeit het bloed nog slechts druppelsgewijs uit de canule, echter stroomt het om 16.32.50 weer in een flinken straal, waaraan de hartkloppingen goed zijn waar te nemen, uit de canule.

De ademhaling wordt nu duidelijk onregelmatig.

Te 16.33.30 is 1130 cc bloed onttrokken. Steeds vertoont de hond nu krampen van de pooten. Om 16.34 is de ademhaling zeer onregelmatig, het bloed stroomt in een zwakken straal uit de canule. Te 16.34.10 treedt een algemeene strekkramp op, de ademhaling staat stil, terwijl het bloed ophoudt uit de canule te vloeien.

Nu zich deze drie verschijnselen voordoen (welke ik langzamerhand als kenmerkende trias van verschijnselen tijdens de bloedonttrekking was gaan waardeeren) wordt met de bloedonttrekking opgehouden.

1150 cc bloed, dat is 50 cc per K.G. lichaamsgewicht, zijn onttrokken. De arteria carotis wordt afgebonden en het infusie-toestel met de vena jugularis externa verbonden. Tijdens deze voorbereidselen keert om 16.35.10 de ademhaling zeer zwak waarneembaar terug. Eenige malen vertoont de hond pootkrampen, vooral van de achterpooten. De inspuiting in de vena jugularis externa van het gesteriliseerde gedestilleerde water begint om 16.36.40.

Te 16.37 begint de hond weer goed te ademen, de ademhaling geschiedt alleen wat snel en stootend.

Om 16.37.30 zijn 300 cc water ingespoten, om 16.38 — 500 cc, 16.38.20 — 600 cc, en om 16.39 is 920 cc water ingebracht.

Tegen het einde van de inspuiting was de ademhaling veel zwakker geworden, om 16.39.20 is zij nauwelijks merkbaar waar te nemen. Een kramp van de pooten treedt nogeens op.

Om 16.40.5 staat de ademhaling stil.

Kunstmatige ademhaling en inspuiting in het hart van 2 cc hydrochloras suprarenini  $1\frac{0}{100}$  hebben geen goed gevolg. De hond keert niet tot het leven terug.

### § 3. *Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van keukenzoutoplossingen (0,7 en 0,9%) in de vena jugularis externa.*

Bereiding van de keukenzoutoplossing:

7 of 9 gram keukenzout werden per Liter neutraal gedestilleerd water opgelost. De verkregen oplossing werd een half uur gekookt en het verdampte water met steriel neutraal gedestilleerd water aangevuld.

De oplossingen, gebruikt bij de 4<sup>de</sup> en 5<sup>de</sup> proef, werden echter een uur gekookt.

Voor de inspuiting werd de oplossing op een temperatuur van 38° C. gebracht.



*4de Proef.**Inspuiting van 0,7% keukenzoutoplossing.*

Hond N<sup>o</sup>. 11, reu, leeftijd  $\pm$  5 jaar, ras: Deutsche Herder, gewicht 21,5 K.G. De hond is gezond, vertoont een normaal bloedbeeld.

Op 6 Februari 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}$ % tutocaïne-oplossing, de arteria carotis en de vena jugularis ext. blootgelegd. De bloedonttrekking uit de arteria carotis begint om 17.41. Te 17.42 is 300 cc bloed uitgestroomd, om 17.44 — 700 cc, 17.45 — 800 cc, 17.47 — 980 cc, 17.49 — 1050 cc, 17.50 — 1080 cc.

Om 17.53 wordt de ademhaling wat onregelmatig, waarom om 17.56 de bloedonttrekking wordt gestaakt. 1200 cc bloed, dat is per K.G. lichaamsgewicht 56 cc, werd onttrokken.

Te 17.58 wordt met de inspuiting van een 0,7% keukenzoutoplossing in de v. jugularis ext. begonnen.

Na 2 minuten is 400 cc en na 4 minuten 960 cc 0,7% keukenzoutoplossing ingespoten.

Als de hond na de wondverzorging op den grond wordt gezet, is er niet veel bijzonders aan hem waar te nemen. De eerste oogenblikken staat hij wat slap op de pooten, loopt dan echter heen en weer, alsof er niets is gebeurd. Den volgenden dag is de hond in uitstekenden toestand; hij eet en drinkt wat. Ook tijdens het verder herstel doen zich geen bijzonderheden voor. Op 13 Februari wordt de hond gedood, teneinde den invloed van de inspuiting op de organen te kunnen onderzoeken (zie § 15).

*5de Proef.**Inspuiting van 0,9% keukenzoutoplossing.*

Hond N<sup>o</sup>. 16, teef, leeftijd  $\pm$  2 jaar, ras: Deutsche Herder, gewicht 16,5 K.G. De hond is gezond. Bij het bloedonderzoek valt de lage albumine: globuline verhouding op (zie staatje bij de 39ste proef).

Op 16 Maart 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}$ % tutocaïne-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd.

Te 15.19 begint de bloedonttrekking uit de arteria carotis. Om 15.19.10 is 200 cc bloed uitgestroomd, om 15.19.50 — 500 cc, 15.21 — 700 cc, 15.21.30 — 850 cc. Te 15.22.30 loopt het bloed nog maar druppelsgewijs uit de canule. Om 15.23 treedt een strekkramp van de voorpooten op, vrijwel onmiddellijk gevolgd door een algemeene strekkramp, terwijl de ademhaling zeer onregelmatig is geworden. Slechts af en toe worden ademhalingen gemaakt, met verschillend groote pauzen er tusschen. De hond laat urine loopen. Het uit de canule vloeiende bloed houdt even op met druppelen, om dit na enkele seconden weer voort te zetten.



Een monster bloed, 10 cc groot, wordt opgevangen, wat, door het langzaam druppelen van het bloed uit de canule, vrij veel tijd neemt. Te 15.24.30 is 1050 cc bloed onttrokken, dat is per K.G. lichaamsgewicht dus 64 cc. De arterie wordt nu eerst afgebonden en met de inspuiting van een 0,9% keukenzoutoplossing zal worden begonnen. Door een storing aan het infusietoestel begint de inspuiting pas om 15.30. Al dien tijd ademt de hond zeer oppervlakkig, zeer langzaam en zeer onregelmatig.

Te 15.30 wordt de diagnose „dood” gesteld. De hond valt slap op de tafel en de ademhaling staat geheel stil.

Tijdens de infusie komt te 15.32 de ademhaling weer terug, aanvankelijk aarzelend, na eenige oogenblikken echter als een eigenaardige „locomotief-ademhaling”.

Deze wijze van ademen zag ik vrijwel altijd verschijnen, wanneer de infusie het verbloede dier liet opleven.

De „locomotief-ademhaling” verscheen echter alleen bij inspuiting na zoodanige groote bloedverliezen, waarbij tenminste de ademhaling sterk onregelmatig was geworden.

Deze ademvorm kenmerkt zich door een korte, nauwelijks hoorbare inademing, gevolgd door een langere snuivende uitademing, waardoor een geluidsindruk ontstaat, gelijkend op dien van een locomotief, welke zich in beweging zet.

Om 15.35 wordt met de infusie geëindigd, 840 cc 0,9% keukenzoutoplossing is ingespoten.

Als de hond van de tafel is losgemaakt, loopt zij met wat slepende achterpooten, in een „wijdpoetschen dronkemansgang”.

Om 17 u. heeft de hond een dunne lichtbruin gekleurde ontlasting.

Den volgenden dag is de hond nog wat slap en passief, wat zich echter in de volgende dagen snel herstelt.

Verdere bijzonderheden worden aan het dier niet opgemerkt.

#### 6de Proef.

##### *Inspuiting van 0,9% keukenzoutoplossing.*

Hond N°. 19, teef, leeftijd 9 à 10 jaar, ras: Dobbermann Pincher, gewicht 23 K.G. De hond is gezond. Bij onderzoek van het bloed worden geen afwijkingen gevonden. (Er zijn wat veel eosinophile leucocyten).

Op 4 Mei 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een ½% tutocaine-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd. Te 14.55 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis.

Om 14.56 is 300 cc bloed onttrokken, om 14.56.30 — 600 cc, 14.56.40 — 700 cc, 14.57.05 — 800 cc.

Om 14.57.40 treedt een ademvorm op, gekenmerkt door korte stootende inademing en langere snuivende uitademing. Om 14.58.30 is 1050 cc bloed onttrokken. Om 14.58.50 is de ademhaling oppervlakkiger, een strekkramp van de achterpooten vertoont zich, gevolgd door urine-loozing en defaecatie. Te 14.59 zijn de klopp-



pingen van het hart aan den uitstroomenden straal bloed niet meer waar te nemen, het bloed vloeit in een fijn straaltje uit de canule. Een strekkramp van de achterpooten verschijnt, gepaard gaande met even stokken van de ademhaling (20 seconden), welke nu sterk onregelmatig wordt. Om 14.59.35 verschijnt een strekkramp van voor- en achterpooten. Om 15 u. wordt een algemeene strekkramp (dus een strekkramp van de pooten en een samentrekking van de rugspieren) waargenomen, uit de canule druppelt nog slechts een weinig bloed, de sterk onregelmatige ademhaling is nauwelijks meer te zien.

Daar eerst nog een monster bloed wordt opgevangen, wordt om 15.02.30 op grond van de typische verbloedingsverschijnselen de onttrekking gestaakt en de arterie afgebonden.

1200 cc bloed is onttrokken, dat is per K.G. lichaamsgewicht 52 cc.

Als om 15.03 de inspuiting van een 0,9% keukenzoutoplossing in de v. jugularis ext. begint, heeft de hond af en toe een zeer oppervlakkige ademhaling gemaakt. Te 15.04 is de ademhaling weer duidelijk waarneembaar. Te 15.05 is 750 cc ingespoten. De ademhaling wordt steeds beter. Om 15.06 wordt de inspuiting gestaakt; 960 cc 0,9% keukenzoutoplossing is ingespoten. Te 15.06.20 zet een niet zeer duidelijke, overigens typische „locomotief-ademhaling” in.

Om 15.09 is deze vorm van ademhaling veel beter waar te nemen. Als de hond om 15.14 van de operatietafel op den grond wordt gezet, loopt zij, zonder slepende achterpooten, met alleen wat „wijdpootschen dronkemansgang” rond. 5 Mei is het dier in goeden toestand, behoorlijk levendig, eet alleen niets en drinkt weinig. 6 Mei gaat de hond goed eten en herstelt zich klinisch volkomen in het verloop van eenige dagen.

De uitkomsten van het bloedonderzoek zijn in Staat N°. 1 ondergebracht.

### 7de Proef.

#### *Inspuiting van 0,9% keukenzoutoplossing.*

Hond N°. 29, reu, leeftijd  $\pm$  5 jaar, gemengd ras, gewicht 14,5 K.G. Deze hond vertoont een nierafwijking (zie 24<sup>ste</sup> Proef). Het bloedonderzoek geeft normale waarden te zien.

Op 4 Augustus 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}$ % novocaïne-adrenaline-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd.

Om 16.05.55 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 16.06.05 is 100 cc bloed onttrokken, om 16.06.15 — 200 cc, 16.06.30 — 300 cc, 16.07 — 400 cc, 16.07.40 — 500 cc, 16.08.10 — 600 cc. Om 16.08.30 vertoonen zich diepe ademhalingen en om 16.09.10 wordt een neiging tot krampen van de pooten waargenomen. Om 16.09.30 is 700 cc bloed uitgestroomd. Te 16.09.40 wordt de ademhaling onregelmatig, het bloed stroomt nog slechts in een



zwak straaltje, waaraan echter de hartkloppingen zijn te zien, uit de canule. Om 16.10 wordt de ademhaling zeer oppervlakkig en onregelmatig. Om 16.10.15 wordt een kortdurende strekkramp van de pooten waargenomen. Deze kortdurende strekkrampen herhalen zich nu onophoudelijk. Om 16.11 laat de hond ontlasting afgaan. Om 16.11.20 is 750 cc bloed onttrokken, aan den straal uitstroomend bloed zijn de hartkloppingen goed te zien. Om 16.12.30 vloeit het bloed plotseling nog slechts druppelsgewijs uit de canule, de ademhaling, die nauwelijks meer is te zien, is sterk onregelmatig, een langer aanhoudende strekkramp van de pooten wordt waargenomen. Om 16.13.20 is 800 cc bloed onttrokken. Steeds vertoont het dier nu weer kortdurende strekkrampen van de pooten. Er stroomt geen bloed meer uit de canule, de ademhaling is bijna niet meer te zien. Aangezien aan stolling in de canule wordt gedacht, brengen wij een andere canule in. Het bloed vloeit echter langzaam, slechts tot halverwege de canule binnen. Blijkbaar was dus geen stolling opgetreden, maar hield het uitstroomen van bloed op, doordat een werkelijke verbloeding was tot stand gekomen. Bij dezen hond, die een zeer eigenaardigen vorm van krampen liet zien, door steeds in een kortdurende strekkramp terug te vallen (vanaf 16.10.15), is blijkbaar de algemeene strekkramp (die dan even kort is aangeduid geweest), over het hoofd gezien, of deze is bij dit dier niet opgetreden. Misschien mogen wij het tijdstip 16.12.30 als een beter met onze eischen overeenkomend eindpunt van de bloedonttrekking beschouwen. Hoe het dan ook zij, bij dezen hond is een verbloeding uitgevoerd, waarbij 800 cc bloed zijn onttrokken, dat is per K.G. lichaamsgewicht 55 cc. Het einde van de bloedonttrekking viel om 16.14.

Bij het verzorgen van den centralen carotisstomp scheurt deze bij ongeluk en verdwijnt met een open lumen in de weefselmassa. Het gelukt niet dit arterie-einde te vinden. (Het andere einde was reeds afgebonden).

Besloten wordt met de infusie te beginnen, in de hoop door een optredende bloeding de plaats van het centrale gedeelte van de arterie te kunnen vinden. Om 16.26 begint de inspuiting in de v. jugularis ext. van een 0,9% keukenzoutoplossing.

Gedurende den tijd (12 minuten), verloopende tusschen het einde der bloedonttrekking en het begin van de infusie, ademde de hond af en toe even, zeer oppervlakkig. Het dier ligt slap op de tafel. Tijdens de infusie verbetert de ademhaling snel, om 16.28 nemen wij een niet zeer duidelijke „locomotief-ademhaling” waar. Om 16.29 wordt met de infusie opgehouden en zijn 640 cc 0,9% keukenzoutoplossing ingespoten.

De carotisstomp is nog steeds niet gevonden; toch treedt geen bloeding in de wond op. Om 16.31 wordt echter in een weefselstreng een blind eindigend kloppend vat gevonden, waaruit geen bloeding plaats heeft. Waarschijnlijk hebben wij hier te doen gehad met het centrale arterie-gedeelte. De opening hierin heeft zich kunnen sluiten door samentrekking van den wand, terwijl stolling



in het einde van het onregelmatig afgescheurde vat gemakkelijk kon optreden, bevorderd door de lage bloeddrukking en de ver-groote stolbaarheid van het bloed. Voor de veiligheid werd het vat onderbonden. Na de operatie staat de hond slap op de pooten en loopt met wat slepende achterpooten. Om 17.45 is de toestand verbeterd, de hond staat nu wat steviger. De eerste dagen eet de hond niets, drinkt alleen een weinig en maakt een slappen indruk. 8 Augustus begint hij wat te eten. Op 10 Augustus weegt hij 13 K.G. Eerst 11 Augustus lijkt hij, zoo op het gezicht, weer geheel hersteld. Alleen scheurde het dier op dezen datum de wond open, welke echter vrij snel weer herstelde, zonder dat het dier er merkbaar door achteruit ging.

Het bloedherstel werd korten tijd gevolgd, namelijk tot na het bereiken van het grootste percentage reticulocyten. De volgende getallen geven een overzicht:

Augustus	3	5	9	10	11
Erythrocyt.	645	306			405
Sahli	81	60			55
Reticuloc.	2,3	4,8	10,9	37,1	33,5

8ste Proef.

*Inspuiting van 0,9% keukenzoutoplossing.*

Hond N°. 24, teef, leeftijd  $\pm$  3 jaar, gemengd ras, gewicht 17,5 K.G.

De hond is gezond. In het bloed geen bijzonderheden.

Op 11 Juli 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}$ % novocaïne-suprarenine-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd.

De bloedonttrekking uit de a. carotis begint om 15.03.50. Om 15.03.54 is 200 cc bloed afgestroomd, om 15.04 — 300 cc, 15.04.15 — 400 cc, 15.04.35 — 500 cc, 15.04.55 — 550 cc, 15.05.12 — 600 cc, 15.05.20 — 650 cc. Om 15.05.30 vloeit het bloed druppels-gewijs uit de canule, gaat echter snel weer in een flinken straal stroomen, waaraan om 15.05.55 — de hartkloppingen weer duidelijk zijn te zien. Te 15.06 is 750 cc bloed onttrokken, de hond is thans zeer onrustig. Om 15.06.30 laat de hond urine loopen. De ademhaling is nu dieper geworden, terwijl de tusschenpoozen tusschen de in- en uitademing langer duren. Om 15.07.30 is 900 cc bloed onttrokken. Om 15.07.40 vloeit het bloed nog slechts druppels-gewijs uit de canule. Aangezien stolling in de canule mogelijk wordt geacht, wordt een andere canule ingebracht, zoodat het bloed om 15.07.45 weer in een flinken straal, waaraan de hartkloppingen goed zijn waar te nemen, uit de canule stroomt.

Om 15.07.50 wordt de ademhaling zéér oppervlakkig. Om 15.08 druppelt het bloed uit de canule. Om 15.09.10 wordt de ademhaling onregelmatig. Te 15.10 is 920 cc bloed afgevoerd. Om 15.12 gaat het bloed weer in een straal, waaraan de hartkloppingen zijn te



zien, uit de canule stroomen. Om 15.12.40 is een sterk onregelmatige en zéér oppervlakkige ademhaling waar te nemen. Te 15.13.30 is deze ademhaling nauwelijks meer te zien, het bloed druppelt nu uit de canule.

Te 15.14.10 verschijnt een strekkrimp van de pooten, om 15.14.20 gevolgd door eenige slechts even aangeduide algemeene strekkrampen.

Te 15.14.55 verschijnt een duidelijke algemeene strekkrimp, het bloed druppelt niet meer uit de canule, de ademhaling is bijna geheel opgehouden. Voordat de arterie kan worden afgebonden, treedt te 15.15.15 ademstilstand in, gepaard gaande met een zeer kort durende algemeene strekkrimp. Met de bloedonttrekking wordt opgehouden, 1100 cc bloed, dat is 63 cc per K.G. lichaamsgewicht, is onttrokken.

Tijdens het gereedmaken voor de infusie wordt één enkele, zeer oppervlakkige ademhaling waargenomen.

Te 15.18 begint de inspuiting van een 0,9% keukenzoutoplossing in de v. jugularis ext. Te 15.18.45 is 500 cc ingespoten, de ademhaling herstelt zich duidelijk. Om 15.19.45 wordt de inspuiting gestaakt, ingespoten is 860 cc 0,9% keukenzoutoplossing.

De „locomotief-ademhaling” is weinig uitgesproken bij deze hond.

Als de hond om 15.24 op den grond wordt gezet, loopt zij — behoudens een wat wijdbeenschen gang — goed rond.

De volgende dagen maakt de hond een uitstekenden indruk, eet flink en aan het dier is in korten tijd in het geheel niets bijzonders meer op te merken. In de urine werden steeds geen afwijkingen gevonden.

§ 4. *Inspuiting in de vena jugularis externa van een 0,9% keukenzoutoplossing, zonder voorafgaande bloedonttrekking.*

*9de Proef.*

Hond N<sup>o</sup>. 25, reu, leeftijd  $\pm$  3 jaar, gemengd ras, gewicht 18 K.G. De hond is gezond. Het bloedbeeld vertoont geen afwijkingen.

Op 11 Juli 1933 wordt onder plaatselijke gevoelloosheid door een 1/2% novocaïne-suprarenine-oplossing, de vena jugularis ext. blootgelegd en met het infusietoestel verbonden.

Te 15.47.20 begint de inspuiting van een 0,9% keukenzoutoplossing in de v. jugularis ext. Om 15.47.45 is 250 cc ingespoten, om 15.48.20 — 500 cc, om 15.49 — 750 cc, en om 15.49.50 wordt met de inspuiting opgehouden. Ingespoten is 900 cc 0,9% keukenzoutoplossing. De wond wordt gesloten.

Aan den hond is niet veel bijzonders waar te nemen; hij gedraagt zich als een gewone hond, waarmede niets is gebeurd. Alleen valt een versterkte speekselafscheiding op. Of hierin een poging van het lichaam moet worden gezien, om zich van de ingevoerde vloeistof te ontdoen, of dat het een gevolg is van de prikkeling door de gebitsklem, is moeilijk te zeggen. Een feit is het, dat bijna alle



honden dit verschijnsel vertoonden. Bij dezen hond was het mischien wel wat erg sterk uitgesproken.

De volgende dagen is aan den hond niets bijzonders op te merken; de eetlust is uitmuntend. De van 13 Juli (14 u.) tot 14 Juli (9 u.) geloosde urine gaf een zwak positieve eiwit-reactie, terwijl in het sediment enkele leucocyten, een enkele cylinder, een enkele nierepitheelcel, voorts bacteriën werden gevonden. Tijdens den duur van de proef (tot 23 Juli) bleef de eiwit-reactie zwak positief. In het sediment waren echter na een paar dagen geen cylinders meer te vinden, alleen enkele leucocyten en epitheelcellen.

Vóór de infusie was in de urine geen eiwit aan te toonen.

§ 5. *Bloedonttrekking, gevolgd door de inspuiting in de vena jugularis externa van meer samengestelde oplossingen, als de vloeistoffen van RINGER, LOCKE—RINGER, TYRODE; Normosal en Tutofusin.*

#### 10<sup>de</sup> Proef.

*Inspuiting van RINGER-vloeistof.*

Bereiding van de oplossing:

Gemaakt wordt een oplossing van 0,95% NaCl, 0,02% KCl en 0,02% CaCl<sub>2</sub> in neutraal gedestilleerd water. De verkregen oplossing wordt een uur bij 100° C. gekookt en het verdampte water aangevuld met steriel neutraal gedestilleerd water. Na afkoeling wordt de oplossing in het infusietoestel gebracht en vóór het gebruik in de thermostaat tot 38° C. verwarmd. De oplossing werd zoo laat mogelijk voor het gebruik gesteriliseerd.

Hond N°. 3, teef, leeftijd ± 6 jaar, ras Dobbermann Pincher, gewicht 20,3 K.G.

De hond is gezond. Het bloedonderzoek gaf normale waarden te zien.

Op 1 November 1932 (1 uur vóór het begin der operatie) wordt 400 mgr. hydrochloras morphini bij de hond onder de huid ingespoten.

Als de hond op de operatietafel is vastgebonden, blijkt de narcotische werking onvoldoende te zijn, waarom nogeens 80 mgr. morphine onder de huid wordt toegediend. Aangezien de hond tijdens het vrij prepareren van de halsvaten erg onrustig is, wordt nu een kort durende lichte aether-narcose gegeven. De bloedonttrekking uit de a. carotis begint om 15.27. Om 15.28 is 400 cc bloed onttrokken, om 15.34 — 730 cc. Even later laat de hond ontlasting afgaan. Nadat wegens stolling nog een andere canule is ingebracht, wordt om 15.41 wegens onregelmatige ademhaling en verdwijnen van den pols aan de art. femoralis, de bloedonttrekking gestaakt. Er blijkt 1100 cc bloed te zijn onttrokken, dat is per K.G. lichaamsgewicht 54 cc. Na afbinden van de a. carotis begint om 15.44 de infusie van de RINGER-oplossing in de v. jugularis ext.

Aanvankelijk vlot de infusie niet erg, daar het vat door draaiing



gedeeltelijk blijkt te zijn afgesloten. Zoo is om 15.47 pas 125 cc ingespoten. De femoralis-pols is nu weer voelbaar. Te 15.52 is de ademhaling sterk verbeterd. Om 15.57 eindigt de infusie, waarbij 920 cc RINGER-vloeistof is ingespoten. De toestand van de hond is na de operatie niet zoo goed te beoordeelen door de werking van de morphine. Het dier is wat suf, loopt echter met sterk slepende achterpooten telkens een eindje weg, om daarna weer te gaan liggen.

Om 17.30 is de hond in behoorlijken toestand. Ook om 19.30 en 22.30 wordt niets verontrustends waargenomen. Te 23 uur wordt het dier echter dood in het hok gevonden. Het lichaam is nog warm. Ontlasting, braaksel of urine werd niet gezien.

Sectie: zie § 15.

### 11de Proef.

#### *Inspuiting van vloeistof van LOCKE—RINGER.*

Bereiding van de oplossing:

18 gram NaCl, 0,48 gram CaCl<sub>2</sub> en 0,84 gram KCl worden in 1,8 Liter neutraal gedestilleerd water opgelost en de oplossing daarna gedurende 1 uur gekookt. Het verdampste water wordt met steriel neutraal gedestilleerd water aangevuld. Met behulp van een gesteriliseerde, nauw uitgetrokken glazen buis, wordt gedurende ongeveer een half uur zuurstof door de oplossing geleid. Voorts werden 2 gram glucose in 200 cc neutraal gedestilleerd water opgelost, de oplossing gesteriliseerd en na afkoeling tot 60 à 65° C. 0,4 gram NaHCO<sub>3</sub> aan de oplossing toegevoegd. Het verdampste water wordt aangevuld. Deze oplossing wordt na afkoeling onder omschudden aan de eerste toegevoegd, welke ook is afgekoeld. Na op 38° C. te zijn gebracht, wordt de vloeistof voor infusie gebruikt. De bereiding van deze vloeistof geschiedde zoo kort mogelijk vóór het gebruik.

Hond N°. 7, teef, leeftijd ± 2 jaar, ras: Dobbermann Pincher, gewicht 16 K.G.

De hond is gezond. Het bloedbeeld vertoont geen afwijkingen.

Op 9 December 1932 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een ½% tutocaïne-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd. Om 16.05 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis, welke om 16.10 gestaakt wordt, omdat de ademhaling sneller en oppervlakkiger wordt <sup>1)</sup>. De pols aan de a. femoralis is nog te voelen. De hond laat urine loopen. Onttrokken is 740 cc bloed, dat is per K.G. lichaamsgewicht 46 cc.

De infusie van de LOCKE—RINGER-oplossing in de v. jugularis ext. begint om 16.11. Om 16.14 is 625 cc ingespoten, waarna met

<sup>1)</sup> Volgens onze huidige eischen was deze bloedonttrekking dus nog verder uit te strekken. De hypokinetische vorm van ademhaling, welke aan den syncoptischen voorafgaat, was hier pas bereikt. Krampen waren nog niet waargenomen.



de infusie wordt opgehouden. De uitkomsten van het bloedonderzoek zijn in Staat N<sup>o</sup>. 2 te volgen.

### 12<sup>de</sup> Proef.

#### *Inspuiting van vloeistof van LOCKE—RINGER.*

Bereiding van de oplossing: als bij de 11<sup>de</sup> Proef is beschreven.

Hond N<sup>o</sup>. 6, teef, leeftijd 1½ jaar, ras: Duitse Herder, gewicht 15 K.G.

De hond is gezond. Het bloedonderzoek geeft geen afwijkingen te zien.

Op 20 December 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een ½% tutocaïne-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd. Om 14.55 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 14.56 is 300 cc bloed onttrokken, om 14.58 — 650 cc. De hond laat nu urine loopen. Om 15.01 is de pols aan de a. femoralis niet meer te voelen, het bloed druppelt nog flink uit de canule, de ademhaling is oppervlakkiger geworden en het ademtempo is versneld. De hond ligt in diepe bewusteloosheid, de pupillen zijn maximaal verwijd. Wegens deze verschijnselen wordt om 15.01 de bloedonttrekking gestaakt (zie vorige noot), er blijkt 710 cc bloed te zijn onttrokken, dat is per K.G. lichaamsgewicht 47 cc.

Te 15.02 begint de inspuiting in de v. jugularis ext. van de LOCKE—RINGER-vloeistof. Onmiddellijk vóór de infusie begint, is de pols aan de a. femoralis weer even voelbaar. Om 15.04.30 is 600 cc LOCKE—RINGER-vloeistof ingespoten. Het ademtempo is nog wat snel, de ademhalingen zijn dieper geworden. De hond is na de operatie in goeden toestand, staat alleen wat slap op de pooten. Het verdere herstel verliep ongestoord.

### 13<sup>de</sup> Proef.

#### *Inspuiting van TYRODE-vloeistof.*

Bereiding van de oplossing:

Dit geschiedde ongeveer op de wijze, zooals E. LAQUEUR, die opgeeft <sup>1)</sup>. Eenige kleine wijzigingen werden hierin aangebracht, welke noodig waren, omdat de oplossing gesteriliseerd moest worden. Hierdoor wordt namelijk de bereiding van deze samengestelde oplossing moeilijker.

Zoo werd de glucose apart opgelost en de oplossing gekookt. Verhitting van de suiker in tegenwoordigheid van alkali mag niet plaats hebben, omdat caramelisatie daarvan het gevolg kan zijn. Ook kan alkali bij hoogere temperatuur de glucose in fructose en mannose laten overgaan.

<sup>1)</sup> M. EIGER. Zentr. Bl. f. Physiol., 1918, Bd. 32, blz. 206, l.c.  
L. LANDOIS en R. ROSEMAN. Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 1919, 15de druk, Deel 1, blz. 108—110, l.c.



Om neerslaan van Ca bij samenbrengen met carbonaat en fosphaat te vermijden, bereidt men TYRODE's vloeistof het beste door verdunde oplossingen van de bestanddeelen in bepaalde volgorde te vermengen.

Er werden nu 3 stam-oplossingen gemaakt.

*Oplossing 1:* bestaande uit 20% NaCl, 0,5% KCl, 0,5% CaCl<sub>2</sub>, 0,25% MgCl<sub>2</sub>, opgelost in neutraal gedestilleerd water. Deze vloeistof werd een half uur ter sterilisatie gekookt.

*Oplossing 2:* bestaande uit 5% NaHCO<sub>3</sub> en 0,25% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, aseptisch in koud steriel neutraal gedestilleerd water opgelost <sup>1)</sup>.

*Oplossing 3:* bestaande uit 2 gram glucose in 400 cc neutraal gedestilleerd water opgelost en een half uur gekookt.

Na koken werd het verdampste water uit de oplossingen 1 en 3 aangevuld met steriel neutraal gedestilleerd water.

Om 2 Liter TYRODE-oplossing te verkrijgen, werden nu 80 cc van oplossing 1 en 40 cc van oplossing 2, elk tot 800 cc verdund met behulp van steriel neutraal gedestilleerd water. Beide verdunde oplossingen werden nu vóór het gebruik met oplossing 3, onder flink schudden, samengebracht. Aldus is een oplossing verkregen, bestaande uit 0,8% NaCl, 0,22% KCl, 0,02% CaCl<sub>2</sub>, 0,01% MgCl<sub>2</sub>, 0,005% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,1% NaHCO<sub>3</sub>, en 0,1% glucose.

Ook bij deze vloeistof geschiedde de bereiding en vermenging der benodigde oplossingen vlak vóór het gebruik. De vloeistof werd onder een temperatuur van 38° C. ingespoten.

Hond N°. 18, reu, leeftijd 6 jaar, ras gemengd, gewicht 16 K.G.

De hond is gezond. Het bloedbeeld vertoont wat linksverschuiving van de leucocyten-formule en er zijn wat veel eosinophile leucocyten.

Op 6 April 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een ½% tutocaïne-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd. Te 15.12.30 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 15.14 is 400 cc bloed onttrokken (de hond wordt erg onrustig), om 15.14.30 — 550 cc, 15.15 — 600 cc, 15.15.30 — 660 cc. Te 15.16.30 wordt de ademhaling veel dieper, de uitademing is lang en blazend, de inademing kort en stootend. Om 15.17.30 druppelt het bloed nog slechts uit de canule. De hond laat urine lopen. Om 15.18 is 775 cc bloed onttrokken. Het bloed stroomt nu weer in een straal uit de canule, waaraan om 15.18.30 de hartkloppingen duidelijk zijn waar te nemen. 800 cc bloed is nu onttrokken. De ademhaling is klein geworden, het ademtempo is versneld. Om 15.19.30 is 875 cc bloed onttrokken. De ademhaling gaat moeilijker, wordt wat onregelmatig. Te 15.20 is 910 cc bloed onttrokken en de ademhaling is nu duidelijk onregelmatig: lange

<sup>1)</sup> Men kan ook de oplossing van NaHCO<sub>3</sub> en NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> eerst door koken steriliseeren en daarna door CO<sub>2</sub>-doorleiding het gevormde carbonaat in het hydrocarbonaat terugvoeren.



en korte ademhalingen volgen elkaar met wisselend groote tusschenpoozen op. Om 15.20.15 verschijnt een strekkramp aan de achterpooten, vooral aan den linker achterpoot. De hartkloppingen zijn niet meer aan den straal te zien, het bloed vloeit nog slechts druppelsgewijs uit de canule. Om 15.20.30 houdt de ademhaling op, aan de achterpooten is een strekkramp te zien, vooral links. In het epigastrium zijn heftige hartkloppingen te zien. Om 15.21 zien wij één diepe ademhaling (zucht), daarna houdt het bloed op met uit de canule te vloeien en ademt de hond niet meer. 1 minuut later verschijnt een duidelijke algemeene strekkramp. De carotis is inmiddels afgebonden en er blijkt 940 cc bloed te zijn onttrokken, dat is per K.G. lichaamsgewicht 59 cc.

Na de algemeene strekkramp verslapt het dier, van de ademhaling is niets meer waar te nemen. Het dier maakt den indruk dood te zijn.

Te 15.23.30 begint de inspuiting in de v. jugularis ext. van de TYRODE-oplossing. Om 15.24 zien wij een aanduiding van beginnend ademen. Te 15.24.30 geeft de hond weer levensteekenen en is de ademhaling duidelijker geworden. Om 15.26 zet een typische „locomotief-ademhaling” in en om 15.26.30 wordt de infusie gestaakt. 750 cc TYRODE-oplossing is ingespoten. Om 15.30 is de „locomotief-ademhaling”, die allengs minder is geworden, overgegaan in een snelle ademhaling van gewonen vorm. Om 15.31 is een snelle, oppervlakkige ademhaling waar te nemen (34 per minuut). Na afloop van de operatie is de hond, behalve een wat waggelenden, wijdpootschen gang, in goeden toestand. Om 16.15 is de ademhaling weer wat kalmer geworden (26 per minuut).

In het verdere verloop van het herstel, deden zich geen bijzonderheden voor. In Staat N°. 3 is het bloedherstel te volgen.

#### 14<sup>de</sup> Proef.

##### *Inspuiting van een Normosal-oplossing.*

Bereiding van de oplossing: Deze geschiedde geheel volgens voorschrift bij het Normosal-poeder verstrekt. De benodigde hoeveelheid Normosal-poeder werd onmiddellijk voor het gebruik uit de ampullen aan steriel neutraal gedestilleerd water, dat reeds op 38° C. was gebracht, toegevoegd.

Hond N°. 15, reu, leeftijd 3 à 4 jaar, gemengd ras, gewicht 25,8 K.G.

De hond is gezond. Bij bloedonderzoek worden geen afwijkende waarden gevonden.

Op 2 Maart 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een ½% tutocaïne-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd. Om 16.21.30 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 16.22 is 200 cc bloed onttrokken, om 16.22.30 — 350 cc, 16.23 — 550 cc, 16.25 — 850 cc. Om 16.26 wordt de ademhaling dieper. Om 16.27.15 is 1100 cc bloed onttrokken, om 16.28 — 1200 cc en om 16.28.30 — 1250 cc. De ademhaling is nu opper-



vlaakkiger geworden en iets onregelmatig. Om 16.29 is 1300 cc bloed onttrokken. Om 16.29.30 wordt de ademhaling nog oppervlaakkiger en onregelmatiger. Om 16.30 verschijnen eenige strekkrampen van de pooten, vooral van de voorpooten. De hond laat urine loopen. De ademhaling wordt erg onregelmatig en is zeer oppervlaakkig, moeilijk waar te nemen. Aan den bloedstraal zijn de hartkloppingen nog te zien.

Te 16.30.30 vertoont zich een algemeene strekkramp, waarbij de bloedstraal even stopt, dan weer doorstroomt.

Wegens verschijnen van de kenmerkende verschijnselen van „functioneële verbloeding”, wordt de bloedonttrekking gestaakt; onttrokken is 1440 cc bloed, dat is per K.G. lichaamsgewicht 56 cc.

Te 16.35 begint de inspuiting in de v. jugularis ext. van de Normosal-oplossing. Om 16.37 is 550 cc ingespoten en om 16.40 1150 cc, waarmede de infusie eindigt. „Locomotief-ademhaling” is waar te nemen.

Na de operatie staat de hond slap op de pooten en loopt waggelend.

3 Maart maakt de hond een slechten indruk, hij ligt passief in de kooi, eet niets en drinkt heel weinig. De pooten zijn in geringe mate gezwollen. De hond kwijlt sterk.

4 Maart is de zwelling van de pooten zoo goed als geheel verdwenen.

7 Maart blijkt de operatie-wond geheel te zijn opengesprongen. De wond wordt gereinigd met een steriele 1% soda-oplossing en na bepoedering met vioform-poeder, verbonden. Deze behandeling wordt nu geregeld toegepast.

8 Maart maakt de hond een beteren indruk, de passieve houding heeft hij laten varen. 11 Maart is de linker voorpoot in het onderste gedeelte gezwollen en voelt warm aan, zoodat aan een ontstekingsproces wordt gedacht. 13 Maart is dit spontaan veel verminderd. 15 Maart is de ontsteking aan den poot verdwenen. 30 Maart wordt de operatiewond dicht bevonden. De hond is nu in goeden toestand. In Staat N<sup>o</sup>. 4 is het bloedherstel te volgen. Wegens de bijkomstige infectie is het aantal der verschillende soorten leucocyten niet opgegeven.

### 15<sup>de</sup> Proef.

#### *Inspuiting van Tutofusin.*

Aangezien deze infusie-proef bij een *bloedarmen hond* werd verricht, is hieruit niets te besluiten over den invloed van het Tutofusin als bloedvervangmiddel in vergelijking met de andere infusie-oplossingen. Uit anderen hoofde bleek deze proef echter van belang te zijn.

Hond N<sup>o</sup>. 31, teef, leeftijd  $\pm$  4 jaar, gemengd ras, gewicht 28,5 K.G.



Klinisch schijnt de hond gezond te zijn. Bij bloedonderzoek wordt echter een bloedarmoede gevonden. De laatste maal, dat het bloed vóór de operatie wordt onderzocht (bloedonderzoek op 8 Augustus), blijkt het aantal roode bloedlichaampjes per cmm 4.475.000 te bedragen en is het gehalte roode bloedkleurstof volgens SAHLI 56.

Het bloedpreparaat laat behoorlijke regeneratie-pogingen herkennen.

Op 10 Augustus 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  novocaine-adrenaline-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd.

Om 16.49 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 16.49.05 is 150 cc bloed onttrokken, om 16.49.10 — 200 cc, 16.49.15 — 300 cc, 16.49.35 — 500 cc. Om 16.49.45 is de hond reeds bewusteloos, laat urine lopen. De ademhaling is oppervlakkig en langzaam geworden. Om 16.49.50 is 600 cc bloed onttrokken, om 16.50 — 700 cc, en om 16.50.25 — 800 cc. De ademhaling is nu oppervlakkig en onregelmatig. Te 16.50.35 verschijnt een slechts heel even aangeduide algemeene strekkramp, de bloedstraal uit de canule wordt meteen minder krachtig, de hartkloppingen zijn er echter nog goed aan te zien. 850 cc bloed is onttrokken. Het bloed blijft uit de canule vloeien; om 16.50.50 is 900 cc, en om 16.52 is 1000 cc bloed onttrokken.

De ademhaling is steeds oppervlakkig, langzaam en onregelmatig. Om 16.52.15 is geen ademhaling meer waar te nemen. Na even kunstmatige ademhaling te hebben toegepast, verloopt de ademhaling weer spontaan, blijft echter zeer slecht. Om 16.53 vloeit het bloed nog slechts in enkele druppels uit de canule. Om 16.53.35 treedt ademstilstand in.

De bloedonttrekking wordt gestaakt en 1120 cc bloed blijkt te zijn onttrokken, dat is per K.G. lichaamsgewicht 39 cc.

Om 16.55 begint de inspuiting van Tutofusin in de v. jugularis ext. Om 16.56 ademt de hond nog steeds niet, waarom kunstmatige ademhaling wordt toegepast. Om 16.59 is nog geen ademhaling te zien, van hartswerking is niets te merken, waarom een inspuiting in het hart van 1 cc  $\frac{1}{100}$  adrenaline-oplossing wordt verricht. Om 17 uur wordt met de infusie opgehouden; 880 cc Tutofusin is ingespoten. De hond is echter dood.

Reeds nu moet er even op gewezen worden, dat wij de verbloedingsverschijnselen, welke deze hond vertoonde, tijdens de bloedonttrekking hebben miskend. Het dier is sneller dan gewoonlijk wordt waargenomen in slechten toestand gekomen. De verschijnselen, welke om 16.50.35 werden waargenomen, vormen toch eigenlijk tezamen de trias, door ons als aanwijzing van een „functioneële” verbloeding opgevat. De vluchtigheid waarmede zij verschenen en ook doordat deze verschijnselen, die gewoonlijk bij een bloedverlies van meer dan 50 cc per K.G. lichaamsgewicht worden waargenomen, reeds bij een betrekkelijk klein bloedverlies werden



gezien (30 cc per K.G. lichaamsgewicht), deden ons dit punt tijdens de operatie niet op juiste waarde aanslaan.

Bij deze bloedarme hond werd een werkelijke verbloeding uitgevoerd en het functioneele verbloedingspunt ver voorbij gegaan, waardoor het dier niet meer door infusie was te redden.

Vergelijken wij het aantal roode bloedlichaampjes en de SAHLI-waarde van deze hond met die van een normalen hond, waarbij de kenmerkende verschijnselen van de „functioneele verbloeding” bij een bloedverlies van ongeveer 50 cc per K.G. lichaamsgewicht zijn waar te nemen, dan komt bij deze bloedarme hond een bloedverlies van 30 cc per K.G. daar ongeveer mee overeen.

Onze meening, dat met behulp van de beschreven trias van verbloedingsverschijnselen het mogelijk is een „biologische waarde-bepaling” van een bloedverlies te geven, vindt in deze proef dus grooten steun.

§ 6. *Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting in de vena jugularis externa van „Sérum NORMET chirurgical”.*

*16de Proef.*

(Deze proef had een meer oriënteerend karakter).

Bereiding van de oplossing: Deze geschiedde geheel volgens voorschrift van den samensteller. 20 cc Sérum NORMET chirurgical worden even voor het gebruik gemengd met 1000 cc 0,7% keukenzoutoplossing (7 gram NaCl oplossen in 1000 cc neutraal gedestilleerd water). De verkregen vloeistof wordt onder een temperatuur van 38° C. ingespoten.

Hond N°. 1, reu, leeftijd  $\pm$  7 jaar, gemengd ras, gewicht 20,2 K.G. Diët: vleeschloos.

Bij dezen hond is eenige maanden geleden de milt verwijderd. Bij bloedonderzoek worden normale waarden gevonden. Opvallend is het groot aantal erythrocyten met Howell-Jolly-lichaampjes.

Op 20 Juni 1931 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een 1/2% novocaïne-adrenaline-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd.

Om 14.55 begint de bloedonttrekking uit de a.carotis met behulp van een stalen venapunctie-naald. Om 15.14 is 850 cc bloed onttrokken, waarbij de stalen canule eenige malen moest worden verwisseld, omdat stolling het uitstroomen van bloed deed ophouden. Per K.G. lichaamsgewicht bedraagt het bloedverlies dus 42 cc. Om 15.15 begint de inspuiting in de v. jugularis ext. van Sérum NORMET chirurgical (waarbij eveneens van een stalen naald wordt gebruik gemaakt). 775 cc wordt ingespoten. Na de operatie is de hond heel goed.

Merkwaardig is het snelle herstel van het bloed, wat goed uitgedrukt wordt door de Haemoglobine-waarden, volgens WONG gevonden.

Vlak vóór de operatie werd een Haemoglobine-waarde van



12,85 gram per 100 cc bloed gevonden. Op 23 Juni was dit 7,01 gram, op 26 Juni 9,14 gram en op 2 Juli 12,37 gram.

Misschien dat de weggenomen milt hier de oorzaak van is. De milt zou namelijk een remmende werking op het bloedherstel kunnen uitoefenen <sup>1)</sup>).

Nog eenige oriënteerende proeven over de infusie van Sérum NORMET en RINGER-oplossing werden genomen. Aangezien deze dienden om de noodige oefening en ervaring op te doen en hun uitkomsten weinig bewijzende kracht hebben, worden deze hier niet medegedeeld. Alleen de bovengenoemde proef werd als voorbeeld van deze proeven aangehaald, ook omdat de weggenomen milt deze proef wat meer belangwekkend maakte.

#### 17de Proef.

Hond N<sup>o</sup>. 2, reu, leeftijd  $\pm$  7 jaar, gemengd ras, gewicht 24,2 K.G. Diët: vleeschloos.

De hond is gezond. Het bloedonderzoek geeft normale waarden te zien.

Op 14 Juni 1932 krijgt de hond  $\frac{3}{4}$  uur vóór de operatie 550 mgr. hydrochloras morphini onder de huid toegediend. Onder deze narcotische werking worden de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd.

Om 15.05 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Bij dezen hond wordt reeds gebruik gemaakt van glazen canules. De aanvankelijk ingebrachte canule is nog wat dun, waarom al gauw stolling intreedt en een andere, wijdere wordt ingebonden.

Om 15.15 is 1100 cc bloed onttrokken, dat is per K.G. lichaamsgewicht 45 cc. De ademhaling, die oppervlakkig en onregelmatig was geworden, staat nu stil. Om 15.19 begint de inspuiting van 825 cc Sérum NORMET chirurgical, in de v. jugularis ext., welke om 15.26 eindigt. De ademhaling herstelt zich snel weer, zoodat zij om 15.17 — vóór de infusie begint — weer waarneembaar is.

Na de operatie is de toestand door den invloed van de morphine-inspuiting niet zoo goed waar te nemen. De hond loopt rond met slepende achterpooten. De sufheid door de morphine is echter niet meer zoo uitgesproken als bij het begin van de operatie.

Volledig herstel geschiedde, behoudens een lichte wond-infectie, ongestoord. In Staat N<sup>o</sup>. 5 is het bloedherstel te volgen. Door de infectie werd afgezien van de telling der soorten leucocyten.

#### 18de Proef.

Hond N<sup>o</sup>. 4, reu, leeftijd  $\pm$  2 jaar, ras: Dobbermann Pincher Diët: vleeschloos.

<sup>1)</sup> O. NAEGELI. Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik, 1931, blz. 228—229.



Gewicht 19,75 K.G. De hond is gezond. Bij bloedonderzoek worden geen bijzonderheden gevonden.

Op 19 October 1932 krijgt de hond  $\frac{3}{4}$  uur vóór de operatie 400 mgr. hydrochloras morphini onder de huid toegediend.

De a. carotis en de v. jugularis ext. worden blootgelegd. Om 14.57 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 15.06 wordt hier een einde aan gemaakt, omdat de pols aan de a. femoralis niet meer is te voelen en een kortdurende stilstand van de onregelmatig geworden ademhaling intreedt, terwijl tegelijkertijd ontlasting afgaat. Onttrokken is 850 cc bloed, dat is per K.G. lichaamsgewicht 43 cc.

Van 15.10 tot 15.17 worden in de v. jugularis ext. 675 cc Sérum NORMET chirurgical ingespoten.

Na afloop van de operatie maakt de hond een goeden indruk. Bij lopen slepen de achterpooten echter. Het verder herstel geschiedde ongestoord.

De uitkomsten van het bloedonderzoek zijn in Staat N°. 6 te volgen.

#### 19de Proef.

Hond N°. 5, reu, leeftijd  $\pm$  4 jaar, gemengd ras, gewicht 27 K.G.

De hond is gezond. Bloedonderzoek geeft normale waarden te zien.

Op 29 November 1932 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  tutocaïne-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd. Om 15.28 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 15.31 is wegens de sterke beweeglijkheid van den hond een lichte kortdurende aether-narcose noodig. Te 15.34 laat de hond ontlasting afgaan, terwijl de ademhaling sneller en oppervlakkig geschiedt. Om 15.36 is de ademhaling zéér oppervlakkig en zéér onregelmatig geworden, terwijl de pols aan de a. femoralis niet meer is te voelen, redenen waarom met de onttrekking wordt opgehouden. 1450 cc bloed is onttrokken, dat is per K.G. lichaamsgewicht 54 cc. Van 15.38 tot 15.44 wordt 1120 cc Sérum NORMET chirurgical in de v. jugularis ext. ingespoten, waardoor de ademhaling snel verbetert.

Na de operatie is de hond in goeden toestand; hij loopt rond, alsof er niets is gebeurd. Verder herstel geschiedde ongestoord.

In Staat N°. 7 zijn de uitkomsten van het bloedonderzoek te volgen.

#### 20ste Proef.

Hond N°. 13, reu, leeftijd  $\pm$   $1\frac{1}{2}$  jaar, gemengd ras, gewicht 20 K.G.

De hond is gezond.

Op 6 Februari 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid



door een  $\frac{1}{2}\%$  tutocaïne-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd. Om 16.58 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 16.58.30 is 400 cc bloed onttrokken, om 16.59.30 — 600 cc en om 16.60 — 850 cc. De pols aan de a. femoralis is nog goed te voelen. Bij de ademhaling valt op, dat de inademing moeilijk geschiedt. Om 17.01 is de femoralis-pols niet meer te voelen en is de ademhaling, die onregelmatig was geworden, niet meer waar te nemen. 930 cc bloed is onttrokken en besloten wordt met de infusie te beginnen. Tijdens het gereedmaken voor de infusie verschijnen de pols en de ademhaling weer, zoodat om 17.04 met de bloedonttrekking wordt voortgegaan. Te 17.05 is de pols weer niet te voelen en treedt weer ademstilstand in. De bloedonttrekking wordt gestaakt, onttrokken is 1000 cc bloed, dat is per K.G. lichaamsgewicht 55 cc.

Te 17.06 begint de inspuiting in de v. jugularis ext. van het SÉRUM NORMET chirurgical. Om 17.09 verschijnt een wat snelle, overigens diepe ademhaling. 600 cc is nu ingespoten. Om 17.11 is 800 cc ingespoten en eindigt de infusie. Een duidelijke „locomotief-ademhaling” is waar te nemen.

Na de operatie is de hond wat slap, overigens loopt hij gewoon rond. Het verdere herstel geschiedde zonder stoornis. 22 Februari weegt de hond 21 K.G.

#### 21<sup>ste</sup> Proef.

Hond N<sup>o</sup>. 14, reu, leeftijd  $\pm 3\frac{1}{2}$  jaar, gemengd ras, gewicht 21,9 K.G.

De hond is gezond. Het bloedonderzoek geeft normale waarden te zien, behoudens een eosinophilie der leucocyten.

Op 2 Maart 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  tutocaïne-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd. Om 15.26 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 15.26.30 is 200 cc bloed onttrokken, om 15.27.30 — 400 cc, 15.30.45 — 700 cc.

Te 15.31 loopt het bloed niet meer uit de canule.

Wegens vermoedelijke stolling wordt een andere ingebracht, welke eerst het bloed slecht uit laat vloeien. Om 15.32 echter loopt het bloed weer in een flinken straal uit de canule. Om 15.34 is 900 cc bloed onttrokken. De ademhaling geschiedt met een korte stootende inademing en lange, hoorbare uitademing. Om 15.34.30 is 950 cc bloed onttrokken, om 15.35 — 1000 cc en om 15.35.30 — 1050 cc. De hond laat urine loopen. Het bloed vloeit nog slechts druppelsgewijs uit de canule. De ademhaling is zeer oppervlakkig en onregelmatig. Aan de pooten, vooral aan de voorpooten is een duidelijke strekkramp te zien. Om 15.37 is 1100 cc bloed onttrokken. Besloten wordt de arterie af te binden. Onttrokken is dus 50 cc per K.G. lichaamsgewicht. Tijdens het klaarmaken van de infusie wordt te 15.39.30 een duidelijke algemeene strekkramp waargenomen.



Te 15.40 begint de inspuiting van Sérum NORMET chirurgical in de v. jugularis ext. Om 15.43 is 550 cc ingespoten en om 15.46 880 cc, waarmede de infusie eindigt.

Na de operatie maakt de hond een goeden indruk. Hij loopt echter met min of meer verlamde slepende achterpooten. Den volgende dag eet en drinkt de hond zeer weinig. Verder herstel geschiedde ongestoord.

De uitkomsten van het regelmatig verrichte bloedonderzoek zijn in Staat N°. 8 te volgen.

### 22<sup>ste</sup> Proef.

Hond N°. 17, teef, leeftijd  $\pm$  2 jaar, ras: Duitsche Herder. Gewicht 18,5 K.G.

De hond is gezond. Het bloedonderzoek geeft normale waarden te zien.

Op 16 Maart 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  tutocaïne-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd.

Om 16.08 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 16.08.20 is 200 cc bloed onttrokken, om 16.08.45 — 400 cc, 16.09 — 600 cc, 16.09.30 — 700 cc.

Om 16.10 is de hond zeer onrustig en laat urine loopen, een „grootte ademhaling” treedt in. Om 16.11 is 900 cc bloed onttrokken, de hond is bewusteloos, de inademingen geschieden nu moeilijk, kort, stootend, terwijl de goed hoorbare uitademingen lang zijn. Om 16.11.30 wordt een kleine, snelle ademhaling waargenomen. Om 16.12 verschijnt een strekkramp van de pooten, de ademhaling wordt onregelmatig. De hartkloppingen zijn aan den bloedstraal nog waar te nemen. Om 16.12.30 zien wij een algemeene strekkramp van het dier. De ademhaling is nu zeer onregelmatig. Het bloed vloeit plotseling nog slechts druppelsgewijs uit de canule, terwijl aan den straal geen hartkloppingen meer zijn te zien. Om 16.13 houdt de bloeding geheel op en staat de ademhaling stil. De arterie wordt afgebonden en 1080 cc bloed blijkt te zijn onttrokken; dat is per K.G. lichaamsgewicht 58 cc.

Om 16.15 begint de infusie in de v. jugularis ext. van Sérum NORMET chir. Tijdens het gereedmaken voor infusie, verschijnt weer af en toe een enkele ademhaling, waarbij even enkele druppels bloed uit de canule vloeien (hierin was dus zeker geen stolling ingetreden). Gedurende de inspuiting herstelt zich de ademhaling slechts langzaam. Om 16.17 is 500 cc ingespoten en nu verschijnt een duidelijke „locomotief-ademhaling”. Om 16.19 is 875 cc ingespoten en wordt de infusie gestaakt.

Na de operatie is de hond er slecht aan toe. Zij kan niet meer staan en ligt op de zijde met den bek op den vloer. De „locomotief-ademhaling” heeft voor een snelle, hijgende ademhaling plaats gemaakt. Te 16.34 begint de hond te loopen met slepende achter-



pooten en een eigenaardigen „wijdpootschen dronkemansgang”.

De volgende dagen herstelt het dier zich snel, zoodat in het verdere herstelverloop niets bijzonders is waar te nemen.

### 23<sup>ste</sup> Proef.

Hond N°. 20, reu, leeftijd 4 à 5 jaar, ras: Herder, gewicht 24 K.G.

De hond is gezond. Bij bloedonderzoek worden geen afwijkingen gevonden.

Op 4 Mei 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  tutocaïne-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd. Om 15.44 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 15.44.20 schiet de canule los uit het vat, waarop een andere wordt ingebonden. Om 15.46.40 gaat de bloedonttrekking door. Om 15.47 is 300 cc bloed onttrokken, om 15.47.25 — 600 cc, 15.48 — 700 cc, 15.48.40 — 800 cc, 15.49 — 900 cc. Om 15.50.10 laat de hond urine loopen. Om 15.50.40 druppelt het bloed nog slechts uit de canule. Om 15.50.55 worden de inademingen kort, stootend en de uitademingen lang, goed hoorbaar. Om 15.51.40 vloeit het bloed weer in een fijn straaltje uit de canule, terwijl de hartkloppingen aan den straal zijn te zien. De hond laat nog eens urine en nu ook ontlasting loopen. Om 15.52.15 is de ademhaling zeer onregelmatig geworden. Te 15.52.20 verschijnt een algemeene strekkramp, die vrij lang aanhoudt, en om 15.52.30 stroomt plotseling veel minder bloed uit de canule. Aangezien een bloedmonster wordt genomen, heeft de afbinding van de arterie eerst om 15.56 plaats.

Gedurende dien tijd zien wij om 15.52.50 een enkele ademhaling verschijnen, en om 15.53.50 gaat het uitstroomen van het bloed, dat tot nu toe in een zeer dun straaltje, waaraan de hartkloppingen nauwelijks zijn waar te nemen, geschiedde, over in een druppelsgewijs uitvloeien.

Om 15.56 is een volkomen ademstilstand zeker (na 15.52.50 wordt geen ademen meer gezien). Onttrokken is 1200 cc bloed, dat is per K.G. lichaamsgewicht 50 cc.

Om 15.56.30 begint de inspuiting van Sérum NORMET chir. in de v. jugularis ext. Om 15.57 wordt een ademhaling waargenomen, waarop nu meerdere ademhalingen volgen, die allengs dieper worden.

Om 15.57.30 treedt een typische „locomotief-ademhaling” in. Om 15.58.30 wordt de infusie gestaakt, 960 cc is ingespoten. Om 15.59 is de „locomotief-ademhaling” zeer duidelijk aanwezig. Om 16.03 wordt deze wat minder en gaat de ademhaling in de richting van een gewone. Om 16.04 is de „locomotief-ademhaling” verdwenen en heeft plaats gemaakt voor een gewone, snelle ademhaling.

Na de operatie staat de hond vrij behoorlijk op zijn pooten. De gang is waggelend, de voorpooten vooral worden daarbij gespreid.



Den volgenden dag maakt de hond een minder goeden indruk. Hij ligt passief in zijn kooi. 6 Mei gaat hij wat eten. 8 Mei is de toestand goed. Alleen loost hij een stinkende, bruingroene urine. Bij onderzoek daarvan wordt gevonden: eiwit: spoor; suiker: —; urobiline: +; galkleurstof: —; diazo: zwak +. Sediment: enkele leucocyten, enkele cylinders, bacteriën en gistcellen.

Na enkele dagen waren geen afwijkingen in de urine meer waar te nemen. Verder herstel geschiedde ongestoord.

De uitkomsten van het bloedonderzoek zijn in Staat N°. 9 te volgen.

#### 24<sup>ste</sup> Proef.

Hond N°. 30, reu, leeftijd  $\pm$  6 jaar, ras: Herder, gewicht 29,5 K.G.

Deze hond vertoont een nierafwijking (zie 7<sup>de</sup> Proef). Bij bloedonderzoek worden geen afwijkingen gevonden.

Op 4 Augustus 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  novocaïne-adrenaline-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd.

Om 15.28 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 15.28.20 is 400 cc bloed onttrokken, om 15.28.30 — 600 cc, 15.28.40 — 700 cc, 15.28.45 — 800 cc, 15.28.55 — 1000 cc, 15.29.20 — 1200 cc, 15.29.35 — 1300 cc, 15.29.45 — 1400 cc, 15.30 — 1500 cc. De straal wordt nu zwakker, de hartkloppingen zijn er echter nog duidelijk aan te zien.

Om 15.30.40 wordt de ademhaling dieper, de hond is bewusteloos. Om 15.30.45 is 1600 cc bloed onttrokken. Om 15.30.55 laat het dier urine loopen.

Te 15.31.20 verschijnt een strekkramp van de pooten en om 15.31.50 laat de hond ontlasting afgaan. Om 15.32 wordt de ademhaling oppervlakkig en ook wat onregelmatig. Aan den bloedstraal zijn de hartkloppingen nog waar te nemen. Om 15.32.20 is 1800 cc bloed onttrokken. Om 15.33 is de ademhaling zeer oppervlakkig en zeer onregelmatig geworden, de uitademingen geschieden met een snuivend geluid. Om 15.33.40 is de ademhaling bijna niet meer te zien. Om 15.33.50 treedt ademstilstand in, gepaard gaande met een algemeene strekkramp van den hond, terwijl het bloed ophoudt met uit de canule te vloeien. Op grond van deze verschijnselen wordt om 15.33.55 de arterie afgebonden. Onttrokken is 1850 cc bloed, dat is per K.G. lichaamsgewicht 63 cc. Om 15.35 is nog steeds geen ademen te zien. Om 15.35.30 wordt één ademhaling waargenomen.

Te 15.36 vangt de inspuiting in de v. jugularis ext. van het Serum NORMET chirurgical aan. De hond begint nu snel en zeer oppervlakkig te ademen. Om 15.36.30 worden de ademhalingen grooter en om 15.37 verschijnt een duidelijke, snelle „locomotief-ademhaling” (72 ademhalingen per minuut). Om 15.40.20 eindigt de infusie, 1480 cc is ingespoten. Om 15.41 is nog een snelle „locomotief-ademhaling” aanwezig (75 ademhalingen per minuut).



Om 15.45 is een gewone vorm van snelle ademhaling te zien.

Na de operatie, (15.45) staat de hond alleen wat slap op de pooten, verder is hij in goeden toestand. Hij loopt behoorlijk rond. Om 17.45 is de toestand van den hond goed, hij staat behoorlijk op zijn pooten. 5 Augustus ziet hij er wat slap uit, eet een weinig. 7 Augustus is hij in goeden toestand, alleen heeft zich een klein haematoom-seroom in de wond ontwikkeld.

Hij eet en drinkt gewone hoeveelheden. Het verdere herstel geschiedde ongestoord. Op 10 Augustus had de hond een gewicht van 28 K.G. De volgende uitkomsten geven een overzicht over het, gedurende korten tijd gevolgd verloop van het bloedherstel:

Augustus	3	5	9	10	11
Erythrocyt.	723	292	—	—	305
Sahli	82	40	—	—	49
Reticuloc.	3,5	4,0	9,4	26,8	25,1

§ 7. *Bloedonttrekking, gevolgd door de inspuiting in de vena jugularis externa van een gewijzigde NORMET-oplossing (chloriden).*

Bereiding van de oplossing: Een oplossing werd gemaakt, welke de metalen uit het Sérum NORMET chirurgical in aequivalente hoeveelheden bevatte, echter gebonden als chloriden.

Zoo werden: 12,366 gram NaCl; 7,492 gram CaCl<sub>2</sub>, 6 aq; 3,905 gram MgCl<sub>2</sub>, 6 aq; 6,316 gram chlor. ferric. et chlor. ammoniac. (bevat 2,85% ijzer) en 0,164 gram MnCl<sub>2</sub>, 4 aq opgelost in gedestilleerd water tot 1000 cc.

Sérum NORMET chirurgical bevat per 1000 cc gedestilleerd water: 22 gram Natriumcitraat; 6,5 gram Calciumcitraat; 4,5 gram Magnesiumcitraat; 1 gram citr. ferr. et citr. ammoniac. (bevat 18% ijzer) en 0,15 gram Mangaancitraat.

De „chloriden-NORMET” werd 1 uur in de autoclaaf gesteriliseerd en vlak vóór het gebruik werden hiervan 20 cc bij 1 Liter steriele 0,7% keukenzoutoplossing gevoegd (de keukenzoutoplossing werd bereid met behulp van neutraal gedestilleerd water). De verkregen vloeistof werd op een temperatuur van 38° C. ingespoten.

Aangezien maar 20 cc „Chloriden-NORMET” per Liter infusievloeistof noodig is, behoeft geen 1000 cc stam-oplossing te worden gemaakt.

25<sup>ste</sup> Proef.

Hond N°. 23, reu, leeftijd 4 à 5 jaar, gemengd ras, gewicht 25 K.G.

De hond is gezond. Het bloedbeeld vertoonde geen bijzonderheden.



Op 23 Mei 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  novocaïne-adrenaline-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd. Om 15.12 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 15.12.20 is 200 cc bloed onttrokken, om 15.12.30 — 400 cc, 15.13 — 500 cc, 15.13.20 — 600 cc, 15.14 — 700 cc. Om 15.14.15 laat de hond urine loopen. De inademing geschiedt stotend. De hartkloppingen zijn aan den straal goed te zien. Om 15.14.30 is de hond bewusteloos, een groote ademhaling treedt in, welke om 15.15 met snuivende uitademingen gaat gepaard. Om 15.15.15 is 1050 cc bloed onttrokken en om 15.16 — 1100 cc. Om 15.16.10 verschijnt een strekkramp van de pooten. De ademhaling wordt onregelmatig. De ademhaling wordt zeer snel veel onregelmatiger en is om 15.16.40 nauwelijks meer waar te nemen. Een algemeene strekkramp wordt zichtbaar. Om 15.17 staat de ademhaling geheel stil, de bloeding uit de canule houdt op, een algemeene strekkramp verschijnt andermaal en de hond laat ontlasting afgaan. De bloedonttrekking wordt gestaakt. Onttrokken is 1375 cc bloed, dat is per K.G. lichaamsgewicht 55 cc. De hond ligt slap en lijkt dood.

Om 15.18.40 begint de inspuiting in de v. jugularis ext. van de „gewijzigde NORMET-oplossing”. Om 15.19.20 wordt de ademhaling zwak waarneembaar en om 15.20.20 is een duidelijke, regelmatige ademhaling ingetreden. 750 cc is dan ingespoten. De ademhaling wordt nu snel grooter en frequenter. Om 15.21.10 is 1050 cc ingespoten. De ademhaling is goed. Om 15.21.20 is 1100 cc ingespoten en eindigt de infusie. De hond ademt goed, regelmatig. De ademhalingen zijn echter niet zoo diep als gewoonlijk na de infusie wordt waargenomen. Een „locomotief-ademhaling” is nog niet verschenen. Om 15.29 krijgen we een aanduiding van een „locomotief-ademhaling” te zien, d.w.z. deze wordt telkens onderbroken door eenige minder krachtige ademhalingen. Om 15.30 is een weinig uitgesproken „locomotief-ademhaling” waarneembaar.

Als de hond van de operatietafel wordt afgenomen (15.33), loopt hij goed rond, is alleen wat slap.

24 Mei is de hond in behoorlijken toestand. De pooten, vooral de achterpooten, zijn echter wat opgezet (oedeem?). Venapunctie gelukt hierdoor niet. De hond heeft wat gegeten. 26 Mei is de dikte der pooten wat verminderd. De hond heeft thans urine geloosd, waarin eiwit aanwezig blijkt te zijn. 29 Mei is van de zwelling der pooten niet veel meer te zien. 31 Mei zijn deze echter weer flink opgezet, de hond eet niets en maakt een zieken indruk. 1 Juni is weer wat urine geloosd. De eiwitreactie valt sterk positief uit, reductie blijkt zwak aanwezig te zijn, terwijl ook de galkleurstoffen de urobiline-reacties positief uitvallen. De hond drinkt nu wat melk. Van 2 Juni tot en met 7 Juni braakt de hond geregeld en hij vermagert sterk. De zwelling aan de pooten is allengs afgenomen. De hond eet al dien tijd niets, drinkt alleen wat water.

In de 7 Juni opgevangen urine is de eiwit-reactie sterk positief (Esbach  $\frac{3}{4}^0/_{00}$ ), suiker is in een spoor aanwezig, terwijl de urobiline-



reactie positief uitvalt. Bloedkleurstof kan niet worden aangetoond. Ook de andere reacties vallen steeds negatief uit. In het sediment worden enkele leucocyten en erythrocyten, veel gekorrelde en hyaline cylinders, enkele epitheelcylinders en nier-epitheel-cellen gevonden. 9 Juni is geen reductie meer aan te toonen.

De reactie op eiwit is nog steeds sterk positief, terwijl urobiline nog aanwezig is. In het sediment: enkele cylinders, epitheelcellen, leucocyten en bacteriën.

9 Juni wordt de hond door Prof. Dr. A. KLARENBEK onderzocht, die een parenchymateuze nierafwijking diagnosticeerde, welke waarschijnlijk vóór de operatie niet aanwezig was. Het braken van den hond achtte hij niet van uraemischen aard. Als diët werd voorgeschreven een mengsel van melk, eieren, suiker, en een scheutje alcohol. Terwijl dit aanvankelijk lepelsgewijs werd ingegeven, neemt de hond het vanaf 11 Juni spontaan tot zich.

15 Juni is nu voor het eerst weer urine aanwezig, waarin de eiwit-reactie nog zwak positief uitvalt. De andere reacties geven een negatieve uitkomst. In het sediment worden veel tripelphosphaten, bacteriën en een heel enkele leucocyt gevonden.

De hond herstelt nu snel. Na 26 Juni lijkt hij weer geheel gezond. In de urine van 17 Juni is eiwit nog slechts in een spoor aanwezig en wordt verder niets afwijkends in de urine gevonden.

In Staat N°. 10 zijn de uitkomsten van het verrichte bloed-onderzoek te volgen.

#### 26<sup>ste</sup> Proef.

Hond N°. 27, reu, leeftijd  $\pm$  6 jaar, gemengd ras, gewicht 24,5 K.G.

De hond is gezond. Het bloedbeeld vertoont geen afwijkingen.

Op 27 Juli 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  novocaïne-adrenaline-oplossing de a. carotis en de v. jugularis ext. blootgelegd. Om 15.45.10 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 15.45.30 is 200 cc bloed onttrokken, om 15.45.35 — 300 cc, 15.45.40 — 400 cc, 15.45.45 — 500 cc, 15.45.60 — 600 cc, 15.46.15 — 700 cc, 15.46.50 — 800 cc, 15.47.05 — 900 cc, 15.47.50 — 1000 cc. Om 15.48.05 laat de hond urine en ontlasting lopen. Om 15.48.25 verschijnt een strekkrimp van de pooten, welke zich om 15.48.50 nog eens herhaalt. Om 15.48.55 laat de hond andermaal ontlasting en urine lopen. Te 15.49.10 wordt de straal bloed, welke uit de canule stroomt en waaraan tot nog toe de hartkloppingen goed zijn te zien, minder krachtig en het bloed druppelt af en toe slechts uit de canule. Krampachtige trekkingen in de pooten vertoonen zich nu steeds. Om 15.49.55 wordt de ademhaling oppervlakkig en onregelmatig. 1100 cc bloed is nu onttrokken. Om 15.50 verschijnt weer een duidelijke strekkrimp van de pooten. Na deze krimp loopt te 15.50.10 het bloed weer wat beter uit de canule, de hartkloppingen zijn aan den straal goed te zien. Om 15.50.30 is 1200 cc bloed onttrokken en om



15.51.05 — 1250 cc. Plotseling zien wij den hartslag, waarneembaar aan den straal, onregelmatig worden; de straal wordt minder krachtig, een diepe ademhaling wordt gemaakt, en te 15.51.30 verschijnt een duidelijk uitgesproken algemeene strekkramp, terwijl de ademhaling stilstaat. De arterie wordt afgebonden. Onttrokken is 1350 cc bloed, dat is per K.G. lichaamsgewicht 55 cc. Tijdens het gereed maken voor de infusie, verschijnt om 15.52.30 weer een algemeene strekkramp. Van de ademhaling is nog steeds niets te zien. Om 15.54.20 wordt één stuiptrekkingsachtige ademhaling waargenomen, om 15.54.40 weer een.

Door een verstopping van de infusie-canule begint de inspuiting in de v. jugularis ext. van de „gewijzigde NORMET-oplossing” eerst te 15.56. 4½ minuut waren dus verlopen sinds het einde van de bloedonttrekking. De volkomen ademstilstand duurde bijna 3 minuten.

Om 15.56.30 verschijnt weer een stuiptrekkingsachtige ademhaling. Om 15.57.20 wordt kunstmatige ademhaling toegepast. Om 15.57.55 vertoonen zich weer strekkrampen aan de pooten, die zich om 15.58.25 nog eens herhalen. Om 15.58.30 begint de hond zelf te ademen. Om 15.58.40 zien wij weer een kortdurende strekkramp aan de pooten. Om 15.58.50 is de infusie geëindigd. 1080 cc is ingespoten.

De hond ademt regelmatig, de ademvorm gaat in de richting van de „locomotief-ademhaling”. Steeds worden nog lichte strekkrampen van de pooten waargenomen.

Om 16.03 wordt de ademhaling dieper. Na de operatie (16.05) kan de hond niet staan, hij ligt slap op den grond en maakt een slechten indruk. Hij ademt nu zeer snel (192 ademhalingen per minuut). Om 16.07 lijkt hij wat beter, de ademhaling geschiedt nu minder snel. De hond wordt naar zijn kooi gedragen. Om 17 uur loopt de hond door zijn hok en maakt een veel beteren indruk. De ademhaling is nog wat snel, overigens nemen wij niets opvallends aan hem waar. 28 Juni maakt de hond een wat slappen indruk, ziet er overigens heel behoorlijk uit. Hij eet wat.

Een weinig vuilgrijsgroene urine is geloosd. Bij onderzoek van de urine (welke vóór de operatie zonder afwijkingen was bevonden) blijkt reductie zwak positief aanwezig te zijn, terwijl ook de urobiline-reactie positief uitvalt. In het sediment worden vrij veel tripelphosphaten, enkele leucocyten, vrij veel bacteriën en enkele gistcellen gevonden, wat geheel overeenkomt met wat in het sediment vóór de operatie werd gevonden.

29 Juli is de reductie in de urine niet meer aan te toonen. De urobiline is nog wel aanwezig. 31 Juli maakt de hond een goeden indruk, hij eet flink. De urine heeft weer een normale kleur, de urobiline-reactie valt nog zwak positief uit; in het sediment wordt een enkele cylinder gevonden.

2 Augustus is de hond best, heeft alleen een kleine phlegmone aan den rechter achterpoot. De urine bevat nog een spoor urobiline. In het sediment vinden wij nu weinig bacteriën en gistcellen,



enkele leucocyten en sporadisch een cylinder. Eiwit kon nooit worden aangetoond. 4 Augustus weegt het dier 25,5 K.G.

Vóór de operatie had deze hond een Sahli van 78; 6.810.000 erythrocyten en  $2,20/_{00}$  reticulocyten. Den eersten dag na de operatie (28 Juli) waren deze waarden: 40, 3.730.000 en  $2,30/_{00}$ ; den 6<sup>den</sup> dag na de operatie: 42, 3.235.000 en  $28,20/_{00}$  en den 12<sup>den</sup> dag: 57, 3.755.000 en  $18,90/_{00}$ .

(27<sup>ste</sup> Proef.)

Op dezen zelfden hond wordt 18 September 1933 een tweede bloedonttrekking toegepast (voor een ander doel). Het gewicht van het dier bedraagt nu 27 K.G.

Onder verdooving door 540 mgr. hydrochloras morphini, onder de huid ingespoten, worden uit de andere a. carotis 1200 cc bloed onttrokken, dat is 44 cc per K.G. lichaamsgewicht.

960 cc 0,9% keukenzoutoplossing worden in de v. jugularis ext. ingespoten. Het dier verdraagt deze tweede bloedonttrekking en infusie uitstekend. Aangezien deze proef voor een geheel ander doel werd verricht, waarbij het zaak was den hond in het leven te houden, werd hier niet tot de noodlottige verbloedingsverschijnselen bloed onttrokken.

§ 8. *Minder groote bloedonttrekking, niet gevolgd door infusie.*

28<sup>ste</sup> Proef.

Deze proef diende als vergelijkingsproef, om te onderzoeken, hoe het bloedherstel en de diurese verloopt bij een hond, die alleen maar een bloedonttrekking heeft ondergaan. Het spreekt vanzelf, dat dit geen ideale vergelijkingsproef kon zijn. De bloedonttrekking kon immers niet zoover als in de infusie-proeven worden uitgestrekt, daar het dier, de bij deze proeven toegepaste bloedonttrekkingen, niet zou overleven.

Hond N<sup>o</sup>. 22, teef, leeftijd 2 à 3 jaar, ras: Herder, gewicht 27 K.G.

De hond is gezond. Bij bloedonderzoek valt de linksverschuiving in de leucocyten-formule op.

Op 23 Mei 1933 wordt onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $1/2\%$  novocaïne-adrenaline-oplossing de a. carotis blootgelegd.

Om 15.53.30 begint de bloedonttrekking uit de a. carotis. Om 15.53.50 is 300 cc, om 15.53.55 — 500 cc, om 15.54.10 — 750 cc en om 15.54.30 is 835 cc bloed onttrokken, waarmede de bloedonttrekking door afbinden van de a. carotis eindigt. Per K.G. lichaamsgewicht is dus 31 cc bloed onttrokken. Op dit oogenblik laat de hond ontlasting afgaan, zij is bewusteloos, de ademhaling is regelmatig en diep, de uitademingen geschieden wat snuivend. Om 15.57 is de hond weer bij kennis. De ademhaling is goed, 18 ademhalingen worden per minuut gemaakt. Om 16 uur wordt een snuivende uitademing waargenomen. De ademvorm herinnert iets



aan de „locomotief-ademhaling”, echter zijn de inademingen langer dan bij deze soort ademhaling. Ook overheerschen de uitademingen ten opzichte van de inademingen niet zoo als bij de echte locomotief-ademhaling, terwijl ook het geluid, dat bij de uitademing wordt voortgebracht, niet zoo luid snuivend is. Om 16.03, na de operatie, staat de hond goed op zijn pooten en loopt zonder opvallende afwijkingen rond.

24 Mei is de toestand goed. De pooten zijn iets opgezet. De hond eet gewone hoeveelheden en drinkt flink.

25 Mei is niets bijzonders meer aan het dier op te merken. De geringe zwelling van de pooten is verdwenen.

De vóór de bloedonttrekking normale urine, bevat, in de van 24 Mei tot 26 Mei geloosde hoeveelheid, urobiline. Eerst in de van 31 Mei tot 1 Juni geloosde urine is urobiline niet meer aan te toonen.

In Staat N°. 11 zijn de uitkomsten van het verrichte bloed-onderzoek neergelegd.

Bij de beschrijving van de proeven over diurese en over het gedrag van roode bloedlichaampjes en haemoglobine dadelijk na de operatieve ingrepen, zijn de uitkomsten van deze vergelijkings-proef op die gebieden, te vinden.

§ 9. *Regelmatig herhaalde inspuitingen in een ader van Sérum NORMET médical en van 0,7% keukenzoutoplossing bij niet-bloed-arme honden.*

Om te onderzoeken, of inderdaad aan NORMET's citraat-oplossing een prikkelende werking op de bloedbereidende organen is toe te schrijven, werden bij een hond, welke geen bloedonttrekking had ondergaan, geregeld inspuitingen van Sérum NORMET médical toegepast. Hiertoe werd gebruik gemaakt van de ampullen Sérum NORMET médical, zooals deze in den handel worden gebracht.

Op dezelfde tijden werd bij een anderen hond, die zooveel mogelijk op den eersten gelek, een even groote hoeveelheid 0,7% keukenzoutoplossing ingespoten. De uitwerking van deze verschillende inspuitingen op het bloedbeeld werd nu vergeleken.

Voor de proeven 29 en 30 werd gebruik gemaakt van honden uit hetzelfde nest, die dus, wat leeftijd en ras betreft, gelijk waren. Beide honden waren van hetzelfde geslacht, hadden ongeveer gelijke gewichten, terwijl zij ook in grootte, gedrag en in verder opzicht sterk op elkaar geleken. De inspuitingen geschieden in de vena saphena en werden, om te groote beschadiging van het vat door het vele prikken eenigszins te verhinderen, beurtelings in den rechter- en linkerpoot verricht.

Wanneer de inspuiting aan de achterpooten moeilijkheden opleverde, geschiedde deze in een oppervlakkige ader van den voorpoot.

De 0,7% keukenzoutoplossing werd voor deze vergelijking gebruikt, omdat bij de infusies met Sérum NORMET, deze vloeistof aan een 0,7% keukenzoutoplossing wordt toegevoegd.



Om den invloed van de citraat-toevoeging aan te toonen, moet NORMET's infusievloeistof dus in uitwerking vergeleken worden met de 0,7% keukenzoutoplossing.

*29ste Proef.*

*Regelmatig herhaalde inspuitingen van 0,7% keukenzoutoplossing.*

Hond N°. 9, reu, leeftijd  $\pm$  8 jaar, gemengd ras, gewicht bij het begin der proef: 23,5 K.G. De hond is gezond. Bij bloedonderzoek valt de lage albumine : globuline verhouding op.

Op 13, 14, 15, 16, 17, 18 en 20 Februari 1933 wordt bij dezen hond iederen keer 10 cc 0,7% keukenzoutoplossing in een ader ingespoten.

Op 23, 24, 25, 27, 28 Februari en 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 en 9 Maart wordt eveneens per keer 10 cc 0,7% keukenzoutoplossing ingespoten.

Op 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29 April en 1, 2, 3, 5, 6 en 8 Mei wordt per keer 15 cc 0,7% keukenzoutoplossing ingespoten.

De uitkomsten van het verrichte bloedonderzoek zijn in Staat N°. 12 ondergebracht.

Op 24 April krijgt het dier een uitgebreide en diepe scheurwond in huid en onderhuids weefsel van de borst, als gevolg van een vechtpartij met een anderen hond. Na wondtoilet wordt droog steriel verbonden en de wond verder behandeld met vioformpoeder om de telkens dreigende infectie zooveel mogelijk te beperken. Aseptische behandeling bleek bij onzen hond niet goed uitvoerbaar, waarom de antiseptische werd toegepast. Op geregelde tijden werd de wond met steriele keukenzoutoplossing gereinigd en op eenige plaatsen zoo noodig met joodtinctuur aangeept. 20 Mei is de wond bijna geheel gesloten, 31 Mei wordt het verband weggelaten; de wond is volkomen genezen.

*30ste Proef.*

*Regelmatig herhaalde inspuitingen van Sérum NORMET médical.*

Hond N°. 10, reu, leeftijd  $\pm$  8 jaar, gemengd ras, gewicht bij het begin van de proef 28,3 K.G.

De hond is gezond. Bij bloedonderzoek valt de lage albumine : globuline verhouding op.

Op dezelfde data als in de vorige proef zijn genoemd, worden bij dezen hond dezelfde hoeveelheden Sérum NORMET méd. in een ader ingespoten. Bovendien worden bij dezen hond op 9, 10 en 11 Mei nog 15 cc Sérum NORMET méd. per keer ingespoten.

De uitkomsten van het verrichte bloedonderzoek zijn in Staat N°. 13 ondergebracht.



§ 10. *Regelmatig herhaalde inspuitingen in een ader van Sérum NORMET médical en van 0,7% keukenzoutoplossing bij bloedarme honden.*

Bij de honden, gebruikt voor de twee vorige proeven, wordt nu een bloedarmoede verwekt door ongeveer gelijkwaardige bloedonttrekkingen toe te passen. Bij deze bloedarme dieren wordt nu de invloed van Sérum NORMET méd. en 0,7% keukenzoutoplossing op het bloedherstel vergeleken.

#### *31ste Proef.*

Bij hond N°. 9 wordt op 13 Juni 1933 onder plaatselijke gevoelloosheid door een ½% tutocaïne-oplossing, 701 cc bloed uit de a. carotis onttrokken (in 1 minuut en 15 seconden).

De hond weegt op 12 Juni 32,5 K.G. Per K.G. lichaamsgewicht is dus 21,6 cc bloed onttrokken. De hond verdraagt dit bloedverlies uitstekend. 14 Juni heeft zich een groote, weeke zwelling in het operatiegebied gevormd, waaraan geen ontstekingsverschijnselen zijn waar te nemen. Waarschijnlijk is dus een haematoom (seroom) aanwezig. De zwelling wordt in de volgende dagen allengs kleiner en is 27 Juni geheel verdwenen.

Op 14, 15, 16, 17; 21, 22, 23, 24; 28, 29, 30 Juni en op 1, 3 en 4 Juli wordt bij dezen hond per keer 15 cc 0,7% keukenzoutoplossing in een ader ingespoten.

De grootte van de verwekte bloedarmoede en het verloop van het bloedherstel zijn in staat N°. 12 te zien.

#### *32ste Proef.*

Bij hond N°. 10 wordt op 13 Juni 1933 onder plaatselijke gevoelloosheid door een ½% tutocaïne-oplossing, 680 cc bloed uit de a. carotis onttrokken (toevallig in denzelfden tijd als in de vorige proef, namelijk in 1 minuut en 15 seconden).

De hond weegt op 12 Juni 31,5 K.G. Per K.G. lichaamsgewicht is dus eveneens 21,6 cc bloed onttrokken. Na de operatie is de hond in uitstekenden toestand en ook de volgende dagen doet zich niets bijzonders voor.

Op 14, 15, 16, 17; 21, 22, 23, 24; 28, 29, 30 Juni en op 1, 3 en 4 Juli wordt bij dezen hond per keer 15 cc Sérum NORMET méd. in een ader ingespoten.

De grootte van de verwekte bloedarmoede en het verloop van het bloedherstel zijn in staat N°. 13 te zien.

Bij twee andere honden, niet uit éénzelfde nest, wordt eveneens een bloedarmoede verwekt door ongeveer gelijkwaardige bloedonttrekkingen.

Ook nu wordt de invloed van de genoemde inspuitingen op het herstel van de bloedarmoede onderzocht.

#### *33ste Proef.*

Hond N°. 25 B, reu, leeftijd 3 jaar, gemengd ras, gewicht (thans) 16,2 K.G.

De hond is gezond. Bij het bloedonderzoek worden normale waarden gevonden.

Op 24 Juli 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  tutocaine-oplossing in 2 minuten tijds 415 cc bloed uit de v. jugularis ext. onttrokken. Per K.G. lichaamsgewicht bedraagt het bloedverlies dus 25,6 cc. 25 Juli zien wij — behoudens een klein haematoom — niets bijzonders aan het dier, evenmin in de volgende dagen. 31 Juli is van het haematoom niets meer te zien. 4 Augustus weegt het dier 16 K.G.

Op 25, 26, 27, 28, 29 Juli en 1, 2, 3, 4 en 5 Augustus worden per keer 15 cc 0,7% keukenzoutoplossing in een ader ingespoten.

Het bloedonderzoek gaf de volgende uitkomsten:

	22/7	24/7	25/7	29/7	31/7	7/8
Erythroc.	644	648	613	—	538	576
Sahli	88	87	82	—	70	75
Leucocyt.	67	69	122	—	64	67
Reticuloc.	2,0	2,1	2,9	3,4	7,0	3,4

34<sup>ste</sup> Proef.

Hond N<sup>o</sup>. 26, reu, leeftijd  $\pm 1\frac{1}{2}$  jaar, gemengd ras, gewicht 18 K.G.

De hond is gezond. Bij bloedonderzoek worden normale waarden gevonden. (Het aantal reticulocyten is wat grooter dan in de meeste gevallen wordt gevonden. Echter is dit nog een jong dier, waarbij dikwijls meer roode bloedlichaampjes vitaalkleurbaar zijn).

Op 24 Juli 1933 worden onder plaatselijke gevoelloosheid door een  $\frac{1}{2}\%$  tutocaine-oplossing in 5 minuten tijds 460 cc bloed uit de vena jugularis externa onttrokken. Per K.G. lichaamsgewicht bedraagt het bloedverlies dus 25,6 cc.

Ook bij dezen hond is 25 Juli een gering haematoom te zien, waarvan 31 Juli zoo goed als niets meer is waar te nemen. Verder vertoonde de hond, ook in de volgende dagen, geen bijzonderheden.

Op dezelfde dagen als in de vorige proef genoemd, krijgt deze hond per keer 15 cc Sérum NORMET médical in een ader ingespoten.

Bij de eerste inspuiting merkten wij iets bijzonders op. Enkele minuten na de inspuiting van de citraat-oplossing viel het dier plotseling op zijde tegen den grond en bleef zoo eenige oogenblikken liggen. Even later stond de hond weer op en liep gewoon rond, waarna geen stoornissen meer werden waargenomen. Bij de verdere inspuitingen herhaalde zich dit voorval niet.

Het bloedonderzoek gaf de volgende uitkomsten:

	21/7	24/7	25/7	29/7	31/7	7/8
Erythroc.	758	738	546	—	593	636
Sahli	91	90	78	—	79	80
Leucocyten	112	111	178	—	123	118
Reticuloc.	6,9	7,3	9,5	9,9	18,6	11,0



Voorts werden bij eenige honden, welke een groote bloedonttrekking met opvolgende infusie hadden ondergaan, tegen het einde van het tijdperk van bloedherstel geregeld inspuitingen van kleine hoeveelheden keukenzoutoplossing en van Sérum NORMET méd. gegeven en de invloed daarvan op het bloedherstel afgewacht.

Wij bevinden ons hier in een gevaarlijk gebied voor het maken van gevolgtrekkingen. Immers kan bij deze proeven het bloedbeeld op een zeker oogenblik door twee factoren worden bepaald, namelijk door het plaatsgrijpend bloedherstel en door den mogelijken invloed van onze inspuitingen. Welke invloed op dat oogenblik overwegend is, is niet uit te maken. Het op de gewone wijze verlopende bloedherstel geschiedt al verre van regelmatig, — daarin voorkomende „toppen” als gevolg van de behandeling aan te zien, is dan ook slechts gerechtvaardigd, wanneer zij zich op in het oog springende wijze aan ons voordoen.

#### 35ste Proef.

Bij hond N°. 19, gebruikt voor de 6de Proef, worden op 20, 21, 22; 26, 27, 28, 29, 30 Juni en 1 Juli per keer 15 cc 0,7% keukenzoutoplossing in de vena saphena ingespoten. Het verloop van het bloedherstel tijdens en na deze inspuitingen is in Staat N°. 1 te volgen.

#### 36ste Proef.

Bij hond N°. 20, gebruikt voor de 23ste Proef, worden op 20, 21, 22; 26, 27, 28, 29, 30 Juni en 1 Juli per keer 15 cc Sérum NORMET méd. in de vena saphena gespoten. Het verloop van het bloedherstel tijdens en na deze inspuitingen is in Staat N°. 9 te volgen.

#### 37ste Proef.

Bij hond N°. 2, gebruikt voor de 17de Proef, worden op 7 en 11 Juli 5 cc Sérum NORMET méd. in de vena saphena gespoten en op 8 Juli 2,5 cc in de vena en 2,5 cc onder de huid. Het bloedherstel is in Staat N°. 5 te volgen.

#### 38ste Proef.

Bij hond N°. 4, gebruikt voor de 18de Proef, worden op 22, 23, 24, 25, 26 en 30 November per keer 5 cc Sérum NORMET méd. en op 14, 15, 16, 17, 19, 21 en 22 December per keer 10 cc Sérum NORMET méd. in de vena saphena gespoten. Het bloedherstel is in Staat N°. 6 te volgen.

§ 11. *Uitkomsten van het bloedonderzoek, verricht onmiddellijk voor en onmiddellijk na de bloedonttrekking en infusie.*

Door vele onderzoekers worden deze soort proeven als verdunningsproeven beschouwd.

Door de gevonden waarden voor haemoglobine-gehalte of aantal roode bloedlichaampjes te vergelijken met de volgens berekening

na de bloedonttrekking en infusie te verwachten waarden, meent men ingelicht te worden over de verdunning van het bloed, als gevolg van de vloeistof-invloeiing. Mijns inziens is deze gedachten-gang onjuist (zie Hoofdstuk V, § 5). Wanneer geen voorafgaande bloedonttrekking is verricht, kan men eenigermate uit de genoemde waarden een indruk van de verdunning van het bloed, als gevolg van de inspuiting, verkrijgen.

*39ste Proef.*

*Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van 0,9% keukenzout-oplossing.*

Bij hond N°. 16, gebruikt voor de 5<sup>de</sup> Proef, werden de volgende uitkomsten verkregen:

Maart	16 vóór operatie	16 na bloed- onttr. (15.24)	16 na insp. (17.15)	17 (11.33)	17 (15.40)	18 (11.23)
Erythroc.	647	466 <sup>1)</sup>	292	318	276	286
Eiwit-N	1016	961	635	793		
Rest-N	50	76	66	75		
Alb.	2,986	3,734	1,901	3,230		
Glob.	3,397	2,334	2,088	1,744		
A : G	0,88	1,60	0,91	1,85		

*40ste Proef.*

*Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van 0,9% keukenzout-oplossing.*

Bij hond N°. 19, gebruikt voor de 6<sup>de</sup> Proef, werden de volgende uitkomsten verkregen:

Mei	4 vóór operatie	4 na bloed- onttr. (15.02)	4 na insp. (16.30)	5 (9 uur)
Erythroc.	710	716	398	376
Sahli	91	92	50	41
Eiwit-N	978	920	556	696
Rest-N	73	68	65	68
Alb.	3,843	4,143	2,404	2,276
Glob.	2,293	1,634	1,082	2,094
A : G	1,68	2,54	1,34	1,09

<sup>1)</sup> Eerst als 600 cc is ingespoten, kan bloed uit het oor worden verkregen voor erythrocyten-telling, zoodat deze waarde tijdens de infusie is gevonden.



41<sup>ste</sup> Proef.

Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van 0,9% keukenzoutoplossing.

Bij hond N°. 24, gebruikt voor de 8<sup>ste</sup> Proef, werden de volgende uitkomsten verkregen (eveneens werd het bloedherstel bij dezen hond gedurende korten tijd gevolgd):

Juli	Erythroc.	Sahli	Leuc.	Reticuloc.
3	686	94	84	1,7
10	670	93	—	—
11 (vóór op.)	694	94	—	1,9
11 (na insp. 15.30)	418	52	—	—
11 (16.45)	485	59	—	—
12	310	43	132	1,7
13	323	44	83	2,3
14	416	48	93	7,5
15	—	—	—	17,5
17	391	47	76	26,2
18	—	—	—	23,4
1 Aug.	529	55	67	2,9

42<sup>ste</sup> Proef.

Inspuiting van 0,9% keukenzoutoplossing, zonder voorafgaande bloedonttrekking.

Bij hond N°. 25, gebruikt voor de 9<sup>de</sup> Proef, werden de volgende uitkomsten verkregen (ook bij deze proef werd het bloedherstel korten tijd gevolgd):

Juli	Erythroc.	Sahli	Leuc.	Reticuloc.
5	641	98	111	2,3
10	755	99	—	—
11 (vóór op.)	694	95	110	2,3
11 (na insp.: 16 u.)	545	79	—	—
11 (17.15)	601	82	—	—
12	591	90	104	2,4
13	602	93	121	—
15	660	93	86	2,5
22	644	88	67	2,0
24	648	87	—	—

43<sup>ste</sup> Proef.

*Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van TYRODE-vloeistof.*

Bij hond N°. 18, gebruikt voor de 13<sup>de</sup> Proef, werden de volgende uitkomsten verkregen:

	Erythrocyten.	Sahli.
Vóór bloedonttrekking	672	89
Na bloedonttrekking (15.22)	652	83
Na inspuiting (16.12)	419	51
id. (16.59)	414	52
id. (volgende dag 9 u.)	371	45

44<sup>ste</sup> Proef.

*Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van Normosal-oplossing.*

Bij hond N°. 15, gebruikt voor de 14<sup>de</sup> Proef, bedroeg het aantal roode bloedlichaampjes vóór de operatie (2 Maart) 6.280.000. Na de bloedonttrekking te 16.31 werden 6.350.000 geteld en na de Normosal-inspuiting bedroeg het aantal roode bloedlichaampjes om 18.09 4.140.000 per cmm. Op 3 Maart te 9.15 was het aantal 3.590.000, op 6 Maart te 9.15 2.420.000 en op 9 Maart te 9.15 2.720.000.

Op 6 Maart ziet het bloed er sterk „waterig” uit en de bloedlichaampjes bezinken zéér snel.

45<sup>ste</sup> Proef.

*Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van Sérum NORMET chirurgical.*

Bij hond N°. 17, gebruikt voor de 22<sup>ste</sup> Proef, werden de volgende uitkomsten verkregen:

Maart	16 vóór op.	16 na onttr. (16.14)	16 na insp. (17.51)	17 (11.47)	17 (15.28)	18 (9 u.)
Erythrocyt.	606	676	344	277	214	261
Eiwit-N	1017	959	669	860		
Rest-N	47	63	63	62		
Alb.	3,299	3,095	2,173	2,876		
Glob.	3,088	2,927	2,028	2,523		
A : G	1,07	1,06	1,07	1,14		



46<sup>ste</sup> Proef.

*Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van Sérum NORMET chirurgical.*

Bij hond N<sup>o</sup>. 20, gebruikt bij de 23<sup>ste</sup> Proef, werden de volgende uitkomsten verkregen:

Mei	4 vóór op.	4 na onttr. (15.56)	4 na insp. (16.04)	5 (9 u.)
Erythroc.	746	707	399	329
Sahli	96	91	47	43

47<sup>ste</sup> Proef.

*Bloedonttrekking, gevolgd door de inspuiting van Sérum NORMET chirurgical.*

Bij hond N<sup>o</sup>. 14, gebruikt voor de 21<sup>ste</sup> Proef, werden de volgende uitkomsten verkregen:

Maart	2 vóór op.	2 tijdens begin insp. (15.41— 15.42)	2 na insp. (17.55)	3 (9 u.)	6
Erythroc.	816	—	499	473	452
Sahli	97	54	57	51	68
Leucoc.	110	85	192	292	246

48<sup>ste</sup> Proef.

*Bloedonttrekking, gevolgd door inspuiting van „chloriden NORMET”.*

Bij hond N<sup>o</sup>. 23, gebruikt voor de 25<sup>ste</sup> Proef, werden de volgende uitkomsten verkregen:

Mei	23 vóór op.	23 na onttr. (laatste druppel)	23 na insp. (17.14)	24 (9 u.)
Erythroc.	688	631	455	380
Sahli	90	—	55	43

49<sup>ste</sup> Proef.

*Bloedonttrekking, niet gevolgd door infusie.*

Bij hond N<sup>o</sup>. 22, gebruikt voor de 28<sup>ste</sup> Proef, werden de volgende uitkomsten verkregen:

Mei	23 vóór op.	23 na onttr. (15.54)	23 (17.20)	24 (9 u.)
Erythrocyt.	654	—	597	457
Sahli	81	—	78	63
Eiwit-N	949 <sup>1)</sup>	900	831	788
Rest-N	66 <sup>1)</sup>	85	85	87
Alb.	3,574 <sup>1)</sup>	3,445	3,011	2,595
Glob.	2,381 <sup>1)</sup>	2,202	2,199	2,359
A : G	1,50 <sup>1)</sup>	1,56	1,32	1,10

§ 12. *Proeven over de urine- en keukenzoutuitscheiding na inspuiting.*

50<sup>ste</sup> Proef.

*Urine-uitscheiding na inspuiting van een 0,9% keukenzoutoplossing bij een groote bloedonttrekking.*

Bij hond N<sup>o</sup>. 19, gebruikt voor de 6<sup>de</sup> Proef, werd de hoeveelheid per 24 uur uitgescheiden urine gemeten. Vóór de operatie bedroeg deze hoeveelheid gemiddeld per 24 uur 1100 cc. In de 24 uur, voorafgaande aan de operatie, werd 1440 cc urine geloosd. De bloedonttrekking en infusie hadden plaats op 4 Mei 1933 te ongeveer 15 uur.

Op 5 Mei om 17 uur werd 900 cc urine gevonden, welke hoeveelheid in het tijdvak van 14—17 uur moest zijn geloosd. Eerst op 8 Mei (bij de geregelde opmeting van de geloosde urine-hoeveelheden te 9 uur) werd weer urine gevonden en wel 1010 cc. (Op 7 Mei te 17 u. was nog geen urine aanwezig). Van 8—9 Mei (steeds om 9 u. opgemeten) werd 470 cc urine geloosd; van 9—10 Mei 960 cc en van 10—11 Mei 950 cc.

51<sup>ste</sup> Proef.

*Urine- en keukenzoutuitscheiding na inspuiting van 0,9% keukenzoutoplossing bij een groote bloedonttrekking.*

Bij hond N<sup>o</sup>. 29 (lijdende aan een nier-afwijking), gebruikt voor de 7<sup>de</sup> Proef, werden de volgende waarden gevonden:

<sup>1)</sup> Deze waarden werden op 20 Mei gevonden.



	cc urine	gram NaCl per 100 cc	gram NaCl per 24 u. uitgescheiden.
1—2 Aug.	650	0,586	3,81
2—3 „	990	0,421	4,17
3—4 „	800	0,616	4,93
4 (na op.)—5 „ (9 u.)	440	0,511	2,25 (gedurende 16½ uur)
5—7 „	500	0,181	0,91 (gedurende 2 × 24 uur)
7—8 „	730	0,230	1,68
8—9 „	1150	0,117	1,35
9—10 „	400	0,178	0,71
10—11 „	800 <sup>1)</sup>	0,219	—
11—12 „	520	0,665	3,46

52<sup>ste</sup> Proef.

*Urine- en keukenzoutuitscheiding na inspuiting van 0,9% keukenzoutoplossing bij een groote bloedonttrekking.*

Bij hond N°. 24, gebruikt voor de 8<sup>ste</sup> Proef, werden de volgende waarden gevonden:

	cc urine	gram NaCl per 100 cc	gram NaCl per 24 uur uitgescheiden.
3—4 Juli	620	—	—
4—5 „	820	0,453	3,71
5—6 „	700	—	—
6—7 „	1180	0,314	3,71
7—8 „	1150	0,286	3,29
8—10 „	1150	0,343	3,94 (gedurende 2 × 24 uur)
10—11 „	1100	—	—

Op 11 Juli te ± 15 uur had de infusie plaats. Tot 13 Juli te 17 uur was nog geen urine geloosd, dat is dus gedurende 50 uur na de operatie. Eerst 14 Juli om 9 uur werd 1520 cc urine gevonden.

<sup>1)</sup> + onbekende hoeveelheid buiten kooi.

	cc urine	gram NaCl per 100 cc	gram NaCl per 24 u. uitgescheiden.
11 Juli (na insp.)—	0	0	0
13 Juli (17 u.)			
13 Juli (17 u.)—	1520	0,335	5,09 <sup>1)</sup>
14 Juli (9 u.)			
14—15 Juli	2050	0,403	8,26
15—17 „	1400	0,416	5,82 <sup>2)</sup>
17—18 „	650	0,230	1,50
18—19 „	1300	0,474	6,16
19—20 „	820	0,316	2,59
20—21 „	730	0,594	4,34
21—22 „	790	0,995	7,86

53<sup>ste</sup> Proef.

*Urine- en keukenzoutuitscheiding na inspuiting van 0,9% keukenzoutoplossing, zonder voorafgaande bloedonttrekking.*

Bij hond N<sup>o</sup>. 25, gebruikt voor de 9<sup>de</sup> Proef, werden de volgende waarden verkregen:

	cc urine	gram NaCl per 100 cc	gram NaCl per 24 u. uitgescheiden.
3—5 Juli	570	0,681	3,88 (gedurende
5—6 „	910	—	— 2 × 24 uur)
6—7 „	1000	0,286	2,86
7—8 „	2200	0,301	6,62
8—10 „	1320	0,305	4,03 (gedurende
10—11 „	1250	—	— 2 × 24 uur)

Op 11 Juli te ± 15.45 had de infusie plaats. Tot 12 Juli te 9 uur werd 830 cc urine geloosd. Dus:

11 (15.45)—			
12 Juli (9 u.)	830 cc	0,875	7,26 (gedurende minder dan
12 (9 u.)—			17 u.)
12 Juli (16 u.)	310	0,151	0,47 (gedurende 7 u.)
12 (16 u.)—			
13 Juli (9 u.)	710	0,506	3,59 (gedurende 17 u.)
13 (9 u.)—			

<sup>1)</sup> gedurende minder dan 16 uur.

<sup>2)</sup> gedurende 2 × 24 uur.



13 Juli (14 u.)	270	0,279	0,75 (gedurende 5 u.)
13 (14 u.)—			
14 Juli (9 u.)	420	0,459	1,93 (gedurende 19 u.)
14—15 Juli	810	0,433	3,51
15—17 „	1450	0,294	4,26 (ged. 2 × 24 uur)
17—18 „	1300	0,384	4,99
18—19 „	180	0,526	0,95
19—20 „	1150	0,549	6,31
20—21 „	890	1,082	9,63
21—22 „	730	0,339	2,47

54<sup>ste</sup> Proef.

*Urine-uitscheiding na inspuiting van TYRODE-vloeistof bij een groot bloedverlies.*

Hond N<sup>o</sup>. 18, gebruikt voor de 13<sup>de</sup> Proef, loosde gemiddeld per 24 uur 600 cc urine. De operatie had plaats op 6 April 1933 om ongeveer 15 uur. De vóór de operatie het laatst gemeten hoeveelheid bedroeg 620 cc per 24 uur. Na de inspuiting werden de volgende hoeveelheden opgemeten: 6 April (15 u.)—7 April (9 u.) 0 cc.

Op 7 April werd te 9.30 venapunctie buiten de stofwisselingskooi verricht, waarbij de hond een uit den aard der zaak moeilijk te schatten hoeveelheid urine loosde, doch welke zeker eenige honderden cc bedroeg. Van 7—8 April werd dus deze onbekend groote hoeveelheid urine geloosd. Van 8—10 April (2 × 24 u.) werd 450 cc gemeten, van 10—11 April 250 cc en van 11—12 April 820 cc.

55<sup>ste</sup> Proef.

*Urine- en keukenzoutuitscheiding na inspuiting van Sérúm NORMET chirurgical bij een groot bloedverlies.*

Bij hond N<sup>o</sup>. 30, (lijdende aan een nierafwijking), gebruikt voor de 24<sup>ste</sup> Proef, werden de volgende waarden gevonden:

	cc urine	gram NaCl per 100 cc	gram NaCl per 24 uur uitgescheiden.
2—3 Aug.	1000	0,718	7,18
3—4 „	1600	0,582	9,31
4 Aug. (na insp.)			
—5 Aug. (9 u.)	0	0	0 (ged. 17½ u.)
5—7 Aug.	2850 <sup>1)</sup>	0,384	10,94 (ged. minder dan 41 u.)
7—8 „	1200	0,286	3,43
8—9 „	1020	0,485	4,95
9—10 „	1050	0,549	5,76
10—11 „	1800	0,579	10,42
11—12 „	170	0,538	0,91

<sup>1)</sup> Op 6 Aug. kon geen meting van de hoeveelheid urine worden verricht. Hoeveel dus reeds op 6 Aug., was geloosd, is onbekend. Op 5 Aug. te 16 uur was nog geen urine geloosd.

56<sup>ste</sup> Proef.

Urine- en keukenzout-uitscheiding na inspuiting van „chloriden-NORMET” bij een groot bloedverlies.

Bij hond N°. 27, gebruikt voor de 26<sup>ste</sup> Proef, werden de volgende waarden gevonden:

	cc urine	gram NaCl per 100 cc	gram NaCl per 24 uur uitgescheiden.
24—25 Juli	700	—	—
25—26 „	700	1,112	7,78
26—27 „	700	—	—
27 (na insp.)—			
28 Juli (9 u.)	300	0,358	1,07 (ged. minder dan 17 u.)
28—29 Juli	500	0,174	0,87
29—31 „	300	0,819	2,46 (ged. 2 × 24 u.)
31 Juli—1 Aug.	300	1,311	3,93
1—2 Aug.	1350	0,887	11,97

§ 13. *Vergelijking van de uitwerking van een inspuiting met 0,9% keukenzoutoplossing bij een hond, die wél en bij één, die géén bloedonttrekking heeft ondergaan.*

57<sup>ste</sup> Proef.

De honden N°. 24 en 25 werden voor deze proef gebruikt.

In de 8<sup>ste</sup> en 9<sup>de</sup> Proef zijn de toegepaste inspuitingen en hun uitwerking op het dier beschreven.

De 41<sup>ste</sup> en 42<sup>ste</sup> Proef leeren den invloed kennen, dien deze inspuitingen op het aantal erythrocyten, leucocyten en reticulocyten en op het haemoglobine-gehalte uitoefenden.

Opmerkelijk zijn de uitkomsten der urine- en keukenzout-uitscheidingsproeven, welke in de 52<sup>ste</sup> en 53<sup>ste</sup> Proef zijn medegedeeld.

De hond, die vóór de inspuiting met keukenzoutoplossing een groote bloedonttrekking onderging, loosde de eerste 50 uur na de inspuiting geen urine. Eerst daarna werden gedurende een paar dagen flinke hoeveelheden urine met een niet vergroot gehalte aan keukenzout uitgescheiden. Door de grootere hoeveelheid urine is de per 24 uur uitgescheiden hoeveelheid keukenzout in die dagen echter wel vermeerderd.

Na dezen „stoot” van vermeerderde uitscheiding, daalt de hoeveelheid per 24 uur geloosde urine weer en dienovereenkomstig ook de hoeveelheid per 24 uur uitgescheiden hoeveelheid keukenzout. Deze daling geschiedde echter geenszins regelmatig, in het uitscheidingsverloop zien wij „toppen”, vooral van het keukenzout.



Bij den hond, welke geen bloedonttrekking had ondergaan, verliep de uitscheiding geheel anders. In de eerste 46 uur werd door dezen hond 2120 cc urine geloosd, waarvan het eerst geloosde gedeelte (830 cc binnen 17 uur) een vergroot gehalte aan keukenzout aanwees (0,875%). Met deze in 46 uur geloosde hoeveelheid urine werden 12,07 gram keukenzout uitgescheiden. In de eerste 24 uur na de inspuiting werd 1140 cc urine geloosd, welke 7,73 gram keukenzout bevatte. Ook hier vertoonde de verdere uitscheiding hetzelfde onregelmatige karakter.

§ 14. *Inspuiting bij honden, die aan een nierziekte lijden.*

Aangezien afwijkingen in de urine, met name zoodanige, welke op een ziekte der nieren wijzen, dikwijls als tegenaanwijzing voor een inspuiting worden opgevat, werden bij twee dieren met urine-afwijkingen verschillende infusie-middelen ingespoten (keukenzout-oplossing en Sérum NORMET chir.) en getracht den invloed daarvan op de afwijkende vondsten bij het urine-onderzoek, op te sporen.

*58ste Proef.*

Bij hond N°. 29 werd na een groote bloedonttrekking 0,9% keukenzoutoplossing in een ader ingespoten, zooals in de 7<sup>de</sup> Proef is beschreven.

Vóór de operatie (4 Aug. 1933) werd in de herhaalde malen onderzochte urine het volgende gevonden: eiwit: spoor; reductie: —; urobiline: —; galkleurstof: —; bloedkleurstof: positief; diazo-reactie: —; sediment: erythrocyten, zeer weinig leucocyten, een enkele cylinder, weinig bacteriën, weinig tripelphosphaat. In de urine, geloosd na de operatie tot den volgenden dag 9 uur, was de reactie op eiwit duidelijk positief, de reductie-proef viel nu positief uit, terwijl de reactie op urobiline een zwak positieve uitkomst gaf. Ook bloedkleurstof werd weer aangetoond. In het sediment waren alleen erythrocyten en bacteriën te vinden.

In de van 5—7 Aug. geloosde urine viel de eiwit-reactie negatief uit, terwijl ook geen reductie meer was aan te toonen.

Verder liet het urine-onderzoek dezelfde uitkomsten als voorheen zien. In het sediment waren erythrocyten, bacteriën en Calcium-oxalaat-kristallen te vinden. In de van 7—8 Aug. geloosde urine is eiwit in een spoor aanwezig, wat nu verder steeds werd gevonden. In het sediment vinden wij nu zeer veel tripelphosphaten, erythrocyten, sporadisch leucocyten en bacteriën. Bloedkleurstof is steeds aanwezig. Tot 12 Aug. wordt verder de urine geregeld onderzocht en worden nu steeds dezelfde afwijkingen gevonden: eiwit: spoor; urobiline: zwak positief; bloedkleurstof: positief; sediment: erythrocyten, tripelphosphaten, bacteriën, geen leucocyten meer (na 8 Aug.).

*59ste Proef.*

Bij hond N°. 30 werd na een groote bloedonttrekking Sérum NORMET chirurgical in een ader ingespoten, zooals in de 24<sup>ste</sup> Proef is beschreven.



Vóór de operatie (4 Aug. 1933) werd in de herhaalde malen onderzochte urine het volgende gevonden: eiwit: spoor; reductie: —; urobiline: zwak positief; galkleurstof: —; bloedkleurstof: positief; diazo-reactie: —; sediment: erythrocyten, zeer weinig leucocyten, weinig cylinders, weinig nierepitheelcellen, weinig tripelphosphaten, bacteriën en gistcellen. In de van 5—7 Aug. geloosde urine (de eerste dag na de operatie was geen urine aanwezig) vielen de eiwitten de urobiline-reacties negatief uit, de reactie op bloedkleurstof was zwak positief, terwijl in het sediment alleen maar enkele erythrocyten en bacteriën werden gevonden. In de van 7—8 Aug. geloosde urine was bovendien urobiline weer in een spoor aanwezig, terwijl in de van 8—9 Aug. geloosde urine naast de andere afwijkingen, eiwit weer in een spoor was aan te toonen. In het sediment werden nu alleen maar tripelphosphaten en bacteriën gevonden. Erythrocyten werden er niet meer in gezien.

De volgende dagen gaf het urine-onderzoek dezelfde uitkomsten; bloedkleurstof was nu echter nog slechts in een spoor aan te toonen, terwijl in het sediment geen erythrocyten meer konden worden gevonden. Op 12 Aug. waren de volgende urine-afwijkingen nog aanwezig: eiwit: spoortje; urobiline: positief; bloedkleurstof: spoor. In het sediment slechts tripelphosphaat en bacteriën, cylinders werden na de operatie niet meer gevonden.

#### § 15. *Sectie-verslagen.*

##### *Sectie Hond N<sup>o</sup>. 11.*

Hond N<sup>o</sup>. 11, welke op 6 Februari 1933 een bloedonttrekking met opvolgende inspuiting van 0,7% keukenzoutoplossing heeft ondergaan (zie 4<sup>de</sup> Proef), wordt op 13 Februari gedood door aether-inademing, teneinde door sectie te kunnen onderzoeken, of morphologische afwijkingen als gevolg van de inspuiting van de keukenzoutoplossing zijn ontstaan.

De sectie wordt een uur na den dood van het dier door Dr. B. J. MANSSENS, prosector aan het Pathologisch Instituut der Rijks-Universiteit te Utrecht, verricht.

Zijn verslag luidt als volgt:

Bij de lijkopening valt direct op, dat de spieren niet bijzonder bleek zijn. Verschillende venae zijn flink met bloed gevuld; het bloed is zeer dun vloeibaar. De inwendige organen, zooals longen, hartspier, en milt zijn bleek; daarentegen is de lever bloedrijk, terwijl in de nier de buitenste zône van het merg donker, de rest bleek is.

Het hart is flink gecontraheerd, doch bevat nog een rood stelsel. Alle kleppen zijn gaaf; er zijn geen bloedingen onder het endocard.

De longen zijn goed luchthoudend, bleekrood, vertoonen geen afwijkingen.

De lever is bloedrijk, ziet er volkomen normaal uit.

De milt is bleek, maar met een iets donkerder, bloedrijker gedeelte.

De nieren vertoonen een fraaie teekening.

Het maagdarkanaal vertoont geen afwijkingen.



*Vaatstelsel:* Op de plaats, waar de canule in de vena jugularis externa heeft gelegen, is de intima iets beschadigd. Thrombusmassa is er niet op te zien. Aan de intima van de groote vaten, arteriën zoowel als venen, is bij nauwkeurig onderzoek niets bijzonders waargenomen. Ook het endocard is geheel gaaf.

*Microscopisch onderzoek:*

*Hart:* De hartspiervezels lijken normaal van breedte. De kernen zijn gelijkmatig van grootte. De vezels kleuren zich gelijkmatig. De dwarsstreping is zeer duidelijk. Langs de vaatjes liggen wat mononucleaire cellen.

Het endocard vertoont een fraai dun endotheellaagje, waaraan geen afwijkingen zijn te zien. Het pericardiale vet is regelmatig. De takken van de art. en ven. coronariae vertoonen geen afwijkingen. Op één plaats vinden wij de spiervezels naar het schijnt onderbroken. Daar liggen enkele jonge bindweefselcellen met enkele vaatjes en in het weefsel vrij veel cellen. Sommige daarvan zijn lymphocyten, andere zijn mononucleaire cellen met wat grootere en iets bleekere kern, min of meer lang gerekte (jonge bindweefselcellen?).

Het proces maakt *niet* den indruk van zoo korten duur als een week te zijn.

*De Nier:* is bloedrijk (vooral veneus, stuwings). De glomeruli zijn fraai, bloedrijk, vullen in het algemeen de Kapsel van BOWMAN geheel op. Normale celrijkdom. Geen pathologische veranderingen. Het epitheel der tubuli is fraai.

*De Lever:* is bloedrijk. Het protoplasma van de levercellen is fijnvlokkig, schuimig (normaal). Geen pathologische veranderingen.

*De Milt:* vertoont opvallend veel trabekels. Betrekkelijk weinig follikels. De milt is opvallend bloedarm. De sinus zijn leeg. Overigens normale milt.

*De Buikaorta:* Gave elastica interna met fraai endotheel.

Er worden dus, alles te zamen genomen, geen veranderingen gevonden, die aan de bloedonttrekking of de inspuiting zouden zijn toe te schrijven.

Bij dezen hond kan de patholoog-anatoom dus, één week na de bloedonttrekking en inspuiting van 0,7% keukenzoutoplossing, geen afwijkingen vinden.

*Sectie Hond N<sup>o</sup>. 3.*

Van hond N<sup>o</sup>. 3 (zie 10<sup>de</sup> Proef), ongeveer 7 uur na bloedonttrekking en opvolgende inspuiting van RINGER-vloeistof overleden, werden de organen door Dr. J. B. MANSSENS onderzocht.

Het volgende wordt door hem gevonden:

Van de verschillende organen, die ik ten onderzoek kreeg, ver-



toonen alleen de milt en de mesenteriale lymphklieren afwijkingen.

De milt is van normale grootte. Uitpuilend op het oppervlak zijn er in de milt een aantal knobbels, tot kersgrootte, die op sneevlak grijswit zijn, matig scherp begrensd, en met een meer roode marmering. De omgeving van de knobbels is donkerrood, bloedrijk; het verdere miltweefsel is bleek. In het mesenterium is een knikkergrootte knobbel, die veel witter en vaster is.

*Microscopisch* vertoonen de milttumoren een zeer eigenaardig beeld. Ze zijn namelijk opgebouwd uit cellen, die zeer overeenkomen met de cellen van de lichaampjes van MALPIGHI. Ook de bouw van de knobbels is hier en daar duidelijk in kleinere en grotere follikels, soms met een soort kiemcentrum. De grens met het omgevende miltweefsel is niet scherp. Zoowel in de knobbels, als in de omgeving, ligt veel bloed. Verder van de knobbels af is het miltweefsel opvallend bloedarm. De sinus zijn leeg, in de pulpa wordt geen enkele erythrocyt aangetroffen. De trabekels liggen daar zeer dicht bij elkaar. Afwijkingen worden in het miltweefsel verder niet gevonden.

De aard van den tumor is moeilijk te bepalen. Men zou kunnen spreken van een knobbelige hyperplasie van het folliculair apparaat van de milt. De knobbels zijn echter zoo groot, en zoo exclusief uit dezelfde elementen opgebouwd, dat we toch wel moeten aannemen, met tumoren te doen te hebben. Deze zouden dan vergelijkbaar zijn met de myelomen van het beenmerg, waarmee ze ook histologisch veel overeenkomst vertoonen.

ORSÓS beschreef in de „Arbeiten der II. Abteilung der Wissenschaftlichen STEFAN TISZA Gesellschaft in Debrecen (III. Bd. 3. Heft, 1929) een geval, waar knobbels in de milt voorkwamen met ingroei in het pancreas, en talrijke metastasen. De tumor vertoonde een folliculair bouw, en werd door hem genoemd splenofolliculoma malignum. Hij veronderstelde: „die hier in ihrer bösartigen Form erkannte Geschwulst wird gewisz auch sein benignes Pendant haben . . . .”

Daar we in ons geval geen infiltratieve groei en geen metastasen hebben, en ook de bij ORSÓS beschreven atypie ontbreekt, zouden we hier zoo een goedaardig pendant hebben. De diagnose wordt dus gesteld op *multi-pele splenofolliculomen*.

De lymphklier in het mesenterium vertoont een heel anderen bouw, en wel is dit een carcinoom, dat in bouw sterk overeenkomt met een mamma-carcinoom. Daar aan de inwendige organen niets van een carcinoom te vinden is, en bij de sectie, naar ik verneem, niet speciaal op de mammae is gelet, is het dus het meest waarschijnlijk, dat hier inderdaad een *mamma-carcinoom* in het spel is.

Volledigheidshalve is ook het beenmerg onderzocht, en wel uit den linker femurhals. Afwijkingen zijn niet gevonden. Er is vrij veel vetmerg, waartusschen verspreid celmerg ligt.

Bij den hond is dus gevonden een metastaseerend mamma-carcinoom, en multi-pele splenofolliculomen.





Hond No. 19, ♀, 9 à 10 jaar. Ras: Dobbermann Pincher. Diëet: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 1200 cc (52 cc/K.G.). Inspuiting: 960 cc *physiol. keukenzoutopl.*

STAAT No. 1.

Datum.	Aantal dagen na bloedonttr.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythroc.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Normoblasten per 100 Leuc.	HOWELL-JOLLY en andere kernkorrels	Basoph. puncteering	Vorm en grootte v. d. Erythroc.	Leucocyten per cmm (in 100)	Basoph. %	Eosinoph. %	Myelocyten %	Metamyeloc. %	Jonge Staafk. %	Staafk. %	Segm.k. %	Lymphoc. %	Monoc. %	Bijz. vormen	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden
1933																													
26/4		690	15,92	94	23	4,8	0	0,5	0	0	norm.	91	1	13	0	0	0,5	8,5	51	24	2	—	917	58	3,377	2,378	1,42	10,5	
2/5		710	14,12	90	20	3,4	0,1	0	0	0	„	114	0	6,5	0	0	0,5	11	54	27	1	—	946	70	3,574	2,362	1,51	10,5	Gew. 23 K.G.
4/5	Operatie														0	1	8,5	21	68,5	4,5	0,5	—	696	68	2,276	2,094	1,09	12,5	
5/5	1	376	7,21	41	19	3,3		2,5	0,5(1)	0	a +, r. v.	162	0	1	0	0	1	15,5	39,5	36,5	4	—	861	63	3,330	2,073	1,61	8	
8/5	4	404	7,23	48	18	17,6	1,8	4	7(8)	0,5	a + + +, p	141	0	3,5	0	0	1,5	23,5	40,5	25	2,5	—	930	62	3,605	2,230	1,62	11	22 Mei gew. 23 K.G.
10/5	6	432	7,35	51	17	44,5	17,4	7,5	3(1)	0	a + + +, p	142	0	7	0	0	0	18	46	19	6,5	—	871	62	3,665	1,798	2,04	8	
17/5	13	572	10,26	63	18	16,4	1,4	0	1(0,5)	0	a + +, p	87	0	10,5	0	0	0	9	59,5	18	4,5	—	871	62	3,665	1,798	2,04	8	Gew. 26 K.G.
29/5	25	598	11,80	65	20	6,2	0,9	0	0	0	a +, r. v.	95	0	9	0	0	—	—	—	—	—	—	871	62	3,665	1,798	2,04	5	Vanaf 20 Juni insp.
14/6	41	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—	—	—	871	62	3,665	1,798	2,04	5	in de v. saphena van
16/6	43	670	12,19	76	18	2,7	0,5	0	7(4)	0	norm.	113	0	17	0	0	0,5	5,5	49,5	34	5,5	—	960	62	3,678	2,347	1,57	12	15 cc 0,7% NaCl-opl.
23/6	50	764	14,54	79	19	2,1	0,1	0	0,5	0	norm.	123	0	5	0	0	0	5	55	32,5	3,5	—	960	62	3,678	2,347	1,57	12	11 Juli gew. 25 K.G.
3/7	60	766	14,36	82	18	1,4	0	0	0,5	0	norm.	130	0	4	0	0	0	5	55	32,5	3,5	—	960	62	3,678	2,347	1,57	4	

Hond No. 7, ♀, ± 2 jaar. Ras: Dobbermann Pincher. Diëet: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 740 cc (46 cc/K.G.). Inspuiting: 625 cc *Locke-Ringer-vloeistof.*

STAAT No. 2.

Datum.	Aantal dagen na bloedonttr.	Erythrocyten per cmm. (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythroc.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Leucocyten per cmm. (in 100)	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. p. 100 cc	Albumines in gram per 100 cc	Globulines in gram per 100 cc	Alb./Glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden
1932															
7/12		707	17,14	81	24	4	0	174	990	28	3,389	2,820	1,20	10,5	
9/12	Operatie														
10/12	1	448	9,40	42	22	6	2	282	863	31	2,820	2,590	1,09	11	Gewicht 16 K.G.
13/12	4	376	9,35	50	25	4	2	149					0,83	2,5	
15/12	6								1024	37	2,926	3,500	0,83	8	
19/12	10	508	10,86	57	21	10	0	320						2,5	Gewicht 15,7 K.G.
22/12	13	552	10,49	58	19	1	0	95						2,5	
1933															
5/1	27	736	14,86	72	20	1	0	132	858	52	3,011	2,375	1,27	10,5	Naar ander laboratorium gebracht.
11/1	33	852	14,70	90	17	5	½	121	922	58	3,036	2,754	1,10	10,5	
17/1	39	816	14,78	71	18	16	2	153	973	44	3,502	2,605	1,34	10,5	
9/2	62		17,12	81		¼	0	75	870	42	3,527	1,930	1,83	10,5	
15/2	68	838	17,50	101	21	¼	0	114						2,5	
20/2	73	794	16,22	99	20	1	0	184						2,5	



Hond No. 19, ♀, 9 à 10 jaar. Ras: Dobbermann Pincher. Diët: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 1200 cc (52 cc/K.G.). Inspuiting: 960 cc *physiol. keukenzoutopl.*

STAAT No. 1.

Datum.	Aantal dagen na bloedontt.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Normoblasten per 100 Leuc.	HOWELL-JOLLY en andere kernkorrels	Basoph. puncteering	Vorm en grootte v. d. Erythrocyt.	Leucocyten per cmm (in 100)	Basoph. %	Eosinoph. %	Metamyeloc. %	Jonge Staafk. %	Staafk. %	Segm.k. %	Lymphoc. %	Monoc. %	Bijz. vormen	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden		
1933																														
26/4		690	15,92	94	23	4,8	0	0,5	0	0	norm.	91	1	13	0	0,5	8,5	51	24	2	—	917	58	3,377	2,378	1,42	10,5			
2/5		710	14,12	90	20	3,4	0,1	0	0	0	„	114	0	6,5	0	0,5	11	54	27	1	—	946	70	3,574	2,362	1,51	10,5	Gew. 23 K.G.		
4/5	<i>Operatie</i>																													
5/5	1	376	7,21	41	19	3,3		2,5	0,5(1)	0	a +, r. v.	162	0	1	1	3,5	21	68,5	4,5	0,5	—	696	68	2,276	2,094	1,09	12,5			
8/5	4	404	7,23	48	18	17,6	1,8	4	7(8)	0,5	a + + +, p	141	0	3,5	0	1	15,5	39,5	36,5	4	—	861	63	3,330	2,073	1,61	8			
10/5	6	432	7,35	51	17	44,5	17,4	7,5	3(1)	0	a + + +, p	142	0	7	0	1,5	23,5	40,5	25	2,5	—	930	62	3,605	2,230	1,62	11	22 Mei gew. 23 K.G.		
17/5	13	572	10,26	63	18	16,4	1,4	0	1(0,5)	0	a + +, p	87	0	10,5	0	0	18	46	19	6,5	—	930	62	3,605	2,230	1,62	12			
29/5	25	598	11,80	65	20	6,2	0,9	0	0	0	a +, r. v.	95	0	9	0	0	9	59,5	18	4,5	—	871	62	3,665	1,798	2,04	8	Gew. 26 K.G.		
14/6	41	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	Vanaf 20 Juni insp.
16/6	43	670	12,19	76	18	2,7	0,5	0	7(4)	0	norm.	113	0	17	0	0	4	51	23,5	4,5	—	960	62	3,678	2,347	1,57	12	15 cc 0,7% NaCl-opl.		
23/6	50	764	14,54	79	19	2,1	0,1	0	0,5	0	norm.	123	0	5	0	0,5	5,5	49,5	34	5,5	—	960	62	3,678	2,347	1,57	12	11 Juli gew. 25 K.G.		
3/7	60	766	14,36	82	18	1,4	0	0	0,5	0	norm.	130	0	4	0	0	5	55	32,5	3,5	—	960	62	3,678	2,347	1,57	4			

Hond No. 7, ♀, ± 2 jaar. Ras: Dobbermann Pincher. Diët: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 740 cc (46 cc/K.G.). Inspuiting: 625 cc *Locke-Ringer-vloeistof.*

STAAT No. 2.

Datum.	Aantal dagen na bloedontt.	Erythrocyten per cmm. (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Leucocyten per cmm. (in 100)	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. p. 100 cc	Albumines in gram per 100 cc	Globulines in gram per 100 cc	Alb./Glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden
1932															
7/12		707	17,14	81	24	4	0	174	990	28	3,389	2,820	1,20	10,5	
9/12	<i>Operatie</i>														
10/12	1	448	9,40	42	22	6	2	282	863	31	2,820	2,820	1,09	11	Gewicht 16 K.G.
13/12	4	376	9,35	50	25	4	2	149					0,83	2,5	
15/12	6								1024	37	2,926	3,526	0,83	8	
19/12	10	508	10,86	57	21	10	0	320						2,5	Gewicht 15,7 K.G.
22/12	13	552	10,49	58	19	1	0	95						2,5	
1933															
5/1	27	736	14,86	72	20	1	0	132	858	52	3,011	2,820	1,27	10,5	Naar ander laboratorium gebracht.
11/1	33	852	14,70	90	17	5	½	121	922	58	3,036	2,776	1,10	10,5	
17/1	39	816	14,78	71	18	16	2	153	973	44	3,502	2,820	1,34	10,5	
9/2	62		17,12	81		¼	0	75	870	42	3,527	2,820	1,34	10,5	
15/2	68	838	17,50	101	21	¼	0	114					1,83	2,5	
20/2	73	794	16,22	99	20	1	0	184					1,83	2,5	



Hond No. 18, ♂, 6 jaar. Ras: gemengd. Diëet: gewoon.  
Bloedonttrekking: 940 cc (59 cc/K.G.). Inspuiting: 750 cc Tyrode-vloeistof.

STAAT No. 3.

Datum.	Aantal dagen na bloedonttr.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (Wong)	SAHL-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Normoblasten per 100 Leuc.	HOWELL-JOLLY en andere kernkorrels	Basoph. punct.	Vorm en grootte v. d. Erythrocyt.	Leucocyten per cmm (in 100)	Basoph. %	Eosinoph. %	Myelocyten %	Metamyeloc. %	Jonge Staafk. %	Staafk. %	Segm.k. %	Lymphoc. %	Monoc. %	Bijz. vormen	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden
1933																													
3/4		808	15,84	86	20	2,5	0	0	0	0	norm.	64,5	0	15	0	0	26	34	19	4		—	932	55	3,658	2,189	1,67	11	
6/4		672		89	23	2,2	0	0	1	0	„	79	0,5	8	0	1	28	31	26	5,5		—							6 April gew. 16 K.G.
6/4	Operatie																												
7/4	1	371	8,59	45	23	2,0	0,3	0	0	0	a, r.v.	193	0	0,5	0	1	23	62	9,5	4		—	666	49	2,858	1,319	2,17	10,5	
8/4	2	301		40		3,1	1,2	0	0	0	a, p, r.v.	125	0	3,5	0	1,5	22	59	7,5	5,5		—							
10/4	4	329	7,50	40	23	28,6	11,9	3	1(1,5)	0	a + + +, p +, r.v.	185	0	2,5	0	3,5	31,5	40,5	14	7	2 macroblasten.	916	57	3,455	2,293	1,51	10,5		
12/4	6	451	8,67	47	19	31,6	50,8	5,5	10(13)	1	a + +, p +	160,5	0	5	0	0,5	9	63	18	1	1,5	—	875	55	3,633	1,854	1,95	10,5	
18/4	12	457	9,44	50	21	3,2	0,7	0	0,5	0	a +, r.v.	118	0	8,5	0	0	17	41	27	5		—	914	52	3,677	2,057	1,79	11,5	4 Mei gew. 15 K.G.
25/4	19	478	10,17	53	21	4,6	0,5	0	0(1)	0	a +, p.	76	0	10	0	0	23,5	39	24	4,5	plasmacel.	972	57	3,490	2,612	1,34	10,5		
9/5	28	568	10,84	61	19	2,4	0,3	0	0	0	a +	64	0	9	0	0,5	4,5	38,5	32	6,5		—	944	68	3,493	2,432	1,44	11	22 Mei gew. 17,5 K.G.
19/5	38	657	11,03	65	17	2,3	0,3	0	0	0	a	58	0	18	0	0	10	43	30	0		—							12 Juni gew. 18 K.G.
9/6	59	753	17,04	78	23	1,8	0,3	0	1,5(0,5)	0	norm.	55	0	14	0	0													

Hond No. 15, ♂, 3 à 4 jaar. Ras: gemengd. Diëet: gewoon.  
Bloedonttrekking: 1440 cc (56 cc/K.G.). Inspuiting: 1150 cc Normosal.

STAAT No. 4.

Datum.	Aantal dagen na bloedonttr.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (Wong)	SAHL-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Leucocyten per cmm (in 100)	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. p. 100 cc	Albumines in gram per 100 cc	Globulines in gram per 100 cc	Alb./glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden
1933															
17/2		756	19,63	97	26	2	0,2	79					1,57	10,5	
25/2		716	18,68	99	26	3	1,5	140	924	57	3,539	2,261		10,5	
2/3	Operatie														
3/3	1	359	8,25	53	23	6	2,0	233	696	63	2,486	1,868	1,32	11	Gewicht 25,8 K.G.
6/3	4	242	7,65	35	32	10	3,0	248	914	74	3,064	2,676	1,15	10,5	7 Maart: Operatiewond opengegaan door etterige ontsteking.
9/3	7	272	8,11	40	30	25	25,9	497	848	70	2,220	3,110	0,71	10,5	Gewicht 25,5 K.G.
14/3	12	474	10,82	57	23	10	2,8	124	932	47	2,802	3,064	0,92	8	30 Maart: Wond is genezen.
5/4	22	629	13,82	83	22	4	0,5	61	991	57	3,520	2,700	1,30	11	Gewicht 25 K.G.
13/4	30	609	17,91	82	29	2	0,1	72						2	



Hond No. 18, ♂, 6 jaar. Ras: gemengd. Diët: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 940 cc (59 cc/K.G.). Inspuiting: 750 cc Tyrode-vloeistof.

STAAT No. 3.

Datum.	Aantal dagen na bloedontt.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Normoblasten per 100 Leuc.	HOWELL-JOLLY en andere kernkorrels	Basoph. punct.	Vorm en grootte v. d. Erythrocyt.	Leucocyten per cmm (in 100)	Basoph. %	Eosinoph. %
1933														
3/4		808	15,84	86	20	2,5	0	0	0	0	norm.	64,5	0	15
6/4		672		89	23	2,2	0	0	1	0	"	79	0,5	8
6/4	Operatie													
7/4	1	371	8,59	45	23	2,0	0,3	0	0	0	a, r.v.	193	0	0,5
8/4	2	301		40		3,1	1,2	0	0	0	a, p, r.v.	125	0	3,5
10/4	4	329	7,50	40	23	28,6	11,9	3	1(1,5)	0	a + + +, p +, r.v.	185	0	2,5
12/4	6	451	8,67	47	19	31,6	50,8	5,5	10(13)	1	a + +, p +	160,5	0	5
18/4	12	457	9,44	50	21	3,2	0,7	0	0,5	0	a +, r.v.	118	0	8,5
25/4	19	478	10,17	53	21	4,6	0,5	0	0(1)	0	a +, p.	76	0	10
9/5	28	568	10,84	61	19	2,4	0,3	0	0	0	a +	64	0	9
19/5	38	657	11,03	65	17	2,3	0,3	0	0	0	a	58	0	18
9/6	59	753	17,04	78	23	1,8	0,3	0	1,5(0,5)	0	norm.	55	0	14

Metamyeloc. %	Jonge Staafk. %	Staafk. %	Segm.k. %	Lymphoc. %	Monoc. %	Bijz. vormen	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden
0	2	26	34	19	4	—	932	55	3,658	2,189	1,67	11	6 April gew. 16 K.G.
0	1	28	31	26	5,5	—						0,5	
0	1	23	62	9,5	4	—	666	49	2,858	1,319	2,17	10,5	
1	1,5	22	59	7,5	5,5	—						0,5	
1	3,5	31,5	40,5	14	7	2 macroblasten.	916	57	3,455	2,293	1,51	10,5	4 Mei gew. 15 K.G.
0	1	36,5	42,5	13	2	1,5						11	
0	0,5	9	63	18	1	—	875	55	3,633	1,854	1,95	10,5	
0	0	17	41	27	5	—	914	52	3,677	2,057	1,79	11,5	
0	0	23,5	39	24	4,5	plasmacel.	972	57	3,490	2,612	1,34	10,5	22 Mei gew. 17,5 K.G.
0	0,5	4,5	38,5	32	6,5	—	944	68	3,493	2,432	1,44	11	
0	3	10	43	30	0	—						11	12 Juni gew. 18 K.G.

Hond No. 15, ♂, 3 à 4 jaar. Ras: gemengd. Diët: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 1440 cc (56 cc/K.G.). Inspuiting: 1150 cc Normosal.

STAAT No. 4.

Datum.	Aantal dagen na bloedontt.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Leucocyten per cmm (in 100)	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. p. 100 cc	Albumines in gram per 100 cc	Globulines
1933												
17/2		756	19,63	97	26	2	0,2	79				
25/2		716	18,68	99	26	3	1,5	140	924	57	3,539	
2/3	Operatie											
3/3	1	359	8,25	53	23	6	2,0	233	696	63	2,486	
6/3	4	242	7,65	35	32	10	3,0	248	914	74	3,064	
9/3	7	272	8,11	40	30	25	25,9	497	848	70	2,220	
14/3	12	474	10,82	57	23	10	2,8	124	932	47	2,802	
5/4	22	629	13,82	83	22	4	0,5	61	991	57	3,520	
13/4	30	609	17,91	82	29	2	0,1	72				

Alb./glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden
1,57	10,5	Gewicht 25,8 K.G.
	10,5	
1,32	11	7 Maart: Operatiewond opengegaan door etterige ontsteking.
1,15	10,5	
0,71	10,5	Gewicht 25,5 K.G.
0,92	8	
1,30	11	30 Maart: Wond is genezen.
	2	



Hond No. 2, ♂, ± 7 jaar. Ras: gemengd. Diëet: vleeschloos.  
 Bloedonttrekking: 1100 cc (45 cc/K.G.). Inspuiting: 825 cc Normet chir.

STAAT No. 5.

Datum.	Aant. dagen na bloedonttr.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	Hb.-gehalte v. e. Erythr.	Leucocyten per cmm (in 100)	Totaal Eiwit-N. in mgr. per 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	
1932											
8/6		733	17,03	23	72	903	48	2,893	2,776	1,05	
13/6		738	17,07	23	74	906	21	2,939	2,753	1,07	
14/6	Operatie.										
15/6	1	604 <sup>1)</sup>	8,00	13 <sup>1)</sup>	117						
16/6	2		8,31			753	39	2,688	2,037	1,31	
17/6	3	552			120						
18/6	4	476	9,66	20		828	30				
21/6	7	541	10,54	19	138						
22/6	8		11,22			802	32	2,411	2,629	0,91	
23/6	9	506			111						
25/6	11		10,75								
27/6	13		12,03			816	47	2,627	2,492	1,06	
28/6	14	567	13,96	25	82						
30/6	16		11,53			850	19	3,194	2,138	1,49	
1/7	17	628			90						
2/7	18		11,16								
4/7	20		11,90								
5/7	21		11,86			877	41				
6/7	22	701	12,85	18	83						
8/7	24	693	12,88	19	78						
11/7	27	703	13,30	19	76	951					
14/7	30	752	16,73	22	74	1023	49	3,619	2,804	1,29	

Bijzonderheden.

Gewicht 24,2 K.G.

Op 7/7 '32 insp. 5 cc Sérum NORMET méd. in ader.  
 Op 8/7 '32 insp. 2½ cc Sérum NORMET méd. in ader.  
 Op 8/7 '32 insp. 2½ cc Sérum NORMET méd. onder de huid.  
 Op 11/7 '32 insp. 5 cc Sérum NORMET méd. in ader.  
 Gewicht 26 K.G.

<sup>1)</sup> Deze waarde werd door een ander gevonden, dan die dit onderzoek geregeld verrichtte.

Hond No. 4, ♂, ± 2 jaar. Ras: Dobbermann pincher. Diëet: vleeschloos.  
 Bloedonttrekking: 850 cc (43 cc/K.G.). Inspuiting: 675 cc Normet chir.

STAAT No. 6.

Datum.	Aantal dagen na bloedonttr.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb-gehalte v. e. Erythroc.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Normoblasten per 100 Leuc.	HOWELL—JOLLY e. a. kernkorrels	Basoph. punct.	Vorm en grootte v. d. Erythroc.	Leucocyten per cmm (in 100)	Basoph. %	Eosinoph. %	Neutroph. %	Myelocyten %	Metamyeloc. %	Staaftk. %	Segmentk. %	Lymphoc. %	
1932																					
12/10		742	14,40	95	19	5	0	0	0,5	0	norm.	131	0	3	68	0	1	11	56	24	
14/10		713	16,88	88	24	4	0	—	—	—	—	85	—	—	—	—	—	—	—	—	
17/10		711	14,52	110	20	—	—	—	—	—	—	74	—	—	—	—	—	—	—	—	
19/10	Operatie																				
20/10	1	462	13,26	57	29	4	0,5	0,5	0	0	a, r. v.	218	1,5	0,5	94	0	2	12	80	2,5	
22/10	3	421	12,02	56	29	14	7,7	4	1	1	a+, p. r. v.	155	0	6	70	0	4	10	56	15	
24/10	5	458	11,17	60	24	20	22,0	4	11	9	id.	181	0	3	80	2	3	30	45	11	
26/10	7	542	15,36	81	28	24	17,9	4	8	4	a, r. v.	94	0	5	78	0	5	33	40	10	
28/10	9	515	11,50	63	22	10	8,8	5	8	1	a	67	0	3	68	0	2	23	33	23	
31/10	12	598	13,81	78	23	18	1,0	0	2	0	a	72	0	13	65	0	3	19	43	13	
3/11	15	600	12,73	71	21	2	0,2	0	1	0	norm.	129	0	5	73	0	0	25	48	15	
7/11	19	647	14,69	68	23	5	0,4	0	5	0	„	56	0	10	50	0	0	16	34	31	
11/11	23	579	13,11	64	23	6	0,3	0	1	0	„	66	0	18	57	0	0	15	42	16	
18/11	30	592	16,23	74	27	5	0,3	2	3	0	„	66	0	18	51	0	0	18	33	26	
24/11	36	652	14,04	76	22	3	1,0	—	—	—	—	127	—	—	—	—	—	—	—	—	
1/12	42	696	12,83	70	18	3	0,3	—	—	—	—	85	—	—	—	—	—	—	—	—	
14/12	55	820	15,90	83	19	2	0,3	0	1	0	„	—	0	5	62	0	0,5	20,5	41	32	
23/12	64	757	14,32	88	19	7	0,5	0	0,5	0	„	97	0	4,5	53	0	0	13	40	39	
1933																					
6/1	78	790	17,01	91	22	1	1,0	1	0	0	„	64	0	9,5	55	0	0	10	45	33,5	

Bijz. vormen	Totaal Eiwit-N. in mgr. per 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	cc bloedmonster
—	1023	27	4,115	2,303	1,79	10
—	964	36	3,680	2,369	1,55	10
—	—	—	—	—	—	1,5
—	876	31	3,471	2,026	1,71	11
1 plasmacel Cabotringen	923	27	3,634	2,157	1,69	11
1 plasmacel	935	35	3,740	2,757	1,36	11
—	—	—	—	—	—	2
id.	971	29	3,752	2,341	1,60	11
id.	1007	27	3,568	2,754	1,30	11
2 id.	999	27	3,480	2,792	1,25	11
—	994	24	3,987	2,249	1,77	11
—	982	33	3,392	2,777	1,22	11
—	1102	27	4,465	2,451	1,82	11
—	—	—	—	—	—	2
—	—	—	—	—	—	2
—	—	—	—	—	—	2

Bijzonderheden

Gewicht vóór operatie 19¾ K.G.

Geringe wondseroom-haematoom.

Seroom-haematoom nagenoeg verdwenen.

Geringe ettering van een draadkanaal.

Op 22, 23, 24, 25, 26 en 30 November worden 5 cc Sérum NORMET méd. in een ader ingespoten.

Op 14, 15, 16, 17, 19, 21 en 22 December worden 10 cc Sérum NORMET méd. in een ader ingespoten.  
 Gewicht 6 Januari: 19,2 K.G.

De preparaten van den 5den tot ± 19den dag vertoonden talrijke kernresten in de roode lichaampjes. Geteld werden alleen de duidelijke HOWELL—JOLLY-lichaampjes.







Hond No. 5, ♂, ± 4 jaar. Ras: gemengd. Diët: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 1450 cc (54 cc/K.G.). Inspuiting: 1120 cc Normet chir.

STAAT No. 7.

Datum.	Aantal dagen na bloedonttr.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Normoblasten per 100 Leuc.	HOWELL—JOLLY en andere kernkorrels	Basoph. puncteering	Vorm en grootte v. d. Erythrocyt.	Leucocyten per cmm (in 100)	Basoph. %	Eosinoph. %	Neutroph. %	Myelocyten %
1932																
10/11		750	20,29	90	27	½	0	0	0	0	norm.	60	0	4	63	0
14/11		768	18,21	89	24	1	1	0	0	0	„	182	0	4	83	0
16/11			18,89	87			1	0	0	0	„	123	0	2	76	0
21/11		760	17,04	86	22	3	¼	0	1	0	„	73	0	9	63	0
28/11		696	16,67	85	24		¼	0	0	0	„	93	0	2	68	0
29/11	Operatie															
30/11	1	448	10,79	52	24	3	¼	4	0	0	a +	263	0	0	87	0
2/12	3	412	8,41	50	20	6	9	2,5	1	0	a +, p	126	0	0,5	68	0
3/12	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5/12	6	522	9,49	57	18	30	5	3	1,5	0	id.	108	0	6,5	74	0
8/12	9	514	14,57	64	28	15	3	0	8	0	id.	90	0	7,5	68	0
12/12	13	568	11,90	56	21	3	½	2,5	4	0	id.	62	0	6	73	0
16/12	17	656	13,26	66	20	½	¼	2	2	0	id.	57	0	8	60,5	0
21/12	22	680	14,11	68	21	3	0	2	0	0	a.	38	0	3	75	0
1933																
7/1	39	824	18,29	93	22	2	0	0	0	0	norm.	58	0	6	60	0
16/1	48	861	16,07	79	19	2	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8/2	71	806	14,81	76	18	0	0	0	0	0	„	90	0	5	67	0
13/2	76	860	15,53	99	18	0	0	0	0,5	0	„	102	0	13,5	55	0

Staaflk. %	Segm.k. %	Lymphoc. %	Monoc. %	Bijz. vormen	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	cc. bloedmonster	Bijzonderheden
17	46	23	10	—	1067	39	3,602	3,101	1,16	10	
38	50	4	9	—	—	—	—	—	—	3	
47	29	13	9	—	—	—	—	—	—	5	
26	37	23	5	—	1039	23	3,571	2,956	1,21	11	De verschillende soorten leucocyten werden dagelijks geteld, waarbij de linksverschuiving steeds bleek te verminderen.
11	57	21	9	—	1024	51	3,709	2,720	1,36	11	Gewicht 27 K.G.
17	69	6	7	plasmacel	775	30	2,877	1,988	1,45	11	
28	40	27,5	4	id.	—	—	—	—	—	4	
—	—	—	—	—	1047	27	3,552	3,022	1,18	8	
35	39	13	6,5	2 macroblasten	—	—	—	—	—	3	Gewicht 24,8 K.G.
28,5	39,5	18	6,5	1 id.	—	—	—	—	—	3	
36	37	14	7	3 id.	1040	30	3,290	3,243	1,01	11	
28,5	32	26,5	5	4 id.	—	—	—	—	—	2	
36	39	16	6	—	—	—	—	—	—	2	Gewicht 25,3 K.G.
28	34	26	8	—	970	46	2,862	3,234	0,89	11	Gewicht 24,8 K.G.
—	—	—	—	—	1023	51	2,846	3,584	0,79	11	19 Jan. naar ander Laborat.
37	30	24	4	—	958	48	3,483	2,530	1,38	10	
35	46,5	27,5	4	—	—	—	—	—	—	2	

Hond No. 14, ♂, ± 3½ jaar. Ras: gemengd. Diët: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 1100 cc (50 cc/K.G.). Inspuiting: 880 cc Normet chir.

STAAT No. 8.

Datum.	Aantal dagen na bloedonttr.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Normoblasten per 100 Leuc.	HOWELL—JOLLY en andere kernkorrels	Basoph. puncteering	Vorm en grootte v. d. Erythrocyt.	Leucocyten per cmm (in 100)	Basoph. %	Eosinoph. %	Neutroph. %	Myelocyten %
1933																
16/2		764	17,17	83	22	3	1	0	1 (0,5)	0	norm.	174	0	22	57	0
24/2		812	17,30	90	21	7	1	0	0	0	„	127	0	13	63	0
2/3	Operatie															
3/3	1	473	9,41	51	20	4	1	0	0	0	r. v.	292	0	1,5	82	0
6/3	4	452	10,63	68	24	38	15	4,5	4 (3)	0	a + + +, p +, enkele r.v.	246	0	3	65	0
9/3	7	513	10,23	51	20	48	12	1	2,5 (4,5)	0	id.	118	0	8	61	0
14/3	12	641	11,38	62	18	46	4	0	0,5 (0,5)	0	a + +, p	124	0	11,5	40,5	0
4/4	33	805	13,14	72	16	15	1	0	0	0	a +, r. v.	109	0	20,5	53	0
11/4	40	779	14,00	80	18	21	2	0	0	0	enkele r.v.	109	0	15	53	0
21/4	50	816	13,98	85	17	5	1	0	0	0	enkele r.v.	86	0	18,5	62,5	0

Metamyeloc. %	Jonge Staaflk. %	Staaflk. %	Segm.k. %	Lymphoc. %	Monoc. %	Bijz. vormen	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	cc. bloedmonster	Bijzonderheden
0	0	16	41	17	4	—	920	52	3,233	2,555	1,27	10,5	
0	0	9	54	19	5	—	1021	60	3,414	2,996	1,14	10,5	
0	0	17,5	64,5	6,5	10	—	759	74	2,658	2,107	1,26	11	Gew. 21,9 K.G.
0	2	22	41	28	4	plasmacel	925	49	3,399	2,407	1,41	10,5	
0	1	19	41	27	4	—	912	58	2,958	2,770	1,07	10,5	Gew. 20,5 K.G.
0	0	10,5	30	45,5	2,5	—	948	53	3,070	2,883	1,07	10,5	
0	1	8,5	43,5	21	5,5	—	998	51	3,461	2,804	1,23	11,5	Gew. 23 K.G.
0	0,5	5	52	26,5	1	—	1011	54	—	—	—	10,5	
0	0	15	47,5	16	3	—	939	58	3,771	2,120	1,78	10,5	



Hond No. 5, ♂, ± 4 jaar. Ras: gemengd. Diët: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 1450 cc (54 cc/K.G.). Inspuiting: 1120 cc Normet chir.

STAAT No. 7.

Datum.	Aantal dagen na bloedontt.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Normoblasten per 100 Leuc.	HOWELL—JOLLY en andere kernkorrels	Basoph. puncteering	Vorm en grootte v. d. Erythrocyt.	Leucocyten per cmm (in 100)	Basoph. %	Eosinoph. %	Neutroph. %	Myelocyten %	Metamyeloc. %
1932																	
10/11		750	20,29	90	27	½	0	0	0	0	norm.	60	0	4	63	0	0
14/11		768	18,21	89	24	1	1	0	0	0	„	182	0	4	83	0	0
16/11			18,89	87				1	0	0	„	123	0	2	76	0	0
21/11		760	17,04	86	22	3	¼	0	1	0	„	73	0	9	63	0	0
28/11		696	16,67	85	24		¼	0	0	0	„	93	0	2	68	0	0
29/11	Operatie																
30/11	1	448	10,79	52	24	3	¼	4	0	0	a +	263	0	0	87	0	1
2/12	3	412	8,41	50	20	6	9	2,5	1	0	a +, p	126	0	0,5	68	0	0
3/12	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5/12	6	522	9,49	57	18	30	5	3	1,5	0	id.	108	0	6,5	74	0	0
8/12	9	514	14,57	64	28	15	3	0	8	0	id.	90	0	7,5	68	0	0
12/12	13	568	11,90	56	21	3	½	2,5	4	0	id.	62	0	6	73	0	0
16/12	17	656	13,26	66	20	½	¼	2	2	0	id.	57	0	8	60,5	0	0
21/12	22	680	14,11	68	21	3	0	2	0	0	a.	38	0	3	75	0	0
1933																	
7/1	39	824	18,29	93	22	2	0	0	0	0	norm.	58	0	6	60	0	0
16/1	48	861	16,07	79	19	2	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8/2	71	806	14,81	76	18	0	0	0	0	0	„	90	0	5	67	0	0
13/2	76	860	15,53	99	18	0	0	0	0,5	0	„	102	0	13,5	55	0	0

Staaflk. %	Segm.k. %	Lymphoc. %	Monoc. %	Bijz. vormen	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	cc. bloedmonster	Bijzonderheden
17	46	23	10	—	1067	39	3,602	3,101	1,16	10	
33	50	4	9	—	—	—	—	—	—	3	
47	29	13	9	—	—	—	—	—	—	5	
26	37	23	5	—	1039	23	3,571	2,956	1,21	11	De verschillende soorten leucocyten werden dagelijks geteld, waarbij de linksverschuiving steeds bleek te verminderen.
11	57	21	9	—	1024	51	3,709	2,720	1,36	11	Gewicht 27 K.G.
17	69	6	7	plasmacel	775	30	2,877	1,988	1,45	11	
28	40	27,5	4	id.	—	—	—	—	—	4	
—	—	—	—	—	1047	27	3,552	3,022	1,18	8	
35	39	13	6,5	2 macroblasten	—	—	—	—	—	3	Gewicht 24,8 K.G.
28,5	39,5	18	6,5	1 id.	—	—	—	—	—	3	
36	37	14	7	3 id.	1040	30	3,290	3,243	1,01	11	
28,5	32	26,5	5	4 id.	—	—	—	—	—	2	
36	39	16	6	—	—	—	—	—	—	2	Gewicht 25,3 K.G.
26	34	26	8	—	970	46	2,862	3,234	0,89	11	Gewicht 24,8 K.G.
—	—	—	—	—	1023	51	2,846	3,584	0,79	11	19 Jan. naar ander Laborat.
37	30	24	4	—	958	48	3,483	2,530	1,38	10	
8,5	46,5	27,5	4	—	—	—	—	—	—	2	

Hond No. 14, ♂, ± 3½ jaar. Ras: gemengd. Diët: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 1100 cc (50 cc/K.G.). Inspuiting: 880 cc Normet chir.

STAAT No. 8.

Datum.	Aantal dagen na bloedontt.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Normoblasten per 100 Leuc.	HOWELL—JOLLY en andere kernkorrels	Basoph. puncteering	Vorm en grootte v. d. Erythrocyt.	Leucocyten per cmm (in 100)	Basoph. %	Eosinoph. %	Neutroph. %	Myelocyten %
1933																
16/2		764	17,17	83	22	3	1	0	1 (0,5)	0	norm.	174	0	22	57	0
24/2		812	17,30	90	21	7	1	0	0	0	„	127	0	13	63	0
2/3	Operatie															
3/3	1	473	9,41	51	20	4	1	0	0	0	r. v.	292	0	1,5	82	0
6/3	4	452	10,63	68	24	38	15	4,5	4 (3)	0	a + + +, p +, enkele r.v.	246	0	3	65	0
9/3	7	513	10,23	51	20	48	12	1	2,5 (4,5)	0	id.	118	0	8	61	0
14/3	12	641	11,38	62	18	46	4	0	0,5 (0,5)	0	a + +, p	124	0	11,5	40,5	0
4/4	33	805	13,14	72	16	15	1	0	0	0	a +, r. v.	109	0	20,5	53	0
11/4	40	779	14,00	80	18	21	2	0	0	0	enkele r.v.	109	0	15	53	0
21/4	50	816	13,98	85	17	5	1	0	0	0	enkele r.v.	86	0	18,5	62,5	0

Metamyeloc. %	Jonge Staaflk. %	Staaflk. %	Segm.k. %	Lymphoc. %	Monoc. %	Bijz. vormen	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	cc. bloedmonster	Bijzonderheden
0	0	16	41	17	4	—	920	52	3,233	2,555	1,27	10,5	
0	0	9	54	19	5	—	1021	60	3,414	2,996	1,14	10,5	
0	0	17,5	64,5	6,5	10	—	759	74	2,658	2,107	1,26	11	Gew. 21,9 K.G.
0	2	22	41	28	4	plasmacel	925	49	3,399	2,407	1,41	10,5	
0	1	19	41	27	4	—	912	58	2,958	2,770	1,07	10,5	Gew. 20,5 K.G.
0	0	10,5	30	45,5	2,5	—	948	53	3,070	2,883	1,07	10,5	
0	1	8,5	43,5	21	5,5	—	998	51	3,461	2,804	1,23	11,5	Gew. 23 K.G.
0	0,5	5	52	26,5	1	—	1011	54	—	—	—	10,5	
0	0	15	47,5	16	3	—	939	58	3,771	2,120	1,78	10,5	











Hond No. 22, ♀, 2 à 3 jaar. Ras: Herder. Diët: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 835 cc (31 cc/K.G.). Geen Inspuiting.

STAAT No. 11.

Datum.	Aantal dagen na bloedonttr.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Normoblasten per 100 Leuc.	HOWELL—JOLLY en andere kernkorrels	Basoph. punct.	Vorm en grootte v. d. Erythrocyt.	Leucocyten per cmm (in 100)	Basoph. %	Eosinoph. %	Neutroph. %	Myelocyten %	Metamyeloc. %	Jonge Staafk. %	Staafk. %	Segm.k. %	Lymphoc. %	Monoc. %	Bijz. vormen	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden	
1933																															
15/5		665	13,59	78	20	3,3	0,7	0,5	0,5	0	norm.	94	0	6,5	56	0	0	13	42	21,5	17	—	971	58	3,834	2,259	1,70	8,5			
20/5		656	13,73	80	21	2,8	0,2	0	0	0	„	132	0	2	71	0	0	24	47	19	8	—	949	66	3,574	2,381	1,50	11	Gew. 27 K.G.		
23/5	Operatie.																														
24/5	1	457	10,50	63	23	5,4	0,8	0	0	0	weinig r.v. a +	160	0	1	75	0	0	17,5	57,5	13	11	—	789	86	2,595	2,359	1,10	11			
26/5	3	497	11,42	62	23	7,5	1,6	2	0,5	0	id.	117	0	7	57	0	0,5	15	42	23,5	12	—	838	85	2,820	2,442	1,16	11			
31/5	8	456	9,65	64	21	10,4	1,2	0	3	0	id., p.	96	0	5	68	0	1	19,5	47,5	19	8	—	772	67	3,227	1,615	1,99	12			
8/6	16	542	11,12	66	21	5,0	1,0	0	1	0	enkele r.v.	80	0	7	58	0	0	9	49,5	27	7,5	—	—	—	—	—	—	11	Gew. 28 K.G.		
12/6	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	883	64	3,664	1,873	1,96	10			
21/6	29	614	13,79	79	21	3,6	0,2	0	1,5	0	norm.	80	0	12,5	59	0	0	13,5	46	22	6	—	986	61	3,464	2,725	1,27	12			
28/6	36	635	13,67	79	22	4,2	0	0	0	0	„	89	0	6,5	71	0	0,5	9	62	15	7	—	993	71	3,728	2,505	1,49	11			

Hond No. 9, ♂, ± 8 jaar. Ras: gemengd. Diët: gewoon.  
 Nagaan van den invloed van herhaalde inspuitingen van physiol. keukenzoutopl. (7‰) op het bloed van den hond zonder en met anaemie.

STAAT No. 12.

Datum.	Erythrocyten per cmm. (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb-gehalte v. e. Erythrocyt.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Leucocyten per cmm (in 100)	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./Glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden		
1933																
9/1	680	14,02	88	21	2,0	0	71	947	50	2,630	3,322	0,79	10,5	Gewicht 23,5 K.G.		
13/1	692	15,32	81	22	3,1	0,3	84	—	—	—	—	—	2,5			
11/2	748	13,64	89	18	4,0	0	80	994	35	3,042	3,202	0,95	10,5			
21/2	655	15,47	100	23	2,0	0,1	117	971	55	3,002	3,097	0,97	10,5	7‰ in een ader ingespoten.		
11/3	685	16,24	78	24	0	—	166	950	74	3,402	2,561	1,33	10,5	keer 10 cc keukenzoutoplossing 7‰ in een ader.		
20/4	684	13,91	93	20	2,5	0,4	85	—	—	—	—	—	2,5	Gewicht 31 K.G.		
13/5	643	17,61	79	27	2,5	0,2	86	—	—	—	—	—	2,5	6 April gew. 31 K.G.		
1/6	707	13,13	95	19	2,1	0,2	81	—	—	—	—	—	2,5	4 Mei gew. 30 K.G.		
10/6	789	13,40	92	17	2,7	0,1	103	—	—	—	—	—	3			
13/6	Operatie. Onttrokken wordt 701 cc = 21,6 cc/K.G. bloed.															
14/6	618	13,25	75	21	5,8	0,5	136	—	—	—	—	—	3	Gewicht 32,5 K.G.		
19/6	548	11,16	67	20	4,8	0,9	104	—	—	—	—	—	3	4/7. Per keer 15 cc keukenzoutoplossing 7‰ in een ader.		
26/6	586	11,88	70	20	2,7	0,3	77	—	—	—	—	—	2,5			
6/7	586	13,06	75	22	2,5	0,1	100	—	—	—	—	—	3			
19/7	663	16,67	76	25	2,0	0,2	65	—	—	—	—	—	3,5	11 Juli gew. 31 K.G.		



Hond No. 22, ♀, 2 à 3 jaar. Ras: Herder. Diëet: gewoon.  
 Bloedonttrekking: 835 cc (31 cc/K.G.). Geen Inspuiting.

STAAT No. 11.

Datum.	Aantal dagen na bloedonttr.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythroc.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Normoblasten per 100 Leuc.	HOWELL-JOLLY en andere kernkorrels	Basoph. punct.	Vorm en grootte v. d. Erythroc.	Leucocyten per cmm (in 100)	Basoph. %	Eosinoph. %	Neutroph. %	Myelocyten %	Metamyeloc. %	Jonge Staafk. %	Staafk. %	Segm.k. %	Lymphoc. %	Monoc. %	Bijz. vormen	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden
1933																														
15/5		665	13,59	78	20	3,3	0,7	0,5	0,5	0	norm.	94	0	6,5	55	0	0	13	42	21,5	17	—	971	58	3,834	2,259	1,70	8,5	Gew. 27 K.G.	
20/5		656	13,73	80	21	2,8	0,2	0	0	0	„	132	0	2	71	0	0	24	47	19	8	—	949	66	3,574	2,381	1,50	11		
23/5	Operatie.																													
24/5	1	457	10,50	63	23	5,4	0,8	0	0	0	weinig r.v. a +	160	0	1	75	0	0	17,5	57,5	13	11	—	789	86	2,595	2,359	1,10	11		
26/5	3	497	11,42	62	23	7,5	1,6	2	0,5	0	id.	117	0	7	57,5	0	0,5	15	42	23,5	12	—	838	85	2,820	2,442	1,16	11		
31/5	8	456	9,65	64	21	10,4	1,2	0	3	0	id., p.	96	0	5	68	0	1	19,5	47,5	19	8	—	772	67	3,227	1,615	1,99	12		
8/6	16	542	11,12	66	21	5,0	1,0	0	1	0	enkele r.v.	80	0	7	58,5	0	0	9	49,5	27	7,5	—	—	—	—	—	—	11		
12/6	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	883	64	3,664	1,873	1,96	10	Gew. 28 K.G.	
21/6	29	614	13,79	79	21	3,6	0,2	0	1,5	0	norm.	80	0	12,5	59,5	0	0	13,5	46	22	6	—	986	61	3,464	2,725	1,27	12		
28/6	36	635	13,67	79	22	4,2	0	0	0	0	„	89	0	6,5	71,5	0	0,5	9	62	15	7	—	993	71	3,728	2,505	1,49	11		

Hond No. 9, ♂, ± 8 jaar. Ras: gemengd. Diëet: gewoon.  
 Nagaan van den invloed van herhaalde inspuitingen van physiol. keukenzoutopl. (7<sup>o</sup>/100) op het bloed van den hond zonder en met anaemie.

STAAT No. 12.

Datum.	Erythrocyten per cmm. (in 10.000)	Hb. in gr. per 100 cc (WONG)	SAHLI-waarde	Hb.-gehalte v. e. Erythroc.	Reticulocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Leucocyten per cmm (in 100)	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram p. 100 cc	Globulines in gram p. 100 cc	Alb./Glob.	cc bloedmonster	Bijzonderheden	
1933															
9/1	680	14,02	88	21	2,0	0	71	947	50	2,630	3,322	0,79	10,5	Gewicht 23,5 K.G.	
13/1	692	15,32	81	22	3,1	0,3	84	—	—	—	—	—	2,5		
11/2	748	13,64	89	18	4,0	0	80	994	35	3,042	3,202	0,95	10,5		
21/2	655	15,47	100	23	2,0	0,1	117	971	55	3,002	3,097	0,97	10,5	7 <sup>o</sup> /100 in een ader ingespoten.	
11/3	685	16,24	78	24	0	—	166	950	74	3,402	2,561	1,33	10,5	keer 10 cc keukenzoutoplossing 7 <sup>o</sup> /100 in een ader.	
20/4	684	13,91	93	20	2,5	0,4	85	—	—	—	—	—	2,5	Gewicht 31 K.G.	
13/5	643	17,61	79	27	2,5	0,2	86	—	—	—	—	—	2,5	6 April gew. 31 K.G.	
1/6	707	13,13	95	19	2,1	0,2	81	—	—	—	—	—	2,5		
10/6	789	13,40	92	17	2,7	0,1	103	—	—	—	—	—	3		
13/6	Operatie. Onttrokken wordt 701 cc = 21,6 cc/K.G. bloed.														
14/6	618	13,25	75	21	5,8	0,5	136	—	—	—	—	—	3	Gewicht 32,5 K.G.	
19/6	548	11,16	67	20	4,8	0,9	104	—	—	—	—	—	3	4/7. Per keer 15 cc keukenzoutoplossing 7 <sup>o</sup> /100 in een ader.	
26/6	586	11,88	70	20	2,7	0,3	77	—	—	—	—	—	2,5		
6/7	586	13,06	75	22	2,5	0,1	100	—	—	—	—	—	3		
19/7	663	16,67	76	25	2,0	0,2	65	—	—	—	—	—	3,5	11 Juli gew. 31 K.G.	



Hond No. 10, ♂, ± 8 jaar. Ras: gemengd. Diët: gewoon.

Nagaan van den invloed van herhaalde inspuitingen van Serum Normet médical op het bloed van den hond, zonder en met anaemie. STAAT No. 13.

Datum.	Erythrocyten per cmm (in 10.000)	Hb. in gram per 100 cc (Wong)	SAHLI-waarde	Hb-gehalte v. c. Erythr.	Reticuloocyten per 1000 Er.	Polychromasie per 1000 Er.	Leucocyten per cmm (in 100)	Totaal Eiwit-N. in mgr. p. 100 cc	Rest-N. in mgr. per 100 cc	Albumines in gram per 100 cc	Globulines in gram per 100 cc	Alb./Glob.	cc bloed-monster	Bijzonderheden
1933														
10/1	724	18,26	105	25	1,0	0	65	985	58	2,798	3,391	0,83	10,5	Gewicht 28,3 K.G.
14/1	787	17,40	87	22	3,0	0,3	86	—	—	—	—	—	2,5	
10/2	749	23,37	113	31	0,3	0,6	57	1016	46	3,245	3,132	1,04	10,5	
	<i>Reeks inspuitingen op 13/2, 14/2, 15/2, 16/2, 17/2, 18/2 en 20/2. Per keer 10 cc Serum Normet méd. in een ader ingespoten.</i>													
22/2	745	18,15	133	24	1,5	0	74	952	66	3,274	2,703	1,21	10,5	
	<i>Reeks inspuitingen op 23/2, 24/2, 25/2, 27/2, 28/2, 1/3, 2/3, 3/3, 4/3, 6/3, 7/3, 8/3, 9/3. Per keer 10 cc Normet in een ader.</i>													
13/3	780	19,91	104	26	5,0	0,8	74	1051	53	3,470	3,129	1,11	10,5	Gewicht 28,6 K.G.
19/4	713	19,00	96	27	2,9	0,8	52	—	—	—	—	—	2,5	6 April gew. 27 K.G.
	<i>Reeks inspuitingen op 21/4, 22/4, 25/4, 26/4, 27/4, 28/4, 29/4, 1/5, 2/5, 3/5, 5/5, 6/5, 8/5, 9/5, 10/5, 11/5. Per 1e keer 14 cc, verder 15 cc Normet in een ader.</i>													
12/5	691	15,47	86	22	1,2	0,8	62	—	—	—	—	—	2	4 Mei gew. 26 K.G.
2/6	684	17,32	93	25	3,0	0,5	82	—	—	—	—	—	2,5	
12/6	798	15,69	99	20	4,7	0,7	62	—	—	—	—	—	3	
13/6	<i>Operatie. Ontrokken wordt 21,6 cc/K.G. = 680 cc bloed.</i>													
14/6	594	14,69	80	25	5,7	1,5	124	—	—	—	—	—	3,5	Gewicht 31,5 K.G.
	<i>Reeks inspuitingen op 14/6, 15/6, 16/6, 17/6, 21/6, 22/6, 23/6, 24/6, 28/6, 29/6, 30/6, 1/7, 3/7, 4/7. Per keer 15 cc Normet in een ader.</i>													
20/6	597	13,37	83	22	19,3	1,5	113	—	—	—	—	—	3,5	
27/6	702	14,48	87	21	6,3	0,5	73	—	—	—	—	—	3,5	
7/7	747	16,55	91	22	2,7	0,2	73	—	—	—	—	—	5,5	
20/7	648	17,22	88	27	3,8	0	61	—	—	—	—	—	3,5	11 Juli gew. 29,5 K.G.



## HOOFDSTUK V.

### GEVOLGTREKKINGEN UIT DE PROEVEN.

#### § 1. *Waarnemingen tijdens het onttrekken van bloed.*

Wanneer wij bij de beschrijving van de bloedonttrekkingen de na de vermelde tijden uitgestroomde hoeveelheden bloed beschouwen, dan blijkt iedere onttrekking met een aanzienlijke snelheid te zijn geschied. Tegen het einde van een onttrekking vermindert de hoeveelheid uitstromend bloed aanmerkelijk. Deze vermindering gaat echter in den regel niet geleidelijk.

Door steeds tusschen twee opgegeven tijden de gemiddeld per 10 seconden uitgestroomde hoeveelheid bloed te berekenen, kunnen wij een indruk verkrijgen over de wisselingen in de hoeveelheid per tijdseenheid verplaatst bloed tijdens opvolgende fasen van de bloedonttrekking.

Zoo wordt bij de 24<sup>ste</sup> Proef gemiddeld per 10 seconden in de tusschen de opgegeven tijden liggende fasen van de onttrekking verplaatst: 200, 200, 100, 200, 200, 80, 67, 100, 67, 22, 21 en 5 cc bloed.

Voor de 14<sup>de</sup> Proef zijn deze waarden: 67, 50, 67, 25, 18, 22, 17, 17 en 16 cc.

Wij zien uit deze getallen dus, dat na een aanvankelijke vermindering van de hoeveelheid per 10 seconden verplaatst bloed, deze hoeveelheid in het verdere verloop van de bloedonttrekking weer vermeerderd, om na een tweede vermindering andermaal, tegen het einde van de onttrekking, een vermeerdering te vertoonen.

De 1<sup>ste</sup> Proef met de volgende per 10 seconden verplaatste hoeveelheden bloed: 57, 57, 67, 100, 100, 100, 40, 27, 33, 17 en de 3<sup>de</sup> Proef, waarvoor deze hoeveelheden zijn: 100, 100, 200, 100, 50, 50, 200, 38, 8, 12 en 5 cc, geven eveneens een voorbeeld van deze „toppen” in het verloop van de onttrekking van het bloed. Daarnaast leeren zij ons, dat de per tijdseenheid uitgestroomde hoeveelheid bloed in het begin van de bloedonttrekking minder groot kan zijn dan in een volgende phase van de onttrekking. Bij verscheidene proeven werd dit verschijnsel waargenomen. Soms zien wij meer „toppen” van grootere uitstrooming van het bloed. Zoo geeft de 27<sup>ste</sup> Proef: 100, 200, 200, 200, 67, 67, 29, 67, 22, 8, 29, 14, 40 cc en de 25<sup>ste</sup> Proef: 100, 200, 33, 50, 25, 47, 11, 46 cc per 10 seconden. Bij andere proeven wordt slechts één „top” tegen het einde van de bloedonttrekking waargenomen; bijvoorbeeld geeft de 7<sup>de</sup> Proef de volgende hoeveelheden per 10 seconden uitgestroomd bloed: 100, 100, 67, 33, 25, 33, 13, 5, 4 cc en de 8<sup>ste</sup> Proef: 500, 167, 67, 50, 25, 29, 63, 25 en 17 cc.

Een anderen keer wordt alleen maar één „top” vrij vlug na het



begin van de onttrekking van het bloed gezien (6<sup>de</sup> Proef: 50, 100, 100, 40, 29, 6 cc per 10 seconden).

Een enkele maal slechts wordt een geleidelijk verminderen van de hoeveelheden per tijdseenheid uitgestroomd bloed gevonden. Echter werden bij deze proef de uitgestroomde hoeveelheden bloed op verder van elkaar liggende tijden gemeten, zoodat mogelijk aanwezige wisselingen in de hoeveelheid per tijdseenheid uitgestroomd bloed, niet tot uitdrukking kwamen. De 4<sup>de</sup> Proef geeft bijvoorbeeld hoeveelheden van 50, 34, 17, 15, 6 en 5 cc gemiddeld per 10 seconden uitgestroomd bloed.

Alle verrichte onttrekkingen van bloed, waarvan de hoeveelheden uitgestroomd bloed op bepaalde, niet te ver van elkaar liggende, tijden zijn gemeten, kunnen bij één van de voren besproken groepen worden ingedeeld.

In het algemeen kunnen wij zeggen, dat de hoeveelheden, tijdens de bloedonttrekking per tijdseenheid uitgestroomd bloed, in grootte wisselen en wel zoodanig, dat telkens „toppen” van vermeerderd uitstroomen zijn waar te nemen. Dikwijls is de hoeveelheid per tijdseenheid uitgestroomd bloed in het begin kleiner dan in een volgende phase van de onttrekking.

Wanneer wij zoo het verloop van de bloedonttrekking beschouwen, dan is het, alsof wij een afspiegeling zien van den strijd tusschen, aan den eenen kant de werkzaamheid van hart en vasomotoren, welke de bloedvoorziening van de weefsels op peil trachten te houden, daarin gesteund door weefselvocht en uit de bloedvoorraden afkomstig bloed, die het vaatstelsel binnenstroomen, en aan den anderen kant het voortschrijdend bloedverlies. —

Steeds zien wij bij iedere ver genoeg uitgestrekte onttrekking van bloed het dier op een zeker oogenblik bewusteloos worden. Het laat in den regel urine loopen, terwijl ook meestal ontlasting afgaat.

Gevolgtrekkingen over den graad van het bereikte bloedverlies zijn hieruit in het algemeen echter niet te maken. —

Aanvankelijk werd op het gedrag van den pols aan de art. femoralis gelet, met name werd getracht het oogenblik van het verdwijnen van den polsslag vast te stellen. Wie ondervinding heeft in het „polsvoelen”, zal weten, dat dit niet zoo eenvoudig is, als het lijkt. Vooral wanneer de polsslag zeer zwak waarneembaar is geworden, is het dikwijls moeilijk, het juiste oogenblik van geheel verdwijnen van den pols te bepalen.

Doelmatiger bleek dan ook de waarneming van den hartslag aan den straal uit de canule stroomend bloed, zooals dit verder werd gedaan.

De voortgeleide hartslag openbaart zich in het stootsgewijs uitstroomen van het bloed, en op het einde van de bloedonttrekking is vrij nauwkeurig het oogenblik vast te stellen, waarop de hartswerking zoo zwak is geworden, dat hiervan aan den straal uitstroomend bloed niets meer is waar te nemen. Aangezien de art. carotis dicht bij het hart ligt dan de art. femoralis, zal de



voortgeleide hartslag bij verminderende hartswerking waarschijnlijk langer aan de art. carotis dan aan de art. femoralis waarneembaar zijn, zoodat een waarneming van den pols „visueel” aan de carotis waarschijnlijk nauwkeuriger het oogenblik van verdwijnen geeft.

Mijns inziens moeten wij ons overigens bij groote bloedverliezen wel bewust zijn, dat de waarneming van den pols, hetzij „tactiel”, hetzij „visueel”, geen goede aanwijzing geeft over de verminderende hartswerking. Tegen het einde van een bloedverlies is ook de massa in de bloedvaten, die den hartslag voortgeleidt, in mindere mate aanwezig; zeker, wanneer de intredende vasomotoren-verlamming het vaatstelsel „te wijd” maakt voor de erin aanwezige vloeistof. Voor het verdwijnen van den pols aan een bepaalde slagader tijdens een groot bloedverlies, moet naast de verzwakte hartswerking zeker ook de volstrekt en betrekkelijk verminderde hoeveelheid geleidende massa (bloed) aansprakelijk worden gesteld.

Een practisch voordeel van de „visueele” polswaarneming is het feit, dat een hulpkracht, die anders uitsluitend voor het voelen van den pols beschikbaar moet zijn, voor ander werk vrij komt. Daar bij mijn proeven vrij veel helpende handen noodig waren, is dit een voordeel, dat mede weegt.

Worden de voortgeleide hartkloppingen niet meer aan den straal uitstroomend bloed waargenomen, dan blijken wij in de meeste gevallen met onze bloedonttrekking een gevaarlijk gebied te zijn genaderd. Andere verschijnselen, die den naderenden dood van het dier aankondigen, volgen elkander snel op; het eindpunt van de onttrekking is in de onmiddellijke nabijheid. Ook wel valt het oogenblik, waarop de hartkloppingen aan den bloedstraal niet meer zijn te zien, samen met dat, waarop onze verschijnselen van „functioneele verbloeding” zich vertoonen. Dit samenvallen zien wij bijvoorbeeld bij de 1<sup>ste</sup>, 7<sup>de</sup>, 14<sup>de</sup>, 22<sup>ste</sup>, 24<sup>ste</sup>, 25<sup>ste</sup> en 26<sup>ste</sup> Proef.

Bij de 3<sup>de</sup>, 5<sup>de</sup>, 6<sup>de</sup>, 8<sup>ste</sup> en 13<sup>de</sup> Proef nemen wij het stootsge wijze uitstroomen van het bloed reeds niet meer waar, vóór de andere kenmerkende verschijnselen tijdens de bloedonttrekking zich vertoonen. Bij de 15<sup>de</sup> (bloedarme hond) en 23<sup>ste</sup> Proef zien wij de hartkloppingen nog aan den bloedstraal na het bereiken van de noodlottige verbloedingsverschijnselen.

In de proeven, waarbij op het verdwijnen van den pols aan de art. femoralis werd afgegaan, zien wij dit oogenblik in de 10<sup>de</sup>, 18<sup>de</sup> en 19<sup>de</sup> Proef samenvallen met het onregelmatig worden van de ademhaling. In de 2<sup>de</sup> en 20<sup>ste</sup> Proef verdwijnt de pols eerst bij ademstilstand en in de 12<sup>de</sup> Proef reeds bij het snel en oppervlakkig worden van de ademhaling.

In het algemeen kunnen wij dus zeggen, dat het verdwijnen van den pols aan de art. femoralis, of het niet meer zichtbaar zijn van de hartkloppingen aan den straal uit de canule stroomend bloed, ons wijzen op het naderende, noodlottige einde van het bloedverlies.



In eenige gevallen blijkt, dat tijdens de onttrekking van het bloed, zonder dat zich reeds verschijnselen, die op gevaar wijzen, vertoonen, de bloedstraal plotseling wordt onderbroken en overgaat in een druppelsgewijs uitvloeien. Even daarna stroomt het bloed dan weer in een flinken straal, waaraan de hartkloppingen zijn te zien, uit de canule.

Bij de 3<sup>de</sup>, 8<sup>ste</sup> (hierbij twee maal), 13<sup>de</sup>, 23<sup>ste</sup> en 26<sup>ste</sup> Proef nemen wij dit verschijnsel bijvoorbeeld waar. Waaraan dit moet worden toegeschreven, durf ik niet met zekerheid te zeggen.

Het zou kunnen zijn, dat een bloedstolseltje in de canule hiervoor aansprakelijk is te stellen. Dit zou dan door de drukking van het bloed, die inmiddels gelegenheid heeft gehad weer te stijgen, snel worden losgewerkt. Wanneer wij echter zien, hoe gemakkelijk zoo'n „thrombus" groeit tot een volkomen afsluiting van de canule, zoodat het stolsel reeds na korten tijd door een straal stroomend water slechts moeilijk is te verwijderen, dan lijkt deze verklaring niet heel waarschijnlijk.

Wij zouden het verschijnsel van den tijdelijken stilstand van het uitstroomen van het bloed ook nog kunnen verklaren door een kortdurende vasomotorenverlamming aan te nemen, als gevolg van het buitengewoon snelle bloedverlies. Hierdoor zou het hart nu eerst het „verwijde" vaatstelsel vol moeten pompen, vóór de bloeding naar buiten weer duidelijk zichtbaar wordt.

Een andere mogelijkheid is deze, dat het hart de in de groote vaten stroomende hoeveelheid bloed snel uit het lichaam heeft gepompt, waarna wij dus den straal van het bloed, dat uit de canule vloeit, zien verzwakken. Vervolgens, zoo zouden wij kunnen veronderstellen, wordt dan een nieuwe voorraad bloed uit de capillairgebieden der inwendige organen in omloop gebracht, waarop de straal uitstroomend bloed weer in kracht toeneemt.

Zoo heel gewaagd is deze veronderstelling niet. CRILE <sup>1)</sup> nam waar, dat na een snelle bloedonttrekking de ingewanden abnormaal vol met bloed zijn. A. GOSSET, A. TZANCK en J. CHARRIER <sup>2)</sup> bevestigden dit. Zij konden een dier eenige malen achter elkaar „tot den laatsten druppel" verbloeden. Het is dus, alsof de inwendige organen tot het laatste toe trachten bloed vast te houden. Eerst als de toestand onhoudbaar dreigt te worden, doordat de in het groote vaatstelsel stroomende hoeveelheid bloed is weggepompt, geven de inwendige organen van hun voorraad bloed af en de bloeding kan opnieuw beginnen. Het is dus zeer goed mogelijk, dat wij in de genoemde proeven dit gebeuren hebben waargenomen.

De milt speelt bij de bloeding een bijzondere rol. Sedert de onderzoekingen van J. BARCROFT <sup>3)</sup> weten wij, dat de milt op tal van prikkels reageert met samentrekken en daardoor uitdrijven van het miltbloed in het groote vaatstelsel.

<sup>1)</sup> A. GOSSET, l.c.

<sup>2)</sup> La Presse Médicale, 1930, 20 Dec., blz. 1745—1748.

<sup>3)</sup> Ergebn. der Physiologie, 1926, Deel 25, blz. 818—861.



Eén van deze prikkels is de bloeding. Bij toenemend bloedverlies trekt de milt zich samen, waardoor — althans tijdelijk — de verloren gegane hoeveelheden bloed kunnen worden aangevuld. Vooral bij langzaam verlopende bloedingen komt deze werking van de milt tot haar recht, waarbij dit orgaan al vrij snel zijn voorraad schijnt af te geven. Bij de snelle bloedonttrekkingen, die ik toepaste, zou het niet ondenkbaar zijn, dat eerst, nadat reeds zooveel bloed is weggestroomd als zich in het groote vaatstelsel bevond, de miltwerking inzette. Na een oogenblik van stilstand van de bloeding zouden wij dan óók van den kant van de milt nieuwen voorraad bloed kunnen verwachten, welke de bloeding opnieuw kan laten beginnen.

Of deze miltwerking alleen in staat is de bloeding na een tijdelijken stilstand opnieuw te laten beginnen, valt te betwijfelen. Wel moeten wij hierbij in aanmerking nemen, dat BARCROFT de milt tijdens het leven 3 tot 4 maal zoo groot vond als na den dood. De hoeveelheid bloed, die de milt kan herbergen, is dus veel grooter dan wij van dit betrekkelijk kleine orgaan zouden verwachten. BARCROFT rekent, dat de milt van de kat na samen-trekking 10—12% van de geheele hoeveelheid bloed in omloop kan brengen. Hij onttrok een hond 225 cc bloed, waardoor het dier stierf. Nadat 20 cc bloed waren verloren, werd de milt werkzaam. Vanaf dit oogenblik, totdat 68 cc waren onttrokken, werden van de uitgevloeide 48 cc bloed, 34 cc door de milt vervangen. Wij zien uit deze proef de belangrijke rol, welke de milt bij bloedverliezen speelt.

Voorts meent BARCROFT, dat een kritisch punt tijdens het bloedverlies bestaat, van waaraf de miltwerking begint. Dit punt wisselt met het individu en met de snelheid, waarmede de bloeding plaats heeft.

Onze veronderstelling, dat de miltwerking soms „later” in kan zetten, schijnt dus hierin eenigen steun te vinden. Het lijkt mij echter onwaarschijnlijk, dat dan alleen de milt het bloed voor de voortgezette bloeding levert. Ook de andere inwendige organen moeten hierbij — gezien de genoemde waarnemingen — een groote rol spelen.

Dat een tijdelijke stilstand van de bloeding, als gevolg van het snelle leegpompen van het groote vaatstelsel, een vasomotorenverlamming met zich mede brengt, welke het geheele gebeuren nog ingewikkelder maakt, ligt eigenlijk voor de hand.

Het is duidelijk, dat wij voor het wisselen van de hoeveelheden per tijdseenheid uitgestroomd bloed, wat bij vrijwel iedere bloedonttrekking werd waargenomen, eveneens voor een groot deel de genoemde regelende invloeden op de hoeveelheid stroomend bloed, moeten aansprakelijk stellen.

Het spreekt vanzelf, dat hiermede tevens een veroordeeling is uitgesproken over die proeven, welke men in de literatuur vermeld vindt, waarbij een onttrekking van bloed zich uitstrekke tot dat oogenblik, waarop geen bloed meer uit de canule vloeide. Een nu



uitgevoerde inspuiting van een of ander bloedvervangmiddel zegt weinig of niets over de reddende werking van dat middel. Immers over de nog in het lichaam aanwezige bloedvoorraden is niets bekend. Eerst als het organisme door zijn reacties blijk geeft, dat het geleden bloedverlies het leven onafwendbaar gaat bedreigen, zijn wij gerechtigd aan te nemen, dat nu ook alle reserves van dat organisme zijn uitgeput. Van een op dit oogenblik uitgevoerde inspuiting van een bloedvervangmiddel, kunnen wij de werking vrij zuiver beoordeelen. —

Reeds bij de proeven op de eerste honden betrok ik de verschijnselen, welke de ademhaling tijdens de bloedonttrekking vertoont, in de waarnemingen. Aanvankelijk beperkten de aantekeningen in de proefverslagen zich tot de mededeeling: „de ademhaling is onregelmatig” of „de ademhaling staat stil”. Door de oefening van het waarnemingsvermogen op dit gebied, werden echter al gauw verschillende vormen van ademhaling opgemerkt, welke zich achtereenvolgens in het verloop van de bloedonttrekking vertoonden.

Zoo zien wij in den regel het volgende met de ademhaling tijdens een voortdurend verlies van bloed gebeuren. De eerste verandering, die wij in de ademhaling opmerken, is het dieper worden van de ademhaling; in- en uitademing worden „groter” (ademvorm I).

Vervolgens verschijnt een ademvorm, gekenmerkt door een korte, stootende inademing en een langere uitademing, welke met een snuivend geluid gepaard gaat (ademvorm II).

Bij de voortgezette bloedonttrekking zien wij dan de ademhaling oppervlakkiger worden, terwijl zij daarbij meest sneller dan voorheen geschiedt (ademvorm III).

Tegen het einde van de bloedonttrekking wordt de ademhaling onregelmatig, de afzonderlijke ademhalingen zijn verschillend diep, terwijl de tusschenpoozen wisselend groot zijn. Ten laatste worden nog slechts enkele ademhalingen gemaakt (ademvorm IV), waarop ademstilstand intreedt.

Over het algemeen komen deze ademvormen dus overeen met die, welke E. HOLOVTSCHINER bij de verbloeding van konijnen beschreef (zie Hoofdstuk III, § 1).

Niet bij iedere bloedonttrekking zagen wij alle vier ademvormen verschijnen. Door de snelheid van de bloedonttrekking is het zeer goed mogelijk, dat de opvolgende ademvormen zoo snel in elkaar overgaan, dat de eigenaardigheden van een bepaalden ademvorm ons ontgaan. Echter speelt ook het meer of minder geoefend zijn van onze waarneming bij de verschillende proeven een groote rol. Wanneer wij dus bij een zekere proef tijdens het bloedverlies een bepaalden vorm van ademhaling niet waarnamen, wil dit geenszins zeggen, dat deze ademvorm in die proef niet aanwezig was. Van de ademvormen, die wel werden waargenomen, bleek de volgorde, waarin zij verschenen, echter steeds dezelfde te zijn, en wel zooals reeds werd beschreven.

Bij 24 bloedonttrekkingen werd de ademhaling waargenomen.



Welke vormen van ademhaling bij de verschillende proeven werden gevonden, laat het volgende overzicht zien.

Ademhaling tijdens bloedverlies.	Bij de proeven:																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Ademvorm I.	1						7	8					13	14								22		24	25	
Ademvorm II.	1		3			6							13							20	21	22	23		25	
Ademvorm III.		2	3			6		8		11	12	13	14	15	17				19		21	22		24		26
Ademvorm IV.	1	2	3	4	5	6	7	8	10				13	14	15	17	18	19	20	21	22		23	24	25	26
Ademstilstand.					5			8					13		15	17	18		20				23	24	25	26

Hierbij moet opgemerkt worden, dat de 15<sup>de</sup> Proef op een bloedarmen hond werd verricht, waarbij de ademhaling tijdens de onttrekking van het bloed langzamer werd. De honden van de 10<sup>de</sup>, 17<sup>de</sup> en 18<sup>de</sup> Proef kregen morphine; die van de 10<sup>de</sup> Proef kreeg bovendien aether-narcose.

Uit dit onderzoek zien wij dus, dat het stadium van de onregelmatige ademhaling, het syncoptische stadium van HOLOVTSCHINER, bijna steeds wordt waargenomen. Zelfs de meest ongeoefende waarnemer zal deze ademvorm zeker tegen het einde van een ver genoeg uitgestrekte bloedonttrekking opmerken. Ook ik zag dit reeds bij de eerste proeven, toen aan het mogelijk aanwezig zijn van verschillende ademvormen nog niet werd gedacht. Dat wij de aanwezigheid van dezen ademvorm tegenover de andere zoo dikwijls zien opgeteekend in de verslagen, moet toegeschreven worden aan het feit, dat hij gemakkelijk wordt waargenomen. Wanneer de onregelmatige ademhaling verschijnt, is het dier in een levensgevaarlijken toestand geraakt (zie § 2).

Ook omdat deze ademvorm zoo gemakkelijk wordt waargenomen, heeft hij dus groote waarde als verschijnsel, waaruit wij den ernst van een bloedverlies kunnen afleiden.

Ook de andere ademvormen hebben hun beteekenis bij de beoordeeling van den graad van het bloedverlies. Voor ons doel komt het er echter vooral op aan, een duidelijk omlijnd beeld te hebben — liefst in den vorm van een „moment-opname” — van die verschijnselen, welke zich tijdens het eindstadium van een verbloeding vertoonen. Het verschijnen van de onregelmatige ademhaling wijst inderdaad op het naderend einde. Een nauwkeurig bepaald oogenblik is dit echter nog geenszins. De ademstilstand is het al evenmin. Dikwijls meenden wij de sterk onregelmatig geworden ademhaling niet meer te kunnen zien; waarop dan toch weer een duidelijk zichtbare ademhaling door het dier werd gemaakt.



Waarneming van den pols, van de eigenaardigheden van den straal uitstroomend bloed of van de ademhaling kunnen ons dus waardevolle inlichtingen geven over den graad van het bloedverlies. Zij leert ons zelfs met vrij groote zekerheid vast te stellen, dat wij ons met onze bloedonttrekking in het gebied van doodelijk bloedverlies bevinden.

Vergelijkend onderzoek over de werking van bloedvervangmiddelen eischt echter, dat wij met grooter nauwkeurigheid moeten weten, wat een zeker bloedverlies voor een bepaald dier beteekent.

Wanneer het dier nu maar tijdens het eindstadium van de bloedonttrekking zekere verschijnselen vertoonde, als aanduiding van het overschrijden van een voor het bepaalde dier „kritische grootte” van bloedverlies, dan waren wij op ideale wijze in de gelegenheid bij verschillende dieren „biologisch gelijkwaardige” bloedonttrekkingen toe te passen.

Vergelijking van de uitwerking van verschillende bloedvervangmiddelen op verschillende dieren is dan nauwkeurig mogelijk, indien de bedoelde verschijnselen zich tenminste onmiskenbaar duidelijk openbaren, zoodanig, dat hun aanwezigheid zich onmiddellijk bij hun verschijnen, zonder eenigen twijfel laat vaststellen.

Tijdens den voortgang van het onderzoek was ik gelukkig in de gelegenheid een „symptomen-complex” op te stellen, dat dit ideaal benadert. Mijn proeven over de waarde van een zeker bloedvervangmiddel, toegepast bij groot bloedverlies, winnen hierdoor aan bewijskracht.

Bij het doorlezen van de proefverslagen blijkt, dat dikwijls tonische krampen van de pooten worden waargenomen. Vooral tegen het einde van de bloedonttrekking verschijnen plotseling strekkrampen van de voor- of achterpooten of van alle vier pooten. Over het algemeen vertoonen deze pootkrampen zich, wanneer de toestand van het dier zeer hachelijk is geworden. Toch komen zij op te wisselende oogenblikken tijdens de bloedonttrekking voor, om ze als een voldoende standvastig verschijnsel op te vatten. Dikwijls zien wij de pootstrekkrampen eenige malen tijdens een bloedonttrekking. Zoo bijvoorbeeld vertoont hond N<sup>o</sup>. 29, gebruikt voor de 7<sup>e</sup> Proef, reeds neiging tot krampen van de pooten op een oogenblik, dat nog geen andere verontrustende verschijnselen worden waargenomen, terwijl in het verdere verloop van de bloedonttrekking het dier voortdurend in strekkrampen van de pooten terugvalt. Deze waarnemingen dragen er dus niet toe bij, in de strekkrampen van de pooten de verwachte aanduiding te zoeken.

L. NORMET meent de pootkrampen wèl als kenmerkend verschijnsel onder de teekenen van verbloeding te moeten aanzien (zie Hoofdstuk III). Ik acht deze meening echter onjuist.

Nog een andere vorm van krampen wordt tegen het einde van een bloedonttrekking waargenomen.

Zoo zien wij regelmatig, indien de onttrekking van het bloed ver genoeg wordt voortgezet, een algemeene strekkramp ontstaan.



Ik bedoel hiermede een algemeenen, kortdurenden, tonischen kramptoestand van het geheele dier, waarbij vooral opvalt de strekkramp der pooten, het plotseling achteroverstrekken van kop en hals, terwijl de rug krachtig achterover wordt gekromd. Hierna verslapt het dier. Deze algemeene strekkramp ontstaat steeds, wanneer ook andere verschijnselen op den naderenden dood wijzen. Steeds kunnen wij bijvoorbeeld tegelijkertijd een sterk onregelmatig geworden ademhaling vaststellen.

Het oogenblik, waarop deze krampvorm waarneembaar wordt, schijnt niet zoo wisselvallig te zijn als dat, waarop de krampen van de pooten alleen zijn te zien. Aan dit verschijnsel, dat zich bliksemsnel openbaart, hebben wij dus grooten steun bij de bepaling, hoever wij in het gebied van doodelijk bloedverlies met onze onttrekking zijn gevorderd.

Wanneer men het verschijnen van dezen krampvorm als kenmerkend eindpunt voor een bloedonttrekking wil beschouwen, kan ik daar weinig aanmerking op maken. Het geeft echter te denken, dat ik bij twee bloedonttrekkingen (zie 25<sup>ste</sup> en 26<sup>ste</sup> Proef), de algemeene strekkramp tweemaal zag verschijnen. 1 Minuut nadat de eerste algemeene strekkramp bij de 26<sup>ste</sup> Proef was waargenomen, verscheen een tweede. Weliswaar verscheen deze, nadat de arterie was afgebonden, echter vloeide op het oogenblik van afbinden nog bloed uit de canule. Met andere woorden, de mogelijkheid is niet uit te sluiten, dat ook deze tweede algemeene kramp in het verloop van de bloedonttrekking was waar te nemen. Bij één proef zag ik 35 seconden, vóór de duidelijke algemeene strekkramp werd waargenomen, zich reeds eenige slechts even aangeduide algemeene strekkrampen snel achter elkander vertoonen (zie 8<sup>ste</sup> Proef).

Een andere proef gaf waarschijnlijk in plaats van de algemeene strekkramp een wat ongewonen vorm van de pootstrekkrampen te zien (zie 7<sup>de</sup> Proef).

Van de 14 keer, dat wij de algemeene strekkramp waarnamen, zagen wij driemaal verscheidene algemeene strekkrampen verschijnen; terwijl één maal zeer waarschijnlijk in plaats van de algemeene strekkramp, een bijzondere pootstrekkramp werd gezien. Ik kan mij dus heel goed voorstellen, dat dit aanleiding tot vergissingen geeft, wanneer men de algemeene strekkramp als eenigen aanwijzer gebruikt om den graad van het bloedverlies „biologisch” te meten.

Wanneer wij dan zien, dat ieder van de in aanmerking komende verschijnselen (pols, straal uitstroomend bloed, ademhaling en krampen) ieder voor zich wel ongeveer aanwijzen, dat het bloedverlies een doodelijk einde neemt; dat echter geen van alle als volkomen zekere en tegelijkertijd nauwkeurig waarneembare tekenen zijn te waardeeren, dan komen wij noodzakelijkerwijze tot de vraag: is er dan geen samenstel van verschijnselen op te stellen, dat ons er op wijst, dat aan het dierlijk organisme door het groote bloedverlies ernstige schade is toegebracht, zoodat het zijn levens-



verrichtingen nog slechts onvoldoende kan uitoefenen, m.a.w. dat er een toestand van „functioneele verbloeding” is ontstaan? (Met deze uitdrukking „functioneele verbloeding” bedoel ik dus iets anders dan wat met een „mechanische verbloeding” wordt bedoeld. Wanneer een „mechanische verbloeding” is voltoerd, wil dit eenvoudig zeggen, dat geen druppeltje bloed meer uit het dier is te krijgen).

De voren gestelde vraag, meen ik bevestigend te moeten beantwoorden.

Wanneer wij de voornaamste verschijnselen, welke zich op het einde van een bloedonttrekking voordoen, nog eens overzien, dan blijkt het volgende: De ademhaling is zeer onregelmatig geworden. Nadat in den regel strekkrampen van de pooten zijn voorafgegaan, verschijnt plotseling de algemeene strekkramp. Tegelijkertijd zien wij in de meeste gevallen de ademhaling nog slechter worden, zoodat zij nauwelijks meer waarneembaar is. Dikwijls treedt op het oogenblik, dat de algemeene strekkramp zich vertoont, ademstilstand in.

Op hetzelfde oogenblik, dat deze verschijnselen zich voordoen, zien wij den straal uitstroomend bloed plotseling in kracht vermindern, de hartkloppingen zijn er meestal niet meer aan waar te nemen en het uitvloeien van het bloed heeft nog slechts druppelsgewijs plaats of houdt geheel op.

Men ziet deze drie genoemde verschijnselen zich dus alle op nagenoeg hetzelfde oogenblik vertoonen. In den regel zakt daarna het dier slap in elkaar, alsof het dood is. Wanneer geen ademstilstand is ingetreden, worden nu meestal nog enkele ademhalingen waargenomen, in andere gevallen treedt alsnog snel de ademstilstand in. Het plotseling onderbroken uitstroomen van het bloed gaat weer voort; in andere gevallen daarentegen zien wij geen bloed meer uit de canule te voorschijn komen: een volkomen verbloeding is tot stand gebracht.

Hier zien wij dus drie verschijnselen, waarvan de ervaring leert, dat het verschijnen van ieder afzonderlijk reeds wijst op den snel naderenden verbloedingsdood, — zich als het ware gelijktijdig in één beeld, in één „moment-opname” openbaren.

Dit samenstel van verschijnselen, dat wij even, in één oogenblik, in zijn geheel voor ons zien verschijnen, stelt ons dus in de gelegenheid het oogenblik, waarop een zekere teekenende phase tijdens het einde van een bloedonttrekking wordt bereikt, nauwkeurig vast te stellen.

Aan onzen eisch naar een voldoende duidelijk gekenmerkt eindpunt van de bloedonttrekking is dus voldaan.

Dat dit eindpunt in het gebied van het zeker doodelijke bloedverlies ligt, wordt in de volgende paragraaf uiteengezet.

Het zoo merkwaardige samentreffen van drie, ieder voor zich reeds belangrijke verschijnselen, moet wel een diepere oorzaak hebben.

Het lijkt mij toe, dat op het oogenblik, waarop de drie genoemde



verschijnselen zich gelijktijdig openbaren, in het organisme van het dier iets ernstigs gebeurt, waarvan de kramp vooral uiting is. Het is, alsof een drempel wordt overschreden. Wanneer deze drie verschijnselen zich tijdens een onttrekking van bloed vertoonen, meen ik, dat een voor het betreffende dier, kritische grootte van bloedverlies is bereikt.

Door nu de onttrekking van bloed steeds uit te strekken tot het oogenblik, waarop een algemeene strekkramp verschijnt, gepaard gaande met althans even stokken van de bloeding, terwijl de ademhaling van het dier het eindstadium van den syncoptischen ademvorm te zien geeft, kunnen wij bij verschillende individuen gelijkwaardige bloedonttrekkingen toepassen en dus onze beoordeeling van de bloedvervangmiddelen een steviger grondslag verschaffen.

*Niet het aantal Liters verloren bloed wijst den ernst van een bloedverlies aan; uit de reactie van het dier zelve moeten wij besluiten, wat een zeker bloedverlies voor het dier beteekent.*

Deze stelling vindt grooten steun in de uitkomsten van de 15<sup>de</sup> Proef, waarbij dit punt reeds ter sprake werd gebracht en waar ik nu naar kan verwijzen.

Onze „trias van functioneele verbloedingsverschijnselen” werd bij de 1<sup>ste</sup>, 3<sup>de</sup>, 5<sup>de</sup>, 6<sup>de</sup>, 8<sup>ste</sup>, 13<sup>de</sup>, 14<sup>de</sup>, 15<sup>de</sup>, 22<sup>ste</sup>, 23<sup>ste</sup>, 24<sup>ste</sup>, 25<sup>ste</sup> en 26<sup>ste</sup> Proef waargenomen, dat is op de 24 in aanmerking komende bloedonttrekkingen 13 maal.

Gezien de verschijnselen, die zich bij de andere elf in aanmerking komende bloedonttrekkingen op het einde daarvan voordeden, meen ik, dat deze onttrekkingen zich niet ver genoeg hebben uitgestrekt, om het dier de „trias van verbloedingsverschijnselen” te laten vertoonen.

Bij de 7<sup>de</sup> Proef zien wij de plaats van de algemeene strekkramp in de trias waarschijnlijk ingenomen door een langer aanhoudende strekkramp van de pooten. Ik meen, dat wij ook bij deze proef — hoewel niet in volmaakt vorm aanwezig — toch met onze eigenaardige verbloedingsverschijnselen hebben te doen gehad. Wij zien in dit geval nog weer eens aangetoond, hoe gauw vergissingen worden gemaakt, wanneer men zich op één verschijnsel blind staart.

Bij de 13<sup>de</sup> Proef liggen de tijdstippen, waarop ieder van de drie verschijnselen zich openbaart, vrij ver uiteen. Aangezien de bloeding hier niet meer voortging, gaf dit geen onnauwkeurigheden in de meting van de hoeveelheid verloren bloed en in het bepalen van het eindpunt van de bloedonttrekking. Overigens vloeit het bloed op het uiterste einde van een bloedonttrekking in den regel zoo langzaam uit, dat een wat minder snel opdoemende reeks van kenmerkende verschijnselen, ook dan tot slechts weinig onnauwkeurigheid aanleiding geeft.

De 13<sup>de</sup> Proef laat voorts nog zien, dat wij, ook al staat de bloeding, toch wachten op het oogenblik, waarop onze „trias” zich in volledigen vorm vertoont. Voor een vergelijkend onderzoek naar de werking van verschillende bloedvervangmiddelen, is het mijns inziens noodig, dat minstens zoolang met de inspuiting



wordt gewacht, totdat het organisme van het proefdier op de beschadiging door het bloedverlies eerst met steeds dezelfde verschijnselen heeft geantwoord.

In onze proeven vertoonden de drie kenmerkende „functioneele verbloedingsverschijnselen” zich bij bloedverliezen van 55, 50, 64, 52, 63, 59, 56, 58, 50, 63, 55 en 55 cc per K.G. lichaamsgewicht, bij normale honden. Bij een bloedverlies van gemiddeld 56 à 57 cc per K.G. lichaamsgewicht kunnen wij de genoemde verschijnselen dus verwachten. Het kleinste bloedverlies, waarbij zij verschenen, bedroeg 50 cc en het grootste 64 cc per K.G. lichaamsgewicht.

§ 2. *Zijn de door ons verrichte onttrekkingen van bloed voor het dier doodelijk?* (zie Hoofdstuk IV, § 1).

Om uit te maken, dat een bloedonttrekking, voortgezet, totdat de verschijnselen van „functioneele verbloeding” zich vertoonen, inderdaad doodelijk is, werd bij de 1<sup>ste</sup> Proef aan een normalen hond zooveel bloed onttrokken, tot de „trias van verbloedingsverschijnselen” werd waargenomen. Op dit oogenblik werd de onttrekking van het bloed gestaakt en het dier, terwijl wij het rustig op de operatietafel lieten liggen, aan zijn lot overgelaten.

10 minuten na de bloedonttrekking werd de zekere dood vastgesteld.

Bij de 2<sup>de</sup> Proef werd een normalen hond bloed onttrokken, tot de ademhaling oppervlakkig en onregelmatig was geworden. Noch kunstmatige ademhaling, noch de later uitgevoerde inspuiting van LOCKE—RINGER-vloeistof, waaraan kamfer was toegevoegd, vermochten het dier te redden.

Uit deze proeven leeren wij dus, dat wanneer tijdens een bloedverlies de „trias van functioneele verbloedingsverschijnselen” zich vertoont, de dood van het dier zal intreden, indien het aan zijn lot wordt overgelaten. Echter blijkt ook, dat een onttrekking van bloed, voortgezet totdat zich een oppervlakkige en onregelmatig wordende ademhaling vertoont, met den dood eindigt. Minder bewijzend wordt deze uitkomst door het feit, dat een, zij het dan ook kortdurende en oppervlakkige aether-narcose tijdens de onttrekking van het bloed werd gegeven.

Men zou kunnen opmerken, dat de uitkomsten van deze twee proeven onvoldoende in aantal zijn, om daarop een meening te gronden. Het stuitende in een verbloedingsproef hield mij ervan terug, meer van deze soort proeven uit te voeren. Te meer daar bij mij geen twijfel bestaat over het doodelijk einde van een bloedonttrekking, uitgevoerd totdat zich de „trias” of „slechts” de „syncoptische ademvorm” openbaart, indien het betrokken dier daarna aan zijn lot wordt overgelaten. Wanneer wij een bloedonttrekking uitstrekten, tot de twee genoemde verschijnselen werden waargenomen, dan liet de toestand, waarin het dier was gekomen, de getuigen wel bijna nimmer aan den doodelijken afloop twijfelen.



Bij verschillende proeven vinden we vermeld, dat na de bloedonttrekking de diagnose „dood” werd gesteld. Dit wil eenvoudig zeggen, dat de toestand van het dier zoodanig was geworden, dat hij van den dood niet was te onderscheiden.

Wij meenden in deze gevallen steeds een mislukte inspuitingsproef te zullen beleven, wat echter geregeld meeviel!

Voorts behoef ik slechts aan de statistische opgaven te herinneren, om te laten zien, dat onze honden na de toegepaste bloedonttrekkingen volgens vele onderzoekers in het doodelijk gebied van bloedverlies verkeerden.

Ik meen dan ook te mogen besluiten met de uitspraak, *dat een onttrekking van bloed, voortgezet tot de „trias” zich openbaart, een biologisch bepaalde waarde van bloedverlies aanwijst, terwijl dit bloedverlies, onbehandeld, den zekeren dood van het verbloede dier tot gevolg heeft.*

Vergelijkend onderzoek naar de werking van verschillende bloedvervangmiddelen is nu met grootere nauwkeurigheid en zekerheid mogelijk.

Echter meen ik, dat ook de bloedverliezen, welke zich uitstrekten, totdat de ademhaling duidelijk onregelmatig was geworden, onbehandeld, met den dood van het dier zouden geëindigd zijn. Waar hier van geen nauwkeurig aan te wijzen oogenblik sprake is, mogen wij deze proeven evenwel niet gebruiken ter vergelijking van de werking van verschillende bloedvervangmiddelen. Daar echter op de bloedonttrekkingen, voortgezet tot wij dit verschijnsel waarnamen, ook de dood kan worden verwacht, krijgen wij uit deze proeven toch waardevolle aanwijzingen over de levensreddende werking van de inspuiting in het algemeen.

§ 3. *Gevolgtrekkingen over de levensreddende werking van de infusie na groote bloedverliezen (zie Hoofdstuk IV, § 2 tot en met § 7).*

#### *Inspuiting van gedestilleerd water.*

Bij de 3<sup>de</sup> Proef wordt de bloedonttrekking gestaakt, omdat zich onze trias van verbloedingsverschijnselen vertoont. Na 2½ minuut wordt met de gebruikelijke snelheid (920 cc in 2 min. 20 sec.) het gedestilleerd water in de bloedbaan gespoten. Ruim 1 minuut, nadat deze hoeveelheid water is ingebracht, sterft de hond.

Wanneer wij in aanmerking nemen, dat water geenszins een onschadelijke vloeistof voor het bloed is, kan ons deze uitslag niet erg bevreemden. Immers behalve het doodelijke bloedverlies, wordt het dier bovendien nog langs anderen weg schade toegebracht, doordat talrijke van de nog aanwezige roode bloedlichaampjes worden vernield door het water, dat zoo snel in groote hoeveelheid in het bloed wordt gebracht.

Water is dus een ongeschikt bloedvervangmiddel, indien het voorafgaande bloedverlies zich uitstrekt, totdat de „functioneele verbloedingsverschijnselen” zich openbaren.



Dat de inspuiting van kleinere hoeveelheden bij dieren, welke geen of een geringer bloedverlies hebben geleden, niet steeds een merkbare beschadiging met zich mede behoeft te brengen, is begrijpelijk.

*Inspuiting van keukenzoutoplossing.*

Bij de voor deze proeven gebruikte honden strekte de onttrekking van bloed zich in drie gevallen uit, totdat onze „trias van verbloedingsverschijnselen” zich vertoonde. De grootte van de bloedverliezen, gerekend per K.G. lichaamsgewicht, bedroeg 64, 52 en 63 cc.

Voorts werd in één geval waarschijnlijk de bloedonttrekking langer voortgezet dan tot het oogenblik, waarop de „functioneele verbloedingsverschijnselen” zich openbaarden en werd feitelijk een volkomen verbloeding uitgevoerd. Bij dezen hond werd, gerekend per K.G. lichaamsgewicht, 55 cc bloed onttrokken. (Het betreft hier den hond, gebruikt voor de 7<sup>de</sup> Proef, waarbij waarschijnlijk de algemeene strekkramp in de „trias” heeft plaats gemaakt voor een strekkramp van de pooten van ongewone soort. Hierdoor werd het juiste oogenblik, om met de bloedonttrekking op te houden, voorbijgegaan en een volkomen verbloeding uitgevoerd.)

In een ander geval werd de onttrekking van het bloed voortgezet tot in het stadium van onregelmatige ademhaling. Bij dezen hond werd 56 cc bloed per K.G. lichaamsgewicht onttrokken.

Alle honden werden gered door de inspuiting van keukenzoutoplossing. Bij den hond, welke 64 cc bloed per K.G. lichaamsgewicht verloor, begon de inspuiting van de keukenzoutoplossing eerst 7 minuten, nadat zich onze verbloedingsverschijnselen openbaarden. Toen de inspuiting begon, leek de hond dood te zijn. Bij de 7<sup>de</sup> Proef verliepen zelfs 12 minuten tusschen het einde van de bloedonttrekking en het begin van de inspuiting.

Desondanks bleek de keukenzoutoplossing de proefdieren te kunnen redden. Alle verkeerden dadelijk na de inspuiting in behoorlijk goeden toestand — het groote bloedverlies in aanmerking genomen. Ook later na de inspuiting hielden de honden zich goed.

In één geval werd een keukenzoutoplossing ingespoten, bevattende 7 gram keukenzout per Liter. Ook deze oplossing werd uitstekend verdragen.

Schade van de keukenzoutinfusie werd bij geen enkelen hond opgemerkt.

Op hond N<sup>o</sup>. 11 (gebruikt voor de 4<sup>de</sup> Proef), welke 0,7% keukenzoutoplossing kreeg ingespoten, werd sectie verricht. Blijkens het sectie-verslag (zie Hoofdstuk IV, § 15) kon de patholoog-anatoom, ook na den dood geen beschadiging door de 0,7% keukenzoutoplossing vaststellen.

Wanneer wij dus deze proefuitkomsten overzien, dan blijkt, dat wij in de keukenzoutoplossing een uitstekend bloedvervangmiddel mogen zien, dat, na een doodelijk bloedverlies in een ader gespoten, levensreddend werkt.



Hoewel van de inspuiting van de 0,7% keukenzoutoplossing geen schade werd opgemerkt, moeten wij toch — op grond van theoretische overwegingen — aan de 0,9% oplossing de voorkeur geven. Immers deze oplossing werd de meest „indifferente” tegenover roode bloedlichaampjes gevonden.

Dat wij ons over geringe verschillen in de concentratie van de in te spuiten keukenzoutoplossing niet ongerust behoeven te maken, volgt uit de bewuste proef.

Bovendien brachten wij bij een hond, van 18 K.G., *welke geen bloedverlies had geleden*, 900 cc 0,9% keukenzoutoplossing in de bloedbaan. Van de inspuiting, welke met de gebruikelijke snelheid geschiedde, werden bij dezen hond enkele nadeelige gevolgen gezien. Zoo werden gedurende korten tijd verschijnselen, wijzende op een nierbeschadiging, waargenomen. De speekselaafscheiding was bij dit dier misschien wat versterkt aanwezig.

Voorts werd bij een hond, welke ongeveer 6 weken van te voren een bloedverlies had geleden van 55 cc per K.G. lichaamsgewicht, waarbij toen 1080 cc „chloriden-NORMET” (dat is een oplossing, waarin de metalen van het „sérum NORMET” als chloriden aanwezig zijn) werd ingespoten, een bloedonttrekking toegepast van 44 cc per K.G. lichaamsgewicht. Ingespoten werd nu 960 cc 0,9% keukenzoutoplossing. Niet de minste schade werd van deze inspuiting waargenomen.

*Inspuiting van meer samengestelde oplossingen* (RINGER, LOCKE—RINGER, TYRODE, NORMOSAL, TUTOFUSIN).

De „klassieke” RINGER-oplossing werd ingespoten bij een hond, nadat deze een onttrekking van bloed had ondergaan, tot zich een onregelmatige ademhaling vertoonde en de pols aan de art. femoralis niet meer was te voelen. Aangezien de hond, 20,3 K.G. wegende, 480 mgr. morphine kreeg toegediend en bovendien een lichte aether-narcose onderging, mochten wij den dood van het dier, onbehandeld, zeker verwachten (zie 2<sup>de</sup> Proef). Per K.G. lichaamsgewicht werd 54 cc bloed onttrokken.

De inspuiting van de vloeistof van RINGER scheen aanvankelijk het dier te zullen redden. Ongeveer 7 uur na de invloeiing werd de hond echter dood gevonden. Het leek dus, alsof wij een teleurstellende ervaring met dit bloedvervangmiddel hadden opgedaan.

Wanneer wij dit geval echter wat nader gaan bekijken, dan wordt de dood van dezen hond in een ander licht gesteld. In het sectieverslag van den patholoog-anatoom (zie Hoofdstuk IV, § 15, hond N<sup>o</sup>. 3) vinden wij vermeld, dat het dier aan kanker lijdende was. Wij hebben dus met een zieken hond te doen gehad.

Bovendien werden de merkwaardige multipele splenofolliculomen in de milt gevonden. Wanneer wij lezen, dat in deze knobbels en in de omgeving daarvan veel bloed werd gevonden, dat verder van de knobbels af het miltweefsel daarentegen opvallend bloedarm was, dan moeten wij ons afvragen, of deze milt wel in voldoende mate



op het bloedverlies heeft kunnen reageeren, op de wijze, zooals J. BARCROFT beschrijft. Het lijkt mij niet uitgesloten, dat deze ziekelijk veranderde milt naast een onvoldoend vermogen tot zwellen, dus tot in voorraad houden van bloed, zich ook slechts gebrekkig heeft kunnen samentrekken, waardoor aan het organisme een belangrijk verdedigingsmiddel tegen de gevolgen van acuut bloedverlies is ontvallen.

Vatten wij samen, welke ongunstig werkende factoren bij dit dier aanwezig waren, dan blijkt, dat wij bij een hond, lijdende aan kanker en een afwijking in de milt, na algemeene gevoelloosheid door een groote dosis morphine in samenwerking met een aether-narcose, een doodelijk bloedverlies hebben toegebracht. Ik kan mij nu heel goed voorstellen, dat deze opeenhooping van schadelijke invloeden te veel zijn geweest voor het dier, zoodat hier de inspuiting van een bloedvervangmiddel slechts korten tijd gunstige werking heeft kunnen ontvouwen. De dood van dit proefdier schrijf ik daarom niet op de debetzijde van de RINGER-oplossing.

Bij twee honden werd LOCKE—RINGER-vloeistof ingespoten. De voorafgaande bloedonttrekking strekte zich echter niet zoover uit als gewoonlijk. Het stadium van snelle en oppervlakkige ademhaling, in één geval gepaard gaande met verdwijnen van den pols aan de art. femoralis, werd „slechts” bereikt. De bloedverliezen bedroegen 46 cc en 47 cc per K.G. lichaamsgewicht.

Of wij bij deze bloedonttrekkingen het gebied van doodelijk bloedverlies hebben betreden, durf ik niet met zekerheid te zeggen. Wanneer ik nog eens verwijs naar de statistische opgaven over de grootte van het doodelijk bloedverlies (zie Hoofdstuk III, § 1), dan zijn de bij onze honden toegepaste bloedonttrekkingen, volgens vele onderzoekers zeker doodelijk geweest. Voldoende bewezen acht ik dit echter niet. Daarom volsta ik met vast te stellen, dat in beide gevallen de honden na een groot bloedverlies, gevolgd door inspuiting van LOCKE—RINGER-oplossing, in goeden toestand waren.

De hond, waarbij TYRODE-vloeistof werd ingespoten, onderging een bloedonttrekking, tot de „trias van verbloedingsverschijnselen” zich had vertoond. Het bloedverlies bedroeg 59 cc per K.G. lichaamsgewicht. De inspuiting van TYRODE-vloeistof bleek het dier te kunnen redden.

Ook bij den hond, welke met NORMOSAL-oplossing werd ingespoten, werd bloed onttrokken, tot de „trias van verbloedingsverschijnselen” zich openbaarde. Dit bloedverlies bedroeg 56 cc per K.G. lichaamsgewicht.

Hoewel het NORMOSAL in staat bleek den hond te redden, was de toestand van den hond de eerste dagen na de operatie minder goed. De swelling van de pooten, welke wij vooral den eersten dag waarnamen, moet zeer waarschijnlijk aan een oedeem worden toegeschreven. Of de later volgende ontsteking in het onderste gedeelte van den linker-voorpoot met de NORMOSAL-inspuiting, of met de infectie van de operatiewond samenhangt, is niet uit te maken.



De proef, waarbij TUTOFUSIN werd ingespoten, geeft ons geen indruk over de levensreddende werking van dit bloedvervangmiddel. De infusie werd hier immers verricht op een bloedarmen hond, waarbij de bloedonttrekking zich veel verder uitstreckte dan tot het verschijnen van onzen „trias”. Dat de inspuiting van TUTOFUSIN dezen hond niet meer redde, lijkt mij begrijpelijk.

Overzien wij de uitwerkingen van de bloedvervangmiddelen uit deze groep, dan blijken ook deze na groote bloedverliezen levensreddend te kunnen werken.

Na onze gunstige ervaringen met het gebruik van keukenzoutoplossing, zijn deze zoogenaamd „meer physiologische” infusiemiddelen, dat ook wel aan hun naam verplicht!

Gebruiken wij de proefuitkomsten, verkregen met de „meest physiologische” uit deze groep, dat zijn de TYRODE- en de NORMOSAL-oplossing, ter vergelijking (het bloedverlies strekte zich bij deze proeven uit tot zich de „functioneele verbloedingsverschijnselen” vertoonden) met die, verkregen met de keukenzoutoplossing, dan blijkt echter, dat van de inspuiting van de genoemde samengestelde oplossingen geen betere uitwerking wordt gezien.

*De meening, dat wij in de groep van de meer „physiologisch” samengestelde oplossingen betere bloedvervangmiddelen moeten zien, vindt in mijn proeven niet den minsten steun.*

#### *Inspuiting van „Sérum NORMET chirurgical”.*

De bloedonttrekking werd bij deze proeven in drie gevallen voortgezet, tot de „functioneele verbloedingsverschijnselen” zich vertoonden. Per K.G. lichaamsgewicht bedroeg het bloedverlies 58, 50 en 63 cc.

In vijf gevallen werd bloed onttrokken, tot zich de syncoptische ademvorm (en ademstilstand) duidelijk openbaarde, in drie gevallen gepaard gaande met de waarneming van het verdwijnen van den pols aan de art. femoralis, terwijl bij één hond ook krampen werden waargenomen (21<sup>ste</sup> Proef). Van deze groep honden kregen er twee morphine en één aether-narcose. De grootte van de bloedverliezen bedroeg, gerekend per K.G. lichaamsgewicht, bij deze proeven, 45, 43, 54, 50 en 50 cc.

In één geval werd de bloedonttrekking gestaakt, zonder dat daartoe dwingende verschijnselen werden waargenomen. Het bloedverlies bedroeg bij deze proef 42 cc per K.G. lichaamsgewicht.

Over het algemeen waren de honden na de infusie met „Sérum NORMET chirurgical” in goeden toestand.

Gebruiken wij de drie proeven, waarbij de bloedonttrekking zich uitstreckte tot onze „trias van verbloedingsverschijnselen” zich vertoonde, ter vergelijking met de soortgelijke proeven over de uitwerking van de keukenzoutinfusie, dan blijkt de inspuiting van het „Sérum NORMET” eveneens levensreddend te werken.

Bij één van deze drie honden was de toestand onmiddellijk na



de infusie echter verre van rooskleurig: Het dier kon niet staan, lag machteloos op zijde met den bek op den vloer, terwijl een zéér snelle, hijgende ademhaling werd waargenomen. Later herstelde de hond zich (zie 22<sup>ste</sup> Proef).

De tweede van deze drie honden was den dag, volgende op de operatie, in minder goeden toestand, terwijl van den vierden dag na de operatie af een urine werd geloosd, waarin wij gedurende eenige dagen afwijkingen konden aantoonen (zie 23<sup>ste</sup> Proef).

De laatste van deze drie honden was na de infusie in goeden toestand, liet echter een buitengewoon snelle ademhaling zien (zie 24<sup>ste</sup> Proef).

Wanneer ik zoo de uitwerkingen van de inspuitingen met het „Sérum NORMET” bij doodelijke bloedverliezen overzie, dan blijkt mij, dat deze inspuitingen inderdaad levensreddend kunnen werken. Of de minder gunstige toestand van enkele dieren na onze geijkte bloedonttrekkingen en opvolgende inspuiting van NORMET's citraat-oplossing misschien aan toevallige omstandigheden is toe te schrijven, waag ik niet te beoordeelen. *Een beter bloedvervangmiddel dan de eenvoudige keukenzoutoplossing is „Sérum NORMET” echter zeker niet!*

#### *Inspuiting van „chloriden-NORMET”.*

Bij de twee honden, welke deze oplossing kregen ingespoten, werd de bloedonttrekking voortgezet tot de „functioneele verbloedingsverschijnselen” zich vertoonden. Het bloedverlies bedroeg in beide gevallen 55 cc per K.G. lichaamsgewicht. De inspuiting van de „chloriden-NORMET” werkte bij deze doodelijke bloedonttrekkingen levensreddend.

Bij één van de honden (zie 25<sup>ste</sup> Proef) werden echter na de infusie verschijnselen waargenomen, die aan een nierziekte zijn toe te schrijven. Zoo werden de daarop wijzende urine-afwijkingen, voorts oedeem, aangetoond. Merkwaardig is de aanwezigheid van suiker in de urine. Ook galkleurstof en urobiline waren in de urine aanwezig. In het verdere verloop van de proef verdwenen de ziekelijke verschijnselen grootendeels.

Bij den anderen hond begon de inspuiting van de „chloriden-NORMET” wat later. Onmiddellijk na de infusie is de hond in een slechten toestand; hij ligt slap op den grond, terwijl de ademhaling buitengewoon snel geschiedt (zie 26<sup>ste</sup> Proef). Het dier herstelde zich echter. Ook hier werden eenige afwijkingen in de urine gevonden. Suiker kon weer worden aangetoond, eveneens urobiline.

Beide proeven bewijzen dus, dat ook de inspuiting, van „chloriden-NORMET” levensreddend kan werken. Opmerkelijk zijn echter de gevonden urine-afwijkingen. Ook scheen het, alsof de ademhaling zich in één geval onder invloed van de inspuiting van „chloriden-NORMET” minder snel herstelde, dan na infusie van de citraat-oplossing wordt gezien. Overigens kwamen geen duidelijke



verschillen in de werking van deze oplossing, in vergelijking met de citraat-oplossing, aan den dag.

Op grond van mijn proeven kom ik dus tot de gevolgtrekking, dat én de citraat-oplossing én de „chloriden-NORMET” na doodelijke bloedverliezen levensreddend kunnen werken, waarbij enkele waargenomen feiten misschien in het voordeel van de citraat-oplossing spreken.

Beschouwen wij de uitwerking van de verschillende infusies in het algemeen, dan zien wij dus in den regel het dier zich tijdens de inspuiting van het betreffende middel (keukenzoutoplossing, meer samengestelde zoutoplossingen, Sérum NORMET en chloriden-NORMET) snel herstellen. In het begin van de inspuiting wordt, als aarzelend, een enkele ademhaling gemaakt, doch al vlug volgen de ademhalingen elkaar sneller op.

Toen wij eenmaal tot een nauwkeuriger waarneming van de ademhaling waren gekomen, zagen wij ook, wanneer het dier zich door een infusie herstelde, een vorm van ademhaling verschijnen, welke zich kenmerkt door een korte, nauwelijks hoorbare inademing, gevolgd door een langere snuivende uitademing, waardoor een geluidsindruk ontstaat, welke herinnert aan dien, welke teweeggebracht wordt door een locomotief, die zich in beweging zet. Ik noemde dezen vorm van ademhaling de „locomotief-ademhaling”. Opmerkelijk is, dat hierbij de uitademing zoo overweegt. Het is alsof het organisme deze ademhaling gebruikt om zich te ontdoen van schadelijke stoffen.

In meer of mindere mate werd deze „locomotief-ademhaling” waargenomen bij de 5<sup>de</sup>, 6<sup>de</sup>, 7<sup>de</sup>, 13<sup>de</sup>, 14<sup>de</sup>, 20<sup>ste</sup>, 22<sup>ste</sup>, 23<sup>ste</sup>, 24<sup>ste</sup>, 25<sup>ste</sup> en, heel weinig uitgesproken, bij de 8<sup>ste</sup> en 26<sup>ste</sup> Proef. Na korten tijd verschijnt een gewone vorm van ademhaling, zonder abnormalen nadruk op de uitademing. Wel is de ademhaling nu meest versneld.

Wanneer de pols aan de art. femoralis na de bloedonttrekking is verdwenen, komt deze tijdens de inspuiting snel weer terug.

Ook verder zien wij alle teekenen van het terugkerende leven. Het dier wordt tijdens de infusie levendiger en kan in den regel na afloop van de operatie behoorlijk staan. Bij loopen valt meest een wat „wijdpootschen dronkemansgang” op. Meestal verloopt het verdere herstel in de volgende dagen ongestoord. Eenige malen werden afwijkingen in de urine aangetoond. Zoo ontstond in één geval (zie 25<sup>ste</sup> Proef) een duidelijke nierafwijking na de inspuiting van „chloriden-NORMET”. Behalve het spoortje eiwit verdwenen de verschijnselen van deze nierziekte snel. Bij een anderen hond (zie 23<sup>ste</sup> Proef), welke „Sérum NORMET” kreeg, vonden wij gedurende eenige dagen na de inspuiting een spoor eiwit in de urine, terwijl de diazo-reactie zwak positief uitviel. Merkwaardig is het gedurende enkele dagen aanwezig zijn van suiker in de urine bij de honden, die „chloriden-NORMET” kregen.



M. H. FISCHER <sup>1)</sup> vond een glycosurie bij konijnen na inspuiting in de bloedbaan van verschillende concentraties van keukenzoutoplossingen. Ook met oplossingen van andere Natrium-zouten en van LiCl, KCl, en SrCl<sub>2</sub> werd deze glycosurie te voorschijn geroepen. In FISCHER's artikel worden belangwekkende beschouwingen over den nerveuzen oorsprong van den diabetes aan deze waarnemingen verbonden.

Ik moet volstaan met enkel te vermelden, dat wij bij honden ook een glycosurie waarnamen, zonder dat ik het voorkomen van de suiker in de urine kan verklaren.

Bij de twee honden, welke „chloriden-NORMET” kregen ingespoten, werd ook urobiline in de urine aangetoond, terwijl bij één van deze honden eveneens galkleurstof werd gevonden.

Wat de oorzaak van het verschijnen van deze stoffen is, durf ik niet te zeggen.

Spelen hier lever- of nier-beschadigingen een rol, of zijn zij het gevolg van een vergrootte afbraak van roode bloedlichaampjes?

Opmerkelijk is, dat ook de hond, welke alleen maar een bloedonttrekking onderging zonder opvolgende infusie (zie 28<sup>ste</sup> Proef), na het bloedverlies gedurende eenige dagen een urine loosde, die urobiline bevatte.

Bekijken wij in dit verband nogeens de uitkomsten van die proeven, waarbij een bloedvervangmiddel werd ingespoten bij honden met een nierziekte (zie Hoofdstuk IV, § 14), dan blijkt het volgende:

De hond, welke na een groot bloedverlies 0,9% keukenzoutoplossing kreeg ingespoten, vertoonde vóór dezen ingreep duidelijke urine-afwijkingen. Na de bloedonttrekking, gevolgd door infusie, zien wij deze afwijkingen toch eigenlijk niet in erger mate verschijnen.

Van een nadeeligen invloed van de keukenzoutinfusie op de nierafwijking blijkt niets.

Wel zien wij, dat ook bij dezen hond, althans de eerst geloosde urine na de operatie, suiker bevatte, terwijl urobiline nu eveneens in de urine voorkwam.

Bij den hond met zieke nieren, welke Sérum NORMET na een groot bloedverlies kreeg ingespoten, kunnen wij evenmin een nadeeligen invloed van de infusie aantoonen. Overigens, waar na een infusie zich al urine-afwijkingen vertoonden, zien wij in den regel deze afwijkingen snel weer teruggaan.

Vatten wij samen, wat mijn proeven over de levensreddende werking van de infusie na doodelijke bloedonttrekkingen ons hebben geleerd, dan blijkt, dat de verschillende gebruikte oplossingen inderdaad het door bloedverlies ten doode gedoemde dier kunnen redden.

Echter noch de zoogenaamd „physiologisch gaequilibrerde” oplossingen, noch het „Sérum NORMET chirurgical” vertoonen voordeelen boven de eenvoudige keukenzoutoplossing.

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Physiologie, 1905, Deel 106, blz. 80—84.



§ 4. *Gevolgtrekkingen uit de proeven over de urine- en keukenzout-uitscheiding na infusie* (zie Hoofdstuk IV, § 12 en § 13).

De uitkomsten van deze proeven spreken voor zichzelf. Over het algemeen kunnen wij zeggen, dat de eerste uren na de onttrekking van het bloed en opvolgende infusie geen urine (en keukenzout) wordt uitgescheiden, althans is deze uitscheiding sterk verminderd. In één geval (zie 52<sup>ste</sup> Proef), werd zelfs gedurende de eerste 50 uur geen urine uitgescheiden.

In den regel zien wij de volgende dagen ook nog minder groote hoeveelheden urine en keukenzout uitgescheiden. De uitscheiding verloopt nu meest onregelmatiger dan vóór de operatie het geval is, om tenslotte weer naar het normale terug te keeren.

Het percentage keukenzout van de uitgescheiden urine is in de meeste gevallen na de inspuiting ook gedurende eenigen tijd verminderd. In één geval echter werden ongeveer dezelfde waarden als voor de infusie gezien (52<sup>ste</sup> Proef). Soms wordt na de volkomen opgehouden of verminderde uitscheiding in het begin na de infusie, even een stoot van vermeerderde urine-uitscheiding gezien, wat tot gevolg kan hebben, dat de geheele hoeveelheid hiermede uitgescheiden keukenzout ook is vermeerderd. Hierna verminderen de hoeveelheden uitgescheiden urine en keukenzout dan weer tijdelijk.

Opmerkelijk zijn de uitkomsten van de proef, waarbij vergeleken werd de urine- en keukenzout-uitscheiding bij een hond, die wel en bij één, die geen onttrekking van bloed onderging, vóór de keukenzoutoplossing werd ingespoten (zie Hoofdstuk IV, § 13). De eerstgenoemde hond loosde de eerste 50 uur na de inspuiting van de keukenzoutoplossing geen urine. (Verschijnselen, die op een nieraandoening wijzen, werden bij het dier niet waargenomen).

De andere hond, welke dus geen onttrekking van bloed onderging, loosde de eerste 46 uur na inspuiting van de keukenzoutoplossing 2120 cc urine, waarmede 12,07 gram keukenzout werd uitgescheiden. De eerste 17 uur na de inspuiting werd 830 cc urine met een vergroot gehalte aan keukenzout geloosd, zoodat hiermede reeds 7,26 gram keukenzout werd uitgescheiden.

Wanneer dus vóór de inspuiting geen bloed wordt onttrokken, zien wij inderdaad de ingespoten keukenzoutoplossing zeer snel in de nier-diurese verdwijnen. Uit dit soort proeven meende men herhaaldelijk tot een onvoldoende werkzaamheid van de keukenzoutoplossing, toegepast als bloedvervangmiddel, te moeten besluiten. Hoe verkeerd deze gevolgtrekking is, leeren ons onze proeven, waarbij vóór de inspuiting een groote hoeveelheid bloed werd onttrokken. Van een snelle uitscheiding van de ingespoten oplossing, zien wij dan niets; integendeel het lichaam houdt de aangeboden vloeistof gretig vast.

Wij mogen uit deze proeven dus besluiten, dat het door bloedverlies getroffen organisme de ingespoten oplossing vasthoudt en gebruikt, om zich van de gevolgen van het bloedverlies te kun-



nen herstellen. Eerst als het lichaam het bloedvervangmiddel niet meer noodig heeft, wordt het uitgescheiden.

Van de door ons gebruikte oplossingen, werd geen duidelijk verschil in uitwerking op de urine-en keukenzoutuitscheiding gezien.

§ 5. *Herstel van het bloed na groote bloedverliezen onder invloed van de ingespoten middelen ter vervanging.*

Om een verschil in uitwerking op het bloedherstel van de gebruikte bloedvervangmiddelen te kunnen beoordeelen, moeten wij in de groote staten N<sup>o</sup>. 1 tot en met N<sup>o</sup>. 11 van elk der onderzochte bestanddeelen van het bloed afzonderlijk het herstel volgen, om ons hieruit een indruk te vormen over den invloed, dien een bepaald infusiemiddel op het herstel van het geheele bloed uitoefent.

De bij de 7<sup>de</sup>, 16<sup>de</sup>, 24<sup>ste</sup>, 26<sup>ste</sup>, 41<sup>ste</sup> en 42<sup>ste</sup> Proef vermelde uitkomsten van het gedurende korteren tijd vervolgen van het bloedherstel, vullen hierbij ons waarnemingsmateriaal aan.

*Roode Bloedlichaampjes.*

Na de onttrekking van het bloed en opvolgende infusie vinden wij den eersten dag na den ingreep een aanmerkelijk verminderd aantal roode bloedlichaampjes per cmm.

Na inspuiting van de vloeistoffen van TYRODE en LOCKE—RINGER, van het „Sérum NORMET chirurgical”, de „chloriden-NORMET” en de Normosal-oplossing, vinden wij den eersten dag na de infusie niet het kleinste aantal roode bloedlichaampjes per cmm. Bij deze proeven werd het kleinste aantal later gevonden (ongeveer op den tweeden tot vierden dag).

Na de inspuiting met keukenzoutoplossing (evenals bij den hond, waarbij geen infusie werd toegepast) vonden wij het kleinste aantal roode bloedlichaampjes per cmm op den eersten dag. (Bij den hond, welke niets kreeg ingespoten, werd bovendien op den 8<sup>sten</sup> dag na de operatie een even kleine waarde gevonden als op den eersten dag).

Daar de tijdstippen, waarop de roode bloedlichaampjes werden geteld, nog al ver uit elkaar liggen, is onze bepaling van het oogenblik, waarop het kleinste aantal roode bloedlichaampjes per cmm aanwezig is, onnauwkeurig. Uit soortgelijke waarnemingen als de onze pleegt men in den regel te besluiten tot een sneller verdwijnen van de keukenzoutoplossing uit het vaatstelsel. Het is echter mijn stellige overtuiging, dat het op een zeker oogenblik vaststellen van den graad van verdunning van het bloed met de ingespoten vloeistof, uit tellingen van roode bloedlichaampjes, tot groote fouten aanleiding kan geven.

Immers wanneer wij ons eens trachten voor te stellen, welke factoren invloed kunnen uitoefenen op het per cmm te tellen aantal roode bloedlichaampjes, op een bepaald oogenblik na een onttrekking van bloed en opvolgende infusie, dan zijn dat de volgende:



- 1°. de hoeveelheid in het vaatstelsel overgebleven bloed;
- 2°. de nog in de vaten aanwezige hoeveelheid ingespoten vloeistof;
- 3°. de hoeveelheid het vaatstelsel binnengestroomd weefselvocht;
- 4°. de hoeveelheid binnengestroomd bloed uit de milt, *dat een andere samenstelling heeft dan het bloed in de vaten* (J. BARCROFT);
- 5°. de hoeveelheid in het vaatstelsel uitgestort bloed uit de andere bloedvoorraden;
- 6°. het aantal door de inspuiting vernielde roode bloedlichaampjes.

Wanneer men dus uit het verloop van het aantal roode bloedlichaampjes per cmm over het verdwijnen van de ingespoten oplossing uit de vaten, wat toch maar één van de vele naast elkaar plaatsgrijpende gebeurtenissen is, besluiten trekt, dan meen ik, dat dit zeer willekeurig en volkomen ongeoorloofd is.

Deze zelfde beschouwingen zijn ongeveer toepasselijk, wanneer uit het verloop van het haemoglobine- of eiwitgehalte getracht wordt, een indruk te verkrijgen over de snelheid, waarmede ingespoten oplossingen uit de bloedbaan verdwijnen. Gebruikt men de eiwitstoffen hiervoor als aanwijzer, dan moet bovendien rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een doorgankelijkheid van den vaatwand voor deze stoffen in beide richtingen.

Uit mijn proeven besluit ik dan ook niets over het eerder of later verdwijnen uit de bloedvaten van de ingespoten oplossingen.

Uit de staten zien wij voorts, dat het herstel van het normale aantal roode bloedlichaampjes per cmm in den regel niet regelmatig gaat. In het verloop van het herstel zien wij soms duidelijk „toppen” van grootere aantallen, gevolgd door minder groote uitkomsten van de erythrocyten-telling.

Wanneer wij eens onderzoeken na hoeveel dagen ongeveer het aantal roode bloedlichaampjes per cmm van vóór de operatie weer is bereikt, dan blijkt dit bij inspuiting van keukenzoutoplossing tusschen 43 en 50 dagen; van LOCKE—RINGER 27 dagen; van TYRODE tusschen 38 en 59 dagen; van NORMOSAL langer dan 30 dagen; van „Sérum NORMET chirurgical” 30, tusschen 42 en 55, tusschen 22 en 39, 51 en tusschen 40 en 50 dagen; van „chloriden-NORMET” langer dan 56 dagen te duren.

Bij den hond, welken minder bloed werd onttrokken en die geen inspuiting kreeg, duurde het langer dan 36 dagen.

Ik geloof niet, dat wij op grond van deze cijfers aan één der toegepaste infusies de eigenschap, het normale aantal roode bloedlichaampjes per cmm sneller terug te doen keeren, mogen toeschrijven. Zeker komt deze eigenschap niet aan het „Sérum NORMET” toe.

Overigens meen ik, dat weinig waarde moet worden toegekend aan de bepaling van het oogenblik, waarop weer een normaal aantal roode bloedlichaampjes voorhanden is. Behalve de grootte van het bloedverlies en een mogelijk aanwezige, bevorderende of remmende werking van onze inspuiting, staat dit oogenblik onder invloed van het individueel verschillende herstelvermogen van de



proefdieren. Over de grootte van dit herstelvermogen van de afzonderlijke dieren weten wij niets, zoodat onze gevolgtrekkingen over den invloed van een uitgevoerde infusie daarop, een vasten steun missen.

Een zoogenaamde „reparatieve polyglobulie” zien wij bij het einde van het hersteltijdperk eenige malen duidelijk verschijnen.

#### *Rode Bloedkleurstof.*

In groote trekken volgt het herstel van de normale hoeveelheid haemoglobine per 100 cc bloed, dat van de erythrocyten. Ook hierbij vinden wij de kleinste waarden, dikwijls niet op den eersten dag na de operatie. Echter zien wij hierin geen volkomen overeenkomst met het gedrag van de roode bloedlichaampjes. Zoo is de hoeveelheid haemoglobine volgens WONG's werkwijze per 100 cc bloed gevonden, behalve bij de keukenzoutproef, ook bij eenige van de NORMET-proeven op den eersten dag na de operatie het kleinste. Terwijl bij de LOCKE—RINGER- en keukenzoutproef de haemoglobinewaarden, gevonden volgens WONG's werkwijze, op den 1<sup>sten</sup> en 4<sup>den</sup> dag na de operatie practisch geen verschil vertoonen.

Wanneer dus verscheidene onderzoekers uit het verloop van het aantal erythrocyten of van het haemoglobine-gehalte van het bloed, gevolgtrekkingen meenen te mogen maken over den graad van verdunning van het bloed, door de ingespoten vloeistof teweeggebracht, dan moeten de onderzoekers, die zich bedienen van de erythrocyten-telling andere uitkomsten krijgen dan degenen, die het gehalte roode bloedkleurstof als aanwijzer gebruiken. Hiermede ontvalt aan deze werkwijzen, ter vaststelling van den verdunningsgraad van het bloed, dus ook iedere schijn van nauwkeurigheid.

Over het algemeen blijkt uit onze staten heel duidelijk, dat het herstel van het normale gehalte roode bloedkleurstof langeren tijd noodig heeft, dan het herstel van het aantal erythrocyten per cmm van vóór de operatie. De getallen uit de kolom „haemoglobine-gehalte van een erythrocyt” drukken dit goed uit.

Dit haemoglobine-gehalte van de enkele erythrocyt vinden wij in den regel de eerste dagen na de onttrekking van bloed en opvolgende infusie niet veranderd of wat vergroot, waarbij in aanmerking moet worden genomen, dat het vermelde getal slechts zeer onnauwkeurig het haemoglobine-gehalte van de erythrocyt uitdrukt.

Waarschijnlijk is deze, eenige malen waargenomen, vergrooing aan het in omloop komen van andere roode bloedlichaampjes, die meer haemoglobine bevatten, toe te schrijven. Daar door Mejuffrouw S. WESTENBURG een vrij goede overeenkomst werd gevonden tusschen de uitkomsten van WONG's werkwijze en die van SENDROY, verkregen tijdens het bloedherstel na bloedverlies en daaropvolgende infusie, is het niet dadelijk aan te nemen, dat eerstgenoemde werkwijze ons bij het vervolgen van het herstel van de roode bloedkleurstof in den steek laat.



Geheel ondenkbaar is dit overigens niet. Daar volgens WONG's werkwijze het ijzer van het geheele bloed wordt gevonden, zou het mogelijk kunnen zijn, dat wij ijzer aantoonen, dat niet tot de roode bloedkleurstof behoort, — bijvoorbeeld als gevolg van de vernieling van roode bloedlichaampjes door de inspuiting — en dit bij het ijzer van het haemoglobine rekenen. Onze uitkomsten in Staat N°. 6 neergelegd, deden aanvankelijk vermoedens in deze richting rijzen. Immers hierbij vonden wij op den eersten dag na den ingreep het haemoglobine-gehalte volgens WONG niet kleiner geworden, overeenkomend met de vermindering van het aantal roode bloedlichaampjes per cmm. De SAHLI-waarde volgde deze vermindering juist in sterke mate. Als gevolg van de „betrekkelijke” grootte van het haemoglobine-gehalte volgens WONG gevonden, zijn de getallen, die het haemoglobine-gehalte van de enkele erythrocyt uitdrukken, gedurende de eerste dagen ook vergroot. Echter ook langeren tijd na de operatie vonden wij enkele malen grootere gehalten aan haemoglobine volgens WONG, dan overeenkwam met het aantal roode bloedlichaampjes, terwijl de SAHLI-waarde hier dan wel ongeveer mede overeenkwam. (Zie bijvoorbeeld Staat N°. 4, N°. 7 en N°. 9). Een vergroot ijzergehalte van het plasma hiervoor aansprakelijk te stellen, lijkt niet aannemelijk. De vernielde bloedlichaampjes kunnen ons een grooter ijzergehalte van het plasma, onmiddellijk na de inspuiting, verklaren, later daarna echter niet. Misschien moeten wij ook hier het verschijnen van roode bloedlichaampjes met vergroot haemoglobine-gehalte aannemen. In den regel echter verschijnen tijdens het herstel erythrocyten met verminderde hoeveelheid roode bloedkleurstof, zooals ook uit onze staten in de meeste gevallen duidelijk blijkt.

Misschien moeten wij om tot een verklaring van deze waarnemingen te komen een ander spoor volgen. Opvallend is de slechte overeenkomst tusschen de uitkomsten van het onderzoek naar het haemoglobine-gehalte volgens WONG of SAHLI verricht. Nu is het bekend, dat SAHLI's werkwijze een zéér onnauwkeurige is. Ik verrichte deze dan ook alleen maar, omdat de uitdrukking van het haemoglobine-gehalte in SAHLI-waarde zoo algemeen gebruikelijk is. Een groot gedeelte van de verschillen in de uitkomsten van beide werkwijzen moet dan ook wel aan de „fout”, welke SAHLI's werkwijze aankleeft, worden toegeschreven. Sommige verschillen lijken mij echter niet door de onnauwkeurigheden van de gebruikte werkwijzen te worden veroorzaakt.

De uitvoering van de werkwijzen geschiedde volkomen nauwkeurig. Door 4 verschillende personen werden deze verschillen tusschen „WONG” en „SAHLI” gevonden. Daar mijn aandacht reeds in het begin van het onderzoek door deze verschillen werd getrokken, lette ik hier in het bijzonder op, zoodat al het mogelijke werd gedaan om fouten in de uitvoering van de werkwijzen te voorkomen.

Zooals ik reeds mededeelde, lijkt het mij niet waarschijnlijk toe



een wisselend ijzer-gehalte van het plasma voor de verschillen aansprakelijk te stellen; „WONG” en „SENDROY” komen goed overeen tijdens het bloedherstel.

Dan is er nog een mogelijkheid, dat door WONG's of SAHLI's werkwijze te volgen, iets verschillends wordt aangetoond.

R. BRINKMAN meent in den laatsten tijd twee soorten haemoglobine in menschenbloed te kunnen vinden <sup>1)</sup>. PAULA DEGEL <sup>2)</sup>, gedeeltelijk in samenwerking met F. v. KRÜGER, vond een verschillende kleurkracht (Färbekraft) van het haemoglobine, onder andere bij ziekelijke toestanden.

Deze vondsten zouden dan ook onze waarnemingen kunnen verklaren. Wij zouden dan verschillende haemoglobines aan moeten nemen.

In den regel zagen wij grootere verschillen tusschen „WONG” en „SAHLI” alleen tijdens het bloedherstel. In één geval werden echter ook groote verschillen waargenomen vóór de onttrekking van bloed; zoo blijkt dit bijvoorbeeld uit Staat N°. 6, welke ook de groote haemoglobine-gehalten van de enkele erythrocyt (volgens WONG gevonden) dadelijk na de operatie liet zien. (Het aantal honden, waarbij „WONG” en „SAHLI” van het normale bloed werd nagegaan, is grooter dan het aantal staten aanwezig).

Welke de juiste oorzaken zijn van het verschil in uitkomsten van het onderzoek naar het haemoglobine-gehalte volgens WONG of SAHLI verricht, de „fout”, het ijzer van het plasma of het voorkomen van meer soorten haemoglobine, kon ik uit mijn waarnemingen niet met zekerheid besluiten. —

Van een meer of minder gunstigen invloed, uitgeoefend door de gebruikte bloedvervangmiddelen op het herstel van het normale haemoglobine-gehalte, blijkt niets.

#### *Reticulocyten.*

Het grootste aantal vitaalkleurbare roode bloedlichaampjes werd waargenomen tusschen den 3<sup>den</sup> en 10<sup>den</sup> dag na de onttrekking van bloed en opvolgende infusie.

In de meeste gevallen vond ik het grootste aantal op den 6<sup>den</sup> en 7<sup>den</sup> dag na de operatie.

Bij den hond, welke alleen een (minder groote) onttrekking van bloed onderging, werd het grootste aantal op den 8<sup>sten</sup> dag na de onttrekking gezien.

Het volgende staatje geeft een indruk van het gedrag der reticulocyten na de onttrekking van bloed, gevolgd door de inspuiting van de verschillende door mij gebruikte bloedvervangmiddelen.

<sup>1)</sup> Mondelinge mededeeling.

<sup>2)</sup> Berichte über die gesamte Physiologie u. exper. Pharmakol., 1933, Bd. 70, blz. 531.



Ingespoten vloeistof.	Aantal Reticulocyten vóór de operatie.	Grootste aantal Reticulocyten na de operatie.	Aantal dagen na operatie, waarop dit grootste aantal werd waargenomen.	Grootte van het bloedverlies per K.G. lichaams-gewicht.
Keukenzoutoplossing.	3,4	44,5	6	52 cc
„	2,3	37,1	6	55 cc
„	1,9	26,2	6	63 cc
LOCKE—RINGER.	4	10 (en 16)	10 (en 39)	46 cc
TYRODE.	2,2	31,6	6	59 cc
NORMOSAL.	3	25	7	56 cc
Sérum NORMET.	4	24	7	43 cc
„	3	30	6	54 cc
„	4,1	28,6	4	50 cc
„	7	48	7	50 cc
„	3,5	26,8	6	63 cc
„chloriden-NORMET”.	2,2	28,2	6	55 cc
„	4,5	17,2 en 17,5	3 en 8	55 cc
„Onttrekking van bloed zonder opvolgende infusie.	2,8	10,4	8	31 cc

Wanneer wij aannemen, dat het aantal reticulocyten per 1000 erythrocyten tijdens het bloedherstel voorkomend en vergeleken met het aantal vóór het bloedverlies, een maat geeft voor de grootte van het plaatsgrijpende bloedherstel, dan blijkt uit mijn proeven, dat geen enkel feit ten voordeele spreekt van een bijzondere prikkelende werking van het „Sérum NORMET” op de bloedbereidende organen.

Het spreekt vanzelf, dat de onbekende individueele herstelkracht van de dieren, ook hier weer een volkomen juiste vergelijking onmogelijk maakt.

Alleen op grond van duidelijke verschillen in het aantal reticulocyten mogen wij dan ook slechts een meening uitspreken over het meer of minder gunstig werken van het gebruikte bloedvervangmiddel op het herstel van het bloed.

Overzie ik de uitkomsten, in voorgaand staatje neergelegd, dan wijzen deze in geen enkel opzicht op een gunstiger invloed van het „Sérum NORMET” boven bijvoorbeeld de keukenzoutoplossing, wat betreft het herstel van het bloed.

Wanneer wij de aantallen reticulocyten vóór de operatie vergelijken met hun grootste aantallen na de operatie, dan is het opmerkelijk, dat bij de keukenzoutproeven het grootste aantal gemiddeld 14 maal, bij de proeven, waarbij „Sérum NORMET” werd ingespoten, dit daarentegen gemiddeld slechts 8 maal het normale aantal bedroeg. (Voor deze vergelijking werden alleen de uitkomsten van die NORMET-proeven gebruikt, waarbij het bloedverlies ongeveer even groot was als bij de keukenzoutproeven).

Deze feiten zouden dus eerder ten gunste van de keukenzoutoplossing pleiten!



Na de inspuiting van de LOCKE—RINGER-vloeistof werd een minder groote vermeerdering van het aantal reticulocyten gezien, dan gewoonlijk wordt waargenomen. Het bloedverlies was bij dezen hond ook minder groot. Op grond van de uitkomsten van één proef is het echter onmogelijk iets ten nadeele van de gebruikte infusievloeistof te zeggen. De minder groote toeneming van het aantal reticulocyten bij één van de honden, welke „chloriden-NORMET” kregen ingespoten, kan verklaard worden door de ziekte, welke zich bij dezen hond, tijdens het herstel van het bloed, ontwikkelde (zie 25<sup>ste</sup> proef).

Wat de vormen betreft, waaronder zich de vitaalkleurbare stof vertoonde, konden wij eigenlijk alle vormen, welke C. SEYFARTH onderscheidt, waarnemen (zie Hoofdstuk III, § 2). Het waren vooral echter de dichter samengevoegde vormsels, welke wij tijdens het hoogtepunt van het bloedherstel waarnamen. Later, wanneer het aantal reticulocyten weer naar het normale verminderde, verschenen reticulocyten met meer verspreid liggende korreltjes en draadjes.

#### *Polychromasie.*

Zoals wij uit de betreffende staten kunnen zien, volgen de polychromatophiele erythrocyten in hun verschijnen in grove trekken de reticulocyten. Het aantal polychromatophiele erythrocyten blijft echter in den regel ver achter bij het aantal reticulocyten. Slechts enkele malen vinden wij gedurende het tijdperk van krachtigst bloedherstel, meer polychromatophiele- dan vitaalkleurbare roode bloedlichaampjes.

Dat de polychromasie bruikbaar is, om de wisselingen in grootte van een plaatsgrijpend bloedherstel te kunnen volgen, blijkt uit de staten. Ten duidelijkste blijkt echter eveneens, dat door telling van het aantal polychromatophiele erythrocyten een minder scherpe afspiegeling van dat herstel wordt verkregen, dan door de reticulocyten-telling.

#### *Normoblasten, Erythrocyten met HOWELL—JOLLY-lichaampjes en chromatine-stipjes.*

Over het voorkomen van deze cellen kunnen wij alleen zeggen, dat haar grootste aantal wordt waargenomen gedurende het tijdperk, waarin ook andere verschijnselen op een krachtig herstel van het bloed wijzen.

Gevolgtrekkingen over de grootte van de herstelkracht, waag ik er niet uit te maken.

#### *Basophiele Korreling.*

Deze werd niet dikwijls waargenomen. Waar dit verschijnsel werd opgemerkt, was dit steeds het geval tijdens het tijdperk van krachtigst herstel van het bloed.

In sterker mate zagen wij de basophiele korreling enkele malen bij de NORMET-proeven verschijnen (zie Staat N<sup>o</sup>. 6 en N<sup>o</sup>. 9).



Zoals ik reeds in Hoofdstuk III (§ 2) uiteenzette, mogen wij uit het aantal geen indruk over de grootte van het bloedherstel afleiden. Bovendien zou een grooter aantal met evenveel klem als bewijs van een plaatsgrijpend *ziekelyk* herstel kunnen worden uitgelegd, bijvoorbeeld als gevolg van een toxisch werkenden invloed. Gevolgtrekkingen over een mogelijk gunstiger werking van één der gebruikte bloedvervangmiddelen, zijn uit het voorkomen van basophil gestippelde erythrocyten dan ook niet te maken.

*Vorm en grootte van de Roode Bloedlichaampjes. Andere kenmerken van herstel.*

Gedurende het tijdperk van krachtigst herstel van het bloed werd steeds een flinke anisocytose waargenomen, terwijl dan ook, hoewel in mindere mate, een poikilocytose werd gezien.

Ringvormen verschenen eveneens gedurende dit tijdperk.

Hoewel de genoemde verschijnselen zich in sterkste mate openbaarden, wanneer ook de andere beschreven teekenen van bloedherstel zich in hun volle kracht vertoonden, kunnen wij er mijns inziens geen voldoende nauwkeurige indrukken over de grootte van het herstel uit afleiden.

Dit geldt evenzeer voor het verschijnen van bijzondere vormen, zooals bijvoorbeeld de erythrocyten met Ringen van CABOT.

Beschouwen wij dus alle genoemde teekenen van herstel der roode bloedlichaampjes gezamenlijk, dan blijkt, dat zij alle ongeveer gelijktijdig in sterkste mate verschijnen, als aanduiding van een tijdperk van krachtigst herstel. Gevolgtrekkingen over de grootte van dat herstel kunnen wij echter alleen eenigermate afleiden uit het aantal reticulocyten en minder duidelijk uit het aantal polychromatophile erythrocyten.

Doen wij dit, dan blijkt het „Sérum NORMET” geen bijzonder prikkelende werking op het herstel van de roode bloedlichaampjes uit te oefenen.

*Witte Bloedlichaampjes.*

Duidelijk treedt de zogenaamde „posthaemorrhagische neutrophiele leucocytose” aan het licht, welke meestal op den eersten dag na het onttrekken van bloed en opvolgende infusie, het sterkst aanwezig was.

Deze ging de eerste dagen gepaard met een vermindering van het aantal eosinophile leucocyten, terwijl in den regel ook het aantal lymphocyten was verminderd. De veranderingen in het normale beeld herstelden zich later weer. Dat dit niet altijd even geleidelijk en regelmatig geschiedde, is begrijpelijk. Nu eens vinden wij tijdens het herstel een toenemen, dan weer afnemen van de aantallen cellen, — een verschijnsel dat wij steeds bij de bestudeering van biologische processen kunnen waarnemen.

Vermindering van het aantal eosinophielen was duidelijk te zien, daar bij de honden dikwijls een eosinophilie werd waargenomen,



waarschijnlijk doordat bij deze dieren veelvuldig parasieten voorkomen.

In den regel zagen wij na, ook wel gedurende de eerste dagen een linksverschuiving in de celformule verschijnen, welke eenigen tijd aanhield.

Van de jonge witte bloedlichaampjes werden metamyelocyten eenige malen in klein aantal waargenomen.

Myelocyten werden slechts een enkele maal gezien.

Daar voor de beoordeeling van de jeugd van een cel, niet zoozeer de vorm van de kern, als wel haar bouw van belang is, maakte ik bij enkele proeven nog een onderscheiding in „jonge staafkernige”, dat zijn dus staafkernige leucocyten, waarvan de bouw van de kern duidelijk op de jeugd van de cel wijst, en in gewone staafkernige.

Gedurende het tijdperk van krachtigst herstel zagen wij in den regel meer „jonge staafkernige” verschijnen.

Overzien wij de beschreven veranderingen in het witte bloedbeeld, dan geloof ik niet, hier gevolgtrekkingen uit te mogen afleiden over een meer of minder prikkelende werking op het herstel van de witte bloedlichaampjes, uitgeoefend door één der ingespoten oplossingen.

Niet alleen is ook hier de individueele herstelkracht te wisselend in grootte; er komt bij, dat normaal het aantal leucocyten reeds sterke wisselingen vertoont.

Geringe prikkels zijn blijkbaar reeds voldoende, om invloed op het aantal, zich in den bloedsomloop bevindende, leucocyten uit te oefenen.

Bovendien is volkomen onbekend, welk gedeelte van de leucocytose en van de veranderingen in de celformule aan een mogelijk aanwezige geringe infectie zijn toe te schrijven, welke immers zoo gemakkelijk wordt opgewekt, zonder dat daar verder duidelijke teekenen op wijzen.

Een meer of minder aanwezige „morphogenetische” werking van de bloedvervangmiddelen te willen afleiden uit het gedrag der leucocyten na de inspuiting, lijkt mij zeer onbetrouwbaar. Om deze reden, deed ik dit dan ook niet.

#### *Eiwitstoffen van het bloedplasma. Albumines: Globulines verhouding.*

Overzien wij de uitkomsten van het onderzoek naar de eiwitstoffen van het bloedplasma (zie de staten), dan blijkt in alle gevallen de hoeveelheid stikstof, afkomstig van de geheele hoeveelheid eiwitstof van het plasma, op den eersten dag na de onttrekking van het bloed en daaropvolgende infusie, aanzienlijk te zijn verminderd.

Betrekkelijk snel vinden wij echter weer grootere waarden. In het verloop van eenige dagen tot twee weken is de hoeveelheid „totaal-eiwitstikstof” weer zoodanig vergroot, dat ongeveer dezelfde waarden hiervoor worden gevonden, als vóór de operatie. Soms zijn deze waarden kleiner, soms echter grooter dan wat, als normaal bij het betreffende proefdier werd vastgesteld.



Steeds vinden wij op de aanvankelijke vermeerdering, een tweede vermindering van de hoeveelheid „totaal-eiwitstikstof” volgen. Na deze tweede vermindering zien wij de waarden weer grooter worden, totdat ongeveer een normale waarde is bereikt, waarbij dikwijls de waarde van vóór de operatie tijdelijk aanmerkelijk wordt overtroffen.

Het herstel van de gezamenlijke eiwitstoffen van het plasma, verliep bij de proef, waarbij alleen bloed werd onttrokken zonder opvolgende infusie, op de hiervoren geschetste wijze. Voor een nauwkeurige vergelijking leent deze proef zich echter niet, daar het bloedverlies niet zoo groot kon zijn als bij de infusie-proeven.

Wij zien dus, dat het herstel van de eiwitstoffen niet op regelmatige wijze geschiedt. Na de vermindering tengevolge van het bloedverlies is het, alsof bij het herstel van het normale gehalte van het plasma aan eiwitstof, de hoeveelheden een tijdlang om een zekere normale hoeveelheid blijven schommelen.

Dit maakt een vergelijking van onze ingespoten bloedvervangmiddelen op „eiwitstof-herstellende kracht” zéér moeilijk. Men zou de tijdstippen, waarop gedurende het herstel de kleinste en grootste hoeveelheden werden bereikt, kunnen vaststellen en daaruit over een mogelijk gunstig werkenden invloed van een bepaald bloedvervangmiddel kunnen besluiten.

Ter nauwkeurige bepaling van deze tijdstippen zou men dan ieder uur, minstens iederen dag het gehalte aan eiwitstof moeten vaststellen. En dan rest nog altijd de onbekend groote, individueel sterk verschillende, natuurlijke herstelkracht van de gebruikte proefdieren.

Wanneer ik het aantal dagen beschouw, waarop deze kleinste en grootste waarden in mijn proeven werden gevonden, dan is dit na inspuiting van de verschillende oplossingen, verschillend groot, echter niet zoodanig, dat ik daaruit tot een snellere „eiwit-herstellende” werking van één der bloedvervangmiddelen wil besluiten. Daarvoor is het aantal proeven véél te klein en de tijd, verlopend tusschen twee bepalingen van de grootte van het gehalte aan eiwitstof, te groot. Bovendien zien wij deze tijdsverschillen in het herstel van de normale hoeveelheid eiwitstof, ook bij gebruik van hetzelfde bloedvervangmiddel! (zie de staten, waarin de uitkomsten na inspuiting van „Sérum NORMET”, zijn vermeld).

Waar is deze tweede vermindering van de hoeveelheid eiwitstoffen aan toe te schrijven? Het is verleidelijk, om de eerste vermeerdering, na de vermindering door het bloedverlies, te betrekken op eiwitstoffen van buiten het vaatstelsel, welke nu in het bloed worden opgenomen. De tweede vermindering van de hoeveelheid eiwitstoffen zou nu het verbruik daarvan uit kunnen drukken; terwijl het toenemen ten tweeden male, de opbouw van nieuwe eiwitstoffen voor zou kunnen stellen. Hier bevinden wij ons echter in het gevaarlijke gebied van de veronderstelling.

Een zeker antwoord op de vorengestelde vraag, moet ik dan ook schuldig blijven. —



Wat de veranderingen in de hoeveelheden van de twee hoofdgroepen van eiwitstoffen van het plasma, de albumines en globulines, betreft, blijkt het volgende. Beschouwen wij in de eerste plaats de uitkomsten van de proef, waarbij geen infusie op de onttrekking van het bloed volgde (staat N°. 11), dan zien wij, dat de vermindering van de geheele hoeveelheid eiwitstoffen op den eersten dag na de bloedonttrekking, eigenlijk is toe te schrijven aan de vermindering van de hoeveelheid albumines. De hoeveelheid globulines is nu niet of nauwelijks afgenomen. Dit verschil in het gedrag van de albumines en globulines drukt zich duidelijk uit in het kleiner worden van de „albumines : globulines verhouding”. De albumines herstellen zich nu, terwijl de hoeveelheid globulines, na een geringe vermeerdering gedurende de eerste dagen, thans afneemt, om ten slotte weer tot normale waarden terug te keeren. Wij zien dus na een groote vermindering van de hoeveelheid albumines, een betrekkelijk snellen terugkeer tot normale waarden; terwijl de globulines later verminderen en zich ook later herstellen. Een en ander vindt zijn uitdrukking in de albumines: globulines verhouding. Na het bloedverlies is deze kleiner geworden om vervolgens een grootere waarde dan vóór het bloedverlies te verkrijgen. Tenslotte keert zij, al schommelende om de normale waarde, tot den norm terug.

Deze uitkomsten komen overeen met die van P. MORAWITZ <sup>1)</sup>. Deze onderzoeker vond, nadat hij aan honden een groote hoeveelheid bloed had onttrokken, welk verlies vervangen werd door een suspensie van roode bloedlichaampjes in keukenzoutoplossing, waaraan 3% gummi arabicum was toegevoegd, de albumines eerst en de globulines later toenemen.

H. P. SMITH, A. E. BELT en G. H. WHIPPLE <sup>1)</sup> zagen onder dezelfde omstandigheden geen verschuiving in de verhouding der albumines en globulines.

M. BODANSKY, S. W. MORSE, V. C. KIECH en R. B. BRAMKAMP <sup>2)</sup> vonden, dat na bloeding de globulines sneller herstelden dan de albumines. Onze waarneming in dit eene geval is dus in strijd met wat laatstgenoemde onderzoekers vonden <sup>3)</sup>.

Wanneer wij nagaan, hoe de albumines en globulines zich gedragen na onttrekking van bloed en daaropvolgende inspuiting van onze bloedvervangmiddelen, dan blijkt het volgende.

*Keukenzoutoplossing* (Staat N°. 1): Wij nemen ongeveer hetzelfde waar als bij onze proef, waarbij na het bloedverlies niets werd ingespoten. De albumines zijn sterk, de globulines zijn veel minder sterk afgenomen. De albumines herstellen zich ook hier eerder.

<sup>1)</sup> E. ADLER (l.c.) in BETHE's, enz. Handbuch d. norm. u. path. Physiol., 1928, Hoofdstuk: Plasma und Serum. (Bd. 6, 1ste Helft).

<sup>2)</sup> J. P. PETERS en D. D. VAN SLYKE (l.c.), Quantitative Clinical Chemistry, Vol. I, 1931, blz. 653 e.v.

<sup>3)</sup> Zie o.a., om de verschillende meeningen op dit gebied te leeren kennen: G. ENDRES, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med., 1926, Bd. 48, blz. 707.



In het verloop van korten tijd is nu de hoeveelheid van vóór de operatie bereikt.

*Vloeistof van LOCKE—RINGER* (Staat N°. 2): Na de vermindering op den eersten dag herstelden de albumines zich in het verloop van enkele weken. De globulines toonen aanvankelijk, na een geringe vermindering op den eersten dag, een snellere vermeerdering tot een grootere waarde dan normaal werd gevonden, is bereikt. Daarna verminderen de hoeveelheden van de globulines, om andermaal tot het normale te vermeerderen en vervolgens weer af te nemen. De verhouding van de albumines en globulines is de eerste dagen kleiner geworden.

*Vloeistof van TYRODE* (Staat N°. 3): En albumines en globulines vertoonen hier sterk verminderde hoeveelheden op den eersten dag. De verhouding is daarbij juist grooter geworden. De beide groepen van eiwitstoffen herstellen zich nu ongeveer even snel, met dien verstande, dat de hoeveelheden van de globulines sterker wisselingen in grootte vertoonen.

*Normosal* (Staat N°. 4): De hoeveelheid van de albumines is sterker verminderd op den eersten dag dan die der globulines. De globulines herstellen zich nu sneller, — waarbij grootere waarden worden bereikt dan vóór de operatie —, dan de albumines. De gedurende langeren tijd kleiner gebleven verhouding, drukt dit uit.

*Sérum NORMET*: In twee gevallen (Staat N°. 7 en N°. 8) zien wij op den eersten dag een flinke vermindering van de hoeveelheden albumines en globulines, zonder dat de verhouding daardoor veel verandert. In beide gevallen keeren beide groepen ongeveer even snel naar de normale waarden terug, waarna in beide gevallen de hoeveelheden der albumines tijdelijk iets afgenomen, die der globulines in één geval (Staat N°. 7) tijdelijk iets toegenomen zijn.

In twee andere gevallen (Staat N°. 9 en N°. 5) is de hoeveelheid albumines den eersten dag nauwelijks of weinig verminderd, om daarna snel tot zelfs grootere waarden dan vóór de operatie werden gezien, te groeien. De globulines zijn in dit geval op den eersten dag sterk verminderd, om daarna tot ongeveer normale hoeveelheid te worden hersteld, waarna echter weer minder groote hoeveelheden worden gezien.

In het 5<sup>de</sup> geval (Staat N°. 6) zijn de hoeveelheden der beide groepen op den eersten dag iets verminderd, daarna keeren zij snel tot ongeveer normale hoeveelheden terug, waarbij en de albumines en de globulines nog al wat wisselingen in hoeveelheid vertoonen.

„*Chloriden-NORMET*” (Staat N°. 10): Daar bij dezen hond een nier-aandoening werd vastgesteld, waarbij — zooals bekend is — verschuivingen in de verhouding der albumines en globulines



worden aangetroffen, zijn de veranderingen, welke de hoeveelheden eiwitstoffen in deze proef vertoonen, niet rechtstreeks aan het bloedverlies of de infusie toe te schrijven.

Wij zien op den eersten dag een sterker vermindering van de globulines dan van de albumines. De eerste herstellen snel tot ongeveer normale waarden, waarbij sterke wisselingen in de grootte van de hoeveelheden op verschillende tijdstippen worden gevonden. De albumines vertoonen een snelle vermeerdering tot veel grootere hoeveelheden dan vóór de operatie werden gezien, om vervolgens in hoeveelheid te verminderen, waarna langzamerhand een terugkeer tot normale waarden plaats heeft. —

Overzien wij deze veranderingen in de hoeveelheden der albumines en globulines en in hun onderlinge verhouding, dan is het wel onmogelijk hier een vaste lijn in te kunnen zien. Na inspuiting van de keukenzoutoplossing zien wij het herstel der eiwitstoffen ongeveer gelijk verlopen als bij onze proef, waarbij enkel een bloedonttrekking werd uitgevoerd.

In de groep samengestelde oplossingen (LOCKE—RINGER, TYRODE en Normosal) zien wij aanzienlijke verschillen in het gedrag van de twee groepen van eiwitstoffen. Ook in de NORMET-groep is eenheid in het herstel der albumines en globulines na bloedverlies en daaropvolgende infusie van „Sérum NORMET”, verre te zoeken.

Daar na infusie van dezelfde bloedvervangmiddelen het herstel van de albumines en globulines zoo geheel verschillend kan verlopen, worden wij gedwongen aan te nemen, dat de invloed van het gebruikte infusiemiddel op dit herstel zéér gering is. Was deze invloed groot, dan moesten wij steeds dezelfde veranderingen in de hoeveelheden van de eiwitstoffen zien. De waargenomen verschillen in het herstel moeten wij voornamelijk aan andere invloeden toeschrijven.

Tot een duidelijk wetmatig werkenden invloed van de gebruikte bloedvervangmiddelen op het herstel van de albumines en globulines en van de gezamenlijke eiwitstoffen van het plasma, kan ik uit mijn proeven niet besluiten. Zoolang ons de juiste biologische beteekenis van verschuivingen in de verhoudingen der albumines en globulines ontgaat, kunnen wij een waardeering van de bloedvervangmiddelen hierop niet gronden. Daar ook van een beter herstellende werking, uitgeoefend door een bepaald bloedvervangmiddel op de gezamenlijke eiwitstoffen van het plasma, niets bewijzend uit mijn proeven blijkt, kom ik tot de gevolgtrekking, dat op grond van het onderzoek naar de eiwitstoffen van het bloedplasma, geen enkel van de gebruikte bloedvervangmiddelen als beter dan de andere kan worden aangewezen.

#### *Rest-stikstof.*

De hoeveelheid rest-stikstof vonden wij niet of niet noemenswaard vergroot na onttrekking van bloed en daaropvolgende infusie van keukenzoutoplossing, TYRODE-vloeistof, en in de meeste gevallen van „Sérum NORMET”.



Na infusie van LOCKE—RINGER-vloeistof en Normosal, voorts in één geval na infusie van „Sérum NORMET” (Staat N<sup>o</sup>. 8), zagen wij een tijdelijk vergrootte hoeveelheid rest-stikstof.

Bij de proef, waarbij „chloriden-NORMET” werd ingespoten, werden zéér groote waarden voor de rest-stikstof waargenomen. Bij den voor deze proef gebruikten hond, werd echter een duidelijke nier-aandoening vastgesteld.

Bij den hond, welke alleen maar een onttrekking van bloed onderging, werden na het bloedverlies duidelijk vergrootte hoeveelheden rest-stikstof waargenomen. Als gevolg van dergelijke waarnemingen bij bloedverlies <sup>1)</sup>, heeft men aan de aderlating wel een invloed op de verwijdering van vergiftige stoffen uit de weefsels toegeschreven <sup>2)</sup>. Mijn onderzoek naar de rest-stikstof in het bloed, geeft voorloopig echter geen nieuwe gezichtspunten bij de beoordeeling van de bloedvervangmiddelen.

§ 6. *Vergelijking van de samenstelling van het bloed vóór het bloedverlies, onmiddellijk na het bloedverlies en na de infusie (zie Hoofdstuk IV, § 11).*

Zooals ik reeds in de vorige paragraaf bij de bespreking van het herstel der roode bloedlichaampjes uiteenzette, kan ik dit soort proeven niet als zoogenaamde „verdunningsproeven” waardeeren, welke ons zouden kunnen inlichten over hoeveel van de ingespoten vloeistof op een zeker oogenblik nog in het vaatstelsel aanwezig is.

Eenigermate kan men deze verdunning uit dit soort proeven schatten, wanneer men de vloeistof inspuit bij een dier, dat geen bloedverlies heeft geleden. Mijn 42<sup>ste</sup> Proef geeft hiervan een voorbeeld. Het blijkt, dat de vermindering van het aantal erythrocyten per cmm en van de SAHLI-waarde, als gevolg van de inspuiting van de keukenzoutoplossing, eenige dagen blijft bestaan. Het aantal leucocyten vertoont aanvankelijk een vermindering, om op den tweeden dag na de inspuiting een lichte vermeerdering te vertoonen, waarna weer kleinere waarden worden opgemerkt. Op het aantal reticulocyten heeft deze infusie geen invloed. —

Gaan wij na, wat gebeurt, wanneer alleen bloed wordt onttrokken, zonder dat hier een infusie op volgt (zie 49<sup>ste</sup> Proef), dan blijkt het aantal erythrocyten per cmm en de SAHLI-waarde, ongeveer 1½ uur na het bloedverlies nauwelijks te zijn verminderd. Den volgenden dag, 17 uur na het bloedverlies, zijn deze waarden aanzienlijk verminderd.

Door telling van de roode bloedlichaampjes en bepaling van de grootte van het gehalte aan roode bloedkleurstof, dadelijk na een bloeding, krijgt men dus geenszins een goeden indruk over de grootte van het geleden bloedverlies (soms wordt nu zelfs een iets

<sup>1)</sup> J. P. PETERS en D. D. VAN SLYKE, Quantitative clinical Chemistry, 1931, Deel 1, blz. 293.

<sup>2)</sup> E. ADLER in BETHE's enz. Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol., 1928, Hoofdstuk: Plasma und Serum, blz. 265.



grooter aantal roode bloedlichaampjes per cmm waargenomen). Onder anderen wijst E. TONKES<sup>1)</sup> op deze eigenaardigheden.

De uitkomsten van mijn verdere proeven op dit gebied, bevestigen de juistheid van deze waarnemingen.

De hoeveelheid stikstof, afkomstig van de gezamenlijke eiwitstoffen van het plasma, is onmiddellijk na de bloedonttrekking verminderd, wordt echter in den loop van de eerste 17 uur nog veel kleiner.

Albumines en globulines zijn onmiddellijk na het bloedverlies, beide in gelijke mate wat verminderd aanwezig. Na anderhalf uur zijn de albumines in veel kleinere hoeveelheid aanwezig, terwijl de hoeveelheid globulines niet verder is verminderd. Na 17 uur zijn de albumines nog verder verminderd in hoeveelheid, terwijl de globulines op hun waarde van vóór het bloedverlies zijn terug gekomen. Een thans kleiner geworden verhouding is het gevolg van deze veranderingen.

Wanneer men dus tot een sneller herstel van de globulines na een bloedverlies wil besluiten, kan ik dit onderschrijven, wanneer dat herstel slechts eenige uren wordt nagegaan. Een verder ver volgen gaf mij (zie vorige paragraaf) andere uitkomsten.

De hoeveelheid rest-stikstof is duidelijk toegenomen na het bloedverlies. —

Uit de keukenzoutinfusie-proeven blijkt, dat het aantal erythrocyten en de SAHLI-waarde, die beide sterk verminderd zijn na de inspuiting, het eerste uur na infusie weer iets kunnen vergrooten (zie 41<sup>ste</sup> Proef). Daarna verminderen deze waarden, om eerst na ongeveer twee dagen weer op dezelfde grootte als na de infusie, te zijn gekomen.

De hoeveelheid stikstof, afkomstig van de gezamenlijke eiwitstoffen, is na de bloedonttrekking afgenomen en vermindert dadelijk na de infusie nog meer. Den volgenden dag wordt reeds weer een grootere hoeveelheid gevonden.

Onmiddellijk na het bloedverlies zijn de albumines duidelijk in grootere hoeveelheid aanwezig, terwijl de globulines verminderde hoeveelheden vertoonen. Na infusie worden veel minder albumines gevonden; de hoeveelheden globulines zijn nu in geringere mate verminderd. Den volgenden dag na de inspuiting is het beeld in beide gevallen geheel verschillend. Een, in bepaalde richting werkenden invloed van de ingebrachte keukenzoutoplossing op het herstel der albumines en globulines, kan ik dus ook hier niet aantoonen.

Duidelijke invloed op het gehalte van het bloed aan rest-stikstof, is ook niet aan te toonen. In één geval werd na bloedonttrekken een verhoogd gehalte aan rest-stikstof gevonden. —

Gaan wij nu eens na, hoe de roode bloedlichaampjes in hun aantal per cmm en de SAHLI-waarde zich gedragen na gebruik van andere bloedvervangmiddelen, dan blijkt van een duidelijk ver-

<sup>1)</sup> Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1932, 1, blz. 644.



schil met de keukenzoutoplossing eigenlijk niet veel. Wanneer men dan weet, dat kleine verschillen in aantal erythrocyten en in SAHLI-waarde, evengoed van de „proeffout” afkomstig kunnen zijn, als van werkelijk aanwezige veranderingen, dan begrijp ik niet hoe men hier de „verduunning” uit durft te berekenen. Wanneer ik dan nog eens herinner aan de bronnen van fouten, welke bij deze proeven in ruime mate worden aangeboord (zie vorige paragraaf bij de bespreking van het gedrag der roode bloedlichaampjes), dan zal men begrijpen, dat ik uit mijn proeven niets kan besluiten, over het eerder of later uit het vaatstelsel verdwijnen van een of ander infusiemiddel.

Bij de NORMET-proef (45<sup>ste</sup> Proef), waarbij het gedrag van de eiwitstoffen van het plasma werd nagegaan, blijken de albumines en globulines èn na het bloedverlies èn na de infusie te zijn verminderd. In beide gevallen bleef echter de normale verhouding bewaard. Den volgenden dag zijn de albumines sterker dan de globulines toegenomen. De rest-stikstof is in dit geval na de bloedonttrekking vergroot, wat na infusie zoo blijft. —

Samenvattend kunnen wij zeggen, dat ook het onderzoek van de samenstelling van het bloed in de onmiddellijke nabijheid van het bloedverlies en de infusie, ons geen bewijzen geeft voor een betere werking van één der gebruikte bloedvervangmiddelen.

#### § 7. *De invloed van regelmatig herhaalde inspuitingen van „Sérum NORMET médical” (zie Hoofdstuk IV, § 9 en § 10).*

Over de gevolgtrekkingen uit deze proeven kan ik kort zijn. De uitkomsten spreken voor zichzelf. Noch bij normale honden, noch bij bloedarme honden, noch bij honden op het einde van het hersteltijdperk van een zware bloedarmoede, kon ik duidelijke verschillen in uitwerking op het bloedbeeld aantonen van de op geregelde tijden herhaalde inspuitingen van „Sérum NORMET médical” en van de 0,7% keukenzoutoplossing.

#### § 8. *Uitbreiding van de gevolgtrekkingen.*

Wanneer ik thans de gevolgtrekkingen uit mijn proeven over de werking van verschillende bloedvervangmiddelen in groote trekken samenvat, dan blijkt, dat de gebruikte oplossingen in staat zijn, het door bloedverlies ten doode gedoemde leven van de proefdieren te kunnen redden.

*Geen van de bloedvervangmiddelen kan als beter werkzaam dan de andere worden aangewezen.*

*Ook het op uitgebreide schaal verrichte bloedonderzoek is niet in staat een bepaald middel als het beste aan te wijzen. In het bijzonder moet worden opgemerkt, dat de aan het „Sérum NORMET” toegeschreven prikkelende werking op de bloedbereidende organen, niet kon worden aangetoond.*



Wanneer ik op grond van mijn proeven niet één bepaald bloedvervangmiddel als het beste aan kan wijzen, dan moet ik nu toch eenige opmerkingen maken, waarvan het gevolg zal zijn, dat ik wél aan één der gebruikte bloedvervangmiddelen de voorkeur zal geven.

De studie van de bestaande literatuur over de infusiemiddelen geeft mij het recht, feiten daarin neergelegd, in mijn eigen ervaringsmateriaal op te nemen. (zie „Historisch Overzicht” in het Aanhangsel).

Zoo blijkt, dat het volkomen steriel bereiden van de meer ingewikkelde oplossingen, zonder dat de goede samenstelling daaronder lijdt, moeilijk is. Wij zelf ondervonden dit bij de bereiding van de LOCKE—RINGER-, vooral echter van de TYRODE-vloeistof. Daar deze laatste als voorbeeld geldt bij de samenstelling van de moderne bloedvervangmiddelen, heeft men dit bezwaar trachten te ondervangen door een fabriekmatige bereiding volgens geheim recept (Normosal, Tutofusin).

Dit gaf echter nieuwe moeilijkheden.

In 1928 en 1929 wezen A. BECK, W. WEICHARDT en H. UNGER (zie blz. 222 en 223) op groote gevaren, die aan de inspuiting van deze, in de fabriek vervaardigde, middelen verbonden kunnen zijn, als gevolg van het niet volkomen steriel zijn.

Wanneer ik er dan nog op mag wijzen, dat deze, door de industrie bereide, bloedvervangmiddelen een, voor de gebruikers onbekende samenstelling hebben (die soms wisselend is, zie blz. 221), — dan valt mij het maken van een keus niet zoo moeilijk.

Immers de werking van de keukenzoutoplossing bij doodelijke bloedverliezen, blijkt mij minstens even goed te zijn als van de andere meer ingewikkelde oplossingen.

Wat is eenvoudiger te maken dan een steriele keukenzoutoplossing! Ieder arts kan deze oplossing, desnoods vlak voor het gebruik, zelf bereiden. Eenige vrijheid, wat betreft het gehalte van het keukenzout in de oplossing kunnen wij ons zelfs — hoewel het niet is aan te bevelen — veroorlooven. Tallooze malen is gebruik gemaakt van oplossingen, welke minder keukenzout (6 en 7 gram per Liter, zie ook mijn betreffende proef) en meer bevatten (zie o.a. blz. 224).

Wij kunnen de reeds gesteriliseerde, in voorraad gehouden keukenzoutoplossing ongestraft vlak voor het gebruik opnieuw steriliseeren, bang voor ingrijpende veranderingen in haar samenstelling behoeven wij niet te zijn.

De volgens moderne begrippen „physiologische” oplossingen verdragen dit niet.

Gaan wij verder, dan blijkt uit mijn proeven niets van een bijzonder gunstige werking, door anderen aan het „Sérum NORMET” toegeschreven. Ook de „morphogenetische werking” kon ik na inspuiting van dit middel niet ontdekken.

Als dan bovendien J. GIRAUD en P. SILHOL, en BRESSOT (zie blz. 232) levensgevaarlijke verwickelingen door toediening van dit middel zien ontstaan (een waarneming, vermeld in mijn 34<sup>ste</sup>



Proef, wijst eveneens in deze richting), dan kan gebruik van het „Sérum NORMET” zeker geen voorkeur verdienen!

De colloïdale infusievloeistoffen, in het bijzonder de gum-zout-oplossing van W. M. BAYLISS (zie o.a. blz. 203), zullen in het volgende hoofdstuk wat nader worden besproken.

Nu moet ik er echter reeds dit over zeggen, dat deze bloedvervangmiddelen toch feitelijk niet meer uit kunnen richten dan die, welke ik in mijn proeven gebruikte. BARTHÉLÉMY (zie blz. 205) kon honden, aan welke tot 60 à 70% van hun bloedhoeveelheid was onttrokken, door de gum-zout-oplossing van BAYLISS redden. Daarboven bleek deze oplossing niet in staat levensreddend te werken. De grootte van de, door BARTHÉLÉMY toegepaste bloedonttrekkingen, is ongeveer gelijk aan die, welke mijn honden ondergingen, die dan gered werden door de niet-colloïdale infusie-oplossingen.

Dan moet ik wijzen op de gevaren, welke aan de inspuiting van gum-oplossingen kunnen verbonden zijn. In het Aanhangsel zijn deze uitvoerig besproken (zie o.a. blz. 206).

Wat een ander beginsel van kunstmatige bloedvervanging betreft, namelijk het inspuiten van kleinere hoeveelheden van hypertone oplossingen, zooals bijvoorbeeld E. SIMENAUER dat met zijn Calorose doet (zie blz. 225); ik acht deze wijze van bloedvervangen minder juist. De verloren gegane hoeveelheid vloeistof vervangt men niet, doch men tracht het weefselvocht sneller naar het vaatstelsel te trekken. Veel sneller en doelmatiger werkt echter de inspuiting van de benodigde vulling, onmiddellijk in het vaatstelsel. Dan wordt ook niet noodeloos veel weefselvocht aan de weefsels onttrokken. Bij groote, levensgevaarlijke bloedverliezen meen ik deze wijze van bloedvervanging dan ook niet te mogen toepassen.

Wat wil men overigens nog meer van een bloedvervangmiddel eischen? Slechter dan in de meeste van mijn gevallen, kan men den toestand van het dier toch niet verlangen!

Verder dan een volkomen „mechanische” verbloeding, wat in onze proeven dikwijls werd bereikt, kan men de bloedonttrekking toch niet uitstrekken! Immers „uitspoelingen” van het reeds verbloede lichaam, hebben met de practische zijde van het infusievraagstuk niets uit te staan.

Wanneer ik zie, dat de eenvoudige keukenzoutoplossing, — die alle voordeelen van het eenvoudige heeft —, eigenlijk in staat is om den dood na het grootst mogelijk bloedverlies te keeren, dan verlang ik niet meer. De hoop, in het „Sérum NORMET” een bloedvervangmiddel te bezitten, dat bovendien het bloedherstel prikelt, is vervlogen. Dit had het eenige voordeel van de citraatoplossing kunnen zijn.

Overigens moet ik in dit verband opmerken, dat reeds D. VON OTT (zie blz. 178 en 179) na keukenzoutinfusie een dubbel zoo snel herstel van de vaste bestanddeelen en de vormelementen meende waar te nemen dan na bloedtransfusie!



De keukenzoutoplossing, gebruikt als infusiemiddel, heeft het in den loop der jaren zwaar te verduren gehad van den kant der critiek.

In mijn „historisch overzicht” kan men hiervan talrijke voorbeelden aantreffen. Wanneer men echter eens goed nagaat, op welke gronden dikwijls een afbrekend oordeel over de keukenzoutoplossing als bloedvervangmiddel wordt uitgesproken, dan blijkt dit oordeel in de meeste gevallen niet steekhoudend te zijn.

In wil niet alle, mij bekende, critieken gaan bespreken. Men kan door het „historisch overzicht” te lezen, zichzelf gemakkelijk van een en ander overtuigen. Wanneer wij de voornaamste bezwaren tegen de keukenzoutoplossing als bloedvervangmiddel geuit, eens overzien, en gaan samenvatten, dan blijken zich drie soorten bezwaren te hebben ontwikkeld, welke ik nu in het kort afzonderlijk zal bespreken.

*Ten eerste:* meende men na infusie van keukenzoutoplossingen beschadigingen te zien ontstaan, welke men aan de keukenzoutoplossing toeschreef.

R. RÖSSLE's mededeeling in 1907 verschenen, is hier wel het voornaamste voorbeeld van.

Uitvoerig ben ik in het Aanhangsel op deze mededeeling ingegaan, zoodat ik daar nu naar verwijs (zie blz. 193 e.v.). Genoeg zij het hier op te merken, dat de inspuiting van keukenzoutoplossing in RÖSSLE's gevallen, niets met het gebruik van deze oplossing als bloedvervangmiddel uitstaande had.

Dat I. F. MEYER en H. RIETSCHER (zie blz. 196) bij 60% van de zuigelingen, die zij 20 tot 50 gram keukenzoutoplossing onder de huid spoten, koorts waarnamen, zegt niets ten nadeele van de keukenzoutoplossing, als bloedvervangmiddel bij verlies van bloed in het vaatstelsel gebracht (in het volgende hoofdstuk wordt even ingegaan op het verschil tusschen inspuitingen van zoutoplossingen onder de huid en in de bloedbaan).

Ook de soortgelijke mededeeling van SCHAPS, tegengesproken door W. WEILAND, kan ik niet als steekhoudende critiek op de keukenzoutoplossing als bloedvervangmiddel waardeeren.

*Ten tweede:* waren de onderzoekingen van S. RINGER en J. LOEB (zie Aanhangsel) oorzaak, dat men van de bloedvervangmiddelen eischen een „physiologisch geaequibreerde” samenstelling. Langzamerhand groeide deze eisch uit tot de vraag naar „zooveel mogelijk op bloed gelijkende” infusiemiddelen. De keukenzoutoplossing werd beroofd van ieder „physiologisch” aureool en gedegeerd tot „anatomische oplossing” (zie blz. 220), waarvan men niet het minste heil, eerder schade verwachtte.

Wij moeten vaststellen, dat al deze „physiologische” oplossingen zijn samengesteld op grond van de uitkomsten van proeven op overlevende organen. Ik acht het ongeoorloofd de samenstelling van onze bloedvervangmiddelen te betrekken op dergelijke proeven (zie o.a. blz. 155). Dat wij een uit zijn verband gerukt orgaan moeten doorstroomen met een vloeistof, die veel op bloed gelijk, is begrijp-



pelijk. Voor een bloedvervangmiddel gelden andere eischen, vóór alles practische eischen. Als dan deze zéér physiologische oplossingen gevaren bij de practische toepassing met zich meebrengen, dan komt men beter met een eenvoudiger middel uit, waarvan de ervaring leert, dat het goed werkt. (In het volgende hoofdstuk wordt nog even ingegaan op het verschil tusschen een doorstrotingsproef en een infusie-proef).

*Ten derde:* besluit men dikwijls tot een onvoldoende werking van de keukenzoutoplossing. Wanneer ik mij beperk tot die gevallen, waarin deze oplossing als bloedvervangmiddel werd gebruikt, dan moet ik vaststellen, dat men dikwijls het onmogelijke heeft geëischt. Ook de gum-oplossing kon de verbloede soldaten tijdens den wereldoorlog, na een langdurig vervoer in zwaren schoktoestand in de lazaretten aangekomen, niet meer of slechts zelden redden.

Aan de gunstige werking van ieder middel is een grens!

Dat patiënten, die naast een reeds bestaande, al of niet bij het leven bekende ziekte, de acute gevolgen van een groot bloedverlies krijgen te dragen, in zekere gevallen niet door de keukenzoutinfusie gered kunnen worden, kan mij niet verwonderen. Bij mijn 10<sup>de</sup> Proef verloor ik een hond onder soortgelijke omstandigheden „zelfs” na infusie van een „physiologische” oplossing!

Voorts is het mijns inziens duidelijk, dat men niet op redding door een bloedvervangmiddel behoeft te rekenen, wanneer de schadelijke gevolgen van het groote bloedverlies te lang op het organisme hebben ingewerkt en zijn levensgewichtige centra reeds in een onherstelbare, voortschrijdende, doodelijk eindigende verlamming van hun werkzaamheid zijn gekomen. —

Wanneer men de onwerkzaamheid van de keukenzoutoplossing betoogt uit het zoogenaamd vastgestelde feit, dat deze oplossing snel uit het vaatstelsel en het lichaam verdwijnt, dan berust een dergelijke meening op verkeerde gronden. Men heeft voor deze gevallen de proeven van o.a. R. MAGNUS (zie blz. 217) verkeerd uitgelegd.

Deze onderzoeker zag het grootste gedeelte van de ingespoten isotonische keukenzoutoplossing inderdaad snel uit het lichaam verdwijnen, — echter bij dieren, welke geen bloedverlies hadden geleden! Wanneer aan de insputing een bloedonttrekking voorafgaat, kon ik aantoonen, dat de keukenzoutoplossing geruimen tijd in het lichaam achterblijft. Ditzelfde zag ik bij de andere gebruikte oplossingen gebeuren.

Wat het snel verdwijnen van de keukenzoutoplossing uit het vaatstelsel betreft, heb ik er reeds op gewezen, dat ik de hiervoor gebruikte zoogenaamde „verdunningsproeven” (zie blz. 127) onvoldoende bewijzend vind.

Uit deze zelfde soort proeven bewees W. NONNENBRUCH (zie blz. 212) bovendien, dat door een toevoeging van 6% gummī arabicum of 5% gelatine aan de infusievloeistof, deze niet langer in het vaatstelsel was vast te houden!



De goede uitkomsten, welke ik met de keukenzoutinfusie kreeg, doen mij twifelen aan dit vermoede snel verdwijnen van de oplossing uit het vaatstelsel. Ik kan mij overigens niet goed voorstellen, hoe een normaal reageerend organisme het, ter ondersteuning van zijn natuurlijke afweermiddelen tegen de noodlottige gevolgen van groot bloedverlies aangeboden middel, snel kan verstooten, zoodat dit tot den dood van dat organisme moet leiden. Het is mijn meening, dat het in doodsnoed verkeerende organisme ieder aangeboden onschadelijk bloedvervangmiddel gretig zal vasthouden, daar waar het noodig is. Is dit niet in het vaatstelsel, doordat hier voldoende weefselvocht wordt samengetrokken, ter opvulling van dat vaatstelsel (F. GOLTZ, zie blz. 176), dan toch in de weefsels, om daar het ontstane tekort aan vocht aan te vullen!

En laten wij nu eens veronderstellen, dat het vasomotoren-centrum reeds zoozeer beschadigd is, dat de bloedsomloop, na een aanvankelijke verbetering door onze keukenzoutinfusie, weer slechter wordt, als gevolg van het andermaal „te wijd” worden van het vaatstelsel, — dan kunnen wij toch nog eens, door een tweede infusie probeeren, de voorwaarden voor een goeden bloedsomloop alsnog gunstiger te maken. Dit meermalen inspuiten van het bloedvervangmiddel bij ongunstig reageerende gevallen, gebeurt toch ook met de gum-zout-oplossing en bij de bloedtransfusie!

Voorts herinner ik in dit verband aan de mededeeling van W. F. MAC FEE en R. R. BALDRIDGE <sup>1)</sup>, die bij verschillende toestanden van schok (ook als gevolg van groot bloedverlies) goede uitkomsten zien van het inspuiten in de bloedbaan van *grootte* hoeveelheden keukenzoutoplossing; bijvoorbeeld laten zij bij menschen drie tot vijf Liter van deze oplossing invloeien!

Wanneer ik zoo de bezwaren, tegen de keukenzoutinfusie bij bloedverlies geuit, overzie, dan blijkt mij, dat veel critiek weinig steekhoudend is.

Aan den anderen kant is het toch merkwaardig, dat tot op den huidigen dag nog steeds een ruim gebruik van de keukenzoutoplossing als bloedvervangmiddel wordt gemaakt.

Ik geloof niet, dat dit aan een „medisch conservatisme” is toe te schrijven. Zeker geldt dit niet voor vele buitenlandsche collegae, die den roep genieten bij voorkeur de nieuwste, dikwijls nog onrijpe behandelingswijzen in hun therapeutisch arsenaal onder te brengen.

Ik geloof zeker, dat het blijven vasthouden aan de keukenzoutoplossing te danken is aan de ondervonden voordeelen van dit bloedvervangmiddel; voordeelen, die men slechts kan leeren waardeeren bij een juiste toepassing van dit middel.

Zooals bij ieder therapeutisch ingrijpen, moet ook de aanwijzing tot de behandeling van grootte bloedverliezen met de inspuiting van de keukenzoutoplossing — wil men goede en geen schadelijke

<sup>1)</sup> Annals of Surgery, 1930, Deel 91, blz. 329—341.



gevolgen zien — zoo scherp mogelijk gesteld worden. Persoonlijk acht ik op dit oogenblik de keukenzoutoplossing het beste van de kunstmatig bereide bloedvervangmiddelen. Ik verwijs naar mijn „historisch overzicht” (zie Aanhangsel) om te kunnen laten zien, wie er evenzoo over dachten.

Daar de middelen, waarvan de geneeskundige wetenschap zich bedient om zijn behandelingswijzen te toetsen, zich hebben uitgebreid en veranderd, zijn verschillende van deze gunstige meeningen over de keukenzoutinfusie bij bloedverlies, voor onze moderne begrippen niet meer voldoende bewijzend. Ik zal deze dan ook niet meer naar voren halen. Toch wil ik enkele klinische ervaringen uit den jongeren tijd naast mijn meening over de keukenzoutoplossing als bloedvervangmiddel plaatsen.

Zoo noem ik HERCHER's oorlogservaring<sup>1)</sup>, die temidden van de toepassing der nieuwere middelen, met de eenvoudige keukenzoutoplossing, bereid door een oplossing van fijngepoederd keukenzout in gefiltreerd bron-, put- of leidingwater een half uur te koken, goede uitkomsten verkreeg.

Voorts acht ik het belangrijk, dat in 1929 F. OEHLECKER, op grond van zijn klinische ervaringen, weer tot de keukenzoutoplossing als beste en ongevaarlijkste bloedvervangmiddel terugkeert (zie blz. 224).

Op de vraag, als titel van deze studie gebruikt: Zijn er „kunstmatige sera” met een *bijzonder* gunstige werking bij bloedverlies?, — moet een ontkennend antwoord worden gegeven, indien men bij de beoordeeling van die „*bijzonder* gunstige werking”, de uitwerking van de keukenzoutoplossing bij bloedverlies, als norm aanneemt.

Wanneer men mij echter thans de vraag zou stellen: Welk van de op dit oogenblik bekende kunstmatig bereide middelen, gebruikt ter bestrijding van de gevolgen van een acuut groot bloedverlies, acht gij het beste? — dan moet ik, op grond van de mij thans ten dienste staande gegevens, antwoorden: *de 0,9% keukenzoutoplossing. Mits juist toegepast, acht ik op dit oogenblik deze oplossing het beste kunstmatige bloedvervangmiddel, dat, ingespoten in de bloedbaan bij groote bloedverliezen, levensreddend kan werken.*

<sup>1)</sup> Zie o.a. Handbuch d. Ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914—1918, Bd. 1, Deel 1, blz. 77.



## HOOFDSTUK VI.

### *Eenige beschouwingen over kunstmatige bloedvervanging en haar toepassing.*

Om eenig inzicht te verkrijgen in de wijze, waarop door de kunstmatige bloedvervanging het door bloedverlies bedreigde leven gered kan worden, zullen wij eerst in het kort nagaan, welke natuurlijke eigen middelen het lichaam ten dienste staan, om zich te verweren tegen de gevolgen van een groot bloedverlies.

Wanneer een dier of mensch aan een acuut groot bloedverlies bloot staat, dreigt vooral gevaar van den kant van het vaatstelsel. Het is F. GOLTZ, die hier reeds in 1864 op wees (zie blz. 176). Door de snelle vermindering van den vaatinhoud kan de bloedsomloop niet meer voldoende in gang worden gehouden; de voortbeweging van het bloed stakt en de dood treedt snel in.

Als verdediging stelt het lichaam hier tegenover voornamelijk het binnenstroomen van weefselvocht uit de weefsels en van bloed uit de voorraden (milt en andere inwendige organen).

Het hangt nu geheel van de omstandigheden af, hoe de afloop van een bloedverlies zal zijn. Afhankelijk van de snelheid, waarmede het bloedverlies plaats heeft, en het meer of minder krachtig te weer stellen van het lichaam tegen de bloeding, treedt de noodlottige afloop vroeger of later in. Want wordt de bloeding niet tot staan gebracht, dan zullen toch in den regel de natuurlijke verweermiddelen van het lichaam niet tegen het voortschrijdende bloedverlies op kunnen, of het moest dan bij uitzondering voor kunnen komen, dat de verminderde bloedsdrukking en de ver-groote stolbaarheid van het bloed de reeds sterk verminderde bloeding spontaan tot stilstand brengen. In den regel heeft dan het bloedverlies toch al een noodlottige grootte bereikt.

Het binnenstroomen van weefselvocht is in snelheid achtergebleven bij het bloedverlies en in den regel zal, vóór dit weefselvocht een voldoende vulling van het vaatstelsel heeft gegeven en het in het lichaam achtergebleven bloed in beweging is gebracht, de dood zijn ingetreden.

Hoe kunnen wij deze reeks van verschijnselen: groot bloedverlies — onvoldoende vaatvulling — dood, in zijn noodlottig eindigenden afloop onderbreken?

In de eerste plaats moet de bloeding worden gestild.

Is deze niet groot geweest, dan kunnen wij in den regel het herstel aan het lichaam zelf overlaten.

Bij de groote bloedingen, vooral als het bloedverlies snel heeft plaats gehad, is het geheel anders.

Het bloedverlies heeft nu een voorsprong gekregen op het



binnenstroomende bloed en weefselvocht, die het vaatstelsel trachten op te vullen en de voorwaarden van een goeden bloedsomloop trachten te herstellen. De gevaarlijke gevolgen van dit bloedverlies uiten zich in de bekende klinische verschijnselen, — bij ernstige graden zien wij weldra de teekenen van gestoorde lichaamsverrichtingen, van een „functioneële verbloeding” zich openbaren.

Behalve het stillen van de bloeding moeten wij nu verder trachten, de tekortschietende natuurlijke verweermiddelen van het organisme te ondersteunen. In de eerste plaats zullen wij een poging moeten wagen, de voorwaarden voor een goeden bloedsomloop alsnog te vervullen. Wanneer het ons gelukt, den gebrekkigen of nagenoeg stilstaanden bloedsomloop weer te herstellen, dan hebben wij aan de dringendste aanwijzing voldaan. De ervaring leert immers, dat, indien de voortbeweging van den vaatinhoud is hersteld, de nog aanwezige roode bloedlichaampjes in den regel in staat zijn aan de eischen van een voldoende gaswisseling tegemoet te komen. Hierbij moeten wij niet vergeten, dat mede als gevolg van de mindere inwendige wrijving van de voort te stuwen vloeistof, de bloedsomloop *sneller* plaats heeft. Het weefselvocht, het „eigen bloedvervangmiddel” van het lichaam, bevat een kleinere hoeveelheid eiwitstoffen dan bloed, heeft een minder groote inwendige wrijving. Ook onze kunstmatige bloedvervangmiddelen moeten wij dus een niet te groote inwendige wrijving geven!

In hoeverre wij aan de stroomende vloeistof, waarin de roode bloedlichaampjes zweven, betekenis moeten toekennen bij de gaswisseling — tijdens dezen noodtoestand van het organisme — valt ook nog te bezien.

Ik merk nog op, dat GESELL (zie blz. 204) met zijn proeven een duidelijk vergrootte snelheid van bloedstrooming aantoonde, wanneer een gedeelte van het bloed door een kunstmatige vloeistof was vervangen.

Hoe het ook zij, zooals ik reeds opmerkte, leert de ervaring, dat een toevoer van roode bloedlichaampjes van buiten het lichaam, eigenlijk niet noodig is.

In mijn eigen proeven, waarbij dikwijls de grootst mogelijke bloedonttrekkingen werden toegepast, kon ik het verloren bloed op uitstekende wijze vervangen door vloeistoffen, welke geen roode bloedlichaampjes bevatten.

Ik vraag mij overigens af, of de bij bloedtransfusies ingebrachte roode bloedlichaampjes feitelijk wel aandeel in de gaswisseling nemen. Bij de indirecte bloedtransfusie en zeker bij het inbrengen van in voorraad gehouden bloed, kan ik mij toch eigenlijk niet voorstellen, dat waarschijnlijk doode bloedlichaampjes een werkzaam aandeel in de gaswisseling kunnen hebben; of de door directe bloedtransfusie ingebrachte erythrocyten dit doen, met andere woorden of zij na het inbrengen blijven leven, — men kan dit met evenveel recht betwijfelen, als anderen dit wenschen aan te nemen. Ik mag hierbij misschien opmerken, dat reïfusie van het verloren bloed — iets wat practisch uiterst zelden voor toepassing in aan-



merking komt — iets geheel anders is dan transfusie. Proeven, waarbij het verloren bloed *onmiddellijk* weer wordt ingespoten, bewijzen mijns inziens niets over het grootere nut van een bloedtransfusie (zie blz. 219).

Op welke manier kunnen wij nu aan de aanwijzing van snelle vaatvulling voldoen? Wij kunnen dit doen door een vloeistof in het vaatstelsel te brengen, die de overgebleven roode bloedlichaampjes niet vernielt en ook verder voor het lichaam niet zoodanig schadelijk is, dat dit naast de schade door het bloedverlies bovendien nog een flinke beschadiging door het helpende middel krijgt toegediend.

Ideaal zou het dus zijn, wanneer men hiervoor het juist verloren bloed kon gebruiken. Practisch komt deze mogelijkheid echter zeer zelden voor, hoogstens bijvoorbeeld bij inwendige bloedingen in de buikholte. Is men eens een enkele maal in de gelegenheid de reïnfusie toe te passen, dan moet dit onmiddellijk gebeuren, voor veranderingen in het uitgestorte bloed zijn ontstaan.

Voorts zou men het weefselvocht als zoo natuurlijk mogelijk bloedvervangmiddel kunnen gebruiken. Wanneer men dit doet door den stroom van het weefselvocht naar het vaatstelsel te versterken, bijvoorbeeld door inspuiten in de bloedbaan van kleinere hoeveelheden hypertonische oplossingen, dan zal dit in den regel een te langzaam werkende behandeling zijn en voldoen wij niet aan de aanwijzing van snelle hulp.

Aftappen van weefselvocht aan de door bloedverlies getroffen en inspuiting daarvan in de bloedbaan, komt niet in aanmerking. Indien dit mogelijk was, zou het nog een zeer ondoelmatige handelwijze zijn. Immers vermindert men daardoor de normale strooming van het weefselvocht naar het vaatstelsel en dekt op geenerlei wijze het verlies aan vocht, dat het geheele organisme heeft geleden. Dit laatste bezwaar bestaat eveneens, wanneer men die middelen gebruikt, die een versterkte toestrooming naar het vaatstelsel van weefselvocht beoogen.

Inbrengen van vreemd bloed (en indien mogelijk van vreemd weefselvocht) heeft de bekende gevaren, berustende op het feit, dat men een vreemd, in zijn ingewikkeldheid nog onvoldoende bekend stelsel, in een al even ingewikkeld stelsel brengt, — waarbij van het laatste een verminderde afweerkracht tegenover schadelijke invloeden kan worden verwacht. Zooals reeds is opgemerkt, valt het te betwijfelen, of een overwegende invloed aan de ingevoerde roode bloedlichaampjes moet worden toegekend.

Veiliger is mijns inziens het inbrengen van eenvoudige middelen, waarvan samenstelling en werking niet die ingewikkeldheid en onbekendheid vertoonen en waarvan de ervaring leert, dat zij althans niet merkbare beschadigingen te voorschijn roepen.

Water is hier ongeschikt voor, zooals ook een van mijn proeven liet zien. Zoo gauw echter aan dat water keukenzout wordt toegevoegd, zoodat een oplossing van een dergelijk gehalte wordt verkregen, dat de overgebleven roode bloedlichaampjes ongemoeid worden gelaten, dan is er een vloeistof ontstaan, die talloze malen



als onschadelijk en uitstekend werkend bloedvervangmiddel is toegepast.

Het is volstrekt niet noodig voor deze toevoeging alleen keukenzout te gebruiken. Men kan ook andere, in de benodigde hoeveelheid niet vergiftig werkende stoffen, als bijvoorbeeld rietsuiker en druivensuiker aan het water toevoegen (zie o.a. blz. 225).

Het schijnt dus, alsof niet zoozeer de aard van de toegevoegde stof ertoe doet. Het is het water, dat hier werkzaam is! De toevoeging, zooals bijvoorbeeld het keukenzout, maakt het water voor het lichaam slechts verdraagbaar. Het is toch merkwaardig, dat alle toegepaste echte bloedvervangmiddelen één ding gemeen hebben en dat is het water, zij het dan ook — door meestal keukenzouttoevoeging — tot een voor het lichaam verdraagbaar gemaakt water. Van de overige verdere toevoegingen, als kalium- en calciumzouten, is in de infusie-proef geen bijzondere werking gezien.

Water, in den vorm van een onschadelijke oplossing, spuiten wij dus als bloedvervangmiddel in.

Door het volume, dat de oplossing bezit, wordt een uitstekende opvulling van het vaatstelsel verkregen.

Men heeft ettelijke malen betoogd, dat deze ingespoten hoeveelheid vloeistof snel weer uit het vaatstelsel verdwijnt, waardoor andermaal de ongunstige voorwaarden voor den bloedsomloop zouden ontstaan.

In het vorige hoofdstuk heb ik er reeds op gewezen, dat ik de uitkomsten van de hierover verrichte proeven in het geheel niet bewijzend vind. Bovendien is dat mogelijk snelle verdwijnen een zéér betrekkelijk begrip. Ik kan mij geen normaal werkend organisme voorstellen, dat, in hoogsten nood verkeerend, een aangeboden hulpmiddel toch versmaadt ten koste van zijn ondergang; of het moest zijn, dat wij ons van een middel bedienen, dat aan dat organisme nog grootere schade toebrengt, dan het door het bloedverlies reeds heeft geleden. Zóó schadelijk werkt de keukenzoutoplossing zeker niet; de talloze malen uitgevoerde infusies met goeden afloop bewijzen dit.

Iets anders is het, wanneer wij een keukenzoutoplossing inspuiten bij een dier, dat geen behoefte heeft aan deze inspuiting, met andere woorden, dat geen of slechts een gering bloedverlies heeft geleden. Dat het zich nu van de overbodige belasting voor zijn hart en vaatstelsel snel tracht te ontdoen, is zeer begrijpelijk.

Ik geloof niet, dat de keukenzoutoplossing „te snel” uit de vaten verdwijnt, dan zou het groote aantal met goed gevolg uitgevoerde infusies onverklaarbaar zijn. Dat zij er misschien sneller uit verdwijnt dan andere oplossingen, is mogelijk, maar niet bewezen.

Op grond van de veronderstelling, dat de gebruikelijke in te spuiten vloeistoffen te snel uit het vaatstelsel verdwijnen, heeft men de colloïdale (Arabische gom-) oplossingen samengesteld, welke door de colloïd-osmotische drukking van de colloïdale stof, welke niet door den vaatwand zou kunnen dringen, het water in de vaten zouden houden (zie blz. 202).



Ik heb in het vorige hoofdstuk reeds gewezen op het feit, dat deze colloïdale oplossingen toch eigenlijk niet meer kunnen doen dan de gewone zoutoplossingen en dat zij bovendien gevaren met zich medebrengen.

Het is bovendien nog de vraag, of de colloïdale bloedvervangmiddelen het water wel langer in het vaatstelsel houden. W. M. BAYLISS, de voorvechter van deze infusievloeistoffen, ging van de meening uit, dat de vaatwand niet doordringbaar is voor de colloïdale stoffen.

R. MAGNUS, L. ASHER en W. NONNENBRUCH (zie blz. 213) achtten dit echter wel mogelijk, waarmede dus ieder verondersteld voordeel van de colloïdale oplossingen zou vervallen. Dan wijs ik nog op het werk van T. TSURUMAKI en R. KUROZAWA (zie blz. 216), welke onderzoekers meenen, dat de gom-bevattende infusievloeistoffen een slechten invloed op het hart hebben, doordat zij dit door hun grootere inwendige wrijving sneller vermoeien. Wanneer wij zien, dat het lichaam door een versnelden bloedsomloop tracht, het tekort aan zuurstofdragers gedeeltelijk goed te maken, dan lijkt het mij niet doelmatig, als bloedvervangmiddel oplossingen toe te dienen, die een groote inwendige wrijving hebben.

Op grond van deze overwegingen geloof ik, dat de aan de colloïdale bloedvervangmiddelen toegeschreven voordeelen meer verondersteld dan werkelijk aanwezig zijn.

Waarom zou het overigens een nadeel van een bloedvervangmiddel zijn, als het snel in de weefsels verdwijnt? Wij dienen het toch slechts toe als tijdelijke hulp, om het in zijn verdediging tekortschietende organisme over een dood punt heen te helpen.

Is de voortbeweging van den vaatinhoud weer voldoende in gang gezet, dan kunnen wij het in den regel verder aan het organisme (vooropgesteld dat dit gezond is) overlaten, om zijn eigen herstel te regelen en te verzekeren.

Geneeskundigen meenen dikwijls, dat zij de verdediging van een bedreigd leven *geheel* moeten leiden. Dat wij moeten ingrijpen, waar het eigen verweer van het organisme tekortschiet, is zonder meer duidelijk. Wanneer wij onze hulp op willen dringen tot het laatste toe, gaat dat echter bedenkelijk in de richting van zelfoverschatting.

Een beetje meer vertrouwen op het doelmatig geregelde natuurlijke verweer, kan ook op het gebied der kunstmatige bloedvervanging geen kwaad!

De ingespoten vloeistof met alle geweld in het vaatstelsel te willen houden, lijkt mij „bedillerig” en onjuist ingezien.

Wat toch zal er gebeuren, wanneer wij bijvoorbeeld een keukenzoutoplossing in de bloedbaan brengen, ter vervanging van een groote hoeveelheid verloren bloed? Het bewuste individu heeft nu in zijn vaatstelsel bloed stroomen van een veranderde samenstelling. Buiten het vaatstelsel zijn groote hoeveelheden vloeistof van een normale samenstelling. In het vaatstelsel is dus een „onphysiologisch” samengestelde vloeistof, er buiten een „physiologische” weefselvloeistof.



R. SIEBECK <sup>1)</sup> verdeelt het lichaamswater (beter „lichaamsvloeistof”) in:

- 1°. vloeistof in bijzondere vaatstelsels;
- 2°. vloeistof in de weefselspletten (Zwischenflüssigkeit);
- 3°. het in de cellen en in het tusschen de cellen gelegen weefsel gebonden vocht.

Tusschen deze soorten vloeistof bestaat nu een voortdurende wisselwerking. Wordt ergens vloeistof onttrokken, dan komt alles in beweging. Er bestaat een zeker evenwicht tusschen bloed en het weefselvocht (vooral met de vloeistof in de weefselspletten).

Wanneer wij dit zoo overzien, dan ligt het toch voor de hand aan te nemen, dat het verbroken evenwicht tusschen bloed- en weefselvloeistof, als gevolg van het bloedverlies en de infusie ontstaan, door het organisme hersteld zal worden, zoodanig, dat de vloeistof in het vaatstelsel een zekere vereischte samenstelling verkrijgt. Met andere woorden, de vloeistof, die in het vaatstelsel stroomt, wordt „meer physiologisch”.

Wanneer ik het zoo eens mag uitdrukken:

*De in het bloed ingespoten „onphysiologische vloeistof” wordt na verloop van eenigen tijd tot een „meer physiologische” gemaakt.*

Voorts wil ik hier de opmerking aan vastknoopen, dat wij ons bloedvervangmiddel dus niet in de vloeistof in het vaatstelsel in engeren zin spuiten, maar dat het gebruikte bloedvervangmiddel in het geheele vloeistofbezit van het lichaam wordt gebracht. Immers scherpe scheidingen tusschen de verschillende soorten lichaamsvloeistof bestaan niet, een voortdurende uitwisseling en nivelleering tot binnen physiologische grenzen heeft plaats.

Naast de vaatvullende werking van de infusie, dekt zij ook het waterverlies, dat het geheele organisme heeft geleden.

Op grond van de onderzoekingen van BISCHOFF en van A. W. VOLKMANN neemt R. SIEBECK (o.c.) aan, dat het lichaam  $\frac{2}{3}$  van zijn lichaamsgewicht aan water bevat. Dit zal dus in den vorm van een „volstrekt physiologische oplossing” aanwezig zijn.

Laten wij nu eens veronderstellen, dat wij een mensch van 65 K.G. lichaamsgewicht, die dan ongeveer 5 Liter bloed zal hebben, een groote hoeveelheid bloed onttrekken en dit vervangen door inspuiting van bijvoorbeeld 3 Liter keukenzoutoplossing.

Deze mensch bezit aan lichaamsvloeistof ongeveer 45 Liter. Door het bloedverlies blijft hiervan bijvoorbeeld 42 Liter over. In deze 42 Liter „physiologisch” samengestelde vloeistof brengen wij nu de 3 Liter „niet physiologisch” samengesteld bloedvervangmiddel.

Dat het organisme nu gemakkelijk in staat is met zijn groote voorraad „physiologisch” lichaamsvocht de geringe verschuiving in „onphysiologische” richting, in het vaatstelsel ontstaan, op te heffen, blijkt wel uit den goeden uitslag van tallooze uitgevoerde

<sup>1)</sup> In A. BETHE, enz. Handbuch d. norm. u. path. Physiologie, 1926, Bd. 17, blz. 161—222.



infusies. Des te gemakkelijker gaat dit, omdat de vloeistof in het vaatstelsel over een zeer groote oppervlakte in contact met de overige lichaamsvloeistof staat.

Mijns inziens is het dus een voordeel, het bloedvervangmiddel in den vorm van gemakkelijk beweeglijk, onschadelijk gemaakt water toe te dienen. Met geweld dit water in het vaatstelsel te willen houden, lijkt mij „biologisch” onjuist gedacht. Wij weten nog zoo weinig van de ingewikkelde fijn werkende regelingen van het organisme, dat het mij veilig voorkomt, deze zoo min mogelijk onder de heerschappij van ons „weten” te willen brengen. Zoolang ons inzicht in de organisatie van de levende stof nog zoo beperkt en gebrekkig is, doen wij beter, deze als doelmatig te erkennen.

Wanneer wij door de inspuiting van ons bloedvervangmiddel den bloedsomloop hebben hersteld en het vochtverlies hebben gedekt, zoodat het door bloedverlies getroffen individu weer in staat is zijn levensverrichtingen te vervullen, laten wij het dan in bewondering gadeslaan in zijn door de natuur geleiden strijd om het leven, — welke onze te ver doorgevoerde ingrepen slechts ruw kunnen storen, daar zij niet noodig zijn.

Dit neemt niet weg, dat wij het natuurlijk gebeuren door goed overwogen aanvullende maatregelen mogen ondersteunen.

Zeker wordt dit van den arts verwacht, wanneer het organisme — volgens onze beoordeeling althans — ziekelijk reageert. Dat wij zoo noodig hart en ademhaling in hun tekortschietenden arbeid trachten te helpen, zijn wij aan ons „medisch geweten” wel verplicht.

Men kan zich afvragen, waarom als bloedvervangmiddel nu geen „physiologische” te gebruiken.

Wanneer wij in staat waren, onberispelijke „physiologische” oplossingen te maken, dan is er niets op tegen, deze in te spuiten.

De „physiologische oplossingen”, waarover wij nu beschikken, zijn echter moeilijk onberispelijk samen te stellen. Bovendien richten zij bij bloedverliezen niets *meer* uit. Het beginsel van het „physiologische” bloedvervangmiddel geeft, tot het uiterste doorgevoerd, slechts de onmiddellijke reïfusie van het verloren bloed of het inspuiten van een zoodanige kunstmatig bereide vloeistof, dat de samenstelling daarvan volkomen op bloed, beter op *het* bloed van den getroffene gelijkjt.

Dit laatste te bereiken, is op het oogenblik onmogelijk. Wanneer bijvoorbeeld de bouw van de eiwitstoffen van dit „ideale kunstmatige bloedvervangmiddel” niet volkomen gelijk is aan die van het bloed, waarin wij dit middel brengen, dan zijn er soortgelijke bezwaren aan verbonden, als aan de inbrenging van vreemd bloed of vreemd serum. Al zijn de vreemde stoffen, die wij in het lichaam brengen niet altijd gevaarlijk, zeker voeren wij het organisme dan stoffen toe, die het nog meer werk geven, terwijl het alle beschikbare energie moet aanwenden om zich te verdedigen tegen het bloedverlies.

Spuiten wij bloedvervangmiddelen in, die wat „meer physiolo-



gisch" zouden zijn samengesteld, dan krijg ik den indruk, dat wij het met „het physiologische" van onze middelen „op een accoordje gooien". Zij werken niet beter en zijn soms zelfs gevaarlijk!

Bovendien zijn deze „physiologische vloeistoffen" geheel afgeleid uit de uitkomsten van doorstromingsproeven op overlevende organen of uit proeven op zee- en zoetwaterdieren, waarbij men het uitwendige milieu verandert.

Het behoeft toch nauwelijks betoogd te worden, dat een doorstromingsproef iets geheel anders is dan een infusie-proef.

Het uit het normale verband gerukte orgaan stelt heel andere eischen aan de doorstroomde vloeistof. Het starre stelsel van de doorstromingsproef mist vóór alles het voren geschetste humorale verband met het overige gedeelte van het organisme.

*Dat het overlevende orgaan, dat niet beschikt over de natuurlijke zelfregeling van het geheele organisme, — wil het zijn verrichtingen eenigen tijd meer of minder goed blijven volvoeren — een doorstromingsvloeistof behoeft, die aan zekere voorwaarden voldoet, is begrijpelijk. Dit zegt echter niets over de samenstelling, welke wij aan onze bloedvervangmiddelen moeten geven.*

Ook de genoemde proeven op zee- en zoetwaterdieren zeggen hierover niets.

Bij deze soort proeven wijzigt men het geheele „milieu externe" en gaat den invloed van deze veranderingen en de wijze, waarop deze is op te heffen, op het dier na.

Zouden wij soortgelijke proeven bijvoorbeeld op honden willen uitvoeren, dan zou de verandering van samenstelling van de *geheele hoeveelheid lichaamsvloeistof* en de vervanging daarvan door „physiologisch" gebleken vloeistoffen, ongeveer een gelijkwaardige proef voorstellen.

*Slechts aan het levende organisme in zijn geheel moeten wij onze vragen stellen over schade of nut van onze bloedvervangmiddelen. —*

Wanneer ik op deze wijze, meer theoretisch, het infusie-vraagstuk beschouw, dan kom ik ook langs dezen weg tot een verdediging van de keukenzoutoplossing. Met dit eenvoudige middel — gemakkelijk verplaatsbaar water in voor het lichaam verdraagbaren vorm — zijn wij in staat aan de *practische* eischen der bloedvervanging tegemoet te komen.

Thans rest mij nog eenige opmerkingen te maken over de praktische toepassing van de 0,9% keukenzoutoplossing als bloedvervangmiddel.

Daar de aanwijzing is: snelle hulp, dienen wij slechts de inspuiting in het vaatstelsel toe te passen. Brengen wij de oplossing onder de huid in, dan zal deze wijze van vervangen van het verloren bloed in den regel te langzaam werken. Wanneer de weefselvloeistof reeds niet „op tijd" in het vaatstelsel kan komen, dan kunnen wij dit ook niet van het onder de huid ingespoten vocht verwachten. Hier komt nog bij, dat de uitwisselingen tusschen dezen vochtvoorraad en de weefselvloeistof toch wel minder vlug



zullen geschieden, dan wanneer wij het vervangmiddel in het bloed spuiten, dat door het groote oppervlak van de vaatwanden en de snelle strooming een betere en snellere uitwisseling mogelijk maakt. Het is dus niet ondenkbaar, dat onder de huid gebrachte „minder physiologische” vloeistoffen, daar langer „minder physiologisch” blijven. Ook op deze gronden lijkt mij de inspuiting onder de huid ongewenscht.

Vele onderzoekers prediken het heel langzaam laten invloeien van het bloedvervangmiddel.

Daar onze eerste en dringendste aanwijzing de snelle opvulling van het vaatstelsel is, lijkt mij het inspuiten van de oplossing onder eenige drukking meer gewenscht. Bij mijn proeven werd het bloedvervangmiddel steeds onder drukking ingespoten (waarbij ik mij bediende van het in Hoofdstuk III, § 1 beschreven toestel), zonder dat daar ooit nadeelen van werden gezien.

Dat wij een lichaamswarme, steriele oplossing gebruiken, spreekt vanzelf.

Hoeveel wij in moeten spuiten, hangt voornamelijk af van het meer of minder gunstige gevolg van de toediening. Wanneer wij in de gelegenheid zijn, onze behandeling snel na het bloedverlies in te stellen, dan is het misschien gewenscht wat minder vloeistof in te spuiten, dan bloed werd verloren (als deze hoeveelheid tenminste bekend is). In het algemeen is het immers beter therapeutisch niet meer te doen dan strikt noodig is. De hoeveelheid „physiologisch” weefselvocht staat dan in een nog gunstiger verhouding tegenover de hoeveelheid ingebrachte „minder physiologische” vloeistof.

Bij mijn honden, waarbij de infusie snel op de bloedonttrekking volgde, werd steeds het  $\frac{4}{5}$  gedeelte van het verloren bloed aan bloedvervangmiddel ingespoten.

Blijkt echter, dat de kleinere hoeveelheid bloedvervangmiddel niet voldoende is, om het allereerst beoogde doel, dat is herstel van een behoorlijken bloedsomloop, te bereiken, dan moeten wij zeker zooveel meer inspuiten, als daarvoor noodig is. In laatsten aanleg bepaalt dus de uitwerking van de infusie, de hoeveelheid in te spuiten vloeistof. (Dit beginsel overigens met overleg en inzicht toegepast!).

*De hoeveelheid verloren bloed is geen maatstaf voor de hoeveelheid in te spuiten bloedvervangmiddel. Het klinisch beeld moet ons hier leiden.*

Zeker is dit het geval, wanneer er eenigen tijd is verlopen tusschen het bloedverlies en het oogenblik, waarop wij onze behandeling in zullen stellen. De getroffene, zoo hij nog leeft, verkeert nu meest in zwaren schoktoestand, de voortschrijdende vasomotoren-verlamming heeft zijn vaatstelsel tot een „slappen, veel te wijden” zak gemaakt. Het te langzaam binnen sijpelende weefselvocht is niet in staat gebleken het vaatstelsel op te vullen en de vaatspanning op te voeren. Nu is een snelle *inspuiting* van *grootere* hoeveelheden bloedvervangmiddel — desnoods herhaald — op



zijn plaats, om te trachten alsnog het slappe vaatstelsel te vullen en den bloedsomloop te herstellen, waardoor aan de voor het leven gewichtige centra, nieuw leven kan worden toegevoerd.

Dat wij in deze omstandigheden met een mislukking van de infusiebehandeling rekening moeten houden, is duidelijk. Dat moeten wij trouwens altijd. Geen enkele van onze behandelingswijzen is onfeilbaar!

Er is nog altijd het individu, waarop de behandeling wordt toegepast. Welke beschadigingen dit reeds heeft ondergaan, en hoe het op onze behandeling zal reageeren, is van te voren nooit te voorzien noch te voorspellen.

Zooals bij iederen therapeutischen ingreep moeten wij de aanwijzing tot de infusiebehandeling bij het bloedverlies scherp stellen en daarbij streng individualiseeren.

Slechts als de noodzakelijkheid het eischt, zullen wij de inspuiting van een bloedvervangmiddel toepassen en ons daarbij laten leiden door wat ieder individu in het bijzonder eischt.

*Wanneer wij zoo handelen, dan meen ik, dat wij op dit oogenblik in de keukenzoutoplossing het beste (kunstmatige) bloedvervangmiddel bezitten.*



## SAMENVATTING.

1. Mijn onderzoek hield zich bezig met de vraag, of in een ader gespoten, kunstmatig bereide bloedvervangmiddelen werkelijk het leven blijvend kunnen redden na een groot bloedverlies.

Voorts werd nagegaan, of één of meer der gebruikte bloedvervangmiddelen een bijzonder gunstige werking kunnen ontvouwen.

Vooraf werd onderzocht, of het „Sérum NORMET” inderdaad de aan dit bloedvervangmiddel toegeschreven voordeelen bezit, namelijk een betere oogenblikkelijke werking na de infusie en een tot versterkt herstel prikkelenden invloed op de bloedbereidende organen.

2. Als proefdieren werden groote honden gebruikt, aan welke een aanzienlijke hoeveelheid bloed werd onttrokken (43 cc tot 64 cc per K.G. lichaamsgewicht), door het bloed per canule uit de art. carotis te laten stroomen.

Snel na het bloedverlies werd het  $\frac{4}{5}$  gedeelte van de hoeveelheid verloren bloed aan kunstmatig bloedvervangmiddel ingespoten en de werking van deze inspuiting beoordeeld, wat betreft het onmiddellijk gevolg en het verder herstel.

3. Als infusie-vloeistoffen werden na het bloedverlies gebruikt: keukenzoutoplossing 0,7 en 0,9%; vloeistof van RINGER, LOCKE—RINGER en TYRODE; Normosal; (Tutofusin) en „Sérum NORMET chirurgical”.

Voorts werd als bloedvervangmiddel een oplossing gebruikt, die de metalen uit het „Sérum NORMET” bevatte, echter in den vorm van chloriden in aequivalente hoeveelheden („Chloriden-NORMET”). L. NORMET schreef namelijk aan het „Sérum NORMET” een gunstiger werking toe, omdat de metalen in deze infusie-vloeistof als citraat aanwezig zijn. Vergelijking van de werking van „Sérum NORMET” en van „Chloriden-NORMET”, maakt het mogelijk over NORMET's meening een oordeel te vormen.

Ook water werd een keer ingespoten.

4. Om te kunnen beoordeelen, of na bloedverliezen de infusie van een bepaalde vloeistof werkelijk het leven kan redden, moet dat bloedverlies, zonder deze behandeling, zeker tot den dood van het proefdier leiden.

Vergelijkend onderzoek naar de werking van verschillende bloedvervangmiddelen, maakt het bovendien nog noodig, dat steeds gelijkwaardige bloedonttrekkingen bij de verschillende proefdieren worden toegepast.

Critiek werd uitgeoefend op eenige gebruikelijke wijzen, waarop men gelijkwaardige bloedonttrekkingen bij verschillende proefdieren meent te kunnen toepassen.

5. Mijns inziens moeten wij aan het dierlijk organisme zelf,



de vraag stellen, wat een bepaald bloedverlies voor het bepaalde dier beteekent. De beoordeeling van den ernst van een bloedverlies moet gegrond zijn op de individueele reactie van het dier op het bloedverlies. Uit de verschijnselen, die het proefdier zelf tijdens het voortschrijdend bloedverlies vertoont, moeten wij de graden van verwekte bloedarmoede trachten af te lezen in hun biologische beteekenis voor het betreffende individu.

6. Vergelijkend onderzoek over de werking der bloedvervangmiddelen eischt, dat wij de voorgaande onttrekking van het bloed laten eindigen op een nauwkeurig vast te stellen oogenblik, waarop:

- a. het geleden bloedverlies zonder de infusie-behandeling zeker doodelijk is;
- b. de verwekte bloedarmoede dezelfde „biologische waarde” heeft bij de verschillende proefdieren.

Het bleek mij, dat voor de bepaling van dit oogenblik de waarneming zich practisch vooral heeft te richten op de verschijnselen, welke de ademhaling vertoont; op de eigenaardigheden van den pols („tactiel” aan de art. femoralis waargenomen) of den straal uitstroomend bloed („visueele polswaarneming”); voorts op het verschijnen van krampen.

Bij de waarneming van de ademhaling werden tijdens het toenemend bloedverlies vier ademvormen opgemerkt, ongeveer gelijk aan die, welke E. HOLOVTSCHINER beschreef bij konijnen onder dezelfde omstandigheden.

De krampen, die werden gezien, zijn in de eerste plaats pootstrekkrampen, welke practisch niet in aanmerking bleken te komen, om uit haar verschijnen gevolgtrekkingen over den graad van de verwekte bloedarmoede te kunnen maken. Voorts werden algemeene strekkrampen waargenomen, waarmede bedoeld worden tonische krampen van het geheele dier, waarbij de pooten krachtig zijn gestrekt, kop en hals sterk achterover worden gestrekt en de rug in opisthotonus achterwaarts wordt gekromd.

Aan deze algemeene strekkramp moeten wij meer waarde toekennen bij het bepalen van het oogenblik, waarop de bloedonttrekking zal eindigen.

Door op elk van de genoemde verschijnselen afzonderlijk te letten, bleek het evenwel niet mogelijk met voldoende zekerheid en nauwkeurigheid het oogenblik vast te stellen, waarop de bloedonttrekking — wil deze aan de twee gestelde eischen voldoen — beëindigd moet worden.

7. Het gelukte echter tijdens het onderzoek een „symptomen-complex” op te stellen, door bij de waarneming van het dier tijdens het onttrekken van het bloed te letten op de krampen, de ademhaling en de eigenaardigheden van den straal uitstroomend bloed *gezamenlijk*. Het bleek, dat de hierna vermelde drie verschijnselen, — die ieder voor zich reeds belangrijke aanwijzingen geven over den graad van verwekte bloedarmoede — zich nagenoeg tegelijkertijd, plotseling, als in een „moment-opname” laten zien, waarbij vooral de algemeene strekkramp voor het plotselinge zorgt. Het



oogenblik, waarop deze verschijnselen zich in hun bijzondere opstelling vertoonen, is nauwkeurig vast te stellen, dus practisch bruikbaar om het einde van onze bloedonttrekking aan te wijzen.

De drie verschijnselen zijn de volgende:

- a. een algemeene strekkramp vertoont zich plotseling, nadat korteren of langeren tijd van te voren pootstrekkrampen zijn gezien;
- b. de uitstrooming (uitdruppeling) van het bloed stopt plotseling even, om daarna weer door te gaan, of houdt geheel op;
- c. het einde van den „syncoptischen ademvorm” wordt waargenomen, d.w.z. het dier ademt nog slechts oppervlakkig en zeer onregelmatig, nog maar enkele ademhalingen worden gemaakt, of wel een ademstilstand treedt in.

Vooraf uit het merkwaardig samentreffen van drie belangrijke verschijnselen, meende ik te mogen besluiten, dat het bloedverlies een door het betreffende dier zelf bepaalden drempel heeft overschreden, een „kritische grootte” heeft bereikt. Ik kon aantonen, dat een dergelijk bloedverlies voor het dier doodelijk is.

Door nu de onttrekkingen van bloed steeds uit te strekken, totdat zich de nauwkeurig waar te nemen „trias van functioneele verbloedingsverschijnselen” vertoonde, konden bij verschillende dieren biologisch gelijkwaardige, doodelijke bloedonttrekkingen worden toegepast. (Met „functioneele verbloeding” wordt bedoeld, dat aan het dierlijk organisme zooveel schade door het bloedverlies is toegebracht, dat het zijn levensverrichtingen nog slechts onvoldoende kan uitoefenen. Wanneer een „mechanische verbloeding” is volvoerd, wil dit eenvoudig zeggen, dat geen druppel bloed meer uit het dier is te krijgen).

Vergelijking van de werking van verschillende bloedvervangmiddelen, bij verschillende dieren toegediend, is thans met voldoende nauwkeurigheid uit te voeren.

De kenmerkende teekenen van „functioneele verbloeding” vertoonden zich bij een bloedverlies van gemiddeld 56 à 57 cc per K.G. lichaamsgewicht. Het kleinste bloedverlies, waarbij zij verschenen, bedroeg 50 cc en het grootste 64 cc per K.G. lichaamsgewicht.

8. Ook een bloedonttrekking, voortgezet tot een duidelijk onregelmatige (syncoptische) ademhaling zich vertoont, wordt voor honden doodelijk geacht. Hoewel de proeven, waarbij de bloedonttrekking zich zoover uitstreekte, dus niet in aanmerking komen voor een vergelijkend beoordeelen van de bloedvervangmiddelen, kunnen zij toch over de levensreddende werking van de infusie inlichten.

9. De onder 3 genoemde bloedvervangmiddelen bleken in staat, de door het bloedverlies ten doode gedoemde proefdieren blijvend te kunnen redden.

Een hond werd verloren na inspuiting van RINGER-vloeistof. In dit geval werden bij de sectie echter afwijkingen gevonden (metastaseerend mamma-carcinoom en multipele splenofolliculo-



men), die dezen dood begrijpelijk maken. De inspuiting van Tutofusin werd op een bloedarmen hond toegepast, zoodat de dood van dit dier niets ten nadeele van het Tutofusin zegt.

Na water-inspuiting volgde de dood.

10. Op grond van de vergelijkende overlevingsproeven (waarbij de bloedonttrekking zich dus uitstrekke tot de „trias van functioneele verbloedingsverschijnselen” zich vertoonde), kon geen enkel bloedvervangmiddel als het beste worden aangewezen. Geen van de gebruikte infusie-vloeistoffen werkte beter dan de keukenzoutoplossingen. In het bijzonder werd van het „Sérum NORMET” geen betere werking waargenomen.

11. Duidelijke beschadigingen door de inspuiting der gebruikte bloedvervangmiddelen werden niet opgemerkt. Bij enkele proefdieren werden gedurende korten tijd na de bloedonttrekking en infusie urine-afwijkingen gevonden. Dit was het geval bij de honden, welke „Chloriden-NORMET” kregen ingespoten; éénmaal na infusie van „Sérum NORMET”; voorts na infusie van keukenzoutoplossing bij een hond, welke *géén* bloedverlies had geleden.

Na infusie van „Chloriden-NORMET” zagen wij gedurende eenige dagen een glycosurie verschijnen.

Bij honden met zieke nieren, werd na een groot bloedverlies van de inspuiting van een 0,9% keukenzoutoplossing en van „Sérum NORMET”, geen slechte invloed op de urine-afwijkingen waargenomen.

12. Urine- en keukenzoutuitscheidingsproeven toonden aan, dat het door bloedverlies getroffen organisme, gedurende eenigen tijd de aangeboden bloedvervangmiddelen vasthoudt.

Van de gebruikte oplossingen werd geen duidelijk verschil in invloed op de urine- en keukenzoutuitscheiding gezien. Na infusie van keukenzoutoplossing bij een hond, welke *geen bloedverlies* had geleden, werd daarentegen een vergroote uitscheiding van urine en keukenzout waargenomen, welke snel na de inspuiting inzette. Werd vóór de keukenzoutinfusie bloed onttrokken, dan bleek de oplossing langeren tijd in het lichaam te worden achtergehouden.

13. Om een mogelijk aanwezige bijzondere prikkelende werking van het „Sérum NORMET” op de bloedbereidende organen te kunnen aantoonen, werd uitgebreid bloedonderzoek verricht.

Nagegaan werd tijdens het bloedherstel na bloedverlies en daarop volgende inspuiting van de verschillende bloedvervangmiddelen: het aantal erythrocyten per cmm; het gehalte aan haemoglobine, met behulp van S. Y. WONG's werkwijze gevonden; de SAHLI-waarde; het gemiddelde haemoglobine-gehalte van een erythrocyt; het aantal: reticulocyten, polychromatophile erythrocyten, normoblasten, erythrocyten met HOWELL—JOLLY-lichaampjes en andere kernkorreltjes, basophiel gestippelde erythrocyten; vorm en grootte van de erythrocyten; andere bijzonderheden van het roode bloedbeeld; het aantal leucocyten per cmm; de verhouding, waarin de verschillende soorten leucocyten voorkomen.

Voorts werd nagegaan: het gehalte van het bloedplasma aan



gezamenlijke eiwitstoffen, aan albumines en globulines; de verhouding der albumines en globulines; het gehalte aan rest-stikstof van het plasma.

De keuze van de werkwijzen werd uitvoerig toegelicht en de uitvoering beschreven.

Gewezen werd op de individueel verschillend groote, natuurlijke herstelkracht van de proefdieren, welke een nauwkeurige beoordeeling van den invloed van een ingespoten middel op het bloedherstel onmogelijk maakt.

Vooraf uit het aantal reticulocyten, geteld gedurende het tijdperk van krachtigst bloedherstel en vergeleken met het aantal van vóór de bloedonttrekking en infusie, werd getracht eenigermate een indruk over de grootte van de werkende herstelkracht te verkrijgen.

Van geen enkel der gebruikte bloedvervangmiddelen kon echter een *bijzonder* gunstige invloed op het herstel van de vormelementen, roode bloedkleurstof en eiwitstoffen worden aangetoond.

Van een prikkelende werking van het „Sérum NORMET chirurgical” op de bloedbereidende organen, bleek niets.

14. Ook bij regelmatig herhaalde inspuitingen van 5—10—15 cc „Sérum NORMET médical” in een ader, werd, — vergeleken met soortgelijke inspuitingen van 0,7% keukenzoutoplossing —, noch bij normale honden, noch bij bloedarme honden, noch bij honden tegen het einde van het hersteltijdperk na bloedverlies, eenige bijzonder prikkelende werking van het „Sérum NORMET” op de bloedbereidende organen waargenomen.

15. Het onderzoek van het bloed, verricht vóór de bloedonttrekking, onmiddellijk daarna en vervolgens na de infusie, gaf geen bewijzen voor een betere werking van één der gebruikte bloedvervangmiddelen.

Uit deze zoogenaamde „verdunningsproeven” wordt dikwijls berekend, hoe snel de ingespoten vloeistoffen weer uit de bloedbaan verdwijnen. Vooraf uit het verloop van het aantal erythrocyten per cmm meent men over het meer of minder snel verdwijnen van de ingespoten oplossing uit de vaten te mogen besluiten.

Er werd nu op gewezen, dat zes factoren invloed hebben op het per cmm te tellen aantal erythrocyten, te weten:

- a. de hoeveelheid in het vaatstelsel overgebleven bloed;
- b. de nog in de vaten aanwezige hoeveelheid ingespoten vloeistof;
- c. de hoeveelheid het vaatstelsel binnengestroomd weefselvocht;
- d. de hoeveelheid binnengestroomd bloed uit de milt, dat een andere samenstelling heeft dan het bloed in de vaten;
- e. de hoeveelheid in het vaatstelsel uitgestort bloed uit de andere bloedvoorraden;
- f. het aantal door de inspuiting vernielde roode bloedlichaampjes.

Uit het verloop van het aantal roode bloedlichaampjes per cmm besluiten te trekken over het verdwijnen van de ingespoten oplos-



sing uit de vaten, wat maar één van de vele naast elkaar plaatsgrijpende gebeurtenissen is, achtte ik willekeurig en volkomen ongeoorloofd. Deze zelfde bezwaren gelden, wanneer uit het verloop van het haemoglobine- of eiwitstofgehalte getracht wordt een indruk te verkrijgen over de snelheid, waarmede ingespoten oplossingen uit de bloedbaan verdwijnen. Gebruikt men de eiwitstoffen als aanwijzer, dan moet nog rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een doorgankelijkheid van den vaatwand voor deze stoffen in beide richtingen. Bovendien bleek de grootte van het haemoglobine-gehalte, het aantal roode bloedlichaampjes per cmm niet steeds te volgen. Wie zich bedient van de erythrocytencelling krijgt dus andere uitkomsten van zijn verdunningsproeven, dan wie hiervoor gebruik maakt van het haemoglobine-onderzoek.

16. *Uit mijn proeven bleek dus, dat de ingespoten bloedvervangmiddelen levensreddend werken na groote bloedverliezen. Op grond van de vergelijkende overlevingsproeven, van het bloedonderzoek en van de andere verrichte onderzoekingen, kon geen betere werking worden aangetoond van de „physiologisch geaequibreerde oplossingen” en van het „Sérum NORMET” boven de keukenzoutoplossing.*

Hoewel van de inspuiting van de 0,7% keukenzoutoplossing — ook na sectie — geen schade werd gezien, moet toch op grond van de onderzoekingen van H. J. HAMBURGER aan de 0,9% keukenzoutoplossing de voorkeur worden gegeven.

17. Uit de literatuur werd de ontwikkeling van de bloedvervanging met kunstmatig bereide middelen uitvoerig nagegaan en de uitkomsten van deze studie in een „Historisch Overzicht” neergelegd (zie Aanhangsel en Hoofdstuk II).

Met de in de literatuur gevonden feiten, werd het eigen ervaringsmateriaal uitgebreid.

Het bleek, dat het volkomen steriel bereiden van de meer ingewikkelde „physiologisch geaequibreerde” vloeistoffen, zonder dat de goede samenstelling daaronder lijdt, moeilijk is. Ook een fabriekmatige bereiding bleek dit bezwaar niet te kunnen wegnemen, zooals waargenomen levensgevaarlijke gevolgen van de inspuiting van deze „kunstmatige sera” aantoonde.

Ook van het „Sérum NORMET” werden levensgevaarlijke ontwikkelingen beschreven.

Wat de colloïdale infusie-vloeistoffen betreft, werden vele malen gevaren waargenomen, welke aan de inspuiting van bijvoorbeeld de gom-zout-oplossing van W. M. BAYLISS zijn verbonden. Ook bleek deze oplossing eigenlijk niet tot een betere werking dan de niet-colloïdale bloedvervangmiddelen in staat te zijn.

Inspuiting van kleinere hoeveelheden hypertoonische oplossing bij acuut groot bloedverlies, werd ondoelmatig geacht.

De tegen de keukenzoutoplossing, toegepast als bloedvervangmiddel, geuite bezwaren, werden aan een uitvoerige critiek onderworpen, waarbij bleek, dat de meeste bezwaren niet steekhoudend zijn, althans niet op het gebruik van de keukenzoutoplossing bij bloedverliezen toepasselijk zijn.



In dit verband werd opgemerkt, dat de „physiologisch geaëquilibreerde vloeistoffen” zijn samengesteld op grond van de uitkomsten bij doorstromings- en omspoelingsproeven verkregen. Betoogd werd, dat deze proeven niets zeggen over de samenstelling, die wij aan de infusie-vloeistoffen moeten geven.

Mijn, op grond van eigen proeven verkregen, meening, dat de inspuiting van keukenzoutoplossing bij levensgevaarlijke bloedverliezen minstens even goed is als die van de andere gebruikte bloedvervangmiddelen, werd aangevuld met wat de studie van het infusievraagstuk leerde.

Zodoende kwam ik tot de gevolgtrekking, *dat het gebruik van de 0,9% keukenzoutoplossing als bloedvervangmiddel is te verkiezen.*

Het vraagstuk van de infusie bij bloedverlies is een practisch vraagstuk. De eenvoudige keukenzoutoplossing, — die alle voordeelen van het eenvoudige bezit —, bleek aan de practische eischen, welke aan een bloedvervangmiddel moeten worden gesteld, goed te kunnen voldoen.

18. Besproken werd, wat in het lichaam gebeurt bij groote bloedverliezen en bij de daaropvolgende inspuiting van een bloedvervangmiddel.

Onder andere werd opgemerkt, dat de gunstige werking van de infusie vooral is toe te schrijven aan de snelle opvulling van het vaatstelsel, waardoor de bloedsomloop weer voldoende in gang wordt gezet. Daarnaast dekt het bloedvervangmiddel het ontstane tekort aan lichaamsvloeistof.

Er werd op gewezen, *dat de in het bloed ingespoten „onphysiologische vloeistof”, na verloop van eenigen tijd tot een „meer physiologische” gemaakt zal worden.* Wij spuiten het bloedvervangmiddel niet in de vloeistof in het vaatstelsel in engeren zin, maar brengen het bloedvervangmiddel in het geheele vloeistofbezit van het lichaam, waarbij voortdurende uitwisseling en nivelleering tot binnen physiologische grenzen plaats heeft.

In dit verband werd betoogd, dat het geen aanbeveling verdient het ter vaatvulling ingespoten water met alle geweld in het vaatstelsel te willen houden. Verdedigd werd de inspuiting bij groot bloedverlies van gemakkelijk beweeglijk water in het vaatstelsel, zij het dan ook van een, — in den vorm van een 0,9% keukenzoutoplossing —, voor het lichaam onschadelijk gemaakt water.

De vraag werd opgeworpen, of de toevoeging van een colloïdale stof aan de infusie-vloeistof, wel in staat is, de vloeistof langer in het vaatstelsel te houden.

Op nadeelen van de bloedtransfusie werd gewezen, waarbij werd opgemerkt, dat slechts de onmiddellijke reïfusie van het verloren bloed, een ideale bloedvervanging kan beteekenen.

19. Wat de practische toepassing van de 0,9% keukenzoutoplossing als bloedvervangmiddel betreft, werd opgemerkt, dat slechts het inbrengen onmiddellijk in het vaatstelsel dient te geschieden, waarbij het inspuiten onder eenige drukking van de steriele, lichaamswarme oplossing aanbeveling verdient.



Voor de hoeveelheid in te spuiten bloedvervangmiddel zijn de omstandigheden maatgevend.

Kan de inspuiting snel na het bloedverlies worden toegepast, waarbij de grootte van dit bloedverlies ongeveer bekend is, dan kan getracht worden te volstaan met de infusie van een kleinere hoeveelheid vloeistof (bijvoorbeeld  $\frac{4}{5}$  gedeelte van de hoeveelheid verloren bloed).

Is langer tijd verlopen tusschen het bloedverlies en het oogenblik, waarop de behandeling wordt ingesteld, vooral als thans de getroffene in zwaren schoktoestand verkeert, dan werd de snelle inspuiting van grootere hoeveelheden bloedvervangmiddel — desnoods herhaald — wenschelijk geacht.

In laatsten aanleg dient de uitwerking van de infusie de hoeveelheid in te spuiten vloeistof te bepalen. (Dit beginsel overigens met overleg en inzicht toegepast!)

Er werd op gewezen, dat zooals bij iederen therapeutischen ingreep, de aanwijzing tot infusiebehandeling bij bloedverliezen, scherp gesteld moet worden en daarbij streng individualiseerend moet worden te werk gegaan.

20. Eenige waarnemingen, tijdens het onttrekken van bloed gedaan, werden vermeld. Het bleek, dat de per tijdseenheid uitgestroomde hoeveelheden bloed, in grootte wisselden en wel zoodanig, dat telkens „toppen” van vermeerderd uitstroomen werden waargenomen. Dikwijls bleek de hoeveelheid per tijdseenheid uitgestroomd bloed in het begin kleiner te zijn dan in een volgende phase van de bloedonttrekking.

Eenige malen werd tijdens het onttrekken van bloed waargenomen, dat de bloedstraal plotseling werd onderbroken en overging in een druppelsgewijs uitvloeien. Even daarna stroomde het bloed dan weer in een flinken straal uit de canule.

Mogelijke oorzaken van dit verschijnsel werden besproken, waarbij het meest waarschijnlijk werd geacht, dat wij te doen hadden met:

- a. een kortdurende vasomotoren-verlamming;
- b. een snel leegpompen van de groote vaten, waarop de straal uitstroomend bloed dan stakte, gevolgd door een in omloop komen van nieuwe voorraden bloed uit de capillaargebieden der inwendige organen (o.a. milt), waardoor de straal weer in kracht toenam.

21. Gedurende eenigen tijd na een bloedverlies bleken het aantal roode bloedlichaampjes per cmm en de SAHLI-waarde niet of nauwelijks te zijn verminderd; soms werd zelfs een geringe vermeerdering waargenomen.

Door telling van het aantal roode bloedlichaampjes per cmm en bepaling van de grootte van het gehalte aan roode bloedkleurstof, dadelijk na een bloeding, verkrijgt men dus geenszins een goeden indruk over de grootte van het geleden bloedverlies.

22. Soms werden groote verschillen gezien in de uitkomsten van het onderzoek naar het haemoglobine-gehalte, volgens S. Y.



WONG of H. SAHLI verricht. Vooral tijdens het bloedherstel was dit het geval.

Of deze verschillen afkomstig waren van de „proeffout”, van het ijzer van het plasma, of van het voorkomen van meer soorten haemoglobine, kon uit de waarnemingen niet worden besloten.

23. Wanneer het proefdier zich door de inspuiting van een bloedvervangmiddel na een groot bloedverlies herstelde, werd een vorm van ademhaling waargenomen, welke zich kenmerkt door een korte, nauwelijks hoorbare inademing, gevolgd door een langere snuivende uitademing, waardoor een geluidsindruk ontstaat, welke herinnert aan dien, welke teweeggebracht wordt door een locomotief, die zich in beweging zet. Deze vorm van ademhaling werd de „locomotief-ademhaling” genoemd. Opmerkelijk is, dat hierbij de uitademing zeer overweegt. Het is alsof het organisme deze ademhaling gebruikt, om zich te ontdoen van schadelijke stoffen



## SUMMARY.

1. My work was an effort to answer the question whether artificial substitutes for blood could really save life when injected into a vein after a considerable hemorrhage had taken place.

I also tried to discover whether one or more of the substitutes used had an especially favourable action.

„Sérum NORMET”, in particular, was tested as to the especial advantages ascribed to it, viz: a better, instantaneous action of the infusion and a stimulating influence on the haemopoetic organs.

2. The animals used for the experiments were large dogs, from which a considerable amount of blood was taken (43 cc—64 cc per K.G. of body-weight) by allowing the blood to flow from the carotic artery by means of a cannula.

Shortly after this loss of blood a quantity of a substitute was injected equal to  $\frac{4}{5}$  th of the amount of blood lost, and the action determined with respect to the immediate result as well as to further recovery.

3. The following infusions were used: ordinary saline solution 0,7 and 0,9%, RINGER'S fluid, LOCKE—RINGER- and TYRODE-solutions, Normosal, (Tutofusin) and „Sérum NORMET chirurgical”.

I also used a substitute solution, which contained the metals out of „Sérum NORMET”, but in the form of chlorides in equivalent quantities („Chlorides-NORMET”). L. NORMET, namely, ascribed an exceptionally favourable action to his „Sérum NORMET” as the metals in this infusion-fluid are present as citrates. Comparison of the action of „Sérum NORMET” and „Chlorides-NORMET” allows us to form an opinion on NORMET'S view of the matter.

Water was also once injected.

4. In order to judge whether the infusion of a certain fluid could, after loss of blood, actually save life, this loss of blood must certainly lead to the death of the animal if the infusion is withheld.

Comparison of the action of different blood-substitutes makes it, moreover, necessary that equivalent quantities of blood are withdrawn from the different animals.

We criticized various methods generally used, in which the worker supposes that the animals are bled in an equivalent manner.

5. My own opinion is that we must ask the animal's organism itself what a certain loss of blood means for that special creature. The judgement of the seriousness of a hemorrhage must be founded on the individual reaction of the animal to this loss of blood. From the symptoms which the animal itself shows during the increasing loss of blood we must try and read the degrees of arti-



ficial anaemia in their biological significance for the individual in question.

6. Comparative research on the action of blood-substitutes exacts that we must stop bleeding the animal at an accurately determined moment at which:

- a. the loss of blood would certainly have been fatal without the infusion;
- b. the anaemia has an equivalent „biological value” in each separate animal used.

It proved that to determine this moment we had especially to direct our attention: 1) to the symptoms shown by the breathing; 2) to the peculiarities of the pulse („tactile” observation on the femoral artery, and „visual pulse control” by observing the stream of blood flowing from the artery); 3) further to the appearance of convulsions.

The observation of the respiration showed four forms of breathing during the increasing loss of blood, approximately the same as those described by E. HOLOVTSCHINER for rabbits in the same circumstances.

The convulsions noticed are, in the first place, extensor spasms of the paws, which proved to be of no practical use in concluding the grade of artificial anaemia by their presence.

Subsequently „general extensor convulsions” were observed, by which we mean tonic spasms of the whole animal, during which the paws are powerfully stretched, the head and neck are extended far backwards and the back is bent in opisthotonus. It is to this „general extensor spasm” that we must attach great importance in determining the moment at which the hemorrhage must cease.

By paying attention to each of the afore-said symptoms separately, however, it appeared to be impossible to determine with sufficient accuracy the moment at which the loss of blood should cease, if we want it to comply with the two demands mentioned above.

7. We were able, however, by means of experiments, to compose a complex of symptoms by observing the convulsions, the respiration and the peculiarities of the stream of blood *together*, as a whole.

It appeared that the three symptoms mentioned below, which each one by itself can be an important indicator of the degree of anaemia, show themselves almost simultaneously as in a „snapshot”, the general spasm being the one to produce the effect of suddenness. The moment, in which these symptoms show themselves in their peculiar composition, can be accurately determined, and is thus of practical use in pointing out when the bleeding should be stopped.

The three symptoms are the following:

- a) a *general* extensor spasm suddenly appears while extensor convulsions of the paws had been noticed before at different periods;



- b) the flow or dripping of blood suddenly stops a moment, to continue again afterwards, or else it stops entirely;
- c) the end of the „syncope” form of breathing is observed, that is to say, the animal only breathes superficially and very irregularly, only a few breaths are taken or the respiration ceases altogether.

From the curious coincidence of three important symptoms I thought I could draw the conclusion that the loss of blood had passed a certain threshold, determined by the animal itself, had attained a „critical proportion”. I could demonstrate that such a loss of blood was fatal for the animal.

By continually increasing this bleeding until the „trias of symptoms of functional fatal hemorrhage”, which may be accurately observed, is visible, we were able, in several animals, to cause a biologically equivalent fatal hemorrhage. (By „functional fatal hemorrhage” I mean that so much damage has been done to the animal organism through the loss of blood that its functions can only take place in an insufficient manner, while „mechanical fatal hemorrhage” simply means that no more blood can be extracted from the animal).

A comparison of the action of different substitutes for blood applied to different animals can now be made with sufficient accuracy.

The characteristic symptoms of „functional fatal hemorrhage” appeared when, at an average, 56 to 57 cc of blood per K.G. of body-weight had flowed away. The smallest loss of blood at which they appeared was 50 cc and the largest 64 cc per K.G. of body-weight.

8. A hemorrhage, extended until a marked irregular „syncope” respiration is seen, is also considered fatal for dogs.

Though experiments in which the animals have been bled to this extent cannot be taken into consideration when comparing the substitutes for blood, they can give us information as to the latter's power to save life.

9. The substitutes for blood mentioned in 3 proved to be able to save the animals which were doomed to die through loss of blood.

One dog died after infusion of RINGER's solution. In this case, however, signs of disease were found at the post-mortem: metastasis of a breast cancer and multiple spleno-folliculomas, which can account for this death.

Tutofusin was injected into an anaemic dog, so that it's death also means nothing in disfavour of this substitute.

Death took place after injection of water.

10. Concluding from these comparative experiments (in which the bleeding was continued until the „trias of symptoms of functional fatal hemorrhage” made its appearance) no substitute for blood was found which could be called the best.

None of the infusion-fluids acted better than the sodium-chloride solutions.



In particular no special action of „Sérum NORMET” was observed which gave it an advantage above others.

11. Distinct damage through the infusion of the substitutes was not noticed. In a few animals abnormalities were found in the urine for a short period after the bleeding and infusion, notably in those dogs which had received „Chlorides-NORMET”; once even, after „Sérum NORMET”; this was the same with a dog who had received sodium-chloride solution *without a previous hemorrhage*.

After the infusion of „Chlorides-NORMET” we saw glycosuria appear for a few days.

In dogs with diseased kidneys no bad influence, as far as the urine was concerned, could be observed, after injection of a 0,9% saline solution and „Sérum NORMET” after hemorrhage.

12. Examination of the urine- and sodium-chloride-secretion showed that the organism which had lost most of its blood retains the substitutes offered it for some time.

Of all the solutions used we noticed no distinct difference in their influence on the secretion of urine and sodium-chloride. After infusion of 0,9% sodium-chloridesolution one dog which had lost *no* blood showed an increased secretion of urine and sodium-chloride, which started soon after the infusion.

If the bleeding took place before the infusion of sodium-chloride, the solution was retained in the body for a long time.

13. In order to trace any possible stimulating action of „Sérum NORMET” on the haemopoetic organs extensive blood examinations were done.

The following determinations were carried out during the restoration of the blood after hemorrhage and subsequent infusion of the different substitutes:

The number of erythrocytes per cmm; the haemoglobin rate, making use of S. Y. WONG’s method; the SAHLI-value; the average haemoglobin rate of an erythrocyte; the number of reticulocytes, polychromatophile erythrocytes, normoblasts, red blood cells with HOWELL—JOLLY particles and other nucleus particles, basophile erythrocytes; form and size of the red blood cells; other peculiarities of the red blood count; the number of leucocytes per cmm; the relative number of the different sorts of leucocytes.

Subsequently we examined the total albumen content of the bloodplasma, the albumin and globulin content, the relative proportion of the albumins and globulins; the non-protein nitrogen content of the plasma.

The choice of the methods of working was extensively explained and the execution described.

We pointed out the individual differences in natural restorative power of each separate animal, which made an accurate judgement of the influence of the different substitutes impossible.

We tried, in particular, from the number of reticulocytes, counted during the period of most active restoration of the blood and compared with the number found *before* the hemorrhage and



infusion, to obtain a certain impression of the magnitude of the restorative power.

Not one of the substitutes used, however, showed an extraordinarily favourable influence on the restoration of form-elements, haemoglobin and albumens.

Nothing was seen of a stimulating action of the „Sérum NORMET chirurgical” on the haemopoetic organs.

14. Even a regular repetition of injections of 5—10—15 cc of „Sérum NORMET médical” showed not the slightest specific stimulating action on the haemopoetic organs, as compared to injections of 0,7% of saline solution — neither in normal dogs, nor in anaemic ones, nor at the end of the restoration period after hemorrhage.

15. The examination of the blood taken before the hemorrhage, immediately after this and subsequently after the infusion, gave no proofs of a better action of one of the substitutes used.

From these so-called „dilution-tests”, especially from the varying number of red blood cells per cmm, one often calculates the rapidity at which the injected fluids disappear out of the circulation. Six factors influence the number of erythrocytes per cmm viz:

- a) the quantity of blood remaining in the circulation;
- b) the quantity of infusion-fluid still in the bloodvessels;
- c) the tissue-fluid which flows into the circulation;
- d) the quantity of blood which proceeds from the spleen and which has a different composition to that already in the circulation;
- e) the blood which is recruited from other blood-stores;
- f) the number of red blood cells damaged by the injection.

To draw a conclusion from the number of red blood cells per cmm about the disappearance of the injected fluid out of the circulation (which is, after all, only *one* of the many processes which takes place), seems to me to be entirely arbitrary and not permissible. These same scruples exist when trying to obtain an impression of the rate of disappearance of the fluids by calculating the rise or fall of the haemoglobin or albumen content of the plasma. If we use the albumens as an indicator we must take the possibility into consideration that the walls of the bloodvessels may be permeable for these substances in both directions.

Moreover the haemoglobin content did not always rise or fall with the number of red blood cells per cmm. The man who makes use of the erythrocyte count must get other results from his dilution tests than he who uses the haemoglobin content.

16. *From my experiments it appeared that the injected blood substitutes save life after large hemorrhages. On the basis of comparative infusion-experiments on dogs, of the examination of the blood and by means of other tests we could discover no particularly favourable action of the „physiologically equilibrated solutions” and of „Sérum NORMET” in comparison with ordinary sodium chloride solution.*



Though no damage was found, (even at autopsy) of a 0,7% saline solution, a 0,9% solution of sodium chloride is preferable, if we consider the experiments done by H. J. HAMBURGER.

17. The development in medical history of the substitution of blood by using artificial fluids was carefully followed up out of the literature, and the results of this study summed up in a „Historical Review” (See Appendix and Chapter II).

The material found by our own experiments was enlarged by the facts found in the literature.

It proved to be very difficult to prepare the more complicated „physiologically equilibrated” fluids in a perfectly sterile manner without damaging the particular composition; even if the fluids were prepared in a factory this difficulty was not removed, as was proved by fatal experiments with such artificial „sera”.

Dangerous complications were also observed after the injection of „Sérum NORMET”.

As for the colloid infusion fluids, the literature describes many dangers resulting from their use, for instance after the use of W. M. BAYLISS’ gum-salt solution. Moreover, this fluid had no more favourable action than the non-colloid substitutes.

Injection of small quantities of hypertonic solution after an acute large loss of blood, were not considered of any value.

The objections made to using sodium-chloride solution as a substitute for blood were thoroughly criticized. It appeared that most of these objections could not stand the test and were, at least, not applicable to the use of this solution after hemorrhage.

We pointed out that the „physiologically equilibrated fluids” were composed on the basis of results obtained during experiments in which the organs were perfused or suspended in the surrounding fluid, so that from these experiments we cannot conclude what the composition of the infusion fluids should be.

My own opinion (founded on my experiments) that the infusion of sodium-chloride solution in dangerous hemorrhages is certainly as good as the other substitutes used was strengthened by what I learned from the literature on the infusion problem. In this manner I came to the conclusion *that the use of 0,9% sodium-chloride solution as a substitute for blood is the most preferable.*

The question of the infusion after hemorrhage is a practical one. The ordinary saline solution, — which has all the advantages of being simple —, proved to answer all practical requirements of a substitute for blood.

18. The results to the body of a large hemorrhage and the subsequent injection of a substitute are discussed.

Among other things we remarked that the favourable influence of the infusion is especially due to the „filling up” of the blood-vessels, so that the circulation can continue more or less undisturbed. Besides, this substitute covers the loss of tissue-fluid.

*We pointed out that when injecting an „unphysiological” fluid into the blood this would, in a short time, be turned into a „more phy-*



*siological*" one. We do not inject the blood-substitute into the circulation fluid in a narrow sense, we introduce it into the whole quantity of fluid the body possesses, so that a constant exchange is taking place until the physiological margin is reached.

In connection with this fact we mentioned that it is not advisable to try with all one's might to retain the fluid injected in the circulation. We defended the opinion that the fluids injected after hemorrhage should be very „moveable", such as water made harmless for the body by means of an addition of 0,9% of sodium chloride.

The question arose whether the addition of a colloid substance to the infusion fluid is really able to retain the water for a longer period in the circulation.

We pointed out the disadvantages of a blood-transfusion, remarking that only an immediate reinfusion of the lost blood can really signify an ideal substitute.

19. As for the practical application of the 0,9% saline solution as a blood substitute we must remark that it should only be injected directly into the circulation, while the infusion should be carried out under a slightly higher pressure of the sterile fluid which should be at blood temperature.

The circumstances determine the quantity to be injected.

If the infusion can take place soon after the hemorrhage and the quantity of blood lost is known then one can try whether a smaller quantity, (for instance  $\frac{4}{5}$  th of the lost blood) is sufficient.

If a longer period has elapsed between the hemorrhage and the moment at which the infusion is given, especially if the animal or person in question is in a serious state of shock, then an immediate injection of larger quantities of substituting fluid were preferred, and, if necessary, repeated.

Lastly the quantity of fluid to be injected should be determined by the result itself of the infusion. (This principle should, of course, be applied with reason and judgement!)

We pointed out that, just as in the case of every therapeutic operation, an infusion after hemorrhage must be distinctly indicated and each individual case should be looked at separately.

20. A few observations made during the bleeding were mentioned. It appeared that the quantities of blood which flowed out per time unit varied considerably, in such a manner that „tops" showing a greater flow were seen every now and then.

It often appeared that the quantity of blood, which had flowed out per time unit was, in the beginning, *smaller* than in a following phase of the bleeding.

A few times we noticed during the hemorrhage that the stream was suddenly interrupted, and that the blood began to drip, while shortly afterwards it spouted out of the cannula again.

Possible causes of this phenomenon were discussed, the most probable ones being:

a) a paralysis of the vaso-motors of short duration;



b) a rapid „pumping out” of the large bloodvessels so that the blood suddenly stops flowing until new stores of blood from the capillaries of the internal organs (among others the spleen) are drawn into the circulation, so that the stream begins again.

27. For some time after the hemorrhage the number of red blood cells per cmm and the SAHLI-values do not, or scarcely not, decrease. Sometimes a small increase is even seen.

A blood count of the red cells per cmm and a determination of the haemoglobin content immediately after the hemorrhage, do not give a proper impression of the amount of blood lost.

22. Sometimes great differences were noticed in the results of the haemoglobin test carried out according to S. Y. WONG's method or SAHLI's. This was especially the case during the restoration of the blood. Whether these differences resulted from the „experimental error”, from the iron in the plasma, or from the presence of more sorts of haemoglobin cannot be concluded from the observations.

23. When the animal began to revive after a large loss of blood, a form of respiration was seen which was characterized by a short, scarcely audible inspiration, followed by a long snuffling expiration, thus causing a sound which reminds one of the noise made by a railway engine which begins to move.

I called this form of breathing the „engine-respiration”. It is remarkable that the expiration is predominant. It seems as if the organism uses this form of breathing to rid itself of injurious substances.



## A A N H A N G S E L.

### *Historisch overzicht van de ontwikkeling der bloedvervanging met kunstmatig bereide middelen.*

Terwijl de bloedtransfusie op een eerbiedwaardigen ouderdom van eeuwen kan bogen, — immers kwam de theoloog POTTER <sup>1)</sup> in 1638, in aansluiting aan HARVEY's ontdekking van den bloedsomloop, op het idee verloren bloed van het eene dier door dat van een ander te vervangen, wat tot een onophoudelijken stroom van onderzoekingen tot in den huidige tijd aanleiding gaf —, beginnen de kunstmatige bloedvervangmiddelen eerst in de tweede helft der vorige eeuw onderwerp van ernstig onderzoek te worden, nadat de „Salzfrösche” van COHNHEIM in 1869 de aandacht vestigden op de keukenzoutoplossing als blijkbaar onschadelijke doorstrotingsvloeistof.

Wel waren reeds voor dien pogingen ondernomen een verlies aan bloed door een of andere vloeistof aan te vullen. Het spreekt wel haast vanzelf, dat men getracht heeft hiervoor water te gebruiken.

Zoo spoten PRÉVOST en DUMAS <sup>1)</sup> in 1821 verbloede dieren zuiver water van 38° C. in, doch zagen geen terugkeer tot het leven.

M. HERRMANN (1859) <sup>2)</sup> nam na invloeiing van gewoon en van gedestilleerd water een snelle oplossing van roode bloedlichaampjes waar.

Ook andere onderzoekingen in dit tijdvak, echter na 1869 vallend, gaven dezelfde slechte uitkomsten van de water-infusie te zien.

F. A. FALCK (1872), en F. J. BOSCH en V. VEDEL (1896) <sup>2)</sup> zagen vernieling van roode bloedlichaampjes en haemoglobinurie ontstaan; terwijl ook LEIDESDORF en STRICKER (1886) <sup>1)</sup> geen goeden afloop kunnen mededeelen.

E. N. VON REGÉCZY (1885) <sup>3)</sup> spoot bij een hond van 4,76 K.G. 100 cc water in de bloedbaan in, na 20 minuten een hoeveelheid van 200 cc en na 15 minuten nog eens 200 cc. Bij een anderen hond, 5,5 K.G. wegend, werd 200 cc water in de vaten gespoten, na 13 minuten weer 200 cc en na 10 minuten nog eens 200 cc. In beide gevallen bleven de dieren leven. Bij den tweeden hond werd het water langzaam ingespoten; de invloeiing van 200 cc duurde 4 tot 5 minuten.

<sup>1)</sup> O. FEIS, Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. 1894, Bd. 138, blz. 75—111, l.c.

<sup>2)</sup> W. ERCKLENTZ, Zeitschr. f. klin. Medizin 1903, Bd. 48, blz. 171—237, l.c.

<sup>3)</sup> Arch. f. die ges. Physiologie, 1885, Bd. 37, blz. 94 en 95.



Ook had in 1832 THOMAS LATTA <sup>1)</sup> reeds de belangrijke waarneming gedaan, dat men een voor het bloed onschadelijke zoutoplossing in groote hoeveelheid in de vaten kan brengen. Hij zag van de inspuiting van een oplossing, bestaande uit 7,5 gram keukenzout en 2,5 gram koolzure natron in 1800 gram water, geen schade ontstaan. Echter paste hij deze inspuiting als behandeling van de cholera toe, dus niet ter vervanging van verloren bloed.

In 1869 was COHNHEIM <sup>2)</sup> bezig met proeven, waarbij het er op aan kwam de witte bloedlichaampjes uit den bloedsomloop van kikkers te verwijderen. Daarvoor werden verschillende vloeistoffen als spoelmiddel geprobeerd. Het aangewezen middel, kikkerbloedplasma of -serum was niet in voldoende hoeveelheid te verkrijgen, terwijl sera van andere dieren door de kikkers slecht werden verdragen.

Tenslotte kwam COHNHEIM ertoe de zoogenaamde indifferente zoutoplossingen te gebruiken en na vele proeven bleek de keukenzoutoplossing van 0,75% het doelmatigst.

Het gelukte, vele kikkers, die in plaats van bloed, keukenzoutoplossing in de vaten hadden stroomen, 2—3 dagen in leven te houden.

Deze „Salzfrösche” voeren flinke sprong- en afweerbewegingen uit, halen gewoon adem en het hart klopt krachtig.

Geheel toevallig werd dus de keukenzoutoplossing als blijkbaar onschadelijk bloedvervangmiddel ontdekt en hiermede de studie van de bloedvervanging door kunstmatig bereide middelen mogelijk gemaakt.

Reeds in 1864 had FR. GOLTZ theoretisch deze mogelijkheid voorzien.

In zijn studie: „Ueber den Tonus der Gefäße und seine Bedeutung für die Blutbewegung” <sup>3)</sup> komt hij tot het denkbeeld van den mechanischen verbloedingsdood, mede een inzicht, waarop tot heden ten dage de leer der kunstmatige bloedvervanging na groote bloedverliezen steunt.

Komend tot de bespreking van de wijze, waarop een bloedtransfusie het leven na een groot bloedverlies kan redden, zegt hij in zijn werk (blz. 423):

„Aus meinen Versuchen scheint mir nun aber hervorzugehen, dass der Hauptwerth der Transfusion in Fällen von Verblutung in der Verbesserung der mechanischen Verhältnisse zu finden ist, welche durch jene hervorgebracht wird. Der plötzliche, tödliche Ausgang nach Blutungen wird nicht sowohl dadurch veranlasst, dass die Ernährung aufhört, sondern dadurch, dass die *Blutbewegung* stockt, und diese letztere stockt, weil das Herz nach der plötzlichen Verringerung des Gefässinhaltes nicht mehr mit Erfolg arbeiten kann. Die in

<sup>1)</sup> W. ERCKLENTZ, l.c.

<sup>2)</sup> Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. 1869, Bd. 45, blz. 338.

<sup>3)</sup> Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. 1864, Bd. 29, blz. 394—433.



solchen Fällen in den Gefäßen noch vorhandenen Blutreste wären im Stande, das Leben wenigstens nothdürftig noch eine Weile zu fristen, wenn man sie nur in Bewegung brächte, wenn man die mechanischen Bedingungen für den Kreislauf herstellte. Ob meine Ueberzeugung eine begründete is, würde sich durch folgende Probe feststellen lassen, welch anzustellen, ich bisher noch nicht Gelegenheit fand.

Man spritze einem verblutenden Thier statt Blutes eine entsprechende Menge erwärmt, gut mit Luft durchschüttelter Eiweisslösung von der Concentration des Blutes ein. Ich bin fest überzeugt, dass das Thier sich erholen wird, vielleicht nur auf kurze Zeit, vielleicht auch dauernd".

Nadat F. GOLTZ op meesterlijke wijze de plannen had ontworpen en COHNHEIM het langverwachte materiaal leverde, (inmiddels was aan COHNHEIM en LICHTHEIM in 1877 gebleken, dat 0,6% NaCl-oplossing de roode bloedlichaampjes van honden en konijnen niet beschadigt), behoeft het ons niet te verwonderen, dat door H. KRONECKER en J. SANDER in 1879 de eerste steen wordt gelegd van het later zoo machtig opgetrokken bouwwerk der reddende infusie na bloedverlies.

H. KRONECKER en J. SANDER<sup>1)</sup> onttrokken twee honden uit de carotis zooveel bloed als mogelijk was.

Bij den eersten hond van 13 K.G. bedroeg dit 600 gram bloed, bij den tweeden van 7 K.G., 275 gram. De werking van het hart was nog slechts zeer zwak waar te nemen. Nu werd in de vena jugularis externa evenveel alkalische zoutoplossing van 38° C. ingevoerd, als bloed was onttrokken.

De ingespoten oplossing bestond uit 6 gram keukenzout en 0,05 gram Natronhydraat op 1 L. gedestilleerd water, welke oplossing J. GAULE<sup>2)</sup> sedert 1878 gebruikte voor de doorstroming van het kikkerhart en die volgens hem beter zou zijn dan de zuivere NaCl-oplossing.

Beide honden herstelden volkomen.

Ongeveer gelijktijdig deelen JOLYET en LAFFOND<sup>3)</sup> hun soortgelijke proefuitkomsten mede. Hiermede was voor het eerst bij honden de inbrenging in de bloedbaan van een zoogenaamd indifferent middel verricht ter bestrijding van de gevolgen van een zeer groot bloedverlies.

10 Juli 1881 deed A. LANDERER<sup>4)</sup> de eerste infusie wegens acute bloedarmoede op den mensch, helaas met ongunstigen afloop.

Het betrof hier een amputatio femoris met matig sterk bloedverlies. De patient was 4 uur na de operatie polsloos; kunstmatige

<sup>1)</sup> Berliner klin. Wochenschrift 1879, N°. 52, blz. 767.

<sup>2)</sup> F. MARTIUS, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1882, Physiol. Abt., blz. 543—563, l.c.

<sup>3)</sup> O. FEIS, Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Medicin 1894, Bd. 138, blz. 75—111, l.c.

<sup>4)</sup> Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Medicin 1886, Bd. 105, blz. 351—371.



ademhaling werd steeds toegepast. Bij opening van de vena mediana vloeide er geen bloed uit. Na infusie van 800 cc keukenzoutoplossing keerde de pols en na 1000 cc het bewustzijn terug. Een uur later volgde een nieuwe collaps, waaraan de patient stierf. Bij de sectie werd een miliaire tuberculose gevonden, vooral in de longen en een zware anaemie, — bevindingen, die dezen slechten afloop kunnen verklaren.

12 November 1881 volgde BISCHOFF <sup>1)</sup> met de eerste geslaagde infusie bij den mensch.

Een vrouw had na manueele placentaverwijdering een zeer groot bloedverlies geleden (opgevangen werd alleen reeds 1450 gram, dus ongeacht de verloren gegane hoeveelheid).

Er volgde collaps, terwijl de pols slechts af en toe voelbaar was.

De toegepaste infusie van keukenzoutoplossing had hier een goed gevolg.

Na deze eerste pogingen werpen de Laboratoria en Klinieken zich als om strijd op de studie van de infusie; en de keukenzoutoplossing als bloedvervangmiddel vangt een ware zegetocht door de heilkundige- en verloskundige klinieken aan.

E. SCHWARZ <sup>2)</sup> (1881) noemt de invloeiing van een zwak alkalische 0,6% keukenzoutoplossing levensreddend.

De werking op hartswerkzaamheid, bloedsdrukking, ademhaling, en op alle andere levensverschijnselen noemt hij ten eenen male verrassend. M. GORDON, H. LENHARTZ, H. KÜMMELL, O. LEICHTENSTERN <sup>2)</sup> en vele anderen getuigen even gunstig over de keukenzoutinfusie.

D. VON OTT <sup>3)</sup> vergelijkt in 1883 den invloed van de keukenzoutinfusie op het verbloede organisme met die van andere vloeistoffen, met name gedefibrineerd bloed en bloedserum en met getransfundeerd bloed. Op grond van zijn proeven komt hij tot de gevolgtrekking, dat de neutrale keukenzoutoplossing van 0,6% zeker zoo goed is voor de bestrijding van de acute bloedarmoede als de andere vergeleken vloeistoffen.

Het gevaar van het bloedverlies ligt in de wanverhouding, die ontstaat tusschen vaatwijdte en vaatinhoud en deze moet opgeheven worden door vloeistofoevoer; onverschillig is het, of de vloeistof eiwit en vorm-elementen bevat of niet. Herstel geschiedt door het lichaam zelf.

Wat aan vreemd materiaal wordt ingebracht, wordt vernield en uitgescheiden, hetgeen bij alle onderzochte vloeistoffen moeilijker gaat dan bij de keukenzoutoplossing.

Volgens VON OTT volgt algeheel herstel sneller en zuiverder na het inbrengen van keukenzoutoplossing dan na bloedtransfusie. Het volledige herstel van de vaste bestanddeelen en de vorm-

<sup>1)</sup> W. ERCKLENTZ, Zeitschr. f. klin. Medizin 1903, Bd. 48, blz. 171—237, l.c.

<sup>2)</sup> W. ERCKLENTZ, l.c.

<sup>3)</sup> Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Medicin 1883, Bd. 93, blz. 114—169.



elementen zou na keukenzoutinfusie zelfs dubbel zoo snel, of nog eerder, plaats hebben dan na bloedtransfusie.

Een krachtig pleidooi voor het gebruik van de keukenzoutoplossing dus!

Het behoeft wel nauwelijks verwondering te wekken, dat naast de hooggestemde lofzangen op de nieuwe infusiebehandeling van de acute bloedarmoede, tengevolge van hevige bloeding, zich ook stemmen van critiek verhieven. Zoo verschijnen er mededeelingen over den aanvankelijk gunstigen invloed van de vervanging, welke na korten tijd echter plaats maakt voor een noodlottige inzinking.

C. MAYDL <sup>1)</sup> is de eerste, die gaat twijfelen aan de levensreddende werking van de keukenzoutinfusie.

In 1884 doet hij uitvoerig mededeeling over zijn proeven, welke de waarde van de keukenzoutinfusie bij de verbloeding trachten aan te toonen.

MAYDL meent, dat eerst voor iedere diersoort moet worden bepaald: het zeker niet doodelijke; het onder omstandigheden doodelijke en het zeker wel doodelijke bloedverlies. Uit zijn proeven meent hij dan te moeten besluiten, dat bij de werkelijk doodelijke bloedverliezen, wat betreft een blijvende redding, de keukenzoutinfusie geheel onwerkzaam is. Volgens hem is een verlies van meer dan  $\frac{2}{3}$  van de totale hoeveelheid bloed, berekend op  $\frac{1}{13}$  van het lichaamsgewicht, zeker doodelijk.

MAYDL verwijt den voorgaanden onderzoekers, dat zij niet zeker hebben vastgesteld of de door hen toegepaste onttrekkingen van bloed wel zeker doodelijk zijn, een mijns inziens volkomen gerechtvaardigde terechtwijzing. Echter is het de vraag, of MAYDL op statistische cijfers over doodelijk bloedverlies wel zulke verstrekkende gevolgtrekkingen mag opbouwen.

Ook moet er nu reeds op worden gewezen, dat de 0,6% NaCl-oplossing straks zal blijken, niet de meest onschadelijke te zijn.

H. SCHRAMM <sup>2)</sup> komt in 1885 MAYDL's uitkomsten grootendeels bevestigen.

SCHRAMM meent, dat de keukenzoutoplossing wel is waar een goed prikkelmiddel voor het hart is en dat zij, in de vaten van het dier gebracht, de verzwakkende hartswerking weer opzweept; dat dit middel echter slechts kort werkzaam is en bij grootere, werkelijk doodelijke bloedverliezen bij den hond niet in staat is zóólang te werken, totdat het bloed zich weer hersteld heeft.

Deze onderzoeker gebruikt een oplossing van 6 gram keukenzout en 1 gram Natriumcarbonaat in 1 L. gedestilleerd water; MAYDL een 0,6% keukenzoutoplossing.

De keukenzoutinfusie geheel laten varen, wil SCHRAMM echter niet; daarvoor werkt zij te goed als prikkel op het hart; terwijl zij bovendien den druk in de vaten vergroot en zonder gevaar kan worden uitgevoerd.

<sup>1)</sup> Medizinische Jahrbücher, herausgegeben von der K.K. Gesellschaft der Ärzte, Wien 1884, blz. 61—159.

<sup>2)</sup> Med. Jahrbücher, Wien 1885, blz. 489—531.



Bij de acute hevige bloedarmoede bij den mensch wil SCHRAMM de keukenzoutinfusie dan ook nog wel gebruiken, echter onder voortdurend toezicht en bij mogelijk falen tot de bloedtransfusie overgaan, die SCHRAMM overigens in het geheel niet onschuldig vindt.

H. KRONECKER <sup>1)</sup> komt op voor de invloeiing. Volgens hem is het een fout van MAYDL, de keukenzoutoplossing onder drukking in de vena jugularis te spuiten. KRONECKER vindt voorts de door SCHRAMM gebruikte 0,6% keukenzoutoplossing, waaraan op 1 L. water 1 gram soda is toegevoegd, een gevaarlijk infusiemiddel.

In MAYDL's verdediging tegen dezen aanval merkt hij op, dat de hoogte van den infusiedruk van geen belang is en dat de sterfte met SCHRAMM's oplossing niet grooter is dan bij gebruik van de neutrale 0,6% NaCl-oplossing. Zoo zien wij dus, reeds kort na haar invoering, een vinnigen strijd ontstaan tusschen de onderzoekers over de waarde van de keukenzoutinfusie bij de acute bloedarmoede, ten gevolge van bloeding.

Het eind van dien strijd is zelfs thans nog niet gestreden.

Steeds bleven in de literatuur de inzichten wisselen. Nu eens verschijnt een mededeeling, vol lof over de invloeiing der keukenzoutoplossing, dan weer worden we verrast door de denkbaar slechtste ervaringen.

O. FEIS <sup>2)</sup>, geeft in 1894 een overzicht over den stand van zaken.

KRONECKER eischte, dat zijn proefdieren, wilden ze in dreigend doodsgevaar verkeeren, „athemlos und pulslos" moesten zijn.

Noch MAYDL, noch FEIS hebben dieren onder deze omstandigheden kunnen redden.

FEIS is het eens met L. LANDOIS, waar deze zegt, dat als een verbloed wezen reeds in een toestand van verlamming door bloedarmoede is gekomen, waarbij de ademhaling stopt en het dier niet meer reageert, dat dan alleen slagaderlijk bloed, echter geen indifferente oplossing, in staat is tot het leven terug te voeren.

Dat andere schrijvers tot andere gevolgtrekkingen komen, berust volgens FEIS op hun onvoldoende waarneming van den toestand van het dier.

Hoewel FEIS dus een levensreddende werking aan de invloeiing meent te moeten ontzeggen, getuigt hij toch van de keukenzoutinfusie:

„Wir kennen kein Mittel, das in gleich günstiger und prompter Weise auf die Circulation einwirkt".

Al deze uitspraken van C. MAYDL, H. SCHRAMM en O. FEIS over de gunstige werking van de invloeiing van keukenzoutoplossing op het hart, waren mede oorzaak, dat voor de keukenzoutinfusie een grooter toepassingsgebied werd ingeruimd. Bij hartzwakte werd al gauw invloeiing toegepast, vooral toen MICHAËLIS (1883) <sup>3)</sup> door

<sup>1)</sup> O. FEIS, l.c.

<sup>2)</sup> Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. 1894, Bd. 138, blz. 75—111.

<sup>3)</sup> O. FEIS, l.c.



zijn wijze van toediening, namelijk onder de huid, de mogelijkheid had gegeven op eenvoudige en ongevaarlijke manier deze prikkelende werking aan te wenden.

De studie van F. J. BOSC en V. VEDEL<sup>1)</sup> laat zien, op welke andere aanwijzingen dan bloedverlies de invloeiing van keukenzoutoplossing werd uitgevoerd.

Het was toen reeds „de oude geschiedenis” van het nieuwe middel, dat eerst een scherp omschreven aanwijzing tot gebruik heeft en na eenigen tijd bij bijna alle ziekten gunstige werkingen heet te ontvouwen.

De aard van dit overzicht brengt mede, dat ik op die andere gebruiksmogelijkheden niet behoef in te gaan.

Behalve een strijd over het nut van de keukenzoutoplossing, werd in deze beginjaren ook herhaaldelijk de vraag gesteld: in welke samenstelling moeten wij de oplossing toedienen?

Aan het overzicht, dat W. ERCKLENTZ over de ontwikkeling van dit vraagstuk geeft, ontleen ik de volgende gegevens.

Men was het er over eens, dat de oplossing „onschadelijk” moest zijn.

COHNHEIM gebruikte in 1869 de 0,75% NaCl-oplossing.

In 1877 toonden COHNHEIM en LICHTHEIM aan, dat de 0,6% NaCl-oplossing de roode bloedlichaampjes niet beschadigt.

Daarna werden veel invloeiingen gedaan met een keukenzoutoplossing van 0,6—0,75%, zonder ernstige schade ervan te zien.

D. VON OTT, H. KRONECKER, S. FUBINI, S. ROSENBERG, H. SAHLI, O. LEICHTENSTERN, A. KIRSTEIN, O. SILBERMANN, M. GORDON, PH. KNOLL, F. J. BOSC en V. VEDEL hebben deze oplossing, waaraan langzamerhand de naam physiologische keukenzoutoplossing werd verbonden, met goed gevolg toegepast.

Terwijl deze onderzoekers dus een neutrale keukenzoutoplossing gebruikten, beval STIÉNON in 1878 aan een bepaalde hoeveelheid Natriumcarbonaat toe te voegen, daar dan de hartswerking beter zou worden onderhouden.

J. GAULE (1878) kwam tot dezelfde gevolgtrekking, als hij NaOH toevoegde aan de keukenzoutoplossing. Het gevolg van deze onderzoeken was, dat daarna in de praktijk de alkalische keukenzoutoplossing werd gebruikt.

H. KRONECKER en J. SANDER (1879), eveneens H. KÜMMELL, E. SCHWARZ en A. LANDERER gebruikten dan ook een 0,6% NaCl-oplossing, waaraan 0,05 gram NaOH per L. werd toegevoegd.

L. SZUMANN (1883) en H. WILDT voegden aan de 0,6% NaCl-oplossing 0,1% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> toe.

Als H. KOEPPE zich in 1897 dan ook afvraagt, wat de physiologische keukenzoutoplossing eigenlijk is, komt hij tot de begrijpelijke gevolgtrekking, dat het geen „einheitlich” begrip is, men verstond er onder een 0,5—0,75% NaCl-oplossing.

<sup>1)</sup> Revue de Médecine 17, 1897, blz. 888—904.

Revue de Médecine 18, 1898, blz. 229—278.

Revue de Médecine 18, 1898, blz. 461—496.



H. J. HAMBURGER <sup>1)</sup> toonde in 1886 aan, dat deze oplossingen niet onschadelijk zijn, maar de grootte der roode bloedlichaampjes kunnen veranderen.

In een 0,92% NaCl-oplossing veranderden de roode bloedlichaampjes hun volume echter niet.

S. G. HEDIN (1895) bewees, dat deze volumeveranderingen van de roode bloedlichaampjes afhankelijk zijn van de osmotische drukking van de omringende vloeistof. Bij de 0,92% NaCl-concentratie blijft hetzelfde volume behouden.

Wel meende L. C. MALASSEZ in 1896 nog de 1% NaCl-oplossing als de beste te moeten aanwijzen.

HAMBURGER vond echter deze oplossing niet onschadelijk, de roode bloedlichaampjes vertoonen hierin nog een volumevermindering van 3%.

Op grond van HAMBURGER's onderzoekingen werd dus nu vrij algemeen de 0,9—0,92% NaCl-oplossing voor invloeiing bij menschen gebruikt.

Als merkwaardigheid zij nog vermeld, dat in 1892 R. KUTNER een 0,4% en O. SILBERMANN een 0,5% NaCl-oplossing meenen te moeten gebruiken.

In hetzelfde jaar beveelt HEYSE het gebruik van een 0,6% NaCl-oplossing aan, waaraan per 2 L. 10—15 cc alcohol is toegevoegd.

G. HAYEM gebruikte in 1896 nog een 0,5% NaCl-oplossing, waaraan 10 gram zwavelzure natron was toegevoegd.

Uit de betreffende literatuur blijkt mij dus, dat al gauw aan de eenvoudige zoutoplossing stoffen werden toegevoegd, op grond van de uitkomsten van doorstromingsproeven, waarbij vooral ten opzichte van het overlevende hart de invloed van deze toevoegingen werd nagegaan.

Persoonlijk meen ik, dat het beproeven van een bepaald invloeiingsmiddel op uit het lichaam genomen organen, ons hoogstens oriënteerend over de werking daarvan in kan lichten.

De samenstelling van een bloedvervangmiddel opbouwen uit de uitkomsten van een doorstromingsproef, acht ik verkeerd.

De doorstromingsproef op het overlevend orgaan geeft ons een — vaak slechte — karikatuur te zien van de werkelijke wijze, waarop het levende organisme reageert op de toegepaste invloeiing.

Evenmin lijkt het mij juist, een bloedvervangmiddel te beoordeelen naar de werking van zijn bestanddeelen op zee- en zoetwaterdieren.

Wat bij deze proeven gebeurt, namelijk een verandering van het geheele omgevende medium, is niet te vergelijken met de inspuiting van een hoeveelheid vloeistof, betrekkelijk klein in verhouding tot de hoeveelheid bloed en lichaamsvocht.

Slechts aan het levende dier, — niet aan een uit zijn normaal verband gerukt orgaan —, mogen wij de vraag stellen hoe een

<sup>1)</sup> Zie ook: Onderzoekingen gedaan in het Physiologisch Laboratorium der Utrechtsche Hoogeschool, 1887, 3de Reeks, N<sup>o</sup>. 10, blz. 35—64.



bepaald bloedvervangmiddel wordt verdragen, welke werkingen het ontvouwt!

Het spreekt vanzelf, dat de proeven op overlevende organen ons waardevolle vingerwijzingen kunnen verschaffen over de samenstelling van onze infusie-vloeistoffen. In de geschiedenis van de bloedvervanging zien wij dan ook steeds, dat de onderzoekers putten uit de ervaringen, bij doorstromingsproeven opgedaan. Hoewel hier geen overzicht over de doorstromingsvloeistoffen wordt gegeven, moet toch af en toe iets daarover vermeld worden, waar de uitkomsten historisch van belang zijn gebleken voor de ontwikkeling van onze bloedvervangmiddelen.

Zooals reeds in het kort werd medegedeeld, bleek in 1878 aan J. GAULE<sup>1)</sup> uit zijn proeven op het overlevende kikkerhart, dat dit, na uitputting door keukenzoutoplossing-doorstroming, weer gaat kloppen na alkali-toevoeging aan de doorstromingsvloeistof.

GAULE gebruikte zeer kleine hoeveelheden alkali.

De samenstelling van zijn oplossing is tenslotte:

0,6% NaCl, waaraan toegevoegd 0,005% NaOH. Ook NaHCO<sub>3</sub> werd door hem als toevoeging goed werkzaam bevonden.

STIÉNON<sup>2)</sup> voegde in hetzelfde jaar Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> toe, waarmede hij een betere hartswerking meende te verkrijgen. De „alkalische keukenzoutoplossing” als invloeiingsmiddel is van deze proeven, zooals reeds werd vermeld, het gevolg geweest.

J. GAULE meende, dat door middel van het alkali de spier zelf de benodigde voedingsstof voor den hartsarbeid kan afgeven.

FR. MARTIUS<sup>1)</sup> bestrijdt later deze meening. Volgens hem kan de hartspier van den kikker nooit ten koste van eigen substantie werken.

Uit de voedingsvloeistof zou de noodige energie verkregen worden. Volgens MARTIUS zouden alleen de serumalbumine-houdende vloeistoffen (bloed, serum, lympe) in staat zijn het hart te voeden, langeren arbeid ervan mogelijk te maken. Tezeldertijd ontdekken H. KRONECKER en D. VON OTT<sup>3)</sup>, dat ook melk als doorstromingsvloeistof van het overlevende hart voldoet.

Hoe het dan ook met de theoretische gronden van deze „alkalische keukenzoutoplossing” mocht staan, — een feit is het, dat zij gedurende tientallen van jaren als bloedvervangmiddel werd toegepast.

H. KRONECKER meent later deze alkalische oplossingen te moeten veroordeelen.

Op de proeven van MARTIUS, en op de uitkomsten der onderzoekingen over bloedtransfusie en het invoeren van gedefibrineerd

<sup>1)</sup> FR. MARTIUS, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., 1882, blz. 543—563, l.c.

<sup>2)</sup> W. ERCKLENTZ, l.c.

<sup>3)</sup> Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteil., 1881, blz. 569.

Deze proeven sloten aan op die van MARTIUS, die reeds in 1881 waren medegedeeld in de Berliner Physiol. Gesellschaft.



bloed (P. L. PANUM <sup>1</sup>), 1863) en serum (VON OTT <sup>2</sup>), 1881) berusten de doorstroomingsvloeistoffen, die aanbevolen werden met een toevoeging van deze „voedende” stoffen. Immers toen ter tijde heerschte een langdurige strijd tusschen de verschillende onderzoekers over de vraag, of doorstroomde harten uit de doorstroomingsvloeistof of uit het weefsel (of uit de bloedresten daarin opgesloten) de noodige voeding voor den arbeid betrokken.

E. TAVEL <sup>3</sup>) brengt in 1892 de naar hem genoemde alkalische oplossing van een samenstelling 0,75% NaCl, waaraan 0,25% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> is toegevoegd, waardoor de oplossing de alcaliciteit van het bloed zou hebben verkregen.

Aanvankelijk gebruikt TAVEL zijn zout-soda-oplossing alleen voor wondbehandeling en bij het steriliseeren van operatie-benodigdheden.

Toch spuit hij al gauw konijnen er onder de huid en in de bloedbaan mee in, zonder dat hij er schade van ziet.

In een latere mededeeling <sup>4</sup>) geeft hij de theoretische grondslagen voor zijn oplossing aan.

BUCHNER had namelijk in 1889 aangetoond, dat gedestilleerd water de bactericide kracht van de lichaamssappen snel verzwakt.

De keukenzoutoplossing van 0,75% zou dit niet doen.

VON FODOR (1890) meende, dat de bacteriëndoodende kracht van het bloed op zijn alcaliciteit berustte. Hij toonde aan, dat toevoeging van Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aan bloed, de bactericide kracht daarvan versterkte.

Op deze gegevens stelde TAVEL zijn zout-soda-oplossing samen, die hij met wisselend gevolg bij konijnen beproefde. Bij inspuiting ziet hij een leucocytose ontstaan, waaruit hij tot een goede werking bij infecties besluit.

Klinisch schijnt deze oplossing meer als spoel- en waschvloeistof gebruikt te zijn, dan voor de invloeijing.

H. KÜTTNER <sup>5</sup>) spreekt er een vernietigend oordeel over uit. Na de ervaring van DÖDERLEIN, die 6 gevallen van uitgebreid huidgangraen zag na inspuiting onder de huid van de oplossing van TAVEL, te hebben medegedeeld, — geeft hij de uitkomsten van eigen proeven weer.

In zijn dierproeven zag KÜTTNER kwaadaardige gangraenen na de toediening onder de huid van de zout-soda-oplossing verschijnen.

KÜTTNER bewees, dat het de soda-toevoeging was, die gangraen deed ontstaan. Gewone keukenzoutoplossingen gaven nooit deze gevaarlijke verwikkeling.

KÜTTNER ontraadde dan ook ten sterkste de oplossing van TAVEL te gebruiken.

<sup>1</sup>) Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med., 1863, Bd. 27, blz. 240—295 en blz. 433—460.

<sup>2</sup>) D. VON OTT, l.c.

<sup>3</sup>) Correspondenz-Blatt f. Schweizer Ärzte, 1892, Jahrg. 22, blz. 382 e.v.

<sup>4</sup>) E. TAVEL, Revue de Chirurgie 1902, Deel 25, blz. 578 e.v.

<sup>5</sup>) Beiträge z. klin. Chirurgie, 1902, Bd. 35, blz. 272—280.



In 1886 doet A. LANDERER<sup>1)</sup> mededeeling over zijn bloedtransfusie- en infusieproeven, waarbij hij tot een geheel andere toevoeging aan de keukenzoutoplossing komt. Terloops zij opgemerkt, dat LANDERER tot de slotsom komt, — mede op grond van de ervaringen van anderen —, dat de bloedtransfusie gevaarlijk en nutteloos is; en dat weliswaar betere resultaten zijn te krijgen met een gelijktijdige toepassing van bloedtransfusie en infusie van keukenzoutoplossing, maar dat dit toch nog altijd gevaarlijk is, omdat bloed wordt ingespoten.

LANDERER wil aan de keukenzoutoplossing iets toevoegen, dat als voedingsmiddel dienst doet. Hij vindt het invoeren van feitelijk alleen maar water, zonder iets van eenige voedingswaarde, een slechte vervanging. (Hoewel hij zelf ook het bestaan van den „mechanischen” verbloedingsdood van GOLTZ aanneemt; deze dus als gevolg ziet van de wanverhouding tusschen vaatruimte en vaatinhoud).

Door toevoeging van suiker aan de alkalische keukenzoutoplossing, meent hij, een goed bloedvervangmiddel te hebben verkregen.

Deze suiker-zout-oplossing, waarbij aan de toen gebruikelijke alkalische keukenzoutoplossing 3% suiker werd toegevoegd, paste hij met goed gevolg bij menschen toe.

Als voordeelen van de suiker-zout-oplossing geeft hij op, dat zij het binnenstroomen van vloeistof in het vaatstelsel ondersteunt, een licht en snel te gebruiken voedingsmateriaal geeft, de bloeddrukking grooter laat worden en in dichtheid dichter bij het bloed staat.

A. SCHÜCKING<sup>2)</sup> sprak in 1899 de meening uit, dat de keukenzoutoplossing voor het hart niet onschuldig is. Bij overlevende harten werkt volgens hem de zuivere zoutoplossing eerst als prikkel, daarna zou door ophooping van stofwisselingsproducten verlamming van de hartswerking intreden. Volgens SCHÜCKING berust de gunstige werking van de keukenzoutoplossing op dezen beginprikkel.

SCHÜCKING meent nu, dat — afgezien van de mechanische opvatting van den verbloedingsdood: het zoogenaamde „leegslaan” van het hart — de voornaamste oorzaak van de hartverlamming de ophooping van koolzuur in de weefsels is.

Staking van den zuurstoftoevoer wordt langer door het hart verdragen.

Zoo klopt het bijvoorbeeld ongestoord door in stikstofgas.

Normaal voert het bloed het gevormde CO<sub>2</sub>, volgens SCHÜCKING, weg door de serunglobuline-alkali-verbindingen. Wordt nu een stof gevonden, die tijdelijk, tot het dreigende levensgevaar is geweken, het koolzuur kan binden, dan is aan de dringendste aanwijzing bij de verbloeding voldaan.

<sup>1)</sup> Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. 1886, Bd. 105, blz. 351—373.

<sup>2)</sup> Therapeutische Monatshefte 1899, blz. 648—651.



Hij meent nu, dat alkali-saccharaten dit doen en wel het Natrium-saccharaat. Door koolzuur wordt dit gesplitst in suiker en koolzure Natron: legt dus het koolzuur vast.

Uit het lichaam genomen kikkerharten, die reeds 16 uur hadden opgehouden te werken, begonnen na doorstroming met saccharaat-oplossing weer te kloppen, terwijl ook goede resultaten werden gezien bij de harten van warmbloedige dieren.

De samenstelling, die SCHÜCKING aan zijn infusie-vloeistof geeft, is: 0,03% Natriumsaccharaat, toegevoegd aan een 0,7% keukenzoutoplossing. Hij gebruikt deze vloeistof als bloedvervangmiddel bij menschen, onder de huid en in de bloedbaan gespoten, volgens hem met goed gevolg. Hij geeft echter niet op in de beschreven gevallen, hoeveel het voorafgaande bloedverlies bedroeg! Meest spoot hij 250 gram onder de huid in.

Inmiddels was SYDNEY RINGER in de jaren 1880—1882 een reeks mededeelingen <sup>1)</sup> begonnen over zijn beroemd geworden onderzoekingen, betreffende de werkingen van zouten in oplossing op overlevende organen en ook op levende dieren (visschen) als geheel organisme.

S. RINGER deed zijn proeven, — gedeeltelijk in samenwerking met D. W. BUXTON — voornamelijk op het overlevende hart en op spieren.

Voorzichtig en geleidelijk opbouwend komt hij, steunende op zijn proefuitkomsten, tot de ontdekking van het antagonisme, dat bestaat tusschen de werkingen van kalium- en calcium-zouten.

Hij vond, dat het met 0,6% NaCl-oplossing doorstroomde hart van den kikker, aal of schildpad, na korten tijd ophoudt met kloppen. Door nu kleine hoeveelheden kalium- en calcium-zouten bij de keukenzoutoplossing te voegen, ieder zout eerst afzonderlijk, dan gezamenlijk, komt hij tot de ontdekking, dat de hartswerking het best wordt onderhouden door een doorstromingsvloeistof, bestaande uit de keukenzoutoplossing, waaraan èn een calciumzout èn een kaliumzout is toegevoegd, in een bepaalde verhouding.

Voor de spieren vond S. RINGER iets dergelijks. Hier worden de fibrillaire samentrekkingen, door een 0,6% keukenzoutoplossing ontstaan, opgeheven door toevoeging van kleine hoeveelheden kalium- en calciumzouten in een bepaalde verhouding. De samentrekbaarheid van de spier bleek door dit mengsel ook beter te worden onderhouden.

Met deze gegevens als grondslag, stelde RINGER zijn doorstromingsvloeistof samen.

<sup>1)</sup> The Journal of Physiology, 1880—1882, Deel 3, blz. 380.  
 " " " " , 1883, Deel 4, blz. 33.  
 " " " " , 1884, Deel 5, blz. 98 en 247.  
 " " " " , 1885, Deel 6, blz. 154 en 361.  
 " " " " , 1887, Deel 8, blz. 15, 20 en 288.  
 " " " " , 1893, Deel 14, blz. 125.  
 " " " " , 1895, Deel 18, blz. 425.



Bij zijn verschillende proeven gebruikte hij een oplossing, van niet altijd geheel dezelfde samenstelling. Meestal vinden we opgegeven een oplossing, die per 100 cc 0,6% keukenzoutoplossing bevat: 0,75 cc KCl-, 1 cc CaCl<sub>2</sub>- en 1 cc NaHCO<sub>3</sub>-oplossing (alle 1%-oplossingen). Deze doorstromingsvloeistof heeft in den loop der jaren herhaaldelijk kleine wijzigingen ondergaan, zonder dat het er aan ten grondslag liggende beginsel werd aangetast.

R. HÖBER<sup>1)</sup> geeft als meest gebruikte samenstelling bijvoorbeeld op: 0,65—0,95% NaCl + 0,02% KCl + 0,02% CaCl<sub>2</sub>, waaraan vaak 0,01—0,1% NaHCO<sub>3</sub> wordt toegevoegd.

Na het baanbrekend werk van S. RINGER volgden een groot aantal onderzoekingen over zoutwerkingen op levende weefsels, welke tot een steeds groeiend aantal mededeelingen aanleiding gaven. Het onderzoek over ionen-werkingen in den tegenwoordigen tijd is er feitelijk een voortzetting van.

W. H. HOWELL en E. COOKE<sup>2)</sup> bevestigden het feit, dat het geheel uitgeputte kikkerhart, als het doorstroomd wordt met het „anorganische diëet” van RINGER, weer gaat werken.

F. S. LOCKE<sup>3)</sup> zet het begonnen werk voort, tenminste wat betreft het belang ervan voor de doorstroming van organen en de invloeiing op levende organismen. LOCKE vroeg zich af, of de oplossing van RINGER ook op het zoogdierhart zijn merkwaardige werking kan ontvouwen en waar LOCKE reeds eerder had gewezen op den gunstigen invloed van de dextrose op de werking van het kikkerhart, stelde hij zich de vraag, of ook het zoogdierhart van deze stof voordeel zou trekken.

Reeds H. RUSCH<sup>4)</sup> had aangetoond, dat het zoogdierhart bij doorstroming met oplossing van RINGER slechts een half tot driekwart uur goed bleef kloppen, wat RUSCH aan zuurstofhonger toeschreef.

LOCKE zag bij doorleiding van zuurstof onder atmosferischen druk door de vloeistof, de slagen van het doorstroomde konijnenhart vergrooten, om na 1 tot 2 uur weer zwakker te worden.

Werd nu 0,1% dextrose aan de vloeistof, waardoor steeds zuurstof werd geleid, toegevoegd, dan versterkten de slagen duidelijk en bleven tot 7 uur lang op deze hoogte.

Hij bewees dus den goeden invloed van de zuurstof- en dextrose-toevoeging aan de doorstromingsvloeistof voor het zoogdierhart.

Rietsuiker, maltose en lactose oefenden geen goede werking op het hart uit. Laevulose had misschien een zwakke werking in den zin van de dextrose.

Bevatte de oplossing Calcium en Kalium in hoeveelheden, die overeenkomen met de samenstelling van konijnenserum volgens E. ABDERHALDEN (= 0,024% CaCl<sub>2</sub> en 0,042% KCl), dan werden

<sup>1)</sup> Physikalische Chemie der Zelle u. der Gewebe, 1924, 5e druk, blz. 651.

<sup>2)</sup> The Journal of Physiology, 1893, Deel 14, blz. 198 e.v.

<sup>3)</sup> Centralblatt f. Physiol. 1900, Bd. 14, blz. 670—672.

<sup>4)</sup> Zie ook H. Rusch' studie over de voeding van het geïsoleerde zoogdierhart. Arch. f. d. ges. Physiol. 1898, Bd. 73, blz. 535—555.



mooie resultaten verkregen, echter niet beslist beter dan met de oplossing, die 0,02%  $\text{CaCl}_2$  en 0,02%  $\text{KCl}$  bevatte.

Een invloed van Magnesium was in tegenwoordigheid van Calcium niet aan te toonen, iets wat LOCKE ook al bij het kikkerhart had gevonden.

Steeds werd keukenzout in 0,9—1%-oplossing gebruikt.

Van groot belang achtte LOCKE het, als alkali  $\text{NaHCO}_3$  (0,01—0,03%) en niet  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  te nemen.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  geeft namelijk gemakkelijk de noodlottige alkaliwerking van GASKELL.

Op grond van deze gegevens stelde LOCKE zijn doorstroomingsvloeistof samen, die als oplossing van RINGER—LOCKE bekendheid verkreeg en van groot belang is gebleken, niet alleen voor de orgaan-doorstrooming, maar ook voor het gebruik als infusiemiddel.

A. KULIABKO <sup>1)</sup> maakte bijvoorbeeld bij zijn proeven op overlevende-, ook menselijke harten, gebruik van deze oplossing van LOCKE, die hij naar LOCKE—ABDERHALDEN noemde, omdat de samenstelling ervan, wat betreft de anorganische bestanddeelen, op bloedanalyses van ABDERHALDEN berustte.

Deze proeven, die indertijd sterk de aandacht trokken, betroffen het doorstromen van versch uitgesneden harten van warmbloedige dieren (konijnen en vogels) met een, met zuurstof verzadigde, oplossing van  $\text{CaCl}_2$  0,024%,  $\text{KCl}$  0,042%,  $\text{NaHCO}_3$  0,02%,  $\text{NaCl}$  0,9% en dextrose 0,1%.

Het gelukte KULIABKO met doorstrooming van deze vloeistof, harten, die tot 5 dagen hadden stilgestaan, weer tot kloppen te brengen.

Ook op menselijke harten strekte hij zijn onderzoekingen uit. Onder andere slaagde hij erin, het hart van een aan dubbelzijdige longontsteking gestorven kind, 20 minuten na den dood, weer aan den gang te krijgen, met doorstrooming van LOCKE's vloeistof. Het hart bleef meer dan een uur aan het kloppen.

Al deze onderzoekingen op overlevende organen lieten niet na invloed uit te oefenen op de, voor inspuiting op levende dieren en menschen gebruikte oplossingen, waarvan de samenstelling nu zoo „physiologisch” mogelijk werd gemaakt.

De zoogenaamde „physiologisch geëquilibreerde” oplossingen <sup>2)</sup> doen hun intrede in het laboratorium en later ook in de kliniek.

Tot toepassing op den mensch wordt evenwel niet onmiddellijk overgegaan.

Aanvankelijk beperken de schrijvers er zich toe de wenschelijkheid ervan te bepleiten op grond van de, op doorstroomde organen verkregen uitkomsten. Het toenemend wantrouwen in de keukenzoutoplossing, eveneens gevoed door de ontdekte tekortkomingen van deze oplossing op overlevende weefsels, dringt echter steeds meer naar het gebruik der, op de nieuwere onderzoekingen gegrondveste oplossingen, óók bij de klinische infusies, al had dan ook

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol., 1903, Bd. 97, blz. 539—566.

<sup>2)</sup> De naam is afkomstig van J. LOEB (1900).



de klinische ervaring nog niet de noodzakelijkheid gezien, de keukenzoutoplossing uit haar rol van beste infusiemiddel, te verstootten.

Als H. KÜTTNER<sup>1)</sup> in 1903 de uitkomsten van zijn uitgebreide onderzoekingen over de kunstmatige bloedvervanging mededeelt, wijdt hij dan ook een gedeelte van zijn proeven aan de werking van de nieuwere oplossingen bij, door onttrekking van bloed bloedarm gemaakte dieren.

KÜTTNER's onderzoekingen zijn belangrijk genoeg, om er even bij te blijven stilstaan. Hij bepaalde eerst bij zijn proefdieren de grens van het zeker doodelijke bloedverlies en vond dit voor konijnen bij een onttrekking van bloed van meer dan 3% van het lichaamsgewicht.

Bij de invloeiingsproeven met keukenzoutoplossing bleek hem, dat inspuiting van deze oplossing in de bloedbaan na een zeker doodelijk bloedverlies, geen blijvende levensreddende werking heeft.

Wel werd een korter of langer durende opwekkende invloed waargenomen; daarna gingen de dieren toch dood.

Bij groote, niet doodelijke bloedverliezen vond KÜTTNER het een voortreffelijk vervangmiddel. De strijd over de vraag, welke concentratie van keukenzoutoplossing gebruikt moest worden, was nog niet geëindigd.

Als KÜTTNER nu vergelijkend 0,65% en 0,9% keukenzoutoplossing in de bloedbaan spuit, ziet hij geen verschil in werking.

De oplossingen van S. RINGER en F. S. LOCKE, die reeds wel in de proefondervindelijke physiologie, echter tot nog toe niet als bloedvervangmiddel werden gebruikt, werden door KÜTTNER nu op haar werking als infusiemiddel beproefd. Uit zijn proeven bleken deze meer samengestelde zoutoplossingen, als bloedvervangmiddel na onttrekkingen van bloed, niet werkzamer te zijn dan de eenvoudige keukenzoutoplossing.

Verder toonde hij de onschadelijkheid van LOCKE's vloeistof, bij den mensch onder de huid toegediend, aan.

Ook de invloed van adrenaline op het verbloede organisme werd nagegaan. Na een viertal proeven, die geen gunstig gevolg daarvan lieten zien, werden verdere proeven hierover opgegeven.

KÜTTNER meende dan te moeten vaststellen, dat dus twee wijzen van handelen om het dierlijk organisme over het doodelijke bloedverlies heen te helpen, van onvoldoend nut waren gebleken. Zoolwel de zoo volmaakt mogelijke vervangingsvloeistof, ter opvulling van het vaatstelsel ingespoten, als de toediening van een sterk hartprikkelmiddel, bleven zonder goede gevolgen, als het zeker doodelijke bloedverlies was bereikt.

Niet in de leegte van het vaatstelsel en niet in het, den arbeid opgevend, slecht gevoede hart, zag KÜTTNER de oorzaak van den dood, maar volgens zijn meening treedt een verstikking in door zuurstofverarming van het bloed, als gevolg van het verminderde

<sup>1)</sup> Beitr. z. klin. Chirurgie 1903, Bd. 40, blz. 609—649.



aantal roode bloedlichaampjes. Dit zuurstofgebrek zou op de gevoelige centra van de medulla oblongata schadelijk inwerken. Reeds kortdurend zuurstofgebrek zou ze uitputten en den dood laten intreden. (Hij steunt hierbij zijn meening op de onderzoekingen van J. ROSENTHAL, L. LANDOIS, NAWALICHIN en S. MAYER).

Het gevolg van deze overleggingen is, dat KÜTTNER den invloed van zuurstoftoediening nagaat op de gevolgen van een groote onttrekking van bloed. Hij toonde hierbij den gunstigen invloed van zuurstofinademing aan.

Zijn oordeel over het directe invoeren van zuurstof in de bloedbaan bij levensgevaarlijke bloeding luidde ongunstig.

Geheel iets anders vond KÜTTNER het echter, wanneer kleine hoeveelheden zuurstof aan de infusievloeistof werden toegevoegd.

Op grond van zijn onderzoekingen meende hij als beste behandeling van door hevig bloedverlies getroffen menschen te moeten aanraden, de inspuiting in een ader van een met zuurstof verzadigde keukenzoutoplossing, ondersteund door urenleng voortgezette zuurstofinademing en rijkelijke warmtetoevoer.

Per Liter van deze met zuurstof verzadigde keukenzoutoplossing bleek ongeveer 20 cc zuivere zuurstof in het bloed te worden gebracht.

Afgezien van de overige belangrijke gevolgtrekkingen uit KÜTTNER's werk, blijkt ons dus, dat de invloeiing van de meer samengestelde zoutoplossingen onnoodig is. Hoewel deze van groot belang bleken bij de doorstroming van het *overlevende* orgaan en zij ons waardevolle inzichten hebben verschaft over de werking der zouten op weefsels, bleken zij voor de vervanging van verloren gegaan bloed van geen grooter nut dan de eenvoudige keukenzoutoplossing.

Een voortzetting, meer in theoretisch physiologische richting, van RINGER's werk zien wij in de onderzoekingen van JACQUES LOEB <sup>1)</sup>.

LOEB onderzocht de physiologische werking van electrolyten op zeedieren, vooral op *Fundulus*. Als voor ons voornaamste gevolgtrekkingen <sup>2)</sup> vond hij, dat een zuivere keukenzoutoplossing van dezelfde concentratie als het zeewater, een sterk vergift is voor vele zeedieren. De vergiftige werkingen van deze oplossing zouden aan de Na-ionen te wijten zijn.

Voor de zuivere aequimoleculaire oplossingen van  $\text{CaCl}_2$  en  $\text{KCl}$  zou hetzelfde gelden.

De vergiftige werkingen van de Na-ionen konden door toevoeging van een kleine hoeveelheid van Ca- en K-ionen worden opgeheven. Ook de Na-ionen van het bloed zouden door Ca-, K- en mogelijk door nog andere ionen van hun vergiftige werking worden beroofd.

<sup>1)</sup> Vereenigd in één band: Untersuchungen über künstliche Parthenogenese, Leipzig 1906.

<sup>2)</sup> o.c. blz. 48 en 49 (1900).



De oorzaak voor deze bijzondere werkingen van de Na-, Ca- en K-ionen meende LOEB te moeten zien in de verbinding, die deze ionen met de eiwitstoffen en het protoplasma aangaan.

Spiere bevond hij alleen maar samentrekbaar, zoolang alle drie soorten ionen in een bepaalde verhouding aanwezig waren.

In een zuivere NaCl-oplossing zouden de Na-ionen langzamerhand de plaats van de Ca- en de K-ionen in de ionen-eiwitverbinding van de weefsels in gaan nemen, wat tot een verlies van samentrekbaarheid en prikkelbaarheid voert.

Daarom zouden dus zuivere keukenzoutoplossingen en aequimoleculaire oplossingen van de andere chloriden vergiftig zijn.

Zeewater is volgens LOEB <sup>1)</sup> en <sup>2)</sup>, voor de erin levende dieren, evenals het bloedserum van een dier voor diens weefsels, een fysiologisch geaequibreerde zoutoplossing, — een uitdrukking, die LOEB voor het eerst in 1900 <sup>2)</sup> gebruikte en waarmee hij bedoelde zoutoplossingen, welke zoodanige ionen in zoodanige verhoudingen bevatten, dat de vergiftige werkingen, die ieder bestanddeel zou hebben, als het alleen in oplossing was, geheel worden opgeheven.

Een dergelijke oplossing is bijvoorbeeld een mengsel van 96 cc  $\frac{5}{8}$  n. NaCl + 2 cc  $\frac{10}{8}$  n. CaCl<sub>2</sub> + 2 cc  $\frac{5}{8}$  n. KCl. Afgezien van LOEB's andere proefuitkomsten, hadden vooral de hiergenoemde het gevolg, dat de keukenzoutoplossing, door de fysiologen reeds verguisd en door sommige klinici gaandeweg met meer wantrouwen bekeken, in de komende jaren langzamerhand als een gevaarlijk infusiemiddel werd beschouwd.

Zeker werd dit het geval, toen men ook klinisch schadelijke werkingen meende waar te nemen.

In 1905 komt W. OSTWALD <sup>3)</sup> met de uitkomsten van zijn proeven over de vergiftigheid van zeewater voor zoetwaterdieren (Gammarus Pulex de Geer) LOEB's onderzoekingen aanvullen, en vindt, dat ook de cellen van de zoetwaterdieren voor haar instandhouding een fysiologisch mengsel van zouten behoeven.

Aan OSTWALD blijkt, dat de oplossing van NaCl veel vergiftiger is dan het zeewater. Door na te gaan, hoe de enkele zouten van zeewater op Gammarus inwerken en door daarna den invloed van allerlei samenvoegingen van die zouten te onderzoeken, komt hij tot zijn bekende reeks, die voorstelt de mate van vergiftigheid der verschillende zoutmengsels.

Van boven naar beneden lezend, zien wij daarin den overgang van grootste vergiftigheid tot meest geschikte zoutmengsel: de zoogenaamde oplossing van VAN 'T HOFF <sup>4)</sup>:

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol., 1903, Bd. 97, blz. 394 e.v.

<sup>2)</sup> Untersuchungen über künstliche Parthenogenese 1906, blz. 99.

<sup>3)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol., 1905, Bd. 106, blz. 568—598.

<sup>4)</sup> Deze bevat verschillende zouten volgens de moleculaire verhouding, waarin deze in zeewater voorkomen.



NaCl  
 NaCl + KCl  
 NaCl + KCl + CaCl<sub>2</sub>  
 NaCl + KCl + CaCl<sub>2</sub> + MgSO<sub>4</sub>  
 NaCl + KCl + CaCl<sub>2</sub> + MgSO<sub>4</sub> + MgCl<sub>2</sub> (oplossing van VAN 'T HOFF)

*Zeewater.*

Het behoeft ons dan ook niet te verwonderen, — vooral waar omstreeks deze jaren een scherper critiek op de keukenzoutoplossing als infusiemiddel, van de zijde der klinici werd vernomen —, dat deze onderzoekingen ertoe bijdroegen de wensch naar meer „physiologisch” samengestelde infusie-oplossingen dringender te doen worden.

Merkwaardig is het — na deze lofzangen op zeewater als ideale omspoelingsvloeistof der cellen —, dat in 1897 R. QUINTON<sup>1)</sup> er reeds toe was overgegaan bij dieren inplaats van keukenzoutoplossing, zeewater in de bloedbaan te brengen.

Uitgaande van de meening, dat het „milieu interne” een „zeemilieu” is, d.w.z. dat de lichaamscellen in een vloeistof gedompeld zijn, die chemisch zeewater is; liet QUINTON honden verbloeden, om ze daarna van den zekeren dood te redden, door zeewater in de vaten te spuiten.

QUINTON gebruikte 83 deelen zeewater per 190 deelen gedestilleerd water.

Hiermede werd QUINTON dus de eerste, die als bloedvervangmiddel een, volgens latere onderzoekingen „optimaal” gebleken „physiologische” oplossing bezigde.

Om de veronderstelling, dat zeewater het „milieu vital” van de hoogere dieren is, te bevestigen, spoot QUINTON bij honden groote hoeveelheden zeewater in, zoo kregen deze in 8 uur tijds 66 tot 81% van het lichaamsgewicht aan zeewater in de bloedbaan gespoten, zonder dat eenige schade werd waargenomen.

De zeewaterinspuitingen zouden volgens R. QUINTON en JULIA ook beter verdragen worden dan die van keukenzoutoplossingen.

HALLION<sup>2)</sup> achtte de inspuiting onder de huid van verdund zeewater beter dan die van een 0,7% keukenzoutoplossing. Zeewater zou de temperatuur verlagen, keukenzoutoplossing verhoo- gen. Het S.G. van de urine zou door zeewaterinspuiting minder worden verkleind dan door keukenzoutoplossing; zeewater zou dus de nier beter laten werken.

GLEY merkte hierbij op, dat het gebruikte zeewater dezelfde osmotische drukking heeft als serum, de 0,7% keukenzoutoplossing heeft echter niet dezelfde. Vergelijken zou dus ongeoorloofd zijn.

HALLION spoot evenwel ook keukenzoutoplossing in, isotoon met serum.

Deze inspuitingen hadden toen, volgens HALLION, meer schadelijke werking dan zeewater.

<sup>1)</sup> La Semaine médicale 1897, blz. 376, 429, 461.

<sup>2)</sup> La Semaine médicale 1897, blz. 454.



In 1905 onderstrepen HALLION en CARRION <sup>1)</sup> nog eens de gunstige werking, door QUINTON aan zijn zeewaterbehandeling toegeschreven.

Deze schrijvers vinden de inspuiting van de keukenzoutoplossing (0,75%) bij bloedingen volkomen onschadelijk en van goede werkzaamheid.

Het gebruik van zeewater lijkt hun echter nog meer verkieslijk, getroffen als de schrijvers zijn door QUINTON's onderzoekingen (1904), die zelfs tot 810 cc per K.G. lichaamsgewicht bij honden onder de huid in één zitting inspoot, welke waarnemingen zij zelf konden bevestigen.

QUINTON achtte zeewater tweemaal minder vergiftig dan keukenzoutoplossing.

HALLION en CARRION meenden dan ook het gebruik van zeewater boven dat van keukenzoutoplossing bij de bloedvervanging te moeten aanbevelen.

Ook bij de talrijke toentertijd geldende aanwijzingen voor infusiebehandeling, zou het met uitstekend gevolg gebruikt zijn.

Opmerkelijk is, dat ik in 1932 een mededeeling van MARTIN SCHLEGEL <sup>2)</sup> vind, waarin andermaal een lans wordt gebroken voor het gebruik van zeewater, ook bij sterke bloedverliezen, als een goede vervanging van de bloedtransfusie.

In het „Sal physiologicum POEHL”, een zoutmengsel, bestaande uit alle anorganische bestanddeelen van het bloedplasma, door A. VON POEHL <sup>3)</sup> in 1902 aanbevolen, zien wij eveneens het streven naar meer „physiologische oplossingen” belichaamd.

VON POEHL gebruikte dit zoutmengsel (Na 21,51%, Na<sub>2</sub>O 11,02%, K<sub>2</sub>O 4,61%, CaO 1,38%, MgO 0,21%, Cl 33,09%, CO<sub>2</sub> 17,79%, SO<sub>3</sub> 2,39%, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 1,74%) in 1%-oplossing als clysmata, welke volgens hem de invloeiingen geheel zouden kunnen vervangen.

Wanneer dan R. RÖSSLE <sup>4)</sup> in 1907 de vraag, als titel van zijn mededeeling gebruikt: „Gibt es Schädigungen durch Kochsalzinfusionen?” bevestigend meent te moeten beantwoorden, schijnt het einde van de keukenzout-infusie dichtbij.

Aangezien dit onderzoek als een roode lijn staat getrokken door de geschiedenis der keukenzoutoplossing als infusiemiddel, moeten wij er even op ingaan.

RÖSSLE merkte op, dat er tot 1906 eigenlijk geen critiek op de keukenzoutinfusie was uitgeoefend (bedoeld is: van klinische zijde).

Eerst R. SCHAPS <sup>5)</sup> meende in 1906 aan te hebben getoond, dat het, althans voor kinderen, geen onschuldige ingreep is. Inspuiting

<sup>1)</sup> Arch. générales de médecine 1905, N°. 25, blz. 1566—1579.

<sup>2)</sup> Ars Medici 1932, N°. 12, blz. 655 (overgenomen uit Fortschritte d. Med. 1932, N°. 20).

<sup>3)</sup> Verhandlungen d. Congr. f. Innere Medizin, 20. Congr. 1902, blz. 585—592.

<sup>4)</sup> Berliner klinische Wochenschrift 1907, N°. 37, blz. 1165—1169.

<sup>5)</sup> l.c. R. RÖSSLE.



onder de huid van 5 cc keukenzout- of suikeroplossing, gaven bij zuigelingen koorts, onrust, somnolentie, vermeerderde en slechte ontlasting.

Bij de proefondervindelijke keukenzoutinfusies was af en toe wel beschadiging beschreven.

Zoo zag R. STERN <sup>1)</sup> in 1891 bij konijnen na toediening van 0,6% keukenzoutoplossing soms haemoglobinocholie ontstaan en nam RAUM <sup>1)</sup> in 1892 bij honden hydropische vacuoliseering van het levercelprotoplasma waar, na inspuiting van groote hoeveelheden in de vena cava superior.

RÖSSLE beschreef nu twee gevallen, waarbij hij op grond van de klinische waarnemingen en de anatomische vondsten, tot beschadiging door keukenzoutinfusie met als gevolg een doodelijken afloop, meende te moeten besluiten.

Het eerste geval betrof een eerstbarende, die *wegens hartzwakte* in het uitdrijvingstijdperk, behalve kamfer, een infusie onder de huid kreeg van keukenzoutoplossing, welke slechts een voorbijgaand gunstig gevolg had. Na de infusie kreeg zij sterke rijstwaterachtige ontlastingen en 1<sup>1</sup>/<sub>4</sub> uur na een tweede inspuiting overleed de vrouw. In het geheel was ingespoten 2 L. keukenzoutoplossing. Bij obductie vond RÖSSLE: sterke troebelheid van het bleeke, oedemateuze hart; geringe hypertrophie van de linker ventrikel; sterke troebelheid van de lever; troebelheid van de sterk oedemateuze nieren; matige ascites (400 cc); waterig doordrenkt pancreas; groote hoeveelheid bijna waterige inhoud in de meteoristische dunne- en dikkedarm; sterk oedemateuze doordrenking van de hals- en borststreek (plaats van inspuiten); dunvloeibaar bloed.

Microscopisch werden geen bijzonderheden waargenomen, aan het hart vooral werd geen afwijkende vondst gedaan, met name was er microscopisch geen troebelheid en geen fragmentatie te zien.

Deze zelfde waarnemingen worden gedaan bij de obductie van dieren, welke aan zeer groote inspuitingen van keukenzoutoplossing zijn blootgesteld geweest (COHNHEIM en LICHTHEIM 1877, R. MAGNUS 1899).

Uit deze overeenstemming besloot RÖSSLE tot een vergiftiging met keukenzoutoplossing in het beschreven geval.

De blaas bevatte geen urine meer, wat bewees, dat de nieren ondanks de groote watertoevoer geen urine meer afscheidden. RÖSSLE meende, dat veranderingen aan de capillairen en parenchymateuze oedemen de oorzaak hiervan waren. (Uit zijn mededeeling meen ik echter op te maken, dat RÖSSLE later in gevallen van volkomen anurie door sterk toxische inwerkingen deze genoemde veranderingen aan de capillairen zag en nu achteraf aanneemt, dat deze ook bij zijn infusie-gevallen moeten hebben bestaan).

Het tweede geval betrof een 54-jarige vrouw met levercirrhose,

<sup>1)</sup> I. c. R. RÖSSLE.



die voor een groote ovariaalcyste werd geopereerd. In de urine bevond zich, vóór de operatie, eiwit en urobiline.

Na den operatieven ingreep wordt *wegens hartzwakte* coffeine, kamfer en een keukenzoutinspuiting gegeven, terwijl tegelijkertijd een Liter keukenzoutoplossing in de buikholte wordt gebracht. Den volgenden dag was een duidelijke ascites waarneembaar.

Wegens collaps werd nu nog eens een infusie gegeven, wat niet mocht baten; de vrouw overleed.

Bij sectie vond men in de buikholte 2½ L. weinig troebele, sereuze vloeistof, echter geen peritonitis. De nieren vertoonden microscopisch een sterke versche parenchymateuze nephritis. —

Beschouwen wij deze beide gevallen, dan zien wij, dat hier de keukenzoutoplossing niet als bloedvervangmiddel wordt gebruikt, maar in beide gevallen wordt aangewend om een hartzwakte te bestrijden.

Als wij dan zien, dat het eerste geval een zwangere vrouw betrof, nog wel tijdens de bevalling, met — RÖSSLE merkte het zelf reeds op — dus al overbelaste nieren en een hart, dat aan de grens van zijn kunnen staat — dit bewees de ingetreden hartzwakte —, dan vragen wij ons af, hoe het mogelijk is geweest, dat men hier 2 L. keukenzoutoplossing heeft *durven* inspuiten <sup>1)</sup>.

Ontleden wij het tweede geval, ook dan is dezelfde vraag gewettigd.

Bij deze zwaar zieke vrouw met eiwit in de urine, wordt *wegens hartzwakte* een flinke hoeveelheid keukenzoutoplossing in het lichaam gebracht, wat zelfs nog eens herhaald wordt. Dat ook deze vrouw bezwijkt, kan ons eveneens niet erg verwonderen.

In beide gevallen *belastte* men hart en nieren op den koop toe met de, voor behandeling, ingespoten keukenzoutoplossing.

Indien men met de thans opgedane ervaring was gaan toornen tegen het te dien tijde gebruikelijke matelooze gespuit met keukenzoutoplossing op allerhand aanwijzingen, zou dat begrijpelijk zijn geweest. Om uit RÖSSLE's gevallen tot een verwerping van de keukenzoutoplossing als bloedvervangmiddel te besluiten, lijkt toch minstens vreemd.

Toch werden deze gevallen van RÖSSLE later in bijna iedere mededeeling, die voor het gebruik van andere bloedvervangmiddelen pleitte, getrouw nageschreven als voorbeeld van de „schadelijke” werking van de keukenzoutoplossing.

Wanneer dan O. ZELLER <sup>2)</sup> kort hierna nog eens uit zijn dierproeven besluit, dat de inspuiting van keukenzoutoplossing bij verbloede dieren wél een oplevende werking uitoefent, welke echter van voorbijgaanden aard is en het dier toch ten doode is gedoemd,

<sup>1)</sup> De, bij sectie gevonden, macroscopische hartafwijking heeft geen beteekenis voor de beoordeeling van mogelijke schade door de keukenzoutoplossing. De inspuiting geschiedde *wegens hartzwakte* en ook de linker ventrikel werd hypertrophisch bevonden, waardoor de mogelijkheid van een reeds bestaande minderwaardigheid is gegeven.

<sup>2)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 1908, Bd. 95, blz. 488—559.



dan is aan de gunstige meening over de keukenzoutoplossing als bloedvervangmiddel wel bijna de genadeslag toegebracht. Te meer daar in hetzelfde jaar (1908) L. F. MEYER en H. RIETSCHÉL<sup>1)</sup> een kort overzicht over de reeds in de literatuur vermelde vergiftige werkingen van het keukenzout gaven, uitgebreid met eigen waarnemingen; en waarin zij tot de gevolgtrekking kwamen, dat het keukenzout schadelijk kan werken.

In hun overzicht vermeldde deze schrijvers de reeds genoemde waarnemingen van SCHAPS, welke in 1908 door GOFFERJÉ waren bevestigd. In het zelfde jaar was van W. WEILAND echter een tegenspraak verschenen.

In 50 gevallen van inspuiting van 1 tot 20 cc keukenzoutoplossing zag deze onderzoeker nooit een temperatuur boven 37,5°.

MEYER en RIETSCHÉL zelf namen bij 60% van de zuigelingen, die zij onder de huid 20 tot 50 gram 0,75% keukenzoutoplossing inspotten, koorts waar, soms tot boven 39°.

Deze koorts begon na 4 tot 6 uur, terwijl de temperatuur na 1 tot 1½ dag weer tot den norm terugkeerde.

Infectie achtten zij als oorzaak van de koorts, in hun gevallen, uitgesloten. Een resorptiekoorts door wefselletsels onder de huid, konden zij niet geheel uitsluiten. De onderzoekingen van S. RINGER, J. LOEB en W. OSTWALD in hun beschouwingen betreffend, meenden zij te mogen besluiten, dat het keukenzout als zoodanig de koorts geeft. Was dit juist, dan moest de toevoeging van andere kationen volgens genoemde onderzoekers, deze vergiftige werking van keukenzout opheffen.

Met de oplossing, die MEYER en RIETSCHÉL daarna gebruikten, bestaande uit 7,5 gram NaCl, 0,1—0,2 gram KCl, 0,2 gram CaCl<sub>2</sub>, aangevuld met gedestilleerd water tot 1000 gram en welke soms nog 0,1 gram NaHCO<sub>3</sub> bevatte, zagen zij geen of verminderde koortsreactie.

Op de plaats van inspuiting zouden door de schadelijke werking van de niet-onschuldige keukenzoutoplossing cellen ten onder gaan en een resorptiekoorts het gevolg zijn.

Zoo zien wij dus, dat ook de klinici langzamerhand van de nieuwere opvattingen werden doordrongen. Toch ging dit aanvankelijk schoorvoetend.

MEYER en RIETSCHÉL spotten de meer physiologische oplossingen nog slechts onder de huid in.

Een stap verder ging A. THIES<sup>2)</sup>.

In 1910 gaf deze onderzoeker een uitvoerige studie in het licht over de inspuiting van physiologische zoutoplossingen.

Na er nog eens aan te hebben herinnerd, waarom de keukenzoutoplossing tot nog toe werd ingespoten, namelijk: 1°. om den bloeds-

<sup>1)</sup> Berliner klinische Wochenschrift 1908, Bd. 45, N°. 50, blz. 2217—2219.

<sup>2)</sup> Mitteilungen a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chirurgie 1910, Bd. 21, blz. 239—280.



omloop te verbeteren, waarbij men van de keukenzoutoplossing een opwekkende werking op het hart en de vaatmusculatuur en een opvullende werking op het vaatstelsel verwachtte, zoodat bloedverlies en hartzwakte twee voornaamste aanwijzingen waren;

2°. om de diurese aan te zetten;

3°. ter verdunning van vergiften in het lichaam, waarom het na narcose dikwijls werd gegeven; — meende THIES te moeten vaststellen, dat de keukenzoutoplossing niet onbepaald voor inspuiting mag worden gebruikt.

Steunende op de onderzoekingen van J. LOEB, verklaarde THIES de verschillende schadelijke werkingen van de keukenzoutoplossing op het geïsoleerde hart, op de overlevende spier, op de nieren, en ook bij die gevallen, waar klinisch beschadiging door keukenzoutoplossing werd vastgesteld, uit de vervanging door Natrium van vooral het Calcium en Kalium uit hun verbindingen aan het cel-eiwit.

Bij de kortdurende (zoo noemde THIES de eenige uren durende) invloeiingen van één of meer Liter zuivere keukenzoutoplossing, zouden geen acute substitutiegevolgen zijn te vreezen. Integendeel vond THIES bijvoorbeeld na bloedingen of vergiftigingen de inspuiting van keukenzoutoplossing gunstig werken.

Wegens de kans op een gevaarlijke verdringing van Kalium en Calcium door Natrium, achtte THIES de inspuiting van keukenzoutoplossing echter bedenkelijk bij: kleine kinderen; ziekten van hart, nieren en vaatstelsel; cholaemie; en vooral bij ziekten, die met zoutarmoede gepaard gaan, hongertoestanden, kachexie, enz., vooral als een langzame, langdurende invloeiing wordt toegepast.

THIES wilde nu een oplossing gaan gebruiken, welke naast Natrium, ook Kalium en Calcium bevatte en bediende zich daartoe van de oplossing van RINGER, in de samenstelling 0,6% NaCl, 0,02% KCl, en 0,02% CaCl<sub>2</sub>, welke hij meestal rectaal inbracht, soms onder de huid en een enkele maal langs de bloedbaan.

Deze oplossing is niet isotonisch met het bloedserum.

THIES achtte het gevaar door teveel Natrium echter grooter dan mogelijke schade door de hypotonie.

Bij rectale inbrenging verdunde hij de oplossing soms nog.

Werd de oplossing onder de huid toegediend, dan meende THIES de isotonie tot zijn recht te moeten laten komen en bediende zich bij voorkeur van een oplossing, bestaande uit 0,85% NaCl, 0,03% KCl, en 0,03% CaCl<sub>2</sub>.

Bij rectale infusie liet THIES per uur 120—180—300 gram zoutmengsel op een temperatuur van 30—37° invloeien.

Aldus deed de physiologische zoutoplossing van S. RINGER zijn intrede in de kliniek.

In hetzelfde jaar deelde M. V. TYRODE <sup>1)</sup> de samenstelling van een voedingsvloeistof mede, welke hij bij zijn proeven over de

<sup>1)</sup> Arch. intern. de Pharmacod. et de Thérapie, 1910, Deel 20, blz. 205—224.



laxeerende werking van zouten op den geïsoleerden konijnendarm had gevonden en welke de normale peristaltiek van de darmen goed bleek te onderhouden.

Deze vloeistof was een oplossing van de verschillende zouten uit het bloed, waaraan glucose en zuurstof waren toegevoegd, in een verhouding, die TYRODE proefondervindelijk vond.

W. M. BAYLISS en E. H. STARLING, O. COHNHEIM en R. MAGNUS<sup>1)</sup> hadden voor deze zelfde onderzoekingen de oplossing van RINGER gebruikt.

HEDON en FLEIG<sup>1)</sup> (1906) gebruikten reeds een voedingsvloeistof, welke de verschillende zouten uit het bloed bevatte, onder toevoeging van glucose. De samenstelling, empirisch gevonden, werd voor de verschillende organen telkens iets gewijzigd.

In 1909 maakte ADLER<sup>1)</sup> een oplossing uit ongeveer dezelfde zouten bestaande, echter in de nauwkeurige verhouding, gevonden door analyse van bloed.

TYRODE verkreeg met zijn vloeistof, waarvan de verhoudingen der bestanddeelen proefondervindelijk werden gevonden, een langer goed blijven van den darm, vooral wat de normale prikkelbaarheid betrof. In volgend staatje wordt een overzicht van de samenstelling der verschillende genoemde voedingsvloeistoffen gegeven, zooals TYRODE dat op gaf.

	RINGER <sup>2)</sup>	LOCKE <sup>2)</sup>	HEDON	ADLER	TYRODE
NaCl . . . . .	6,0	9,0	6,0	5,9	8,0
KCl . . . . .	0,05	0,25	0,3	0,4	0,2
CaCl <sub>2</sub> . . . . .	0,	0,23	0,1	0,4	0,2
MgCl <sub>2</sub> . . . . .			SO <sub>4</sub> 0,3	0,25	0,1
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> . . . . .			0,5	0,126	0,05
NaHCO <sub>3</sub> . . . . .	0,1	0,2	1,5	3,51	1,0
Glycose . . . . .		1,0	1,0	1,5	1,0
Zuurstof . . . . .	verz.		verz.	verz.	verz.
H <sub>2</sub> O . . . . .	1000 cc	1000 cc	1000 cc	1000 cc	1000 cc

In deze oplossing meende men nu de ideaal „physiologische vloeistof” gevonden te hebben.

Een samenstelling van de doorstroomings- en infusievloeistoffen, zooveel mogelijk gelijkend op die van bloed, begon immers eisch van den tijd te worden.

Het is dan ook deze, door TYRODE aangegeven vloeistof, die als voorbeeld zal dienen voor de samenstelling van de moderne bloed- vervangmiddelen. —

<sup>1)</sup> M. V. TYRODE, l.c.

<sup>2)</sup> Zooals hier is opgegeven, komt de staat in TYRODE's artikel voor. Voor zoover mij bekend, heeft S. RINGER echter geen zuurstofverzadiging toegepast, doch deed LOCKE dit. Ook wijkt de niet volledig vermelde samenstelling van RINGER's vloeistof af van wat in den regel daarvoor wordt opgegeven.



Alvorens verder te gaan, moeten wij eerst nog even de onderzoekingen bespreken, welke zich bezighielden met de vraag of de keukenzoutoplossing kan worden vervangen door aequimoleculaire oplossingen van andere Natriumzouten.

Zoo doorstroomde B. J. STOKVIS <sup>1)</sup> in 1902 het kikkerhart met door keukenzoutoplossing verdund bloed (1 deel bloed, 3 deelen keukenzoutoplossing) en daarna met door een oplossing van NaBr of NaJ in dezelfde verhouding verdund bloed. (de oplossing van NaBr en NaJ had dezelfde vriespuntsverlaging als de NaCl-oplossing).

Het bleek nu voor het hart volmaakt onverschillig, of het doorstroomde bloed met NaCl-, NaBr- of NaJ-oplossing was verdund.

De aequimoleculaire concentratie der oplossing stempelde dus de NaCl-, NaBr- of NaJ-oplossingen tot physiologisch gelijkwerkende op het kikkerhart, iets wat trouwens voor de dwarsgestreepte spier al was vastgesteld door GRUTZNER, LOEB en BLUMENTHAL <sup>2)</sup>.

(Bij deze proeven van STOKVIS moet niet uit het oog worden verloren, dat de doorstromingsvloeistof ook bloed bevatte!).

STOKVIS vraagt zich af, of de rol van de keukenzoutoplossing bij zoogdieren door genoemde oplossing kan worden vervuld, of de Br- en J-ionen geen schadelijke werking op het organisme uitoefenen.

Onder de huid kon hij bij konijnen de NaBr- en NaJ-oplossing in groote hoeveelheden inspuiten, zonder schadelijke gevolgen te zien. Zoo konden konijnen van 2 K.G. 850 gram NaBr- en 1160 gram NaJ-oplossing verdragen.

Voorts overwegende, dat — indien de onvoldoende vaatvulling oorzaak van den dood bij een bloedverlies is — elke aequimoleculaire oplossing, die de roode bloedlichaampjes ongedeerd laat, dezelfde levensreddende werking moet hebben als de keukenzoutoplossing, spoot STOKVIS konijnen, waaraan bloed tot dreigenden ademstilstand was onttrokken, met NaBr- en ook met NaJ-oplossingen in.

Het bleek, dat aan deze oplossingen dezelfde levensreddende werking mocht worden toegekend als aan de NaCl-oplossing.

De vraag, of ze na afwendig van den verbloedingsdood verder onschadelijk waren voor het lichaam, moest voorloopig onbeantwoord blijven. Wel zag STOKVIS, dat de door NaBr- of NaJ-oplossing van den acuten verbloedingsdood geredde dieren, geen 24 uur na de proef bleven leven!

Bij de sectie werden steeds geen bijzonderheden gevonden.

E. C. VAN LEERSUM <sup>3)</sup> zet in 1903 STOKVIS' onderzoekingen voort.

<sup>1)</sup> Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1902, 1, blz. 1428—1432.

<sup>2)</sup> B. J. STOKVIS, l.c.

<sup>3)</sup> Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmac. 1903, Bd. 49, blz. 85—89.



Na konijnen van 1800—2350 gram, bloed te hebben onttrokken tot de bloeditstrooming ophoudt (wat na een onttrekking van 46—70 cc het geval bleek te zijn), spoot hij in de bloedbaan aequimoleculaire oplossingen van eenige andere Natrium-verbindingen dan keukenzout en ging vooral den invloed daarvan op de ademhaling na.

Oplossingen van Natriumacetaat en van mierenzuur-Natrium gaven goede bloedvervanging te zien. Bij gebruik van Natriumsulfaat trad de dood na 12 dagen, van Natriumnitrat na 14 dagen in. De dieren, ingespoten met Broom- en Jood-Natrium, leefden 24 uur, met propionzuur-Natrium trad de dood na een paar uur in en het dier, dat melkzuur-Natrium kreeg, stierf tijdens de proef. Daarnaast gaf dextrose aanvankelijk een minder goede, later een betere werking te zien; rietsuiker voldeed goed. Vooral de proef met Natriumcitrat gaf opmerkelijke uitkomsten. Nauwelijks waren eenige ccm ingevloed, of het dier stierf reeds onder heftige krampen, zonder dat de minste invloed op de ademhaling was waar te nemen. Merkwaardig is deze uitkomst, omdat later L. NORMET van de citraten, ook Natriumcitrat, gebruik zou maken om een oplossing samen te stellen, geschikt voor bloedvervanging.

De invloed van de overige inspuitingen was verrassend.

Reeds voor deze ten einde waren, werden de ademhalingen duidelijk zichtbaar, en waren meest sterker dan bij den aanvang van de proef. Volgens VAN LEERSUM is een bloedonttrekking van 45 cc voor het konijn steeds dodelijk.

Aangezien deze grens steeds werd voorbij gegaan, zouden alle dieren zonder inspuiting waarschijnlijk zijn gestorven.

VAN LEERSUM meende dus te mogen besluiten, dat de opheffing van de wanverhouding, die na bloedverlies bestaat tusschen den inhoud van het vaatstelsel en de hoeveelheid erin aanwezig bloed, behalve met keukenzoutoplossing, ook met andere Natriumverbindingen kan worden opgeheven (met een vriespuntsdaling van 0,55—0,57° C.).

Beide mededeelingen van STOKVIS en van VAN LEERSUM droegen er dus het hunne toe bij, de meening van GOLTZ over het ontstaan van den verbloedingsdood, te bevestigen.

Als aanvulling op de proeven van STOKVIS op het overlevende hart, vermeld ik de onderzoeken van E. R. O. FINCKH <sup>1)</sup>, die er op wijst, dat STOKVIS bij de doorstroming gebruik maakte van een bloedmengsel.

FINCKH herhaalde de proeven op het volgens W. STRAUB doorstroomde hart, zonder vermenging met bloed. Hem bleek, dat het geïsoleerde kikkerhart langen tijd kan werken op een voedingsvloeistof (FINCKH gebruikte de oplossing van RINGER), waarin alle Chloor door Broom was vervangen.

Chloorionen zouden dus geen wezenlijke rol voor de hartswerking spelen.

<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 116, blz. 262—266.



Vervanging van Chloor door Jood, vond hij — in afwijking van STOKVIS' uitkomsten — zonder beschadiging van het hart niet uitvoerbaar.

Eveneens leidde het vervangen van het keukenzout in de oplossing van RINGER door Natriumnitrat tot schade voor de hartswerking. —

Inmiddels waren wij in onze ontwikkelingsgeschiedenis van de bloedvervanging de jaren 1914—1918 genaderd.

In deze vier donkere oorlogsjaren, toen geheele volkeren in bloedige worsteling waren gewikkeld, werd ver verwijderd van het oorlogstooneel, in de laboratoria, maar ook in de onmiddellijke nabijheid van het front, op de hoofdverbandplaatsen, een andere strijd gestreden. In jachtende haast trachtten in beide vijandelijke kampen, de artsen in de oorlogs-lazaretten, de laboratoriummensen in het vaderland, de toen eerst recht brandende vraag te beantwoorden, hoe het vele vergoten bloed, bij de getroffen en op de beste wijze te kunnen vervangen.

In deze jaren bereikte het onderzoek over de bloedvervangmiddelen een hoogtepunt.

In hoeveelheden, welke in vreedstijd in geen jaren werden bereikt, moest nu van de reeds bekende en nieuw samengestelde bloedvervangmiddelen worden gebruik gemaakt. En hiermede hoopten de kostbare ervaringen zich op met een anders nooit te verwachten snelheid.

Uit de bittere noodzaak en uit den wensch naar steeds betere bloedvervangmiddelen werd in deze jaren eveneens een nieuw middel geboren: de zoogenaamde colloïdale infusievloeistoffen deden haar intrede als bloedvervangmiddel.

Een nieuwe gedachte vertegenwoordigden ze echter niet.

Reeds M. ALBANESE <sup>1)</sup> vond in 1893 de 2% gummi-oplossing, waaraan 0,6% keukenzout en een weinig  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  tot zwak alcalische reactie waren toegevoegd en die met zuurstof verzadigd was, een even goede voedingsvloeistof voor het kikkerhart als bloedbevattende doorstroomingsvloeistoffen.

De gom werd toegevoegd om aan de oplossing de noodige inwendige wrijving te geven.

F. ÖHRN <sup>2)</sup> kon het volgende jaar een door uitspoeling met 0,6% keukenzoutoplossing tot stilstand gebracht kikkerhart, weer aan den gang brengen met de gummi-oplossing van ALBANESE, uit welk feit hij besloot, dat deze oplossing voedende kracht voor het hart bezit.

In 1895 wees F. S. LOCKE <sup>3)</sup> erop, dat gummi-arabicum bestaat uit de Kalium-, Magnesium- en Calcium-zouten van arabinezuur en andere soortgelijke zuren. Wanneer hij nu een hart doorstroomde

<sup>1)</sup> Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. 1893, Bd. 32, blz. 297—313.

<sup>2)</sup> Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. 1894, Bd. 34, blz. 29—37.

<sup>3)</sup> The Journ. of Physiol. 1895, deel 18, blz. 332—333.



met het Natrium-zout van het zuur of het mengsel van zuren uit de gummi arabicum, tot 2% opgelost in de 0,6% keukenzoutoplossing, waaraan een spoor  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  was toegevoegd en verzadigd met zuurstof, dan zag hij het stil gaan staan zooals met alkalische keukenzoutoplossing, terwijl de hartswerking weer begon, als aan de doorstroomingsvloeistof de noodige hoeveelheden Calcium en Kalium waren toegevoegd.

LOCKE meende dus in de werking van de gummi-oplossing, althans gedeeltelijk een werking van de minerale bestanddeelen van de gummi-arabicum te moeten zien.

In 1910 onderzocht A. PUGLIESE <sup>1)</sup> den invloed van in de bloedbaan ingespoten colloïdale oplossingen (zonder voorafgaand ontrekken van bloed) op de samenstelling van het bloed, de diurese en de lymfhevorming.

Van zijn proefuitkomsten zijn voor de leer der bloedvervanging vooral van belang, de waarneming, dat na inspuiting van (betrekkelijk groote hoeveelheden) gelatine- of gummi-arabicumoplossing, deze stoffen het oploswater langeren tijd in het bloed achterhouden, terwijl de urineuitscheiding geheel of gedeeltelijk wordt gestaakt.

Werden gelatine of gom, gezamenlijk met hypertonische keukenzoutoplossing in een ader ingespoten, dan werd juist een sterke urine-uitscheiding opgemerkt en een sterk verminderen van de droge rest van het bloed gevonden, dit laatste ook bij gebruik van hypotonische oplossingen.

Eerst in de oorlogsjaren brachten vooral W. M. BAYLISS aan geallieerde- en O. KESTNER en M. KRABEL aan Duitsche zijde de inspuiting op menschen van gom- en gelatine-oplossingen <sup>2)</sup>.

In de Engelsche en Fransche lazaretten werden tot 1916 uitsluitend zoutoplossingen, iso- en hypertonische, als kunstmatige bloedvervangmiddelen gegeven.

W. M. BAYLISS <sup>3)</sup> meende toen hun waardeloosheid bij bloeding en wondschok, uit de oorlogservaringen afgeleid, in laboratoriumproeven te moeten vaststellen. De ingebrachte vloeistof zou namelijk in betrekkelijk korten tijd uit de vaten verdwijnen en haar gunstige opvullende werking niet meer kunnen ontvouwen.

Zoo zou bijvoorbeeld de 0,9% keukenzoutoplossing na 20 tot 30 minuten uit den bloedsomloop verdwenen zijn.

Steunende op het door E. H. STARLING (1896) gevonden en door F. H. SCOTT (1916) bevestigde feit, dat de bloedvatwanden normaal ondoordringbaar zijn voor de colloïdale stoffen (eiwitstoffen) uit het bloed, komt BAYLISS er toe, bij bloedverlies, colloïdale oplossingen in de bloedbaan te brengen.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie, 1910, Bd. 54, blz. 100—153.

<sup>2)</sup> Veel ervaringen werden eerst na 1918 medegedeeld.

<sup>3)</sup> The Journal of Pharmac. a. experim. Therapeutics 1920, deel 15, blz. 29—74.

The Journal of Physiology 1922, deel 56, blz. XLVI.

The Lancet 7 Jan. 1922, blz. 38.

The Lancet 17 Maart 1923, blz. 575—576.



Zijn redeneering — voornamelijk opgebouwd uit de grondslagen van STARLING's theorie over de lymphvorming — luidde als volgt.

In de arteriolae en over een korten afstand in de capillairen is de inwendige drukking hooger dan de osmotische drukking van de colloïdale stoffen uit het bloed. (door STARLING gelijk aan 30—35 m.M. Hg gevonden).

Hier zal dus filtratie plaats hebben, in sterkte evenredig met de werkende drukking, die bestaat uit de overmaat van de bloedsdrukking over de osmotische drukking van de colloïdale stoffen. Verder stroomafwaarts in het vaatstelsel is de bloedsdrukking gelijk aan de osmotische drukking van de colloïdale stoffen en nog verder is de colloïd-osmotische drukking grooter dan de bloedsdrukking.

Hier heeft dus weer opnemings plaats van het uitgefiltreerde vocht, te meer daar door de filtratie de concentratie der colloïdale stoffen iets is toegenomen en dus ook haar osmotische drukking. De weer teruggestroomde hoeveelheid vocht is niet geheel gelijk aan het verlies. Het verschil wordt door de lymphewegen weggevoerd en teruggeleid naar het bloed door den ductus thoracicus.

De osmotische drukking van een opgelost middel, dat een ondoor-dringbare wand voor zich heeft, uit zich door wateraantrekking. Wordt er een drukking op uitgeoefend, grooter dan de osmotische drukking, dan wordt water door filtratie uitgeperst.

Wordt nu bijvoorbeeld de oplossing van RINGER in de bloedbaan gespoten, dan wordt de osmotische drukking van de colloïdale stoffen door de verdunning verminderd. De werkende filtratiedrukking is nu grooter en ook de plaats in het vaatstelsel, waar de filtratie grooter is dan de terugstrooming uit de weefsels, wordt verder uitgestrekt naar de veneuze zijde.

De ingebrachte vloeistof verdwijnt dus in betrekkelijk korten tijd uit de vaten.

Volgens BAYLISS is het nu duidelijk, dat aan de ingespoten vloeistof een colloïdale stof moet worden toegevoegd met een osmotische drukking, gelijk aan die van de colloïdale stoffen van het bloed.

Aldus werd door hem in 1916 een infusiemiddel aangegeven, bestaande uit 6% gelatine of 7% gummi-arabicum, opgelost in de 0,9% sterke keukenzoutoplossing. Deze oplossing zou nu een blijvende vermeerdering van de hoeveelheid vloeistof in de vaten geven, waarom zij dus uitstekend als bloedvervangmiddel te gebruiken zou zijn.

Aangezien gelatine tetanus-sporen kan bevatten en coagulatie in de vaten kan geven, gebruikte BAYLISS liever de gummi-arabicum-oplossing. Volgens hem heeft gummi-arabicum geen „geneesmiddelachtige" werking, maar werkt het zuiver vermeerderend op het bloedvolume, wat een gunstigen invloed op het acuut bloedarme organisme ten gevolge heeft.

De gum-zoutoplossing werd beproefd op katten. Nam men deze dieren 70% van hun bloed af, de geheele (stroomende) bloed-



hoeveelheid op  $\frac{1}{13}$  van het lichaamsgewicht berekend, dan kon het verloren bloed door 6 of 7% gum-zoutoplossing worden vervangen.

Niet met deze oplossing ingespoten katten konden slechts 30% bloedverlies verdragen.

Wanneer BAYLISS zich afvraagt, hoe het mogelijk is, dat de gevonden zéér kleine haemoglobine-waarden nog voldoende in de zuurstofverzorging van de weefsels kunnen voorzien, dan geven de proeven van GESELL <sup>1)</sup> in 1918 daarop een eenigszins bevredigend antwoord.

Deze onderzoeker vond, dat na de vervanging van bloed door gum-zoutoplossing de snelheid van bloedstrooming sterk vermeerderde.

De zuurstofvoorziening wordt dus op peil gehouden door de snellere strooming van het verdunde bloed.

GESELL voerde het begrip „voedingsstroom” (nutrient flow) in, welke aangeeft de mate van de voorziening met zuurstof en ander voedsel per minuut, en waarvan de grootte gevonden wordt uit het product van de haemoglobineconcentratie en de stroomsnelheid.

BAYLISS acht zijn gum-oplossing een goed bloedvervangmiddel, als het bloedverlies tenminste niet meer bedraagt dan 75% van het bloedvolume.

Aan zijn oplossing behoeft geen Calciumzout te worden toegevoegd, daar gummi-arabicum reeds voldoende Calcium bevat.

Uitdrukkelijk wijst hij er op, dat slechts gummi-arabicum van uitstekende hoedanigheid mag worden gebruikt.

Het moet verwerkt worden in de oplossing als heldere, bijna kleurloze klompen, zooals bijvoorbeeld de soort „Turkey elect”.

Anaphylactische schok en haemolyse werden nooit door hem waargenomen.

Agglutinatie van de roode bloedlichaampjes zag hij bij menschen nooit. Bij katten gebeurt dit in vitro wel, in de bloedbaan van katten schijnt dit echter niet plaats te hebben.

Aan W. M. BAYLISS' werk heeft de infusie met gum-oplossingen ontegenzeggelijk het meest te danken. Door zijn onderzoekingen werd deze wijze van bloedvervanging en schokbestrijding, aan geallieerde zijde in een groot aantal gevallen toegepast.

Het dient echter opgemerkt, dat J. J. HOGAN <sup>2)</sup> in 1915 reeds mededeeling deed over zijn soortgelijke onderzoekingen, welke toen echter niet zoo de aandacht trokken als korten tijd later BAYLISS' werk.

Bij een aantal patienten, lijdende aan de gevolgen van een bloedverlies, doch vooral bij toestanden van schok, spoot HOGAN een gelatine-oplossing in de bloedbaan in, waarvan hij in de meeste gevallen een gunstigen invloed meende waar te nemen.

<sup>1)</sup> W. M. BAYLISS, l.c.

<sup>2)</sup> The Journ. of the Americ. Medic. Assoc. 1915, deel 64, N°. 9, blz. 721—726.



De gebruikte oplossing werd bereid door 25 gram zuivere gelatine, 1,5 gram keukenzout en 100 cc gedestilleerd water in een flesch te mengen en gedurende 15 minuten te koken. De verkregen oplossing werd goed gefiltreerd en bij 124° C. gedurende een uur gesteriliseerd, waarna zij in de ijskast werd bewaard. Vóór infusie werd de oplossing even verwarmd en bij 1000 cc 0,9% keukenzoutoplossing gevoegd, waaraan 2 gram sodakristallen ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 10 aq.) was toegevoegd.

Eerst toen door de onderzoeken van BAYLISS de inspuiting van colloïdale oplossingen veelvuldig werd toegepast, herinnerde men zich, vooral aan Amerikaansche zijde, de mededeeling van HOGAN.

Ongeveer gelijktijdig met BAYLISS' onderzoeken was S. H. HURWITZ<sup>1)</sup> in Amerika tot het gebruik van gummi-arabicum-oplossingen gekomen als bloedvervang- en schokbestrijdingsmiddel. Hij gebruikte een 5% oplossing van gummi-arabicum in vloeistof van LOCKE met goed gevolg bij de behandeling van groote bloedverliezen, zoowel bij proefdieren als bij patienten.

In de jaren 1917 en 1918 hebben de Engelsche en Amerikaansche militaire artsen talrijke malen de gum-zoutoplossing van BAYLISS gebruikt en zijn daardoor in de gelegenheid geweest, in betrekkelijk korten tijd een groote ervaring op te doen. Behalve op de oorlogsslachtoffers werd het nieuwe bloedvervangmiddel ook in de laboratoria verder beproefd.

Zoo vond BARTHÉLÉMY<sup>2)</sup> in 1919, dat honden, aan wie 60 à 70% van hun bloedhoeveelheid was onttrokken, blijvend konden worden hersteld door de inspuiting van gum-zoutoplossing.

Overschreed de onttrekking 70% van de bloedhoeveelheid, dan overleefden de dieren dit niet langer dan 2 à 3 uur, zelfs niet als gum-zoutoplossing of glucose-plasma was ingespoten.

Deze proefuitkomsten hielden dus grootendeels een bevestiging in van de door BAYLISS op katten gevonden feiten.

De ervaringen met de gum-zout-inspuitingen in den oorlog opgedaan, waren niet over de geheele linie gunstig te noemen.

Op de vergadering van militaire artsen, in 1918 te Boulogne gehouden, waren de meeningen over het nut van deze inspuiting zéér verdeeld.

Voor al de Amerikaansche artsen betwijfelden sterk het nut der gum-zout-inspuitingen. Na den oorlog komt het zelfs tot een scherpe critiek op deze wijze van bloedvervangen, welke haar hoogtepunt wel bereikte in een „Editorial” in „The Journal of the American Medical Association” van 1922<sup>3)</sup>.

In dit artikel vinden we een opsomming van verschillende na-dee-

<sup>1)</sup> The Journ. of the Americ. Medic. Assoc. 1917, Deel 68, N°. 9, blz. 699—701.

<sup>2)</sup> W. M. BAYLISS, The Journ. of Pharm. and experim. therap. 1920, deel 15, blz. 29—74, l.c.

<sup>3)</sup> „Deleterious effects of acacia for transfusion” in Deel 78, 1922, N°. 10, blz. 730 e.v.



len en gevaren verbonden aan de toediening van de oplossing van BAYLISS. De voornaamste geef ik hier weer.

Zoo vonden T. K. KRUSE in 1919 en P. J. HANZLIK en H. F. KARSNER in 1920, dat gummi-arabicum in de concentratie, die men voor inspuiting in de bloedvaten gebruikt, de roode bloedlichaampjes van den mensch en van verschillende diersoorten agglutineert. De beide laatstgenoemde onderzoekers vonden bovendien emboli en thrombi in de longvaten van Cavia's, die anaphylactoïde verschijnselen vertoonden na inspuiting in de bloedbaan van gummi-arabicum.

H. OLIVECRONA deed in 1921 mededeeling over een sterfgeval van een vrouw, waarbij hij den dood aan de gum-inspuiting meende te moeten toeschrijven.

FOSTER en G. H. WHIPPLE toonden in 1922 aan, dat het herstel van de fibrine na gum-inspuiting bij honden veel langzamer gaat dan na invloeiing van oplossing van LOCKE. Hun bleek, dat bloed, dadelijk na een gum-inspuiting onttrokken, niet stolt.

Y. HENDERSON en H. W. HAGGARD meenden een oogenblikkelijke goede werking wel aan te kunnen toonen. De kans op geheel herstel verbeterde echter niet bij hun dieren, die een „standaard bloedonttrekking” hadden ondergaan.

De hier medegedeelde meeningen vindt de schrijver van het aangehaalde artikel geheel in overeenstemming met de slechte ervaringen van verschillende chirurgen tijdens den wereldoorlog, zooals bleek uit het Rapport in 1918 door O. H. ROBERTSON uitgebracht.

Samenvattende waarschuwt de „editor” dan ook tegen het gebruik van gum-oplossingen, daar hij over de schadelijke werking ervan geen twijfel mogelijk acht.

Na deze vernietigende critiek bleven de voorstanders der gum-inspuitingen natuurlijk niet een antwoord schuldig.

W. M. BAYLISS <sup>1)</sup> zelve achten wij hier wel het meest gerechtigd als woordvoerder op te treden in de verdediging van zijn bloedvervangmiddel.

Hij meende allereerst te moeten opmerken, dat over „erkend goede” geneesmiddelen geen mededeelingen over die goede werking in de literatuur verschijnen, waardoor hun gunstige eigenschappen bijna nooit zouden vermeld worden <sup>2)</sup>.

Verder wees hij er op, dat G. G. WARD en L. FARRAR 400 gevallen mededeelden, waarbij zich niets ten nadeele van de gum-oplossing voerdeed.

Ook de ervaring van het Britsche leger te velde, dat in Frankrijk 75 L. gum-oplossing per dag noodig had, was goed.

Agglutinatie van de roode bloedlichaampjes zou volgens BAYLISS alleen bij de kat voorkomen en nooit bij den mensch. Dat capillaire

<sup>1)</sup> The Journ. of the American Medic. Assoc., 1922, deel 78, N°. 24, blz 1885—1887.

<sup>2)</sup> Deze opmerking, die ik niet juist acht, verontschuldigt waarschijnlijk het inderdaad toen niet groot aantal mededeelingen over gunstige ervaringen.



embolieën aan de gummi-arabicum werden toegeschreven, meende hij te moeten verklaren uit de neiging om van alle kwaads, dat den patient geschiedt, de behandeling de schuld te geven. Eens liet hij door obductie een patient onderzoeken, die capillaire embolie zou hebben gehad. Deze bleek niet aanwezig te zijn, de dood was hier niet door de gum-inspuiting ingetreden.

In tegenspraak met FOSTER en G. H. WHIPPLE meende BAYLISS, dat de gummi-arabicum na bloeding, evenals serum, de fibrine weer op de normale waarde brengt, terwijl LOCKE's oplossing een vermeerderde aanmaak van fibrinogeen zou geven.

De slechte ervaringen in het Amerikaansche leger, die O. H. ROBERTSON rapporteerde, meende BAYLISS te moeten toeschrijven aan den ernstigen toestand van schok, waarin de soldaten na lang vervoer in de hospitalen aankwamen.

De rillingen, die soms ontstonden bij te koude of te snelle inspuiting, nam C. WALLACE minstens even dikwijls bij bloedtransfusies waar.

Als G. N. STEWART de gum-oplossing „onphysiologisch” vindt, betreft dit alleen de inwendige wrijving, welke het hart meer werk zou geven. BAYLISS achtte dit een voordeel, waardoor de bloedsdrukking op peil kan worden gehouden.

Bij de proeven van Y. HENDERSON en H. W. HAGGARD merkte BAYLISS op, dat hun werkwijze met bepaling van een standaardbloedonttrekking, afgelezen uit de grootte van de bloedsdrukking, onjuist is. De bloedsdrukking is volgens hem niet te gebruiken om den ernst van een bloedverlies aan te geven. De bloedsdrukking is afhankelijk van de reactie van het vasomotorische centrum.

De hoeveelheid bloed, die nog in de vaten is, is maatgevend voor den toestand na een bloedverlies.

Bovendien achtte BAYLISS de ontrekkingen van bloed, door beide onderzoekers toegepast, veel te groot om nog goede gevolgen van de gum-inspuiting te kunnen verwachten.

In één van hun proeven was de bloedhoeveelheid 800 cc (= 7,3% van het lichaamsgewicht). De grootte van de bloedonttrekking bedroeg 659 cc, dat is 80%. Deze bloedingsgraad achtte BAYLISS veel grooter dan gewoonlijk in de practijk wordt waargenomen. Een overeenkomstig bloedverlies zou bij den mensch 5 Liter bedragen.

Hij achtte het dan ook verwonderlijk, dat de gum-oplossing het dier nog tot den volgenden dag liet leven. Zonder behandeling kan slechts 3,7% van het lichaamsgewicht aan bloed worden onttrokken; bij vervanging door gum-oplossing kan 5,1% veilig worden afgenomen.

Wanneer de vergadering van artsen, te Boulogne bijeengekomen ter bespreking van hun oorlogservaringen, gemeenschappelijk tot het besluit komt, dat de bloedtransfusie goed werkte nadat de gum-inspuiting faalde, meende BAYLISS daar geen waarde aan te moeten toekennen. Hij vond, dat de eerste inspuiting van



gum-zout-oplossing soms weinig of geen gevolg liet zien, terwijl een tweede inspuiting dan tot herstel voerde.

Van het grootste belang — BAYLISS wijst er telkens weer op — achtte hij het gebruik van goede gummi-arabicum. De oplossingen moeten gemaakt worden zooals L. FARRAR opgeeft, of volgens de meer uitvoerige beschrijving van TELFER in Report N°. 25 van de British Medical Research Council.

Als ERLANGER een 25% gum-oplossing wil gebruiken in kleine hoeveelheden, om door water aantrekking het bloedvolume te vermeerderen, dan vindt BAYLISS dit ook goed, als er tenminste voldoende vloeistof in de weefselspleten is.

Aangezien de aanwijzing echter is: een snelle vermeerdering van de hoeveelheden in de vaten stroomend vocht, lijkt het BAYLISS toch beter van de meer verdunde oplossing in grotere hoeveelheid gebruik te maken. —

Inmiddels is men in de oorlogsjaren ook aan Duitsche zijde tot een bloedvervanging door colloïdale oplossingen gekomen, zij het dan ook door andere overwegingen.

O. KESTNER <sup>1)</sup> meende aan de keukenzoutoplossing en de vloeistof van RINGER geen goede uitwerking bij een bloedvervanging te mogen toekennen, op grond van de veronderstelling, dat de ingespoten vloeistof snel het vaatstelsel zou verlaten. Zijn meening steunde hij op de onderzoekingen van R. MAGNUS <sup>2)</sup>.

Reeds eerder heb ik er op gewezen, dat MAGNUS invloeiingsproeven deed bij dieren, welke geen onttrekking van bloed hadden ondergaan, dus geen behoefte hadden aan een hun vaatstelsel opvullend middel. Deze uitkomsten zijn dus zonder meer niet over te brengen op het gebied der zoutinfusie als bloedvervangmiddel, waarbij van de ingespoten massa als hulpmiddel gretig wordt gebruik gemaakt.

O. KESTNER trachtte nu het wegvloeien van bijvoorbeeld de oplossing van RINGER te verhinderen door de inwendige wrijving van deze oplossing te verhoogen, tot welk doel hij gummi-arabicum aan de oplossing van RINGER toevoegde.

Zijn 3% oplossing van gummi-arabicum bleek hem isoviscuus met menschen- en hondenserum te zijn.

KESTNER's eerste proeven werden in 1916 op honden genomen.

De uiterste grens van bloedverlies, waarbij het dier nog gered kon worden door de oplossing van RINGER zonder gum-toevoeging, vond hij bij 40 cc per K.G. dier.

Deze grootte van bloedverlies werd slechts eenmaal bereikt, meest werd de grens bij 35 tot 36 cc per K.G. dier gevonden.

Werd het verlies door RINGER-oplossing, waaraan 3% gummi-arabicum was toegevoegd, vervangen, dan kon het dier na een onttrekking van bloed van 43 cc en eens zelfs 45 cc per K.G. dier, nog herstellen.

<sup>1)</sup> Münchener Medizin. Wochenschr., 1919, N°. 38, blz. 1086—1087.

<sup>2)</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., 1900, Bd. 44, blz. 68 en 396.



KESTNER rekent, dat een hond 55 cc bloed per K.G. lichaamsgewicht bevat.

(Deze uitkomsten bij honden lijken mij zeer eigenaardig, daar door mij tot 64 cc bloed per K.G. lichaamsgewicht werd onttrokken, waarbij de eenvoudige inspuiting in de bloedbaan van een 0,9% keukenzoutoplossing het dier redde. Onttrekkingen van bloed van 50—60 cc per K.G. lichaamsgewicht waren bij mijn proeven overigens zeer gewoon en ook de vervanging door zoutoplossingen geschiedde steeds met goed gevolg).

Bij zijn verdere proeven vond KESTNER de inspuiting van een oplossing, die per Liter 9 gram keukenzout en 30 gram gummi-arabicum bevatte, even werkzaam als de oplossing van RINGER met gummi-toevoeging.

M. KRABEL<sup>1)</sup> gebruikte KESTNER's oplossing bij de oorlogsgewonden. Evenals K. GARRÉ was hij tot de opvatting gekomen, dat het gebruik van de keukenzoutoplossing met adrenaline- of digaleen-toevoeging, niet voldeed. Ook van directe of indirecte bloedtransfusie kreeg hij geen gunstigen indruk.

Zoo kwam hij er toe, de keukenzoutoplossing met gum-toevoeging van KESTNER te gaan gebruiken en vond deze een beter bloedvervangmiddel dan de bestaande, vooral omdat de werking ervan aanhield in tegenstelling tot de adrenaline-keukenzoutoplossing.

Wanneer men mocht denken, dat in de oorlogsjaren de andere wijzen van kunstmatig bloedvervangen nagenoeg geheel door de inspuiting van gum-oplossingen werden verdrongen, dan blijkt deze meening geheel ongegrond te zijn. Weliswaar gold de gum-zoutinspuiting in het Engelsche kamp korten tijd als beste behandeling na groot bloedverlies; de beschreven bezwaren van deze wijze van bloedvervangen werden echter al snel ondervonden en vele oorlogs-chirurgen keerden tot hun oude beproefde middelen terug.

Aan Duitsche zijde heeft de gum-zoutoplossing eigenlijk geen groote rol gespeeld<sup>2)</sup>.

Daar vierde de 0,9% keukenzoutoplossing hoogtij.

Vaak werden adrenaline, digaleen, coffeine of soortgelijke middelen aan de keukenzoutoplossing toegevoegd.

In vele gevallen werd de inspuiting (onder de huid, meest in de bloedvaten) vergezeld van zuurstofinademing, een behandelingswijze, die H. KÜTTNER had uitgewerkt.

Over de al of niet gunstige uitwerking der inspuiting van keukenzoutoplossing werd verschillend geoordeeld.

Terwijl aan K. GARRÉ en M. KRABEL de gunstige invloed van dit middel tegenviel, roemt HERCHER het gebruik van de eenvoudige keukenzoutoplossing zonder eenige toevoeging, ten zeerste.

KAUSCH bediende zich van een 10% oplossing van invertsuiker, waarvan hij een sterker prikkelende werking op het hart meende te zien dan van keukenzout.

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. Chirurgie, 1918, N<sup>o</sup>. 18, blz. 305 e.v.

<sup>2)</sup> Handb. d. Ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege, 1922, Bd. 1 (Chirurgie), dl. 1, blz. 76—78.



C. ROTHMUND en P. GERLACH <sup>1)</sup> waren bij hun „proeven” op oorlogsgewonden tot een ander bloedvervangmiddel gekomen. Reeds in 1914 had P. GERLACH een doorstromingsvloeistof samengesteld, die vooral gunstig zou werken op het overleven van het centraal zenuwstelsel van zoogdieren.

Deze vloeistof bestond uit een oplossing van 0,9% NaCl en 0,05% CaCl<sub>2</sub> en zou bij doorstroming een beteren invloed op het centraal zenuwstelsel uitoefenen dan de oplossing van RINGER of TYRODE.

Met GERLACH's oplossing zou het gelukken het centraal zenuwstelsel van een pasgeboren zoogdier 2 tot 3 uur in leven te houden. Met keukenzoutoplossing zou het slechts 2 tot 3 minuten blijven leven.

ROTHMUND en GERLACH meenden nu aan deze oplossing betere eigenschappen als bloedvervangmiddel te moeten toekennen dan aan de keukenzoutoplossing.

De patienten zouden na invloeiing sneller opleven, de vaattonus zou zich sneller herstellen, de ademhaling zou verbeteren, als uitingen van den goeden invloed van deze oplossing op de belangrijke centra in het centraal zenuwstelsel.

Per keer werd door hen niet meer dan  $\frac{3}{4}$  tot 1 Liter in de bloedbaan gespoten.

In Frankrijk bemoeiden vooral CH. RICHET, P. BRODIN en FR. SAINT-GIRONS <sup>2)</sup> zich met het vraagstuk der bloedvervanging door kunstmatig bereide middelen.

Zij vergeleken op honden, door bloeding bloedarm gemaakt, de werking van oplossingen van enkel keukenzout, enkel suiker, suiker en zout, enkel gum, keukenzout en gum, en van een oplossing, die veel calciumchloride bevatte (keukenzout 0,7%, glucose 0,5% en calciumchloride 0,2%); voorts van de vloeistof van LOCKE—RINGER met en zonder NaHCO<sub>3</sub> en van een keukenzoutoplossing, waaraan NaHCO<sub>3</sub> was toegevoegd.

Volgens deze onderzoekers is het beste kunstmatige serum een oplossing van 7 gram keukenzout en 5 gram lactose of glucose in 1000 cc gedestilleerd water. De bloedtransfusie werd echter door hen veel beter bevonden. Bij een bloedverlies van 70 à 75% zagen zij nooit een aanhoudend gunstige werking van de inspuiting in de bloedbaan van hun kunstmatige middelen; alleen de bloedtransfusie kon het dier dan blijvend redden. Merkwaardig is hun gevolgtrekking, dat de vloeistof van LOCKE vergiftig werkte door zijn gehalte aan NaHCO<sub>3</sub>.

Door dit weg te laten, verdween de vergiftigheid.

NaHCO<sub>3</sub> aan suiker-zout-oplossing toegevoegd, maakte deze oplossing even vergiftig als de vloeistof van LOCKE. —

Wanneer dan de vrede is gesloten en elk van de vijandelijke partijen niet meer tracht zijn uitkomsten van wetenschappelijk

<sup>1)</sup> Münch. Medizin. Wochenschr., 1918, N<sup>o</sup>. 18, blz. 484—485.

<sup>2)</sup> La Presse Médicale, 1918, N<sup>o</sup>. 63, blz. 581 e.v.



onderzoek en zijn klinische ervaringen voor zichzelf te houden — uiting van den oorlogsgeest! — maar alle wetenschap weer gemeengoed is geworden en een vruchtbare uitwisseling van ondervindingen het gevolg is, dan blijkt „het groote experiment” de leer der kunstmatige bloedvervanging met vele nieuwe en belangrijke feiten te hebben verrijkt. Geen enkel middel bracht het echter tot de onbestreden eerste plaats in de rij der kunstmatige bloedvervangmiddelen.

En opnieuw beginnen de lange reeksen van onderzoekingen, worden honderden proefdieren geofferd aan het zoeken naar het volmaakte middel.

Vervolgen wij in de eerste plaats het lot der gum-oplossingen als bloedvervangmiddel.

S. G. ZONDEK <sup>1)</sup> sprak in 1921 de meening uit, dat de gunstige werking van de gum-zout-oplossing van BAYLISS waarschijnlijk te danken is aan het Calciumgehalte van de gummi-arabicum. Deze laatste stof bestaat uit Ca-, Mg- en K-zouten van het arabinezuur, is dus geen pharmacologisch onwerkzaam middel, zooals BAYLISS aanneemt.

1 Liter 7% gummi-oplossing bevatte volgens ZONDEK's analyses 2—3 gram kristallijn calcium-chloride <sup>2)</sup>. Ook gelatine bevat Ca.

Doorstroomde ZONDEK het kikkerhart met een zetmeel- of tragacanth-oplossing in vloeistof van RINGER, dan was het net alsof alleen met vloeistof van RINGER werd doorstroomd.

Gebruikte men echter gummi-arabicum of gelatine, opgelost in vloeistof van RINGER, dan werd een duidelijke tonusvermeerdering gezien, bij gummi-arabicum sterker dan bij gelatine.

De kromme, die de hartswerking aangaf, geleek opeen zoodanige als te voorschijn komt na vermeerderde calciumtoevoer aan het hart.

ZONDEK besloot uit zijn proeven, dat de colloïdale aard van de voedingsvloeistof voor het kikkerhart van geen beteekenis is.

De gunstige werking op het hart van de gummi arabicum- en gelatineoplossingen zou het gevolg zijn van het gehalte aan Calcium (gummi arabicum bleek meer Ca te bevatten dan gelatine). Hij meende, dat de gum-keuzenzout-oplossing van BAYLISS met goed gevolg zou kunnen worden vervangen door een oplossing van RINGER met verhoogd Calcium-gehalte (in plaats van 0,1, 0,8 gram watervrij calciumchloride op 1000 cc gedestilleerd water).

In hetzelfde jaar nam FR. KÜLZ <sup>3)</sup> stelling tegenover ZONDEK's meening.

Külz vergeleek de snelheid van verdwijnen uit de bloedbaan van ingespoten gum-zout-oplossingen en oplossingen van enkel zouten.

<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr., 1921, Bd. 116, blz. 246—262.

<sup>2)</sup> Deutsche Medizin. Wochenschr., 1921, N°. 30, blz. 855.

<sup>3)</sup> Deutsche Medizin. Wochenschr., 1921, N°. 49, blz. 1493.



Hij meende in de vaststelling van het haemoglobine-gehalte na de inspuiting, een maat te hebben voor den verdunningsgraad van het bloed en hieruit dus te kunnen besluiten over het wegstroomen van een ingespoten vloeistof uit het bloed.

Hem bleek, dat met oplossingen, bestaande uit 7% gummi en 0,9% keukenzout, de bloedverdunding den theoretisch te verwachten graad bereikte, en verscheidene uren op deze hoogte bleef, iets wat met oplossingen van enkel zouten, als de vloeistof van RINGER, nooit gelukte.

De gum-zoutoplossing verliet dus de bloedbaan veel langzamer dan de oplossing van enkel zout. Voor vaatvulling zou zij dus zeer geschikt zijn.

Het Calcium-ion bleek geen beslissende beteekenis te hebben.

De krommen met Ca-vrije oplossingen van Natrium-arabinaat, vertoonden geen verschil met die, verkregen met ruwe gummi. Ook gelukte het hem niet door een verhooging van het Ca-gehalte de bloedvaten voor de zoutoplossingen te dichten.

Integendeel verliet de vloeistof des te sneller de bloedbaan, des te hooger het Ca-gehalte was, vermoedelijk als gevolg van de verhooging der bloedsdrukking door de calciumzouten.

Voor dit doel werd gebruik gemaakt van een RINGER-oplossing met 0,07 en 0,12%  $\text{CaCl}_2$ .

Wel zou het Calcium door de kortdurende verhooging van de bloedsdrukking, die het geeft, de goede werking van de gum-oplossing ondersteunen.

KÜLZ meende dus de juistheid van BAYLISS' opvatting tegenover die van ZONDEK te hebben bewezen.

Opgemerkt dient echter te worden, dat KÜLZ zijn proeven deed op konijnen, welke geen voorafgaande onttrekking van bloed hadden ondergaan. Op het gebied der bloedvervanging mogen wij zijn proeven dus niet bewijzend noemen.

Het jaar 1921 bracht nog een belangrijke mededeeling over de gum-zoutoplossingen.

W. NONNENBRUCH <sup>1)</sup> onderzocht namelijk, welke veranderingen in het bloed van konijnen plaats vonden, wanneer 40 cc RINGER-oplossing met en zonder toevoeging van 6% gummi arabicum of 5% gelatine in de bloedbaan werden gespoten.

Het bleek nu, dat na inspuiting van de gummi arabicum- of gelatine-bevattende RINGER-oplossing, geen langer durende vermindering van het aantal roode bloedlichaampjes ontstond. Na twee uur was zoowel bij gebruik van de gewone vloeistof van RINGER, als van de gummi- (of gelatine-)oplossing, de uitgangswaarde van de erythrocyten weer bereikt.

De vermeerdering van de hoeveelheid stroomend bloed was dus na inspuiting van een colloïdale oplossing geenszins grooter dan wanneer enkel een zout-oplossing in de bloedbaan was gebracht.

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., 1921, Bd. 91, blz. 218—246.  
Deutsche Medizin. Wochenschr., 1921, blz. 579.



Deze zelfde uitkomsten verkreeg NONNENBRUCH als de dieren eerst een aderlating van ongeveer 30 gram bloed hadden ondergaan. Alleen na inspuiting van een geconcentreerde gummi arabicum-oplossing (20%) nam men een wat langer durende plethora waar.

Deze onderzoeken gaven dus geen steun aan de meening, dat de 6% gummi arabicum-RINGER-oplossing een bijzonder voordeel zou hebben voor de opvulling van het vaatstelsel, boven de gewone vloeistof van RINGER.

Bovendien wees NONNENBRUCH erop, zich voornamelijk beroepende op het werk van R. MAGNUS en L. ASHER, dat de colloïdale stoffen uit het bloed ook normaal wel degelijk door den vaatwand kunnen treden.

NONNENBRUCH neemt dan ook aan, dat de ingespoten colloïdale stoffen zelf snel in de weefsels verdwijnen, en daarmee ook haar waterbindende invloed in het bloed. —

In 1923 trachtten E. ATZLER <sup>1)</sup> en G. LEHMANN <sup>2)</sup> de voorwaarden, waar een goed bloedvervangmiddel aan moet voldoen, op te stellen. Zij achtten een bloedvervangmiddel des te volkomener, naarmate het meer op bloed gelijkjt.

Zij eischten van de in te spuiten vloeistof, dat zij:

- 1°. isotonisch is met bloed;
- 2°. naast Na, ook K, Ca en Mg bevat;
- 3°. een reactie heeft, zooveel mogelijk gelijk aan die van bloed <sup>3)</sup>;
- 4°. voldoende bufferstoffen bevat, daar anders de buffers, waar het lichaam over beschikt, te veel verdund worden, wat de overbrenging van het koolzuur schaadt;
- 5°. een zoodanig gehalte aan colloïde stoffen heeft, dat de colloïd-osmotische drukking gelijk is aan die van de colloïdale stoffen (eiwitstoffen) uit het bloed.

Door ATZLER werd vooral op dezen laatsten eisch gewezen. De colloïd-toevoeging zou de oplossing beletten, uit de vaten te verdwijnen.

Met TYRODE's vloeistof als voorbeeld, stelden LEHMANN (en ATZLER) als bloedvervangmiddel een oplossing voor, bestaande uit: NaCl 8 gram, KCl 0,2 gram, CaCl<sub>2</sub> 0,2 gram, MgCl<sub>2</sub> 0,1 gram, gummi arabicum 70 gram, NaHCO<sub>3</sub> ongeveer 1,2 gram, opgelost in 1000 gram gedestilleerd water. Deze vloeistof zou voldoen aan hun eischen voor een „physiologische” oplossing, wat betreft de osmotische drukking, de colloïd-osmotische drukking, de physiologische ionen-samenstelling en de reactie. Alleen de viscositeit week af van die van het bloed.

In 1924 deelde RYUKI UEKI <sup>4)</sup> de uitkomsten mede van zijn proe-

<sup>1)</sup> Deutsche Medizin. Wochenschr., 1923, N°. 27, blz. 873.

<sup>2)</sup> Deutsche Medizin. Wochenschr., 1923, N°. 27, blz. 874.

<sup>3)</sup> In 1921 hadden E. ATZLER en G. LEHMANN reeds den invloed van de waterstof-ionenconcentratie op de vaten bestudeerd.

(PFLÜGER's Arch. f. d. gesamte Physiologie, 1921, Bd. 190, blz. 118—137.)

<sup>4)</sup> Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., 1924, Bd. 104, blz. 239—249.



ven over gummi arabicum-bevattende bloedvervangmiddelen. Onderzocht werd de werking van een gummi-oplossing in TYRODE-vloeistof, in wezen dus het door LEHMANN aangegeven bloedvervangmiddel. Daarnaast onderzocht UEKI een door de firma „BRAM” in den handel gebrachte „kolloïdisotonische Blutersatzflüssigkeit”, waarvan het voornaamste bestanddeel een electro-osmotisch gereinigde gummi arabicum is en welke verder een nauwkeurig bepaald Calcium- en Kaliumgehalte heeft. K. SCHULZ<sup>1)</sup> vond namelijk de 7% oplossing van ruwe gummi arabicum een veel grooter Calcium- en Kaliumgehalte hebben, dan bloed, terwijl de gereinigde gummi-oplossing nog wel een grooter Calcium-, daarentegen een geringer Kaliumgehalte had dan bloed. UEKI verwachtte nu van de oplossing van gereinigde gum meer uitgesproken verschijnselen van Calciumwerking.

Beide oplossingen werden vergeleken ten opzichte van de vloeistof van TYRODE, zoowel in haar werking op het geïsoleerde kattenhart als in haar bloedvervangende werking op het geheele dier.

Bij doorstroming van de kransvaten van het hart volgens LANGENDORFF, bleken de met TYRODE-vloeistof gevoede harten gemiddeld 2½ uur lang te blijven kloppen, terwijl, met de colloïdale oplossingen doorstroomd, hun werking slechts gemiddeld een half uur aanhield.

UEKI schreef de slechte werking van de gum-oplossingen toe aan de veel grootere viscositeit van de colloïdale oplossing, waardoor de hoeveelheid doorstroomde vloeistof en daarmee de zuurstofverzorging veel geringer zou zijn. Om op grond van deze proeven de gum-oplossing te veroordeelen, achtte hij onjuist; wel meende UEKI er isovisceuze oplossingen mede te kunnen vergelijken. Bij doorstroming met de gereinigde gum-oplossing bleek deze beter te voldoen dan de oplossing van ruwe gum. Vooral de tonus nam vanaf het begin van de proef toe, terwijl deze bij gebruik van ruwe gum dadelijk verminderde. UEKI zag in deze werking van gezuiverde gum een overwicht van den Calcium- op den Kalium-invloed.

Ook BAYLISS' proeven werden nagedaan.

Aan katten werd een zeker percentage van haar bloed onttrokken, berekend, door aan te nemen, dat de kat een hoeveelheid bloed heeft overeenkomende met 6% van het lichaamsgewicht, en het verlies met de drie genoemde oplossingen aangevuld.

Werd de vloeistof van TYRODE als bloedvervangmiddel gebruikt, dan bleek redding van het dier nog mogelijk bij een verlies van 50% van de geheele hoeveelheid bloed. Bij gebruik van de oplossingen van ruwe- of gezuiverde gum bleken bloedverliezen van 60 tot 70% nog te kunnen worden verdragen.

Een verschil in werking tusschen de ruwe en de gezuiverde gum, trad bij deze proeven niet aan het licht.

UEKI's proefuitkomsten lijken mij echter deze gevolgtrekkingen niet te rechtvaardigen!

<sup>1)</sup> R. UEKI, l.c.



Wat hij vond, laat ik hier volgen, om ons zelf een oordeel te kunnen vormen over zijn proeven.

Wanneer het bloedverlies werd vervangen door de oplossing van TYRODE, zag hij het in onderstaand staatje opgegeven gevolg van zijn bloedonttrekkingen.

Onttrokken hoeveelheid bloed in percenten van de berekende geheele bloedmassa.	Gevolg van de vervanging door TYRODE-oplossing.
50%	na 4 uur dood.
53%	na 4 uur dood.
53%	na 3 uur dood.
67%	na 5 uur dood.
49%	gered.
45%	gered.
67%	gered.

De proeven met de 7% oplossing van ruwe gummi arabicum, gaven het volgende te zien:

Onttrokken hoeveelheid bloed in percenten van de berekende geheele bloedmassa.	Gevolg van de vervanging door de oplossing van ruwe gummi.
30%	gered.
49%	gered.
62%	gered.

Tenslotte gaven de proeven met de gezuiverde gum-oplossing, de volgende uitkomsten:

Onttrokken hoeveelheid bloed in percenten van de berekende geheele bloedmassa.	Gevolg van de vervanging door de oplossing van gezuiverde gum.
59%	na 6 uur dood.
59%	na 6 uur dood.
39%	gered.
50%	gered.
44%	gered.
52%	gered.
57%	gered.
62%	eerst gered, echter na 24 uur dood.
31%	eerst gered, echter na 24 uur dood.
70%	eerst gered, echter na 24 uur dood.

Wanneer nu UEKI uit zijn proeven over de bloedvervanging door de oplossing van TYRODE meent te moeten besluiten, dat dit



middel nuttig werkzaam is bij een bloedonttrekking tot 50% van de geheele bloedhoeveelheid, dan kunnen wij hoogstens het aantal proeven te klein en de berekening van de geheele bloedhoeveelheid uit het lichaamsgewicht te onnauwkeurig vinden, om deze grens bij het genoemde percentage aan te nemen. Anders is het echter gesteld met de uitkomsten van de proeven over de gum-oplossingen.

Dat UEKI hieruit besloot tot een gunstige werking van de gum-oplossingen, nog bij bloedverliezen van 60 of 70% <sup>1)</sup> lijkt mij volkomen ongeoorloofd.

Mijns inziens ten onrechte wordt nu door verschillende onderzoekers in hun latere studies, UEKI's werk als een krachtig pleidooi vóór het gebruik der gum-oplossingen gewaardeerd.

Eveneens in 1924 deelden T. TSURUMAKI en R. KUROZAWA <sup>2)</sup> de uitkomsten mede van eenige onderzoekingen over de werking van keukenzoutoplossing en RINGER—LOCKE-oplossing, beide met 6% gummi arabicum toevoeging, bij inspuiting in de bloedbaan.

Op konijnen werd gemeten, hoeveel van deze oplossingen, bij een bepaalde invloeijsnelheid, in de vaten kon worden gespoten, totdat het dier stierf.

Het bleek nu, dat bij dieren, welke geen onttrekking van bloed hadden ondergaan, minder van deze gum-oplossingen kon worden ingespoten dan van de gewone keukenzout- en de gewone RINGER—LOCKE-oplossing.

Werd op de dieren eerst een bloedonttrekking van 40% van de geheele hoeveelheid bloed (= 2% van het lichaamsgewicht) toegepast, dan bleek de dodelijke hoeveelheid ingespoten RINGER—LOCKE-oplossing met 6% gum-toevoeging, ongeveer gelijk te zijn aan die hoeveelheid, welke bij dieren, die geen onttrekking van bloed hadden ondergaan, ook den dood geeft.

De inspuiting van de gum-oplossing liet de, door de bloeding gedaalde bloedsdrukking weer stijgen, ongeveer tot de hoogte voor de bloeding. Daarna daalde de bloedsdrukking weer, soms zelfs tot een waarde, lager dan dadelijk na de onttrekking van het bloed. Volgens deze onderzoekers zouden de gum-bevattende oplossingen een slechten invloed op het hart hebben, doordat zij dit sneller dan de gewone infusie-vloeistoffen vermoeien, door haar grootere viscositeit. In de vaten zou eveneens een ophooping van vloeistof komen, doordat de vochtuitscheiding uit de vaten wordt belemmerd. Ook hierdoor zou de goede hartswerking worden verhinderd. Matige hoeveelheden gum-oplossing zouden echter na een bloeding de bloedsdrukking goed op peil kunnen houden.

In 1926 meenden A. TSCHARNI, F. BRICKER en F. SUPONITZKAJA <sup>3)</sup> het gebruik van de colloïdale oplossingen te moeten aanbevelen.

<sup>1)</sup> In de samenvatting van zijn mededeeling noemt UEKI alleen de grens bij 70% van de geheele bloedhoeveelheid.

<sup>2)</sup> Acta Scholae Medicinalis Universitatis Imperialis in Kioto, 1924, deel 6, blz. 471—497.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin, 1926, Bd. 48, blz. 451—471.



Op konijnen, aan welke 25 cc bloed per K.G. lichaamsgewicht was onttrokken, vergeleken zij de keukenzoutoplossing 0,9%, de RINGER—LOCKE-vloeistof en eenige colloïdale oplossingen, bevattende 4,5%, 7% en 10% gummi arabicum, in haar werking op bloedsdrukking, bloedsamenstelling en algemeenen toestand. In al deze opzichten voldeed hun de colloïdale oplossing het best.

Uit hun eigen proeven, doch vooral op grond van theoretische overwegingen, meenden deze onderzoekers in de keukenzoutoplossing een vergiftig werkend infusiemiddel te moeten zien. Hun meening steunden zij vooral op de onderzoekingen van J. LOEB en W. OSTWALD, voorts op de reeds door mij genoemde schadelijke werkingen, in den loop der tijden aan de keukenzoutoplossing toegeschreven.

Tot een onvoldoende vaatvullende werking meenden zij uit R. MAGNUS' proeven te moeten besluiten, welke onderzoeker immers bij inspuiting in de bloedbaan van isotonische keukenzoutoplossingen het grootste deel van de ingespoten vloeistof snel in de weefsels en in de nier-diurese zag verdwijnen (bij dieren, welke echter geen onttrekking van bloed hadden ondergaan!).

De vloeistof van RINGER—LOCKE voldeed beter, de colloïdale oplossingen echter het best aan hun idee van een physiologische oplossing, waarvan zij eischten: een zooveel mogelijk gelijken op bloed. De osmotische drukking, de reactie, het gehalte aan colloïden moesten dus gelijk zijn aan die van bloed, terwijl de oplossing ook dezelfde ionen in dezelfde concentratie als bloed diende te bevatten.

H. U. KALLIUS<sup>1)</sup> vond bij zijn vergelijkende proeven over de vraag hoe lang verschillende bloedvervangmiddelen in de bloedbaan blijven, dat met de gum-oplossingen, evenals met de ingespoten zoutoplossingen, geen langer durende opvulling van het vaatstelsel was te verkrijgen.

Na de reeds vermelde, sterk afbrekende critiek, in „The Journal of the American Medical Association”, sprak L. D. HUFFMAN<sup>2)</sup> in 1929 in Amerika toch weer een gunstiger oordeel over de gumzoutoplossing van BAYLISS uit.

In 300 gevallen werd deze inspuiting in de bloedbaan door hem uitgevoerd, meest als behandeling van chirurgischen schok, echter ook gedurende en na bloedingen.

De inspuiting geschiedde langzaam (20 cc per minuut) en meer dan 800 cc werd niet gegeven. Duidelijke vergiftige werking werd door HUFFMAN niet waargenomen. Hij gebruikte een oplossing, die per 100 cc 6 gram gummi arabicum en 0,9% NaCl bevatte, volgens de regels der kunst bereid.

Een gunstige invloed op de bloedsdrukking werd waargenomen,

<sup>1)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1929, Deel 220, blz. 216—238.

<sup>2)</sup> The Journal of the American Medic. Assoc., 1929, Deel 93, blz. 1698—1702.



de pols werd langzamer, de ademhaling werd dieper, en de algemeene indruk verbeterde.

In enkele gevallen zag men eiwit in de urine verschijnen en bij twee patienten kwamen erythrocyten en leucocyten in het urine-sediment.

Hyaline cylinders werden in 25% van de urine's gevonden, echter herinnerde HUFFMAN aan het feit, dat deze ook na de aether-narcose kunnen verschijnen.

Schadelijke chemische veranderingen van het bloed werden niet opgemerkt, ook geen gevaarlijke physisch-chemische veranderingen.

In HUFFMAN vond de gum-oplossing dus andermaal een overtuigd pleitbezorger.

Zijn mededeeling gaf echter P. J. HANZLIK<sup>1)</sup> aanleiding, de bezwaren van de gum-oplossingen nog eens naar voren te brengen, door te wijzen op de slechte ervaringen der Amerikaansche artsen in den wereldoorlog en op zijn eigen onderzoekingen, naast die van anderen, feiten, welke in de meer genoemde critiek reeds grootendeels waren neergelegd.

Zoo zien wij dus ook den strijd over de colloïdale bloedvervangmiddelen, tot in den jongsten tijd, nog in vollen gang. —

Alvorens de bespreking van de niet-colloïdale bloedvervangmiddelen voort te zetten, moet nog op een belangrijke mededeeling van YANDELL HENDERSON en H. W. HAGGARD<sup>2)</sup> worden gewezen, waarin voor het eerst sedert FR. GOLTZ een andere opvatting over het ontstaan van den dood door verbloeding wordt gehuldigd.

Bij hun proeven op honden vonden deze onderzoekers in het algemeen de inspuiting van de kunstmatige bloedvervangmiddelen van geen nut voor het dier, dat een standaard-bloedonttrekking had ondergaan tot een bepaalde waarde van bloedsdrukking was bereikt. Werd het onttrokken bloed later weer ingespoten, dan zagen zij daarentegen de dieren goed herstellen. Uit deze feiten besloten zij, dat het dus de grootte van het verlies aan roode bloedlichaampjes is, dat den ernst van een bloeding bepaalt.

Met het verlies aan roode bloedlichaampjes lijdt het zuurstof- en koolzuurvervoer en is het bloed minder in staat, het plasma-alkali uit het keukenzout te vormen.

Daarnaast, merkten zij op, is de luchthonger een reeds lang bekend verschijnsel van snelle verbloeding. De oorlogschirurgen namen echter nooit buitensporig ademen waar. HENDERSON en HAGGARD schreven dit toe aan het feit, dat men vermeerderd ademen slechts door meting aan kan toonen. Zij vonden, dat 100% vermeerdering van de ademhaling in rust, ongeveer de laagste grens is, die men nog juist kan waarnemen. Slechts bij metingen zou blijken, dat het ademen toeneemt met de grootte van het bloedverlies.

<sup>1)</sup> The Journal of the Americ. Medic. Assoc., 1929, deel 93, blz. 1702.

<sup>2)</sup> The Journal of the Americ. Medic. Assoc., 1922, deel 78, N<sup>o</sup>. 10, blz. 697—704.

The Journal of Physiology, 1922, deel 56, blz. XI.



Het ademvolume, dat is de hoeveelheid per minuut geademde lucht, wijst den ernst van een bloedverlies aan.

De opvatting van den mechanisch te verklaren verbloedingsdood moet volgens deze onderzoekers dus worden aangevuld met hun opvatting van een respiratorischen, — namelijk dat door verlies van roode bloedlichaampjes, de bloeding een vorm van asphyxie zou zijn.

Het behoeft wel nauwelijks te worden opgemerkt, dat deze proefuitkomsten vele klinici naar de zijde der bloedtransfusie dreef, welke in Amerika toch reeds op groote schaal werd toegepast.

Met betrekking tot hun gevolgtrekkingen op bloedvervangingsgebied, voerde W. M. BAYLISS<sup>1)</sup> aan, dat de onttrokken hoeveelheden bloed toch wel erg groot waren.

Een verlies van bijvoorbeeld 80% van het stroomende bloed laat het aantal roode bloedlichaampjes zoover dalen, dat herstel door een kunstmatig bloedvervangmiddel wel bijna uitgesloten moet worden geacht.

Ook mij lijkt het geheel begrijpelijk, dat bij deze zéér groote onttrekkingen van bloed, het opnieuw inspuiten van het verloren bloed met zijn roode bloedlichaampjes (wat dus geen bloedtransfusie is!), betere uitwerking heeft, dan het invoeren van een kunstmatig bloedvervangmiddel. —

De jaren na den oorlog brachten nog eenige nieuwe bloedvervangmiddelen. De vurige wensch naar het ideale middel was niet vervuld, de hooggespannen verwachtingen, die men van de in oorlogstijd samengestelde middelen koesterde, waren voor velen op een teleurstelling uitgelopen en een steeds verder zoeken was het gevolg.

Teruggrijpende op TYRODE's oplossing, waarvan de physiologen het getuigschrift van de „meest physiologische vloeistof” hadden afgegeven, — werden nu eenige nieuwe oplossingen samengesteld voor gebruik bij den mensch, waarvan het nieuwe vooral bestond in het feit, dat deze bloedvervangmiddelen door de fabriek werden vervaardigd, — uit den aard der zaak onder geheimhouding van de juiste samenstelling.

Immers de bereiding van een volkomen steriele oplossing der verschillende zouten, gebruikt voor invloeiing bij den mensch, leverde eigenaardige moeilijkheden op, wat betreft het in oplossing blijven der bestanddeelen.

De bereidingswijzen, ontworpen om deze moeilijkheid te omzeilen, meende men slechts door een daarvoor ingerichte industrie, veilig te kunnen laten uitvoeren.

Zoo bereidde W. STRAUB<sup>2)</sup> een zoutmengsel, dat in water opgelost, een werkelijk physiologische oplossing zou geven en waarvan

<sup>1)</sup> The Journal of the Americ. Medical Assoc., 1922, deel 78, N<sup>o</sup>. 24, blz. 1885—1887.

<sup>2)</sup> Münchener Medizin. Wochenschr., 1920, N<sup>o</sup>. 9, blz. 249—251.



hij de fabriekmatige vervaardiging aan het „Sächsisches Serumwerk” overliet, dat het als *Normosal* in den handel bracht.

Na de gebruikelijke critiek op de keukenzoutoplossing, waarin de mededeeling van R. RÖSSLE, die volgens STRAUB morphologische afwijkingen bij hartdood door keukenzoutoplossing zou hebben beschreven, een groote rol speelde, trachtte STRAUB een betere oplossing te bereiden. Voor de keukenzoutoplossing stelde hij den naam „anatomische oplossing” voor, omdat volgens zijn meening de kenmerkende eigenschap van deze vloeistof is, dat de erin gebrachte cellen en organen hun vorm behouden, terwijl de cel in de uitvoering van haar levensverrichtingen sterk zou worden geschaad.

Dit mag alles waar zijn bij de proeven op overlevende organen, de uitkomsten van deze onderzoeken maar weer zoo zonder meer op het vraagstuk der bloedvervanging over te dragen, gaat toch niet aan.

Met de vloeistof van RINGER en de aschanalysen van het bloedserum voor oogen, stelde STRAUB een volgens zijn inzichten physiologisch zoutmengsel samen. Dit zou bestaan uit Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Hydrocarbonaat, Fosphaat en Chloride, in een zoodanige verhouding, dat het Calcium en Magnesium gedeeltelijk als bicarbonaat, gedeeltelijk als zuur fosphaat in oplossing blijft. Dit laatste te bereiken was de groote moeilijkheid, welke STRAUB na lang zoeken oploste. Helaas werd alleen maar het „Sächsisches Serumwerk” deelgenoot van deze vondst.

In zijn zoutmengsel zag STRAUB een inderdaad „anorganisch serum”, dat alle eigenschappen van bloedserum zou bezitten, waarvan de organische colloïde deelen zijn verwijderd.

Over het „steriele serumzout Normosal” verscheen een uitgebreide literatuur, vooral bestaande uit mededeelingen over het klinisch gebruik ervan.

In een geschriftje van het „Sächsisches Serumwerk”, dat bij hun preparaat wordt gegeven, zijn vele titels van werken over het Normosal te vinden.

Op enkele studies zullen wij even ingaan, om de ontwikkeling van de meening over het Normosal, in groote trekken te kunnen aangeven.

P. NÖTHER <sup>1)</sup> merkte in 1921 op, dat de Normosal-oplossing, evenals de vloeistof van RINGER, door verhitting een verandering kan ondergaan door het neerslaan van Calcium, wat zich uit als een troebelheid van de vloeistof en een neerslag op den bodem van het vat. Hem bleek, dat Normosal beter bestand was tegen hooge temperatuur dan de oplossing van RINGER. Verhitte men de Normosal-oplossing boven 100° C., dan ontstond een troebelheid, die NÖTHER aan de uitscheiding van een colloïdale oplossing van een kalkverbinding toeschreef. Aangezien geen merkbaar neerslag ontstond, besloot hij hieruit, dat de concentratie van de oplossing niet veranderde.

<sup>1)</sup> Münch. Medizin. Wochenschr., 1921, N°. 18, blz. 545—546.



Uit proeven op het kikkerhart bleek deze veranderde oplossing zich physiologisch volwaardig te gedragen. Volgens hem zou de troebelheid alleen aesthetische waarde hebben.

Terwijl STRAUB nog eischte, dat de Normosal-oplossing niet boven 50° C. zou worden verwarmd, aangezien er anders een kalkneerslag zou komen, achtte men na NÖTHER's onderzoek zelfs de sterilisatie van de oplossing niet meer schadelijk voor zijn physiologische werking.

E. VON ZALEWSKI<sup>1)</sup> meende, op grond van klinische ervaring, in de Normosal-oplossing een ideaal bloedvervangmiddel te kunnen zien, dat alle voordeelen van de bloedtransfusie zou bezitten zonder de groote gevaren daarvan in zich te sluiten, terwijl het aan den anderen kant de nadeelen van de keukenzoutoplossing niet zou bezitten.

H. BRÜTT<sup>2)</sup> deelde in 1922 zijn klinische ervaringen mede over de Normosal-inspuiting.

In afwijking van de traditie begon deze mededeeling niet met een critiek over de keukenzoutoplossing. Integendeel, BRÜTT beweerde niet veel kwaads van de keukenzoutoplossing te kunnen zeggen, „denn unsere klinischen Erfahrungen haben niemals eine direkt schädigende Wirkung der einfachen Kochsalzlösung erkennen lassen”. Hij komt dan ook op tegen de uitlating van STRAUB, dat de patienten *ondanks* de keukenzoutinfusie in het leven kunnen blijven. Niettemin achtte BRÜTT dit infusiemiddel geenszins ideaal. Hij beproefde Normosal in 100 gevallen bij operaties wegens acute chirurgische aandoeningen van de buikholte, vooral bij peritonitis met zijn toxische circulatieverlamming.

Het werd in hoeveelheden van 2, soms 3 Liter, in de bloedbaan ingespoten.

Hoewel hij toegaf, dat klinische ervaringen niet zoo'n bewijskracht hebben, als de dierproef, — meende hij toch te kunnen vaststellen, dat de inspuiting met Normosal betere gevolgen had dan de inspuiting van keukenzoutoplossing.

Soms werd na Normosal-inspuiting echter temperatuursverhoging en rilkoorts waargenomen.

Opgemerkt dient te worden, dat de Normosal-infusie hier dus, strikt genomen, niet als bloedvervangmiddel werd gebruikt.

In 1924 verscheen een merkwaardige mededeeling van E. DÜRTMANN<sup>3)</sup>. Hij liet het Normosal door ELBS onderzoeken, die vond, dat van Normosal het gehalte aan chloriden, en daardoor ook van de andere bestanddeelen, sterk wisselde. Bij de bereiding scheen dus de menging een onvoldoende te zijn!

Voorts werd de grootte van het gehalte aan organische stof niet onbelangrijk gevonden. Deze organische stof gaf de reacties van aminozuren en zou vermoedelijk glycocoll zijn. Behalve verschil-

<sup>1)</sup> Deutsche Medizin. Wochenschr., 1921, N°. 47, blz. 1424—1425.

<sup>2)</sup> Münch. Medizin. Wochenschr., 1922, N°. 19, blz. 696—697.

<sup>3)</sup> BRUN's Beiträge zur klin. Chirurgie, 1924, Bd. 130, blz. 536—541.



lende zouten, zou Normosal dus ook nog een organische stof bevatten.

Bij inspuiting onder de huid, van Normosal bleek de pols langer vol en de bloedsdrukking langer op peil te blijven dan na de inspuiting van de oplossing van A. THIES (NaCl 0,85%, KCl 0,03%, CaCl<sub>2</sub> 0,03%).

DÜTTMANN schreef deze gunstige werking van de Normosal-oplossing toe aan het gehalte aan de organische stof glycocoll, waarbij hij in deze meening steun zocht bij BAYLISS' onderzoekingen.

Overigens lijkt mij het inspuiten van een oplossing van onbekende en bovendien wisselende samenstelling, niet geheel ondenkbaar!

In 1928 beschreef A. BECK <sup>1)</sup> een groot gevaar, dat aan de inspuiting van Normosal-oplossingen verbonden kan zijn. Hij vermeldde 4 gevallen, waarbij na inspuiting in de bloedbaan van 40 tot 80 cc Normosal-oplossing zware, algemeene vergiftigingsverschijnselen ontstonden, als: rilkoorts, braken, diarrhoea, en haemorrhagische nephritis. Als oorzaak werd vastgesteld het zich ontwikkelen van saprophyten in de oplossing. (Bac. mesentericus en Bac. subtilis).

Aangenomen werd, dat deze saprophyten bij de bereiding als sporen, die de gebruikelijke wijze van steriliseeren (koken) weerstaan, in de oplossing komen en dan tot haar vegetatieve, toxinen ontwikkelende vormen uitkiemen, waarvoor de Normosal-oplossing een goede voedingsbodem is.

BECK beschouwde in het vervolg een Normosal-oplossing, welke niet onmiddellijk vóór het gebruik was bereid, als zéér gevaarlijk. In een ander geval zag hij een half uur na endolumbale spoeling met een Normosal-oplossing, welke onmiddellijk vóór het gebruik aseptisch was bereid, zware meningeale prikkelingsverschijnselen ontstaan en eenige dagen later werd Bac. subtilis in reïncultuur uit den liquor cerebro-spinalis gekweekt.

In dit geval waren de bacillen dus vermoedelijk uit het nog niet opgeloste zoutmengsel afkomstig. Het is vooral deze waarneming, welke aan den roep van onschadelijkheid der Normosal-inspuiting, grooten afbreuk deed.

BECK wees er op, dat ook in de keukenzoutoplossing bij lang staan rekening moet worden gehouden met het uitkiemen van dergelijke sporen. Door kort vóór het gebruik nog even op te koken, zou deze oplossing weer ongevaarlijk kunnen worden gemaakt, wat volgens hem met de Normosal-oplossing krachtens haar samenstelling niet mogelijk is.

W. BÖHME <sup>2)</sup>, leider van de wetenschappelijke afdeling van het „Sächsisches Serumwerk“, meende tegen BECK's mededeeling te moeten opkomen. Hij verwierp geheel de mogelijkheid, dat het zout niet steriel zou zijn geweest.

<sup>1)</sup> Deutsche Medizin. Wochenschr., 1928, N<sup>o</sup>. 14, blz. 564—566.

<sup>2)</sup> Deutsche Medizin. Wochenschr., 1928, N<sup>o</sup>. 26, blz. 1087—1088.



Het bestaan van niet-steriele oplossingen ervan kon hij uit den aard der zaak niet ontkennen.

BÖHME merkte op, dat de sporen van *Bac. subtilis* door zelfs vele uren koken niet dood gaan. Het korte opkoken vóór het gebruik zou dus ook niet afdoende zijn ter dooding van de sporenvormers.

Om de patienten volkomen voor schade te behoeden zou men bijvoorbeeld de droge stof keukenzout een uur moeten steriliseeren bij 180°, zooals volgens BÖHME met Normosal wordt gedaan door het „Sächsisches Serumwerk”.

Het oplosmiddel zou driemaal moeten worden gekookt, iedere keer een uur. Eerst dan zou men kunnen beschikken over volkomen steriele Normosal- en keukenzoutoplossingen.

A. BECK<sup>1)</sup> teekende bij BÖHME's artikel aan, dat de sporenvormers zelf door koken te gronde gaan, niet de sporen, — iets wat BÖHME verwarde. BÖHME's voorschriften voor volkomen steriele oplossingen achtte BECK in de praktijk niet goed uitvoerbaar. Voorts wees hij er op, dat sinds zijn mededeeling over de gevaren van Normosal-oplossingen, reeds meerdere soortgelijke gevallen werden bekend gemaakt.

Een infusiemiddel, waarvan de bereiding eveneens in handen van een fabriek werd gelegd, stelde W. WEICHARDT<sup>2)</sup> in 1926 samen. Met de vloeistof van TYRODE als grondslag, ontwierp hij de vervaardiging van een steriele, duurzame oplossing van de zouten van het bloedserum.

Aan de firma J. PFRIMMER en Co. te Nürnberg werd de bereiding van deze vloeistof overgelaten, welke als *Tutofusin*<sup>3)</sup> in den handel werd gebracht in groote ampullen van 100 en 500 cc. Ook van dit bloedvervangmiddel is de samenstelling niet bekend gemaakt. Het voordeel ervan is, dat het geheel klaar voor het gebruik wordt afgeleverd.

R. DYROFF<sup>4)</sup> zag in het *Tutofusin* de physiologische zoutoplossing, welke bij inspuiting onder de huid of in de bloedbaan goed werd verdragen.

Ook W. ROSENTHAL<sup>5)</sup> kon slechts gunstig over het klinisch gebruik van *Tutofusin* oordeelen.

In 1928 wezen W. WEICHARDT en H. UNGER<sup>6)</sup> op de mogelijkheid, dat zich bij de bereiding van infusiemiddelen in de fabriek eigenaardige moeilijkheden kunnen voordoen, in dien zin, dat zich op de kranen en buizen der steriliseertoestellen een bacteriën-flora kan ontwikkelen, die niet gemakkelijk is te verwijderen. Zoo bleken „steriele physiologische oplossingen”, in het grootbedrijf bereid, niet steriel te zijn, waardoor eveneens de samenstelling was veranderd.

1) Deutsche Medizin. Wochenschr. 1928, N°. 30, blz. 1247.

2) Deutsche Medizin. Wochenschr. 1926, N°. 44, blz. 1858.

3) Eerst *Infusal* of *Infusin* genaamd.

4) Deutsche Medizin. Wochenschr. 1926, N°. 44, blz. 1851—1853.

5) Zentr. Blatt f. Chirurgie 1927, N°. 9, blz. 515—518.

6) Deutsche Medizin. Wochenschr. 1928, N°. 30, blz. 1247.



Voor het Tutofusin eischten zij dan ook een strenge bacteriologische contrôle, welke volgens hen het veiligst door de daarvoor ingerichte fabriek, kon worden uitgevoerd!

Het volgend jaar legde WEICHARDT <sup>1)</sup> — onder den indruk van BECK's mededeeling — hier nog eens den nadruk op.

In 1932 meenden E. VOGT <sup>2)</sup>, E. BIRCHER <sup>3)</sup> en F. MEIER <sup>4)</sup> op grond van hun klinische ervaringen het gebruik van Tutofusin warm te moeten aanbevelen. —

De eisch voor een infusiemiddel, van zooveel mogelijk gelijkheid van samenstelling met bloed, deed deze moderne bloedvervangmiddelen ontstaan.

Vooral in de vloeistof van TYRODE, samengesteld volgens wat de proeven op overlevende organen hadden geleerd, zag men het goede voorbeeld.

Moeilijkheden bij de bereiding maakten, dat deze aan de fabriek werd overgelaten. Zoo zien wij dus ook deze bloedvervangmiddelen in hun samenstelling geheel betrokken op de uitkomsten der proeven op overlevende organen.

Twijfel over samenstelling en steriliteit beperkten eenigszins het ruime gebruik, dat er eerst van gemaakt werd. —

Als F. OEHLECKER <sup>5)</sup> in 1929 zijn klinische ervaringen met verschillende bloedvervangmiddelen mededeelt, blijkt, dat de inspuiting van Normosal- en gummi-oplossingen geheel door hem is opgegeven.

Aan de Normosal-inspuiting achtte hij geen bijzondere voordeelen verbonden, integendeel zag hij er eenige malen rilkoorts door ontstaan.

Volgens zijn meening zou de keukenzoutoplossing het beste en ongevaarlijkste bloedvervangmiddel zijn. Het uitkiemen van sporen zou hier hoogst zelden in voorkomen; het even opkoken vóór het gebruik maakte dan nog op eenvoudige wijze een einde aan dit mogelijke gevaar.

OEHLECKER wees er voorts op, dat zelfs de bereiding van een gewone keukenzoutoplossing blijkbaar niet zoo eenvoudig is, als het lijkt. Bij onderzoek van de in verschillende klinieken gebruikte keukenzoutoplossingen vond hij in enkele gevallen een samenstelling, die sterk afweek van een gehalte van 0,9% aan keukenzout, bijvoorbeeld droegen 1,438% en 0,766% NaCl-oplossingen de naam „physiologische 0,9% keukenzoutoplossing”!

Merkwaardig zijn OEHLECKER's inspuitingen in de bloedbaan van gedestilleerd water.

Sinds het begintijdperk der kunstmatige bloedvervanging waren deze nauwelijks meer op proefdieren toegepast, om niet te spreken

<sup>1)</sup> Zentr. Blatt f. Chirurgie 1929, N<sup>o</sup>. 49, blz. 3078—3079.

<sup>2)</sup> Zentr. Blatt f. Gynäkologie 1932, N<sup>o</sup>. 36, blz. 2176—2180.

<sup>3)</sup> Arch. f. klin. Chirurgie 1932, Deel 173, blz. 127—128.

<sup>4)</sup> Zentr. Blatt f. Chirurgie 1932, N<sup>o</sup>. 34, blz. 2023—2027.

<sup>5)</sup> Zentr. Blatt f. Chirurgie 1929, N<sup>o</sup>. 15, blz. 901—905.



van een water-invloeiing bij menschen. Alleen W. M. BAYLISS<sup>1)</sup> had bij zijn katten nog eens water in de bloedbaan gespoten en een flinke haemolyse der roode bloedlichaampjes waargenomen.

OEHLECKER bracht nu bij uraemische patienten gedestilleerd water in de bloedbaan, in hoeveelheden van bijvoorbeeld 2 Liter! Hij ging daarbij uit van de gedachte, de vermeerderde moleculaire concentratie van het bloed naar den norm te verlagen.

Wanneer hij gedestilleerd water langzaam liet invloeien, zoodat het niet plotseling in groote hoeveelheid bij de roode bloedlichaampjes komt, achtte hij haemolyse niet te vreezen, te meer daar de hypertonische vloeistof, waar de roode bloedlichaampjes in zweven, verdund wordt.

Van de waterinspuiting, op zijn aanwijzing toegepast, zag hij goede gevolgen.

Hoewel hier dus geen sprake is van het gebruik van water als bloedvervangmiddel, meende ik deze belangwekkende mededeeling van OEHLECKER te moeten aanhalen, niet alleen omdat zij historische waarde bezit, maar vooral om het inzicht, dat zij ons kan geven, over de voorwaarden, waaronder een infusie al of niet schadelijke gevolgen met zich mede brengt.

In de laatste jaren werden nog eenige bijzondere wijzen van kunstmatige bloedvervangning in de literatuur vermeld, waarvan wij hier een kort overzicht geven.

Zoo paste N. D. PERUMOWA<sup>2)</sup> bij honden druppel-infusies van keukenzoutoplossing in een ader toe. Hij vond de druppel-infusie een betere uitwerking hebben dan de éénmaal uitgevoerde invloeiing van keukenzoutoplossing.

Zijn druppel-infusies in een ader vond hij gelijkwaardig in werking aan de inspuiting van een 6% gummi arabicum-oplossing in de bloedbaan.

D. STÖHR<sup>3)</sup> maakte melding van de goede gevolgen, die hij zag van de inspuiting in de vaten van een 5% druivensuiker-oplossing bij groote bloedverliezen. De oplossing werd in hoeveelheden van 1 tot 3 Liter gebruikt.

In 1930 deelde E. SIMENAUER<sup>4)</sup> zijn ervaringen mede over de inspuiting van een hypertonische druivensuiker-oplossing in de bloedbaan, door welke inspuiting hij een bloedverduunning zag ontstaan, welke hij aan het binnenstroomen van weefselvocht in het vaatstelsel toeschreef. (De bloedverduunning werd door hem uit de vermindering van het haemoglobine-gehalte berekend, een volgens mijn meening niet bepaald volmaakte wijze van bepaling van den verdunningsgraad van het bloed!).

<sup>1)</sup> The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics 1920, deel 15, blz. 51.

<sup>2)</sup> Referaat in Zentr. Blatt f. Chirurgie 1927, N°. 18, blz. 1145.

<sup>3)</sup> Münch. Medizin. Wochenschr. 1927, N°. 50, blz. 2158.

<sup>4)</sup> Medizin. Klinik 1930, N°. 11, blz. 385—388.



Na inspuiting van 10 cc 20% druivensuiker-oplossing in de oorder van een konijn, nam SIMENAUER reeds na 3 tot 5 minuten een kleiner worden van de haemoglobine waarde van 10—15% waar. De teweeggebrachte bloedverduunning duurde 1½ tot 4 uur. Ook bij menschen, die een bloedverlies hadden geleden, spoot hij met goed gevolg 30 cc van een 40% druivensuiker-oplossing in de bloedbaan in. Daarbij stroomde volgens hem een hoeveelheid weefselvocht van ongeveer 500 cc in 3 tot 5 minuten het vaatstelsel binnen. Deze behandeling van acuut bloedverlies en schok door de actieve opvulling van de vaten met vloeistof, meende SIMENAUER vooral daarom te moeten aanbevelen, omdat zij zoo snel is uit te voeren.

De „Chemische Fabrik Güstrow” bracht daarna een steriele 40% invertsuiker-oplossing in ampullen van 30 cc als *Shock-Calorose* in den handel.

Voor andere doeleinden hadden W. SCHOLTZ en C. RICHTER <sup>1)</sup> in 1921 reeds druivensuiker-oplossingen, van een sterkte van 25 en 50%, in de vaten gebracht.

Steunende op andere onderzoekingen, welke een vloeistofstroom van de weefsels naar het bloed hadden aangetoond, als gevolg van deze, in het bloed gebrachte druivensuikeroplossing, pasten zij de inspuiting van 16—30 cc 50% druivensuikeroplossing toe ter uitdroging van versche, met exsudatie gepaard gaande, huidontstekingen.

In wezen beoogden beide behandelingen, ieder op haar gebied, hetzelfde.

Vooraf F. SCHÜCK <sup>2)</sup> gebruikte SIMENAUER's hypertonische suikeroplossing. Hoewel hij toe moest geven, dat bij bloedverlies door deze behandeling niet de verloren gegane hoeveelheid lichaamsvocht wordt vervangen en zij dus nooit de bloedtransfusie of keukenzout-infusie kan verdringen, meende hij toch door inspuiting van SIMENAUER's middel de keukenzout-infusie in haar werking bij uitgebloede patienten krachtig te kunnen ondersteunen.

Het in het vaatstelsel getrokken vocht zou daar een ½ tot 1 uur worden vastgehouden. Vooral bij schoktoestanden zag hij goede gevolgen van de Calorose-inspuiting. Gewezen werd nog op de gunstige werking, die suiker op het hart zou uitoefenen.

Eenige van de vele onderzoekingen, waarop deze meening steunt, vindt men genoemd in de studie van J. H. R. VAN GINKEL <sup>3)</sup>.

Op een geheel nieuwe gedachte berustte het bloedvervangmiddel van L. NORMET, bestaande uit een oplossing van verschillende citraten in een 0,7% keukenzoutoplossing.

<sup>1)</sup> Deutsche Medizin. Wochenschr. 1921, N°. 50, blz. 1522.

<sup>2)</sup> Zentr. Blatt f. Chirurgie 1932, N°. 34, blz. 2027—2029.

<sup>3)</sup> Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1933, N°. 35, blz. 3962—3969.



Tot het gebruik van citraten kwam L. NORMET<sup>1)</sup>, geleid door de gegevens, welke hij uit een drietal proeven verkreeg.

*Eerste proef:* Bij een konijn werd per K.G. lichaamsgewicht 5 cc van een 3% oplossing van Natriumcitraat ingespoten, een hoeveelheid, die zeker doodelijk voor het dier is.

Zoo gauw de op anaphylactischen schok gelijkende vergiftigingsverschijnselen zich vertoonden, werd een ampulle amylnitriet onder den neus van het dier stukgeslagen, waarop het zich snel herstelde.

*Tweede proef:* Aan de zeker doodelijke hoeveelheid van 3% Natriumcitraat-oplossing werd de helft van deze hoeveelheid aan 3% zuur Magnesiumcitraat-oplossing toegevoegd. Na de inspuiting van dit mengsel zag men niets bijzonders met het dier gebeuren.

*Derde proef:* Aan de zeker doodelijke hoeveelheid 3% Natriumcitraat-oplossing voegde men  $\frac{1}{3}$  van deze hoeveelheid aan 12% oplossing van gummi arabicum toe.

Ook nu reageerde het dier op de inspuiting van dit mengsel met geen enkel verschijnsel.

De uitkomsten van deze proeven werden als volgt verklaard. Door de inademing van het amylnitriet zou de sympathicuswerking op hart, vaten en ademhaling, veroorzaakt door de Natriumcitraat-vergiftiging niet tot uiting kunnen komen.

De tweede proef bewees, dat de citraat-anionen niet de oorzaak van de vergiftigingsverschijnselen konden zijn, hun aantal werd immers vergroot.

Het waren de bivalente Magnesium-ionen, welke de afwezigheid van vergiftigingsverschijnselen veroorzaakten.

O. GENGOU toonde aan, dat Natriumcitraat in tegenwoordigheid van pseudo-colloïdale oplossingen de eigenschap heeft, deze oplossingen te disperseeren, in plaats van ze uit te vlokken, zooals andere electrolyten doen.

Deze disperseerende kracht schreef hij toe aan de eigenschap van het negatief geladen citraat-ion, zich vast te hechten aan de deeltjes in oplossing, waardoor deze een negatieve lading verkrijgen en hun uitvlokking wordt verhinderd.

Onder deze voorwaarden komen er dus positief geladen Natrium-ionen vrij in oplossing, welke zich snel in iedere andere aangeboden combinatie binden, waardoor dus hun werking overwegend zou worden.

De proeven van J. LOEB over de werking van Natriumzouten op de spiersamentrekking hadden geleerd, dat Natriumcitraat van de Natriumzouten het meest werkzaam is.

<sup>1)</sup> Bulletin de l'académie de Médecine, Séance du 2 Déc. 1924, Deel 92, blz. 1306.

De „Pharmacie T. LECLERC” te Parijs geeft als handleiding bij het gebruik van „Sérum NORMET” een boekje uit, getiteld: L'action biologique des citrates métalliques, waarin NORMET's werk grootendeels staat vermeld.

Helaas is de vorm van dit geschrift niet altijd even wetenschappelijk te noemen.



Deze bijzondere werking van het Natriumcitraat zou dus te verklaren zijn door de vrijmaking van het Natrium-ion in tegenwoordigheid van neutraal of positief geladen colloïde deeltjes, welke het negatief geladen citraat-ion zouden vastleggen.

De aanwezigheid van tweewaardige Magnesium-ionen, onder de zelfde voorwaarden vrijgemaakt naast de Natrium-ionen, zou de werking van deze laatste opheffen.

Was inderdaad de vergiftige werking van Natriumcitraat aan de Natrium-ionen toe te schrijven, dan moest deze opgeheven kunnen worden door de aanwezigheid van een negatief geladen colloïdale stof, welke dan in staat zou zijn het positief geladen metaal-ion te binden. De werking van de arabische gom in de derde proef werd op deze wijze uitgelegd.

Met Natriumchloride zijn verschijnselen als in de drie genoemde proeven niet te verkrijgen.

De bijzondere werking van het Natriumcitraat schreef NORMET dus toe aan de adsorptie van het negatief geladen citraat-ion aan de colloïdale stoffen van het bloed, waardoor het Natrium-ion zou worden vrijgemaakt.

Dit Natrium-ion zou nu zijn werking op de weefsels, als verdringing van andere metaal-ionen, ten volle kunnen ontvouwen.

De genoemde eigenaardigheid van de citraten bracht NORMET op de gedachte, de metalen aan citroenzuur tot oplosbare zouten te binden, telkens als van deze metalen een maximale werking werd geëischt. Ter vermindering van schadelijke gevolgen was het dan doelmatig, mengsels van één- en tweewaardige metalen daarvoor te verkiezen boven de oplossing van een enkel zout.

Uit zijn volgende mededeeling „Les citrates en thérapeutique” <sup>1)</sup> blijken wel duidelijk de groote verwachtingen, welke NORMET van de behandeling met citraten koesterde. Daarin gaf hij een overzicht van de gunstige werking van het Natriumcitraat, door verschillende onderzoekers bij zeer verschillende ziekelijke toestanden beschreven, aangevuld met eigen onderzoekingen en beschouwingen.

Voor onze studie zijn slechts enkele van de vermelde waarnemingen van belang. Zoo bleek, dat door de inspuiting van Natriumcitraat in de bloedbaan, als gevolg van de vrijkomende Natrium-ionen, een lang aanhoudende samentrekkende werking werd uitgeoefend op de bloedvaten, waardoor een bloedstelpend effect werd verkregen.

Op het hart zou een kleine hoeveelheid Natriumcitraat (0,75—1 gram) een prikkelende en toniseerende werking ontvouwen.

Voorts meende NORMET aan de inspuiting van Natriumcitraat een „morphogenetische” werking op de cellen van het bloed te moeten toeschrijven. Spoot hij een gezond dier een Natriumcitraat-oplossing in de vaten in, dan zag hij de roode bloedlichaampjes vermeerderen met 50 tot 80%. Deze vermeerdering zou in

<sup>1)</sup> La Presse Médicale, 10 Jan. 1925, blz. 37.



„aanvallen” geschieden, gevolgd door tijdperken van verminderd aantal roode bloedlichaampjes <sup>1)</sup>.

Reeds in 1923 deelde M. LETULLE <sup>2)</sup> onderzoekingen van NORMET over deze werking van het Natriumcitraat op de haematopoëse mede.

Bij menschen met onvoldoende vorming van roode bloedlichaampjes werd na inspuiting in een ader van 40 à 66 cc 3% Natriumcitraat-oplossing in gunstige gevallen een vermeerdering van het aantal roode bloedlichaampjes waargenomen (600.000 tot 1.000.000 in den loop van een week). Iedere week werden deze inspuitingen herhaald, tot in het geheel 6 inspuitingen waren gegeven.

Na de op een inspuiting volgende vermeerdering trad een tijdperk van vermindering van het aantal roode bloedlichaampjes in.

Op deze wijze zouden genezingen van zeer ernstige aplastische pernicieuze anaemieën zijn verkregen. Het aantal jonge roode bloedcellen vermeerderde door de behandeling eveneens. De inspuitingen hadden geen invloed op chlorose of secundaire bloedarmoeden door organische afwijkingen, als tuberculose en carcinoom. De beste gevolgen werden gezien bij bloedarmoede met verhoogden kleurindex.

Bij ziekten met vergrootte milt, nam deze in omvang af <sup>3)</sup>.

Om zijn middel ook bij anaemieën te kunnen gebruiken, met onvoldoende vorming van roode bloedkleurstof (chlorose), voegde NORMET ijzer aan de oplossing toe, om de vorming van het bloedpigment te bevorderen. Uit talrijke proeven ontstond de oplossing:

Natriumcitraat 30 gram,  
Kalium-ijzer-tartraat 1 gram,  
Gedestilleerd water ad 1000.

Honden kregen van deze oplossing ten hoogste 5 cc per K.G. lichaamsgewicht in het bloed ingespoten. Wanneer NORMET iedere 14 dagen een hond met dit middel inspoot, zag hij na de derde inspuiting een vermeerdering van het aantal roode bloedlichaampjes met 70 tot 80%. Ook hierbij zag men na iedere inspuiting, zowel bij dier als mensch, een vermeerdering, gevolgd door een „negatieve phase”.

Het verschijnen van de jeugdige vormen van roode bloedlichaampjes bracht NORMET in verband met een mededeeling <sup>4)</sup> in

<sup>1)</sup> In verband met de beschreven samentrekkende werking op de bloedvaten van het Natriumcitraat, is het zeer goed mogelijk, dat NORMET heelemaal geen „morphogenetische” werking heeft aangetoond, doch eenvoudig het stootsgewijze vermeerderen van het aantal roode bloedlichaampjes in het stroomende bloed heeft waargenomen, als gevolg van de „uitknijping” der bloedvoorraden in de daarvoor bestemde organen en het capillairstelsel. Ook het verschijnen van jeugdige celvormen bewijst nog geen vermeerderde aanmaak.

<sup>2)</sup> Bulletin de l'Académie de Médecine, Séance du 27 Déc. 1923, Deel 90, blz. 624.

<sup>3)</sup> Dit feit pleit voor de meening in een voorgaande noot vervat, dat de vermeerdering van het aantal cellen in het stroomende bloed het gevolg zou kunnen zijn van een samentrekking der bloedvoorraden bevattende organen.

<sup>4)</sup> Bulletin de l'Acad. de Médecine, Séance du 17 et 24 Févr. 1920.  
Bulletin de l'Acad. de Médecine, Séance du 23 Déc. 1924.



1920 door hem gedaan, waarin hij onder den invloed van Natriumcitraat mononucleaire leucocyten zich in normoblasten meende te zien veranderen!

In zijn artikel „Les citrates en thérapeutique” geeft hij een meer uitgebreide samenstelling op voor de oplossing, gebruikt voor de behandeling van bloedarmoede.

Van de oplossing: Natriumcitraat 52 gram,  
Magnesiumcitraat 20 gram,  
Kalium-ijzer-tartraat 3 gram,  
Mangaancitraat 1 gram,  
Gedestilleerd water ad 1000,

spoort hij bij den volwassen mensch 15 à 20 cc in de bloedbaan in. Het aantal inspuitingen werd nu gebracht op één, soms meerdere per 24 uur.

Het Mangaancitraat meende hij te moeten toevoegen uit hoofde van de catalysator-eigenschappen, die het bij oxydaties en reducties zou hebben. Van Kalium-IJzer-tartraat, dat hij toevoegde, omdat het IJzercitraat weinig bestendig zou zijn, verwachtte hij *thans* een gunstigen invloed als zuurstofdrager.

Nadat hij nog een bijzondere studie over de werkingen van het Mangaancitraat had gemaakt <sup>1)</sup>, werd de hoeveelheid van dit zout in zijn oplossing voor de behandeling van bloedarmoede, teruggebracht tot 0,05 gram per 1000 cc gedestilleerd water.

In 1929 stelde NORMET <sup>2)</sup> zijn citraat-oplossing als bloedvervangmiddel voor. Ook hierbij ging hij uit van zijn veronderstelling, dat de metaal-ionen, gebonden aan het organische citroenzuur, zich anders zouden gedragen dan in een binding aan een sterk mineraal zuur. De citraten zouden zich dus sneller en vollediger in het bloed dissociëren dan de zouten van sterke minerale zuren, waardoor de ionen zich zóó snel aan de colloïdale stoffen van de weefsels en het bloed zouden binden, dat hun uitscheiding verhinderd zou worden. De metaal-ionen zouden dus sneller en langer aanhoudend hun invloed kunnen doen gelden.

Daardoor zou een oplossing van de metalen, zooals gebruikt in de vloeistoffen van RINGER en LOCKE, in citraat-vorm gebezigd, betere uitwerking hebben dan de genoemde bloedvervangmiddelen.

NORMET stelde een oplossing samen, bestaande uit: Natriumcitraat 22 gram, neutraal Calciumcitraat 6,50 gram, neutraal Magnesiumcitraat 4,50 gram, IJzer-Ammonium-citraat 1 gram, Mangaancitraat 0,20 gram, gedestilleerd water ad 1000.

Van deze oplossing werden 20 cc gevoegd bij een 0,7% keukenzoutoplossing. De aldus verkregen vloeistof werd als bloedvervangmiddel in de bloedbaan ingespoten in een hoeveelheid gelijk aan het  $\frac{2}{3}$  tot  $\frac{4}{5}$  gedeelte van het verloren bloed.

Ter beproeving werd dit middel op honden toegepast. Wanneer bij deze dieren de onttrekking van bloed werd voortgezet tot

<sup>1)</sup> Paris Médical, 31 Juli 1926.

<sup>2)</sup> Comptes Rendus des Séances de l'académie des Sciences 1929, Deel 188, blz. 354.



een hoeveelheid bloed was afgevloeid van meer dan 50 cc per K.G. lichaamsgewicht (gemiddeld 56 cc per K.G.), dan was NORMET's middel in de meeste gevallen in staat, het leven der proefdieren te redden. Een dergelijke grootte van bloedverlies zou ongeveer overeenkomen met een onttrekking van 70% van de geheele bloedhoeveelheid. NORMET herinnerde in dit verband aan de onderzoekingen van CH. RICHET, P. BRODIN en FR. SAINT-GIRONS <sup>1)</sup>, die hadden gevonden, dat na een dergelijk bloedverlies geen enkel kunstmatig bloedvervangmiddel het leven blijvend kon redden.

NORMET's citraat-oplossing zou hier dus een gunstige uitzondering op vormen.

Gewoonlijk werd de onttrekking van bloed voortgezet tot een kramp van de pooten en (of) een strekking van de dorsolumbale spieren optrad, eerste teekenen, volgens NORMET van de beginnende agone.

Van 100 honden, welke alle een onttrekking van bloed van meer dan 50 cc per K.G. lichaamsgewicht hadden ondergaan, bleven er 95 na inspuiting van de citraat-oplossing in leven. Door de „Pharmacie T. LECLERC” werd de oplossing van citraten als „Sérum NORMET” in ampullen in den handel gebracht. Onderscheid werd gemaakt tusschen het „Sérum NORMET chirurgical” en het „Sérum NORMET médical”.

Het eerste, bestaande uit de verschillende citraten volgens laatstgenoemde opgave <sup>2)</sup>, vormt, bij de 0,7% keukenzoutoplossing gevoegd (20 cc bij 1 Liter 0,7% keukenzoutoplossing), NORMET's bloedvervangmiddel ten gebruike bij groote bloedingen en schoktoestanden.

Het „Sérum NORMET médical”, dat slechts 0,005 gram Mangaancitraat bevat, overigens in samenstelling aan het andere serum gelijk is, kan op tal van andere aanwijzingen in hoeveelheden van 10 tot 15 cc per keer, onverdund in de bloedbaan of onder de huid worden ingespoten.

Vooraf bij bloedziekten van verschillenden aard zou dit middel, door de bijzondere werking der citraten op de bloedbereidende organen, een gunstigen invloed uitoefenen. Al gauw verschenen mededeelingen over het gebruik van dit middel bij den mensch.

CUNÉO <sup>3)</sup> herhaalde NORMET's dierproeven.

Wanneer hij honden bloed onttrok tot strekking der voorpooten verscheen, dan kon alleen „Sérum NORMET”, geen ander bloedvervangmiddel het dier redden. Ook krachtens zijn waarnemingen (5 in getal) bij menschen, die groote bloedverliezen hadden geleden, achtte hij „Sérum NORMET” een goed bloedvervangmiddel en noemde het een „universeelen donor” in zakformaat.

<sup>1)</sup> La Presse Médicale, 14 Nov. 1918, N<sup>o</sup>. 63, blz. 581.

<sup>2)</sup> Volgens de bij de ampullen verstrekte opgave van samenstelling, bevat Sérum NORMET chirurgical thans 0,15 gram Mangaancitraat.

<sup>3)</sup> Bulletins et Mémoires de la Société nationale de Chirurgie, Séance du 12 Juin 1929, Deel 55, N<sup>o</sup>. 21, blz. 848—853.



M. MORISSON<sup>1)</sup> sloot zich in zijn meening over het „Sérum NORMET” geheel bij CUNÉO aan, op grond van eenige klinische waarnemingen. Hij meende ook een zeer snel herstel der roode bloedlichaampjes op te merken.

Geheel anders waren de ervaringen met „Sérum NORMET” opgedaan door J. GIRAUD en P. SILHOL<sup>2)</sup>. Zij deelden 2 gevallen mede, waarbij het gebruik van Sérum NORMET onmiddellijk een ernstigen schoktoestand verwekte.

Het eene geval betrof een patiente met herhaalde uterusbloedingen zonder duidelijke oorzaak. De inspuiting van 250 cc Sérum NORMET werd dadelijk gevolgd door een toestand van hevigen schok.

In het andere geval gaf men tijdens een operatie aan de lever een inspuiting van 100 cc Sérum NORMET, waarop onmiddellijk een ernstige schoktoestand volgde met rillingen, verlaagde temperatuur, koud zweet, niet voelbaren pols en volgend coma. Een uur na de inspuiting trad de dood in.

GIRAUD en SILHOL meenden, dat de dood het gevolg was van de inspuiting met Sérum NORMET. Zij vragen zich af, of men dit middel wel in andere dan hopelooze gevallen mag gebruiken.

A. GOSSET, A. TZANCK en J. CHARRIER<sup>3)</sup> zagen bij snel uitgevoerde groote onttrekkingen van bloed door de inspuiting met Sérum NORMET, over het algemeen het leven redden. Na kleinere, tot het bereiken van een ernstigen graad van bloedarmoede, steeds herhaalde onttrekkingen van bloed, voldeed slechts het inbrengen van bloed eenigermate. Wel meenden zij bij deze proeven een stimulerende werking van Sérum NORMET te zien, doordat bij gebruik van dit middel tot een ernstiger graad van bloedarmoede bloed kon worden onttrokken, dan bij de andere gebezigde infusiemiddelen.

E. BRESSOT<sup>4)</sup> oordeelde zeer gunstig over NORMET's bloedvervangmiddel, in zijn toepassing op den mensch. In één van de 5 medegedeelde gevallen werd echter een haemoclasische crisis waargenomen, volkomen gelijkende op die, welke men na bloedtransfusies kan zien, en die bijna tot den dood van de patiente voerde. De inspuiting in de bloedbaan was in dit geval verricht bij een patiente met slechts matig groot bloedverlies, waarbij de langzaam uitgevoerde inspuiting van 500 cc „Sérum NORMET” niet op dringende aanwijzing werd uitgevoerd. Voor het ontstaan van deze crisis kon geen enkele oorzaak worden gevonden. BRESSOT meende hier een zelfde soort schok-toestand te hebben waargenomen, als GIRAUD en SILHOL in 1930 reeds beschreven.

W. NISSEL<sup>5)</sup> meende, op grond van zijn klinische ervaring bij gevallen van zwaar bloedverlies en bij ernstige schok-toestanden, in het geheel een dertigtal waarnemingen, het „Sérum NORMET”

<sup>1)</sup> Archives de Médecine et de Pharmacie militaires, 1930, Deel 92, N<sup>o</sup>. 1, blz. 87—90.

<sup>2)</sup> La Presse Médicale, 9 Aug. 1930, blz. 1082.

<sup>3)</sup> La Presse Médicale, 20 Dec. 1930, blz. 1745—1748.

<sup>4)</sup> Le Progrès Médical, 14 Maart 1931, blz. 481—482.

<sup>5)</sup> Der Chirurg 1932, N<sup>o</sup>. 9, blz. 363—369.



als een goed infusiemiddel te moeten beschouwen. Ook volgens hem zou door de inspuiting ervan een sterke prikkel op de bloedvormende organen worden uitgeoefend.

Waarnemingen, die deze meening aannemelijk maken, werden echter niet vermeld.

Als in zoovele mededeelingen over klinische ervaringen, worden ook in de hier genoemde werken over het „Sérum NORMET” geen ondervindingen met andere infusiemiddelen vermeld, zoodat van een vergelijking met die andere middelen geen sprake is.

Over de werking van NORMET's citraatoplossing zijn nog niet veel onderzoekingen verricht.

De hier aangehaalde mededeelingen bevatten, voorzoover mij bekend, wel de voornaamste feiten, die men er over weet <sup>1)</sup>.

NORMET's werk maakt dikwijls een wat verwarden indruk en is ook niet bepaald vrij van wat al te speculatieve gevolgtrekkingen.

Zeker is de samenvatting van zijn onderzoekingen, door de „Pharmacie T. LECLERC” uitgegeven <sup>2)</sup>, — uit den aard van zijn bestemming — geen voorbeeld van wetenschappelijkheid te noemen.

Om echter voornamelijk op grond van gegevens uit dit werkje, *zonder zelf onderzoekingen over „Sérum NORMET” te verrichten*, tot een zoo vernietigend oordeel over dit middel te komen, zooals de „Council on Pharmacy and Chemistry” in de rubriek „New and Nonofficial Remedies” van „The Journal of the American Medical Association” <sup>3)</sup> deed, acht ik evenmin wetenschappelijk.

In dit rapport werd opgemerkt, dat NORMET's infusievloeistof aan citraten bevat:

- 1 deel Mangaancitraat op 250000,
- 1 deel Natriumcitraat op 2300,
- 1 deel Calciumcitraat op 5200,
- 1 deel Magnesiumcitraat op 11000,
- 1 deel IJzer-Ammonium-citraat op 50000.

De hoeveelheden Magnesium-, Mangaan- en IJzer-Ammonium-citraat, achtte de commissie te klein, om ook maar eenigen merkbaaren invloed te kunnen uitoefenen.

Volgens de literatuur, die de commissie ter beschikking stond, zou overigens geen enkel bestanddeel van het „Sérum NORMET”, noch alle tezamen, eenige buitengewone herstellende kracht kunnen uitoefenen <sup>4)</sup>.

Geen enkele critische studie over NORMET's oplossing werd tot dusverre door hen ontdekt.

NORTHROP's aangehaald verslag over het gebruik van „Sérum NORMET” in een vijftal gevallen, waarvan één met doodelijken afloop, werd niet als zoodanig door de commissie gewaardeerd.

Bovendien meenden zij de juistheid van NORTHROP's opgaven

<sup>1)</sup> De mededeeling van J. SIMON in *Minerva Med.* 1931, II, blz. 381—384 (Italiaansch) kon ik niet in mijn bezit krijgen.

<sup>2)</sup> *L'action biologique des citrates métalliques. Applications thérapeutiques.*

<sup>3)</sup> 1931, deel 97, N<sup>o</sup>. 16, blz. 1149.

<sup>4)</sup> De „Council” haalde vooral het boek „Useful Drugs” aan, waarvan de uitspraken blijkbaar in Amerika volstrekt gezag schijnen te hebben.



over de uitkomsten van zijn dierproeven te moeten betwijfelen.

Op een door hem vervaardigde film werd een hond vertoond, welke 80 à 90% bloed was onttrokken en die na inspuiting met NORMET's oplossing, zich als een normale hond gedroeg.

Voor wie meer van dergelijke infusieproeven heeft gezien, achtte de commissie het moeilijk te gelooven, dat deze onttrekking van bloed zoo groot was geweest. Want na inspuiting van andere zoutoplossingen waren de honden immers steeds in slechten toestand!

Een ieder zou nu toch op deze uitlating van de commissie een mededeeling hebben verwacht van de uitkomsten van proeven, voor haar verricht, om nu eens aan te toonen, wat „Sérum NORMET" als bloedvervangmiddel werkelijk waard is. De commissie achtte proeven echter blijkbaar niet noodig!

Op grond van vorengenoemde overwegingen werd NORMET's oplossing tot een niet te aanvaarden middel verklaard; het zou op onwetenschappelijke wijze zijn samengesteld en van onvoldoende bewijzen van therapeutische werkzaamheid zijn voorzien.

Al mocht deze meening (door onderzoekingen van anderen) juist blijken te zijn geweest, dan is het nog niet te verdedigen, dat een min of meer officieel lichaam, op deze wijze — zonder eigen onderzoek — een nieuw middel meent te moeten beoordeelen.

Ons oordeel over NORMET's citraatoplossing zullen wij dan ook niet door deze meening behoeven te laten beïnvloeden, doch zullen dit opschorten tot bewijzende proef-uitkomsten een oordeel zullen rechtvaardigen. (Zie de eigen onderzoekingen).

Zoo hebben wij dan de ontwikkeling der bloedvervangmiddelen tot in den jare 1933 vervolgd.

Tal van in dit overzicht besproken infusievloeistoffen hebben zich tot in den huidige tijd weten te handhaven. Naast elkaar worden zij gebruikt en wie zich van een bepaald middel bedient, roemt de werking ervan.

Groot is echter daarnaast het aantal van diegenen, die het nut van de infusie-behandeling bij groote bloedverliezen, meenen te moeten betwijfelen.

Merkwaardig is het feit, dat de eenvoudige keukenzoutoplossing tot nu toe nog steeds als infusiemiddel wordt toegepast, iets wat *ons* overigens — op grond van eigen onderzoekingen — niet vreemd voorkomt.

Hiermede is dit geschiedkundig overzicht geëindigd. De vervanging van bloed door kunstmatig bereide middelen, zoo bescheiden begonnen, is tot iets grootsch uitgegroeid en vindt thans zijn toepassing op tal van onderdeelen van den geneeskundigen arbeid.

Slechts een zéér klein gedeelte van de geneeskundige wetenschap hebben wij in zijn ontwikkeling mogen volgen.

Echter werd een gebied betreden, bij uitstek eigendom van den arts, waar het wetenschappelijk zoeken van den physioloog en de praktische durf van den chirurg elkaar steeds de hand reikten.



## ALPHABETISCHE LITERATUURLIJST.

1. ABDERHALDEN, E. *Lehrbuch der physiologischen Chemie* 1931.
2. ADLER, ERICH. In: BETHE, enz. *Handbuch d. norm. u. pathol. Physiologie* 1928, Bd. 6, 1e helft.
3. ALBANESE, M. *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* 1893, Bd. 32, blz. 297—313.
4. ALDER, A. In: BETHE, enz. *Handbuch d. norm. u. pathol. Physiologie* 1928, Bd. 6, 1e helft.
5. ASCHOFF, L. *Pathologische Anatomie* 1923, 6e druk.
6. ASSMANN, G. *Münch. med. Wochenschrift* 1921, N°. 46, blz. 1489.
7. ATZLER, E. *Deut. med. Wochenschrift* 1923, N°. 27, blz. 873—874.
8. ATZLER, E. en G. LEHMANN. *Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie* 1921, Bd. 190, blz. 118—137.
9. BALLANTYNE, J. W. *Encyclopaedia Medica*, 2e uitgave, 1915—1925.
10. BARCROFT, J. *Ergebn. d. Physiologie* 1926, Deel 25, blz. 818—861.
11. BARKAN, G. In: BETHE, enz. *Handbuch d. norm. u. pathol. Physiologie* 1928, Bd. 6, 1e helft, Bloed.
12. BAYLISS, W. M. *The Lancet* 1922, 7 Jan., blz. 38.
13. BAYLISS, W. M. *The Lancet* 1923, Bd. 204, blz. 575—576.
14. BAYLISS, W. M. *The Journ. of the Amer. med. Assoc.* 1922, Bd. 78, N°. 24, blz. 1885—1887.
15. BAYLISS, W. M. *The Journ. of Pharmacology and experim. therapeutics* 1920, Bd. 15, blz. 29—74.
16. BECK, A. *Deut. med. Wochenschrift* 1928, N°. 14, blz. 564—566.
17. BECK, A. *Deut. med. Wochenschrift* 1928, N°. 30, blz. 1247.
18. BERG, J. H. v. D. *Nederl. Indische Bladen voor Diergeneeskunde* 1928, Deel XL, blz. 308.
19. BERGER, W. en L. PETSCHACHER. *Folia Haematologica* 1930, 40, blz. 81, 225, 305.
20. BERNARD, CLAUDE. *Leçons de Physiologie opératoire* 1879.
21. BETHE, A., G. v. BERGMANN, G. EMBDEN, A. ELLINGER. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* 1928, Band 6, 1e helft, Bloed.
22. BIRCHER, E. *Arch. f. klin. Chir.* 1932, Bd. 173 (Kongr. Ber.), blz. 127—128.
23. BÖHME, W. *Deut. med. Wochenschrift* 1928, N°. 26, blz. 1087—1088.
24. BOSCH, F. J. en V. VEDEL. *Revue de Médecine* 1897, XVII, blz. 888—905.
25. BOSCH, F. J. en V. VEDEL. *Revue de Médecine* 1898, XVIII, blz. 229—279.
26. BOSCH, F. J. en V. VEDEL. *Revue de Médecine* 1898, XVIII, blz. 461—496.
27. BRICKER, F., F. SUPONITZKAJA en A. TSCHARNI. *Zeitschr. f. d. ges. experiment. Med.* 1926, Bd. 48, blz. 451—471.
28. BRESSOT, E. *Le Progrès Médical*, 14 Maart 1931, blz. 481—482.
29. BRODIN, P., CH. RICHEL en FR. SAINT-GIRONS. *Journ. de Physiologie et de Pathologie générale* 1921, Tome XVIII, blz. 27.
30. BRODIN, P., CH. RICHEL en FR. SAINT-GIRONS. *Journ. de Physiologie et de Pathologie générale* 1921, Tome XVIII, blz. 8.
31. BRÜTT, H. *Münch. med. Wochenschrift* 1922, N°. 19, blz. 696—697.
32. BÜRGER, M. zie SCHITTENHELM.
33. BÜRKER, K. In: BETHE, enz. *Handbuch d. norm. u. pathol. Physiologie* 1928, Bd. 6, 1e helft, Bloed.



32. COHNHEIM. *Archiv f. pathol. Anatomie u. Physiologie u. f. klin. Medicin* 1869, Bd. 45, blz. 333—351.
33. COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY. *The Journal of the Amer. med. Assoc.* 1931, Bd. 97, N°. 16, blz. 1149—1150.
34. CUNÉO, zie NORMET.
35. DAUVERGNE, J. *Cpt. rend. de la Soc. de Biol.* 1930, Bd. 105, blz. 774—775.
36. DEGEL, PAULA en F. v. KRÜGER. *Berichte ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharm.* 1933, Bd. 70, blz. 531.
37. DÜTTMANN, E. *Beitr. z. klin. Chir.* 1924, Bd. 130, blz. 536—540.
38. DYROFF, R. *Deut. med. Wochenschrift* 1926, N°. 44, blz. 1851—1853.
39. „EDITORIAL” J. A. M. A. *The Journ. of the Amer. med. Assoc.* 1922, Vol. 78, N°. 10, blz. 730.
40. EHRLICH, PAUL. *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes* 1891.
41. EIGER, M. *Zentr. Blatt f. Physiologie* 1918, Bd. 32, blz. 206.
42. ENDRES, G. *Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin* 1926, Bd. 48, blz. 707.
43. ENGELMANN, F. *Deut. med. Wochenschr.* 1903, N°. 4, blz. 64—65.
44. EULENBURG, A. *Real.-Encyclopädie der gesamten Heilkunde* 1909, 4e druk, Bd. VII.
45. ERCKLENTZ, W. *Zeitschr. f. klin. Medicin* 1903, Bd. 48, blz. 171—237.
46. ERCKLENTZ, W. *Die Therapie der Gegenwart* 1903, blz. 5.
47. FEIS, O. *Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Medicin* 1894, Bd. 138, blz. 75—111.
48. FINCKH, E. R. O. *Bioch. Zeitschr.* 1921, Bd. 116, blz. 262—266.
49. FISHBERG, E. H. en A. M. FISHBERG. *Bioch. Zeitschr.* 1928, 195, blz. 20.
50. FISCHER, M. H. *Arch. f. d. ges. Physiologie* 1905, Bd. 106, blz. 80—84.
51. GAUTRELET, J. *Eléments de Technique physiologique* 1932.
52. GAWRILOW, RAPHAEL. *Folia Haem.* 1929, 38, blz. 216.
53. GINKEL, J. H. R. v. *Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde* 1933, N°. 35, blz. 3962—3969.
54. GIRAUD, J. en P. SILHOL. *La Presse Médicale* 1930, 9 Aug., blz. 1082.
55. GOLTZ, F. *Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.* 1864, Bd. 29, blz. 394—433.
56. GOSSET, A., A. TZANCK en J. CHARRIER. *La Presse Médicale* 1930, 20 Déc., blz. 1745—1748.
57. HABERLAND, H. F. O. *Die operative Technik des Tierexperimentes* 1926.
58. HADEN, RUSSELL. L. *Fol. Haematologica* 1924/1925, 31, Heft 1, blz. 113.
59. HAGGARD, H. W. en YANDELL HENDERSON. *The Journal of Physiology* 1922, 56, blz. XI.
60. HALLION en CARRION. *Arch. générales de Méd.* 1905, N°. 25, blz. 1566—1579.
61. HALLION. *La Semaine Médicale* 1897, blz. 454.
62. HAMBURGER, H. J. *Onderz. gedaan in het Physiol. Lab. d. Utrechtsche Hoogeschool* 1887, 3e Reeks, N°. 10, blz. 35—64.
63. HAMMARSTEN, O. *Lehrb. d. Physiol. Chemie* 1923, 10e druk.
64. *Handbuch der Ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege* 1914—1918, Band 1, Chirurgie, 1ste deel, 1922.
65. HANDOVSKY, HANS. *Deut. med. Wochenschr.* 1923, N°. 45, blz. 1410—1412.
66. HANZLIK, P. J. *The Journ. of the Amer. Medic. Assoc.* 1929, Bd. 93, blz. 1702.
67. HAWK, PH. B. *Pract. physiol. Chemistry* 1931, 10e druk.



68. HENDERSON, YANDELL en H. W. HAGGARD. *The Journ. of the Americ. Med. Assoc.* 1922, Vol. 78, N<sup>o</sup>. 10, blz. 697—704.
69. HIRSCHFELD, H. en A. HITTMAIR. *Folia Haematol.* 1925, 31, Heft 3, blz. 137.
70. HÖBER, R. *Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe* 1924, 5e druk.
71. HOLZBACH, E. *Zentral Blatt f. Gynäkologie* 1932, N<sup>o</sup>. 12, blz. 763.
72. HOGAN, J. J. *The Journ. of the Americ. Med. Assoc.* 1915, Deel 64, N<sup>o</sup>. 9, blz. 721—726.
73. HOLOVTSCHINER, E. *Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteilung, Supplement-Band*, 1886, blz. 232—248.
74. HONDA, PATEYOSKI (onder L. ASHER). *Bioch. Zeitschr.* 1927, 190, blz. 456.
75. HOPPE—SEYLER—THIERFELDER. *Handbuch d. Physiol. u. Path. Chemischen Analyse*, 1924, 9e druk.
76. HOPPE—SEYLER. *Med. Chem. Untersuchungen* 1868, Heft 3, blz. 370.
77. HOWE, PAUL E. *The Journ. of Biol. Chem.* 1921, 49, blz. 93.
78. HOWE, PAUL E. *The Journ. of Biol. Chem.* 1921, 49, blz. 109.
79. HOWELL, W. H. en E. COOKE. *The Journ. of Physiology* 1893, Vol. 14, blz. 198—220.
80. HUFFMAN, L. D. *The Journ. of the Amer. med. Assoc.* 1929, Bd. 93, blz. 1698—1702.
81. HURWITZ, S. H. en G. H. WHIPPLE. *The Journ. of experim. Medicine* 1917, Deel 25, blz. 233—235.
82. HURWITZ, S. H. *The Journ. of the Amer. med. Assoc.* 1917, Deel 68, N<sup>o</sup>. 9, blz. 699—701.
83. JAGIĆ, N. en SPENGLER, G. *Klinik und Therapie der Blutkrankheiten*, 1928.
84. JAQUET. HOPPE—SEYLER's *Zeitschr. f. physiol. Chemie* 1890, Bd. 14, blz. 289.
85. JORDAN, H. J. *Allgemeine vergleichende Physiologie der Tiere* 1929, blz. 168—171.
86. KALLIUS, H. U. *Deut. Zeitschr. f. Chirurgie* 1929, Bd. 220, blz. 216—238.
87. KÄMMERER, H. *Münch. med. Wochenschr.* 19 Febr. 1932, Jahrg. 79, N<sup>o</sup>. 8, blz. 308.
88. KESTNER, O. *Münch. med. Wochenschr.* 1919, N<sup>o</sup>. 38, blz. 1086—1087.
89. KIRSCHNER, M. en O. NORDMANN. *Die Chirurgie* 1926, Bd. 1.
90. KIRSCHNER, M. en O. NORDMANN. *Die Chirurgie* 1927, Bd. 6, Deel 2.
91. KLIENEBERGER, C. en CARL, W. *Die Blutmorphologie der Laboratoriums-Tiere* 1912.
92. KOWARSKI, A. *Klinische Mikroskopie* 1932.
93. KRABEL, M. *Zentr. Blatt f. Chirurgie* 1918, N<sup>o</sup>. 18, blz. 305.
94. KREHL, L. *Pathol. Physiologie* 1921, 11e druk.
95. KRONECKER, H. en J. SANDER. *Berl. klin. Wochenschr.* 1879, N<sup>o</sup>. 52, blz. 767.
96. KRONECKER, H. en D. v. OTT. *Arch. f. Anat. u. Physiologie* 1881, blz. 569.
97. KULIABKO, A. *Arch. f. d. ges. Physiologie* 1903, Bd. 97, blz. 539—566.
98. KÜLZ, F. *Deut. med. Wochenschr.* 1921, N<sup>o</sup>. 49, blz. 1493—1494.
99. KÜTTNER, H. *Beitr. z. klin. Chirurgie* 1902, Bd. 35, blz. 272—280.
100. KÜTTNER, H. *Beitr. z. klin. Chirurgie* 1903, Bd. 40, blz. 609—649.
101. LANDERER, A. *Arch. f. pathol. Anat. u. Physiologie u. f. klin. Medicin* 1886, Bd. 105, blz. 351—373.



102. LANDOIS, L. en R. ROSEMAN. *Lehrbuch der Physiologie des Menschen* 1919, 15e druk, Bd. 1, blz. 108 en 176.
103. LANGEN, C. D. DE. *Geneeskundige Bladen uit Kliniek en Laboratorium* 1932, 30ste Reeks, III.
104. LEERSUM, E. C. VAN. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 1903, Bd. 49, blz. 85—88.
105. LEHMANN, G. *Deut. med. Wochenschr.* 1923, N°. 27, blz. 874—875.
106. LETULLE, M. zie NORMET.
107. LEWISOHN, R. In: W. STORM VAN LEEUWEN. *Indrukken van een studiereis naar Amerika.*
108. LICHTWITZ, L. *Klinische Chemie* 1930.
109. LOCKE, F. S. *Zentr. Blatt f. Physiol.* 1900, Bd. 14, blz. 670—672.
110. LOCKE, F. S. *The Journ. of Physiology* 1895, Deel 18, blz. 332—334.
111. LOEB, J. *Arch. f. d. ges. Physiologie* 1903, Bd. 97, blz. 394—410.
112. LOEB, J. *Untersuchungen über die künstliche Parthenogenese*, Leipzig 1906.
113. MAC FEE, W. F. en R. R. BALDRIDGE. *Annals of Surgery* 1930, Deel 91, blz. 329—341.
114. MAGNUS, R. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 1900, Bd. 44, blz. 68—127.
115. MARTIUS, FR. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1882, blz. 543—563 (Physiol. Abt.).
116. MAYDL, C. *Med. Jahrbücher*, Wien, 1884, blz. 61—159.
117. MEIER, F. *Zentr. Blatt f. Chirurgie* 1932, N°. 34, blz. 2023—2027.
118. MEIER, L. F. en H. RIETSCHEL. *Berl. klin. Wochenschr.* 1908, N°. 50, blz. 2217—2219.
119. MORACZEWSKA, SOPHIE V. *VIRCHOW'S Archiv* 1896, Bd. 144, blz. 127.
120. MORAWITZ, P. en DENECKE, G. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 1921, Bd. 91, blz. 37—46.
121. MORAWITZ, P. In: BETHE, enz. *Handb. d. norm. u. pathol. Physiol.* 1928, Bd. 6, 1ste Helft, Bloed.
122. MORISSON, M. *Arch. de Méd. et de Pharm. militaires*, Jan. 1930, Tome XCII, N°. 1, blz. 87—90.
123. NAEGELI, O. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik* 1931, 5e druk.
124. NEUMANN, B. *Arch. f. klin. Chirurgie* 1932, Bd. 172, Heft 3, blz. 529.
125. NISSEL, W. *Der Chirurg* 1932, N°. 9, blz. 363—369.
126. NÖTHER, P. *Münch. med. Wochenschr.* 1921, N°. 18, blz. 545—546.
127. NONNENBRUCH, W. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 1921, Bd. 91, blz. 218—246.
128. NONNENBRUCH, W. *Deutsche med. Wochenschr.* 1921, blz. 579.
129. NORMET, L. *La Presse médicale*, 10 Jan. 1925, N°. 3, blz. 37.
130. NORMET, L. *Paris médical* 1926, 31 Juli.
131. NORMET, L. *L'action biologique des citrates métalliques. Brochure Pharmacie* T. LECLERC, Rue Vignon 10, Paris.
132. NORMET, L. *Bulletins et Mémoires de la Société nationale de Chirurgie, Séance du 12 Juin 1929*, Tome LV, N°. 21, blz. 848—853.
133. NORMET, L. *Comptes Rendus des séances de l'Académie des Sciences* 1929, Tome 188, blz. 354.
134. NORMET, L. *Bulletin de l'Académie de Méd.* 1923, Tome XC, blz. 624.
135. NORMET, L. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Tome XCII, Séance du 2 Déc. 1924, blz. 1306.



136. NORMET, L. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 23 Déc. 1924, blz. 1470.
137. NORMET, L. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 17 en 24 Févr. 1920.
138. NUERNBERGER, L. *Deut. med. Wochenschr.* 1921, N°. 31, blz. 905.
139. OEHLECKER, F. *Zentr. Blatt f. Chirurgie* 1929, N°. 15, blz. 901—905.
140. ÖHRN, F. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.* 1894, Bd. 34, blz. 29—37.
141. OSTWALD, W. *Arch. f. d. ges. Physiologie* 1905, Bd. 106, blz. 568—598.
142. OTT, D. VON. *VIRCHOW'S Archiv* 1883, Bd. 93, blz. 114—169.
143. PANUM, P. L. *VIRCHOW'S Archiv* 1863, Bd. 27, blz. 240—295 en 433—460.
144. PAPPENHEIM, A. *Morphologische Hämatologie* 1919, Bd. I.
145. PAPPENHEIM, A. *Morphologische Hämatologie* 1919, Bd. II.
146. PERUMOWA, N. D. *Zentr. Blatt f. Chirurgie* 1927, N°. 18, blz. 1145.
147. PETSCHACHER, L. zie BERGER.
148. PETERS, J. P. en D. D. VAN SLYKE. *Quantitative Clinical Chemistry* 1931, Vol. I.
149. PLIMMER, R. H. A. *Practical Organic and Biochemistry* 1920.
150. POEHL, A. VON. *Verh. d. Kongr. f. inn. Med.*, 20ste Kongr., Wiesbaden 1902, blz. 585—591.
151. POHL, J. In: A. HEFTER, *Handbuch d. exper. Pharmakol.* 1923, Bd. I.
152. PUGLIESE, A. *Zeitschr. f. Biologie* 1910, Bd. 54, blz. 100—153.
153. PUSCHMANN, TH. *Handbuch der Geschichte der Medizin* 1905, Bd. III, Deel II.
154. QUINTON, R. *Sem. méd.* 1897, blz. 376, 461, 429, 454.
155. REGÉCZY, E. N. VON. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 1885, Bd. 37, blz. 94—95.
156. RICHT, CH., P. BRODIN en FR. SAINT-GIRONS. *La Presse Médicale* 1918, N°. 63, blz. 581.
157. RINGER, S. *The Journ. of Physiology* 1887, Bd. 8, blz. 20.
158. RINGER, S. *The Journ. of Physiology* 1893, Bd. 14, blz. 125—131.
159. RINGER, S. *The Journ. of Physiology* 1895, Bd. 18, blz. 425—430.
160. RINGER, S. *The Journ. of Physiology* 1883, Bd. 4, blz. 33.
161. RINGER, S. en D. W. BUXTON. *The Journ. of Physiology* 1887, Bd. 8, blz. 288, blz. 15.
162. RINGER, S. en D. W. BUXTON. *The Journ. of Physiology* 1885, Bd. 6, blz. 154.
163. RINGER, S. *The Journ. of Physiology* 3, 1880—1882, blz. 380.
164. RINGER, S. *The Journ. of Physiology* 5, 1884, blz. 98, blz. 247.
165. RINGER, S. *The Journ. of Physiology* 6, 1885, blz. 361.
166. ROGER, H. en M. GARNIER. *Arch. de Méd. expériment. et d'Anatomie pathologique* 1913, Tome XXV, blz. 273.
167. RONA, P. *Praktikum der Physiol. Chemie* 1929, Bd. 2.
168. ROSENTHAL, W. *Zentr. Blatt. f. Chirurgie* 1927, N°. 9, blz. 515—518.
169. RÖSSLE, R. *Berl. klin. Wochenschr.* 1907, N°. 37, blz. 1165—1169.
170. ROTHMUND, C. en P. GERLACH. *Münch. med. Wochenschr.* N°. 18, blz. 484—485.
171. RUSCH, H. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 1898, Bd. 73, blz. 535—555.
172. SCHAFFER, J. *Vorlesungen über Histologie und Histogenese* 1920.
173. SCHILLING, V. *Das Blutbild und seine klinische Verwertung* 1929, 7e en 8e druk.
174. SCHILLING, V. *Praktische Blutlehre* 1931, 6e en 7e druk.



175. SCHITTENHELM, A. *Handbuch d. Krankh. des Blutes u. d. Blutbildenden Organe* 1925, Band II.
176. SCHLEGEL, MARTIN. *Ars Medici* 1932, N°. 12, blz. 655. (Uit *Fortsehr. d. Med.* 1932, N°. 20).
177. SCHOLZ, W. en C. RICHTER. *Deut. med. Wochenschr.* 1921, N°. 50, blz. 1522.
178. SCHRAMM, H. *Med. Jahrbücher, Wien* 1885, blz. 489—531.
179. SCHÜCK, F. *Zentr. Blatt f. Chirurgie* 1932, N°. 34, blz. 2027—2029.
180. SCHÜCKING, A. *Therapeutische Monatshefte* 1899, N°. 12, blz. 648—651.
181. SCHÜCKING, A. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 1903, Bd. 97, blz. 87—88.
182. SEYFARTH, C. *Folia Haematologica* 1927, Bd. 34, blz. 7.
183. SIEBECK, R. In: BETHE, enz., *Handb. d. norm. u. pathol. Physiol.* 1926, Bd. 17, blz. 161—222.
184. SIMENAUER, E. *Med. Klinik* 1930, N°. 11, blz. 385—388.
185. STARLING, E. H. *Principles of human Physiology* 1926, 4e druk.
186. STARLINGER, W. en K. HARTL. *Biochem. Zeitschr.* 1925, N°. 160, blz. 113, 129 en 147.
187. STIEGER, GEORG. *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* 1928, Bd. 137, blz. 269.
188. STÖHR, D. *Münch. med. Wochenschr.* 1927, N°. 50, blz. 2158.
189. STÖHR, PH. *Lehrbuch der Histologie* 1924, 20e druk.
190. STOKVIS, B. J. *Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde* 1902, I, blz. 1428—1432.
191. STRAUB, W. *Münch. med. Wochenschr.* 1920, N°. 9, blz. 249—251.
192. TAVEL, E. *Corr. Bl. f. Schweiz. Aerzte* 1892, Bd. 22, N°. 12, blz. 382.
193. TAVEL, E. *Rev. de Chirurgie* 1902, N°. 25, blz. 578.
194. THIES, A. *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie* 1910, Bd. 21, blz. 239—280.
195. TIXIER, L. *Berl. klin. Wochenschr.* 1908, N°. 26, blz. 1244.
196. TONKES, E. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 1932, 1, blz. 644.
197. TSURUMAKI, T. en KUROZAWA, R. *Acta Schol. med. Kioto* 1924, Bd. 6, blz. 471—497.
198. TYRODE, M. V. *Arch. internat. de Pharmacod. et de Thérapie* 1910, Bd. 20, blz. 205—224.
199. UEKI, R. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 1924, Bd. 104, blz. 239—249.
200. VOGT, E. *Zentr. Bl. f. Gyn.* 1932, N°. 36, blz. 2173—2180.
201. WEICHARDT, W. *Zentr. Bl. f. Chirurgie* 1929, N°. 49, blz. 3078—3079.
202. WEICHARDT, W. *Deut. med. Wochenschr.* 1926, N°. 44, blz. 1858.
203. WEICHARDT, W. en UNGER, H. *Deut. med. Wochenschr.* 1928, N°. 30, blz. 1247.
204. WEILAND, W. *Berl. klin. Wochenschr.* 1908, N°. 28, blz. 1309.
205. WHIPPLE, G. H. *Arch. of intern. Medicine* 1922, Vol. 29, N°. 6.
206. WHIPPLE, G. H., HOOPER, C. W. and ROBSCHUIT, F. S. *The Americ. Journ. of Physiol.* 1920, 53, N°. 2, blz. 151.
207. WIRTH, D. *Grundlagen einer klinischen Hämatologie der Haustiere* 1931.
208. WONG, SAN YIN. *The Journ. of Biological Chemistry* 1923, 55, blz. 421.
209. ZALEWSKI, E. v. *Deut. med. Wochenschr.* 1921, N°. 47, blz. 1424—1425.
210. ZELLER, O. *Deut. Zeitschr. f. Chirurgie* 1908, Bd. 95, blz. 488—559.
211. ZONDEK, S. G. *Deut. med. Wochenschr.* 1921, N°. 30, blz. 855.
212. ZONDEK, S. G. *Deut. med. Wochenschr.* 1921, N°. 50, blz. 1520.
213. ZONDEK, S. G. *Bioch. Zeitschr.* 1921, Bd. 116, blz. 246—262.



# STELLINGEN.

---

## I

Bij acuut levensgevaarlijk bloedverlies spuite men een 0,9% keukenzoutoplossing in het vaatstelsel.

## II

De gunstige uitkomsten, met verschillende behandelingswijzen bij melaena neonatorum verkregen, zijn in den regel niet aan de ingestelde therapie te danken.

## III

De meening, dat de spierwand van de blaas uit verschillende spierlagen zou zijn opgebouwd, is onjuist.

## IV

Bij griep geve men kinine, tezamen met een cardiotonicum.

## V

Bij de isoleering van roodvonk-patiënten houde men rekening met het mogelijk voorkomen van verschillende verwekkers.

## VI

Na de doorsnijding van beide buigpezen van een vinger, hechte men alleen de diepe buigpees.







## VII

De karakteristieke werking van papaverine berust niet op de aanwezigheid van de benzyl-groep.

## VIII

De prognose van pemphigus wordt niet beïnvloed door het voorkomen van complicaties aan de slijmvliezen.

## IX

Het aantal praktizeerende artsen is — boven een zeker „kritisch getal” gekomen — omgekeerd evenredig met een goede verzorging der volksgezondheid.

---











