



# De zout- en waterhuishouding bij de ziekte van Addison

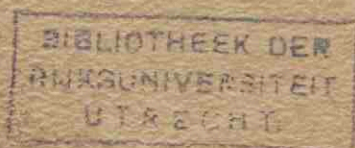
<https://hdl.handle.net/1874/343857>

*A. qu. 192, 1939.*

**De zout-  
en waterhuishouding  
bij de ziekte van  
Addison**

---

**E. van Leeuwen**









DE ZOUT- EN WATERHUISHOUDING  
BIJ DE ZIEKTE VAN ADDISON



*Dias. Utrecht. 1939*

DE ZOUT- EN WATERHUISHOUDING BIJ  
DE ZIEKTE VAN ADDISON

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT  
TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE  
RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT OP  
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS  
DR. TH. M. VAN LEEUWEN, HOOGLEERAAR  
IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,  
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER  
UNIVERSITEIT TE VERDEDIGEN TEGEN DE  
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER  
GENEESKUNDE OP DONDERDAG 6 JULI 1939,  
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

EVERARD VAN LEEUWEN

GEBOREN TE STRIJEN

VAN GORCUM & COMP. N.V.  
ASSEN







AAN MIJN OUDERS  
AAN MIJN VROUW



Bij het verschijnen van dit proefschrift wordt mij een welkome gelegenheid geboden U, Hooggeleerden, Oud-Hooggeleerden en Docenten van de Geneeskundige en Philosophische faculteit der Utrechtsche Universiteit en van de Geneeskundige faculteit der Groningsche Universiteit, dank te zeggen voor het van U genoten onderwijs.

Hooggeleerde DE LANGEN, Hooggeachte Promotor, ik ben U zeer dankbaar voor de aanmoediging, die ik van U mocht ontvangen tot het schrijven van dit proefschrift, niettegenstaande gij niet in de gelegenheid waart geweest op de bewerking ervan een waakzaam oog te houden. Ik ben overtuigd, dat Uw rijkdom aan ideeën, Uw werkracht en groote ervaring een stimulerenden invloed zullen hebben op allen, die onder Uw leiding werkzaam zullen zijn.

Een bijzonder woord van dank geldt ook U, Hooggeleerde HIJMANS VAN DEN BERGH. Aan de jaren, die ik als assistent in Uw kliniek heb doorgebracht, zal ik steeds een dankbare herinnering bewaren. Van de bekoring, die er uitging van de wijze, waarop Gij de geneeskunde in den meest ruimen zin beoefend hebt, moest wel een ieder, die hiermede in aanraking kwam, den invloed ondergaan. Ik prijs mij gelukkig tot diegenen te behooren, voor wie dit in sterke mate het geval is geweest.

Mijn mede-assistenten ben ik dankbaar voor de goede samenwerking en de vriendschap, die ik van hen mocht ondervinden en niet minder voor hetgeen ik van hen heb geleerd.

In het bijzonder ben ik dank verschuldigd aan U, Zeergeleerde MULLER, voor de gastvrijheid, die ik in Uw uitstekend toegerust laboratorium mocht ontvangen en voor de groote bereidwilligheid, waarmede gij mij steeds van raad hebt gediend, wanneer ik deze van noode had.

Ook Uwe medewerksters ben ik zeer erkentelijk voor de hulp, waartoe zij steeds bereid waren.

U, Zeergeleerde DE WAARD, ben ik dankbaar voor den tijd, dat ik onder Uw leiding in de Röntgenafdeeling werkzaam was.

Voor de zorgvuldige uitvoering der teekeningen zeg ik U, Waarde VERHOEF, hartelijk dank.



*„L'auteur se tue à allonger ce que le  
lecteur se tue à abrégé”.*

d'ALEMBERT.

## INLEIDING.

De Ziekte van Addison is betrekkelijk zeldzaam. Voor zoover dit is na te gaan, kan het aantal menschen, dat per jaar hieraan sterft, op 4 per millioen zielen geschat worden.

In tegenstelling hiermede is het aantal publicaties aan de Ziekte van Addison en aan het onderzoek der bijniereu gewijd, in den loop der jaren uitgroeid tot een litteratuur, die onmogelijk meer is te overzien en waarmede een niet al te groote bibliotheek gemakkelijk zou zijn te vullen.

Allen bijeen leggen zij een levende getuigenis af van het menschelijk verlangen, de raadselen der natuur te doorgronden, zonder zich af te vragen, hoe groot het nut is, dat hierdoor voor de menschheid zou kunnen worden verkregen.

De functie, die de bijniereu in het lichaam vervullen, is inderdaad gedurende langen tijd een raadsel van de eerste orde geweest.

Onder de bijdragen, die inkwamen op een prijsvraag in 1716, door de Universiteit van Bordeaux uitgeschreven, ter beantwoording van de vraag: „*Quel est l'usage des glandes surrénales?*”, was er volgens MONTESQUIEU, aan wien de beoordeeling was opgedragen, geen, die een prijs waard was, waarbij deze schrijver, bekend door vele geschriften op wijsgeerig gebied, opmerkte: „*le hasard fera peut-être quelque jour, ce que tous les soins n'ont pu faire.*” De tijd heeft deze uitspraak niet bevestigd. Nu ruim twee eeuwen later deze vraag, al is het ook slechts gedeeltelijk, zijn oplossing heeft gevonden, mag men vaststellen, dat hierbij het toeval allerminst een belangrijke rol heeft gespeeld. Er is moeilijk een vraagstuk te bedenken, waaraan is bijgedragen door zóóveel onderzoekers, waaronder er zijn geweest, zooals b.v.: STEWART en ROGOFF, voor wie het bijnieronderzoek een levensarbeid heeft beteekend.

In 1855 werd de algemeene belangstelling voor de beteekenis der bijniereu wakker geroepen. In dat jaar verscheen van de hand van THOMAS ADDISON een boekje, getiteld „*On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules*”, waarin hij als eerste een beschrijving gaf van het ziektebeeld, dat naar zijn meening ontstond doordat de bijniereu waren aangetast.

Het geschrift van ADDISON behoort om meer dan één reden tot de

meest bijzondere, waaraan de litteratuur rijk is. Weinig publicaties hebben dan ook zoo stimuleerend in verschillende richting gewerkt als deze.

Reeds een jaar later deed BROWN-SÉQUARD mededeeling van zijn onderzoekingen bij dieren, die een bevestiging waren van de meening van ADDISON, dat de bijniereen noodzakelijk waren voor het voortbestaan van het leven.

Hoe verrassend deze ontdekking geweest moet zijn in den tijd, waarin het begrip endocrinologie nog niet bestond, komt duidelijk naar voren, wanneer BROWN-SÉQUARD schrijft: „Men heeft waarschijnlijk tot nu toe gedacht, dat de beteekenis der bijniereen evenredig was aan hun afmetingen. Welnu: men heeft zich vergist.”

Het heeft nog langen tijd geduurd, voordat dit algemeen werd aanvaard.

De proeven van BROWN-SÉQUARD werden allerwege herhaald en konden aanvankelijk door vele onderzoekers niet bevestigd worden. De waarde van deze proefnemingen kan, achteraf bezien, ook niet groot geweest zijn, daar de proefdieren van BROWN-SÉQUARD óók stierven, wanneer hij slechts één bijnier wegnam.

Experimenteel was de studie der bijnierinsufficiëntie niet mogelijk zonder extirpatie der bijniereen, een ingreep, die, vooral vroeger, technisch zeer moeilijk was. Dit heeft het onderzoek buitengewoon verzaard en is oorzaak geweest van groote verwarringen. Men meende de gevolgen van bijnier-extirpatie te bestudeeren, terwijl dit in werkelijkheid de gevolgen waren van een operatie. Deze moeilijkheid heeft eigenlijk pas opgehouden te bestaan, toen men in staat was door middel van schorsextract de dieren in het leven te houden. Werd de toediening van schorshormoon gestaakt, zoo zag men de verschijnselen van bijnierinsufficiëntie ontstaan bij overigens normale dieren. Het schorsextract is zodoende voor de studie der bijnierinsufficiëntie van onschatbare waarde gebleken.

Nog een andere omstandigheid heeft het bijnieronderzoek uitermate bemoeilijkt. Bijnierschors en bijniermerg zijn van huis uit twee geheel verschillende organen en liggen bij sommige lagere diersoorten dan ook gescheiden van elkaar. Thans bestaat er geen twijfel meer over, dat de bijnierschors onontbeerlijk is voor het leven, terwijl het merg zonder duidelijk schadelijke gevolgen gemist kan worden.

De gang, die het bijnieronderzoek gemaakt heeft, heeft echter voor een goed deel langs een dwaalspoor gevoerd.

De ontdekking van OLIVER en SCHAFER in 1894, dat het bijniermerg

een stof bevatte met bloeddruk-verhoogende werking, heeft gedurende langen tijd een beslissenden invloed op het onderzoek gehad.

Dit hormoon, eenige jaren later door ALDRICH en TAKAMINE geïsoleerd en sedertdien „adrenaline” genoemd, bleek merkwaardige pharmacologische eigenschappen te bezitten, en er zullen slechts weinig stoffen zijn, waarover een zoo uitgebreide litteratuur is ontstaan.

Een beter begrip van de verschijnselen van bijnierinsufficiëntie hebben al deze onderzoekingen echter niet kunnen geven. Daar adrenaline een bloeddrukverhoogende werking ontvouwde, lag het voor de hand, om den lagen bloeddruk bij insufficiëntie der bijniere toe te schrijven aan een verminderde adrenaline-afschieding. Het is waarschijnlijk deze gedachtengang geweest — een gedachtengang, door STEWART ad absurdum gevoerd door op te merken, dat men met hetzelfde recht de oorzaak van obstipatie in een gebrek aan cascara zou kunnen zoeken —, die gemaakt heeft, dat het adrenaline in de studie der bijnierinsufficiëntie en vooral in klinische mededeelingen langen tijd een zoo overwegende plaats heeft ingenomen. Lang nadat het dierexperiment op overtuigende wijze had aangetoond, dat de verschijnselen van bijnierinsufficiëntie niet op een uitval der mergfunctie konden berusten, doch verschijnselen van schorsinsufficiëntie moesten zijn, bleven de hypo-adrenaline-theorieën hoogtij vieren. Zij hebben vooral de klinische litteratuur voor een groot deel onleesbaar gemaakt en zijn eigenlijk pas voor goed verstomd, toen het mogelijk bleek, om bijnierlooze dieren door middel van schorsextract in het leven te houden. Eerst sindsdien is aan de bijnierschors de algemeene belangstelling ten deel gevallen, die zij ongetwijfeld verdiende.

Thans is, ook in figuurlijken zin, het bijniermerg door de schors geheel in de schaduw gesteld en het is verwonderlijk, dat men nog niet weet, waarvoor dit orgaan, dat een groote hoeveelheid van een zoo uiterst werkzame stof bevat, eigenlijk dient.

Toen gebleken was, dat het zonder aantoonbare gevolgen gemist kon worden, heeft men het beteekenis toegekend in geval het lichaam aan buitengewone invloeden komt bloot te staan, zooals koude, pijn, angst, woede, inspanning, e.d. (40). Doch, wil men de dierphysiologen gelooven, dan schijnt zelfs deze beteekenis aan het bijniermerg ontzegd te moeten worden: bijnierlooze dieren, in stand gehouden door schorsextract, zouden zich, ook wat dit betreft, geheel als normale dieren gedragen.

Dat het de bijnierschors is en niet het merg, welke onontbeerlijk



voor het leven is, was reeds in 1913 op overtuigende wijze aangetoond door BIEDL (14). Onder anderen zag deze onderzoeker na extirpatie van het schorsorgaan van visschen, waar schors en merg twee van elkaar gescheiden organen zijn, soortgelijke insufficientieverschijnselen ontstaan als na bijnierextirpatie bij hogere dieren, waarbij het belangwekkend is aan te teekenen, dat het later mogelijk bleek met extracten uit dit visschenorgaan bijnierlooze zoogdieren in het leven te houden (67).

Talrijk zijn de onderzoekingen over de functie, die de bijnierschors in het lichaam vervult. Er bleef geen twijfel over bestaan, dat door dit weefsel een stof moest worden afgescheiden, die van levensbelang was voor het organisme. Doch waar dit hormoon aangreep en hoe de verschijnselen verklaard moesten worden, die ontstonden, wanneer zijn invloed wegviel, bleef langen tijd geheel verborgen. Men mag wel zeggen, dat gedurende twee decennia dit vraagstuk, niettegenstaande de vele en moeizame arbeid, die eraan ten koste werd gelegd, nauwelijks nader tot een oplossing werd gebracht.

De laatste jaren hebben echter, door een reeks belangrijke bijdragen, die allen uit Amerika kwamen, een groote vooruitgang te zien gegeven.

Wanneer men den arbeid, die hieraan voorafgegaan is, overziet, zal men meer dan eens kunnen opmerken, dat de gegevens, die een beter inzicht in de bijnierfunctie hebben gebracht, geenszins steeds nieuw waren. Zooals misschien overal in de wetenschap, is ook hier van toepassing: „Il n'y a de nouveau que ce qui a vieilli”.

## DE CIRCULATIE-COLLAPS BIJ INSUFFICIENTIE DER BIJNIEREN.

Eerst sedert betrekkelijk korten tijd heeft men begrepen, dat de oorzaak van de circulatie-zwakte, het meest fundamenteele symptoom der bijnierinsufficiëntie, gezocht moet worden in een verminderd bloedvolumen door verlies van plasma.

Het is daarom wel merkwaardig, dat datgene, waarnaar men zoo langen tijd gezocht heeft, eigenlijk al werd aangeduid door ADDISON: „The leading and characteristic features of the morbid state to which I would direct attention are *Anaemia*, general languor and debility, remarkable feebleness of the heart's action, etc.” Wat ADDISON bedoeld heeft, wanneer hij spreekt van „anaemia” is niet geheel duidelijk.

Verstaan in de zin van haemoglobine-armoede, is deze qualificatie zeker niet juist. Het haemoglobinegehalte van patienten in een Addisoncrisis is eerder te hoog dan te laag.

Waar haemoglobinebepalingen ten tijde van ADDISON nog geen klinische toepassing hadden gevonden, is het echter zeer de vraag, of hij dit op deze wijze heeft bedoeld. Wanneer men zijn aanduiding: anaemie niet zou willen vertalen met „te weinig haemoglobine”, doch met „te weinig bloed”, zoo zou door ADDISON onbewust datgene zijn aangewezen, waardoor de verschijnselen van bijnierinsufficiëntie voor een goed deel zijn te verklaren.

In 1913 werd voor het eerst op een veranderde samenstelling van het bloed bij insufficiëntie der bijnier gewezen door GRADINESCU (65). Hem viel het op, dat na bijnierextirpatie het bloed visceuzer werd. De oorzaak hiervan werd hem duidelijk bij telling van het aantal roode bloedlichaampjes. Dit bleek, nadat de bijnieren waren weggenomen, in steeds toenemende mate te stijgen. GRADINESCU doorzag, dat de oorzaak hiervan niet gezocht moest worden in een werkelijke toename van het aantal erythrocyten, doch in een vermindering van de hoeveelheid bloedplasma. Hij sprak de veronderstelling uit, dat na uitval der bijnierfunctie de wand der bloedcapillairen meer doorlaatbaar zou worden, waardoor een groote hoeveelheid bloedplasma in de sereuze holten treedt, een veronderstelling, die vele jaren later wederom op den voorgrond zal treden. „Bijnierextirpatie maakt

het bloed visceuzer," schrijft GRADINESCU, „door verlies van plasma circuleert het trager, bloeddruk en lichaamstemperatuur dalen, de ademhaling wordt dyspnoeisch en de dieren sterven onder verschijnselen van verstikking". Wanneer men ziet, hoezeer deze onderzoeker het wezen der verschijnselen van bijnierinsufficiëntie reeds heeft begrepen, is het verwonderlijk, dat de beteekenis hiervan eerst twintig jaar later algemeen ingezien zou worden.

De onderzoekingen van GRADINESCU werden door talrijke onderzoekers bevestigd en aangevuld met andere waarnemingen, die op indikking van het bloed wezen. Men vond een sterk vergrootte droogrest van het bloed (48), een versnelde stolling (119) en een toename van de hoeveelheid serumeiwit (195). Dit laatste wees er reeds op, dat niet plasma als zoodanig de bloedbaan verlaten had, doch dat de hoeveelheid water van het plasma verminderd moest zijn.

Deze aanwijzingen voor het bestaan van *dehydratie*, in de loop der jaren door talrijke onderzoekers bevestigd (12, 11, 107, 212) werden echter niet als een primair gevolg van bijnierinsufficiëntie aangezien, doch als een terminaal verschijnsel.

Zoo waarschuwden b.v. STEWARD en ROGOFF (194), die ook een verminderde electriche geleidbaarheid van het serum vonden, — een waarneming, waarvan de beteekenis eerst later duidelijk zou worden — er tegen, om aan de vermindering van het plasmavolumen, „die kort voor den dood gevonden wordt", teveel waarde toe te kennen.

Eerst in 1930 werd door WYMAN en SUDEN (228) de vermindering van het bloedvolumen, als gevolg van plasmaverlies, weer als het meest gewichtige verschijnsel der bijnierinsufficiëntie op den voorgrond gesteld. Zij vergelijken den toestand, die na bijnierextirpatie ontstaat, met het beeld der anaphylactische shock en der histamine shock en meenen, dat deze, ook bij uitval der bijnierfunctie, veroorzaakt wordt door een verandering in permeabiliteit der capillairwand.

Wanneer men echter bedenkt, dat na bijnierextirpatie meestal reeds na eenige dagen de dood volgt, zal het duidelijk zijn, dat het moeilijk was bij proefdieren de gevolgen van de operatie en de symptomen van bijnierinsufficiëntie van elkander te onderscheiden.

Bij de ziekte van Addison werd toen nog weinig aandacht aan het verschijnsel geschonken. Doch ook de weinige onderzoekingen, die aan het bloedvolumen bij Addison-patienten gewijd werden, waarvan als belangrijkste de studie van ROWNTREE en BROWN (179), hebben geen juist inzicht kunnen brengen, waarbij later gebleken is, dat de methodiek der bloedvolumenbepaling in deze omstandigheden geen betrouwbare uitkomsten geeft (202a).

Sinds 1930 beschikte men over een werkzaam schorsextract. Van hoeveel beteekenis dit was, ook voor het bijnieronderzoek, bleek reeds spoedig, toen SWINGLE en PFIFFNER, de eersten, die over een zeer werkzaam extract beschikten, in 1933 met hun medewerkers de resultaten van een onderzoek mededeelden, waardoor hetgeen hieraan vooraf was gegaan, in een helder licht kwam te staan (198).

Hun proefdieren waren bijnierlooze honden, die door dagelijksche toediening van schorsextract geruimen tijd — sommigen reeds bijna 2 jaar — in leven waren gehouden en zich, volgens de schrijvers, in niets van normale dieren onderscheidde. Werd het schorsextract gestaakt, zoo ontwikkelden zich de verschijnselen van bijnierinsufficiëntie en nu bleek, dat de vermindering van het bloedvolumen geen terminaal verschijnsel was, doch reeds was aan te toonen binnen 24 tot 72 uur na het staken der hormoon-toediening. Het bloedvolumen daalde geleidelijk en later ook de bloeddruk, tot het zeer lage niveau, waarbij de dieren na 8 tot 12 dagen stierven.

Nog een ander opmerkelijk verschijnsel namen zij waar. Wanneer aan een normalen hond een groote hoeveelheid bloed wordt onttrokken, herstelt zich het bloedvolumen binnen eenige uren, doordat een groote hoeveelheid vocht zich uit de weefsels naar de bloedbaan begeeft. Een bijnierloos dier bleek echter dit vermogen, om het bloedverlies met vocht uit de weefsels aan te vullen, verloren te hebben, zoodat hier het onttrekken van een betrekkelijk kleine hoeveelheid bloed soms doodelijke gevolgen had.

De gevolgtrekking van SWINGLE en zijn medewerkers is, dat bij uitval van de bijnierfunctie een verschuiving van vocht uit de bloedbaan naar de weefsels plaats vindt, waar dit als het ware „geïmmobiliseerd” wordt. Een opvatting dus, die zeer dicht staat bij die, welke GRADINESCU twintig jaar tevoren had uitgesproken.

#### Vochtverlies door zoutverlies.

Het was dus wel komen vast te staan, dat bijnierinsufficiëntie een verlies van vocht uit de bloedbaan tengevolge had.

Een geheel nieuw licht hierin brachten de onderzoekingen van R. F. LOEB (123), die een ander uitgangspunt hadden.

In 1932 vond LOEB bij een uitvoerige chemische analyse van het bloed bij drie lijders aan de ziekte van Addison als meest opmerkelijke en meest constante afwijking een vermindering van het natriumgehalte van het serum.

Deze vondst bij bijnierinsufficiëntie was niet geheel nieuw. Reeds in 1926 hadden BAUMANN en KURLAND (12) op het verlaagde natrium-

gehalte in het serum van hun proefdieren geweest en hieraan zelfs een belangrijke betekenis toegekend. Men krijgt echter den indruk, dat in dien tijd het groote belang van het natrium voor de waterhuishouding van het lichaam nog niet algemeen bekend was, zoodat de betekenis van deze waarneming niet voldoende werd beseft. Voor LOEB was dit echter anders. Hij schrijft: „De betekenis van het verlies van base uit het lichaam bij de acidose der diabetes, bij cholera en diarrhoe bij kinderen, bij hooge darmafsluiting en bij chronische nephritis in het terminale stadium is thans algemeen bekend. Al deze toestanden zijn klinisch gekenmerkt door zware afmatting, dehydratie, stikstof-retentie en „shock”.

Het is dus begrijpelijk, dat LOEB verlangend was te weten, op welke wijze bij insufficiëntie der bijnieren het natrium verloren ging.

Reeds eenige maanden later volgde zijn verslag over een onderzoek, dat treft door de breedheid van opzet en tegelijkertijd nauwkeurigheid van uitvoering <sup>(125)</sup>. Het resultaat hiervan was vnl. belangrijk op de volgende twee punten:

Wanneer bij honden de bijnieren werden weggenomen, nam reeds in de eerste 24 uur de diurese aanzienlijk toe. Men had voordien steeds de oligurie in het „shock” stadium der bijnierinsufficiëntie waargenomen, doch nooit opgemerkt, dat hieraan een periode van verhoogde diurese voorafging.

Doch wat nog opmerkelijker was: niettegenstaande de toename van de diurese, werd in de uitgescheiden urine een verhoogde concentratie van natrium en, in mindere mate, ook van chloor gevonden.

Het lichaam verloor dus zout en water via de nieren en het lag voor de hand, dat LOEB en zijn medewerkers als het meest waarschijnlijk een reguleerenden invloed van de bijnieren op de nierfunctie veronderstelden.

De waarnemingen van LOEB werden bevestigd en uitgebreid in een reeks onderzoekingen, waarvan vooral die van HARROP met zijn medewerkers genoemd dienen te worden <sup>(77)</sup>. Het zoutverlies kon niet alleen uit het bloed afkomstig zijn, hiervoor bleek het te groot te zijn. Het grootste gedeelte moest dus, vergezeld van lichaamsvloeistof, uit de weefsels zijn gekomen.

Het werk van LOEB en HARROP c.s., waarbij de toestand van dehydratie bij uitval der bijnierfunctie niet verklaard wordt door een verschuiving van vocht in het lichaam, doch door een werkelijk waterverlies als gevolg van zoutverlies, gaf dus een geheel nieuw inzicht.

Hierdoor werd het ook begrijpelijk, dat het lichaamsgewicht reeds aanstonds na de uitval der bijnierfunctie vermindert, hetgeen reeds velen onderzoekers was opgevallen.

Ook een andere opmerkelijke waarneming kan thans misschien verklaard worden. Aan BRITTON en SILVETTE (28) was het opgevallen, dat bij dieren in winterslaap de bijnieren konden worden weggenomen, zonder dat dit nadeelige gevolgen scheen te hebben. Bij het ontwaken uit den winterslaap stierven de dieren echter onder typische verschijnselen van bijnierinsufficiëntie. Nu staat de diurese gedurende de winterslaap vrijwel stil, zoodat langs dezen weg geen zout en water verloren kunnen gaan. Wanneer de nieren niet secernerden, zouden dus de bijnieren gemist kunnen worden. Zouden de bijnieren een regulatieve invloed hebben op de doorlaatbaarheid der capillairen, zoo zou de waarneming van BRITTON en SILVETTE veel minder goed te verklaren zijn.

De school van SWINGLE, die zich had uitgesproken voor de theorie, dat het vochtverlies uit het bloed door een verschuiving van vocht van bloedbaan naar weefsels veroorzaakt zou worden en dit op één lijn hadden gesteld met de traumatische „shock”, kon zich niet met de voorstelling van HARROP en LOEB vereenigen. Aanvankelijk was de opvatting van SWINGLE niet meer dan een hypothese. Hij bleek deze echter te kunnen verdedigen.

De toename der diurese na bijnierextirpatie was zijns inziens niet voldoende groot, om hierdoor het waterverlies uit de bloedbaan te kunnen verklaren. Om nieuwe argumenten voor zijn opvatting te kunnen aanvoeren werden eenige proeven genomen, die de moeite waard zijn vermeld te worden. Wanneer aan bijnierlooze dieren met zware insufficientieverschijnselen groote hoeveelheden schorsextract (tot 8 c.c. per K.G. lichaamsgewicht) werden toegediend, terwijl hun tegelijkertijd zout en water geheel werden onthouden, herstelden de dieren zich gedeeltelijk: het plasma volume nam toe, de bloeddruk steg, waarbij echter natrium- en chloorgehalte van het plasma zoo laag bleven als in de zwaarste insufficientietoestand (201). Hieruit zou dus blijken, dat het schorshormoon op zichzelf een verschuiving van water van de weefsels naar de bloedbaan teweeg brengt, daar geen zout en geen water werden opgenomen. De hoeveelheden water en waarschijnlijk ook zout, die met het schorsextract worden toegevoerd, worden hierbij verwaarloosd, hetwelk, naar het mij toeschijnt, bij een dergelijk groote hoeveelheid extract, niet gerechtvaardigd is. Wanneer men de gegevens van SWINGLE en medewerkers onbevooroordeeld leest, treft het bovendien nog het meest, dat zelfs met zeer groote hoeveelheden schorsextract geen herstel te verkrijgen is, voordat ook een zekere hoeveelheid zout wordt opgenomen.

Zoo bleef de strijd hierover nog open. Inmiddels bracht echter een

mededeeling van HARROP c.s. (77<sup>III</sup>) beide zienswijzen wat dichter bij elkaar. Het bleek nl., dat wanneer voor en na het weglaten van schorsextract veel vocht werd opgenomen, de diurese vrijwel niet toenam, terwijl toch de indikking van het bloed in dezelfde mate plaats vond. Dus: geen waterverlies, maar waterverschuiving.

Door hetgeen anderen in vroeger of later tijd gevonden hebben, is het wel zeer waarschijnlijk, dat de waarheid in het midden ligt en dat men bij bijnierinsufficiëntie te maken heeft met het beeld der zoutdeficiëntie, waarbij zoowel water door het lichaam verloren, als binnen het lichaam verplaatst wordt, waarbij de laatste factor, een verschuiving van de extracellulaire vloeistof naar de cellen, naar het schijnt, de belangrijkste is.

Voor dengene, die zich met de studie der bijnierinsufficiëntie bezig houdt, is het m.i. van groot belang, dat hij met het beeld der zoutdeficiëntie en de verschijnselen, die dit geeft, eenigszins vertrouwd is, wil hij niet het gevaar loopen, symptomen van bijnierinsufficiëntie als directe uitvalsverschijnselen te beschouwen, terwijl deze in werkelijkheid verschijnselen van zoutdeficiëntie zijn.

Daar het symptomen-complex der zoutdeficiëntie, zoowel in de kliniek als in het experiment bij verschillende toestanden wordt aangetroffen, zullen deze hieronder nader besproken worden.

## HET BEGRIP ZOUTDEFICIENTIE.

Om zich te kunnen handhaven onder de steeds wisselende omstandigheden in het lichaam zelf zoowel als in de buitenwereld, beschikt het lichaam over een zeker regulatief vermogen. Dikwijls kan men dit vaststellen zonder zich nochtans een denkbeeld te kunnen vormen op welke wijze een dergelijke regulatie tot stand komt.

Zoo is het ook met het regelend vermogen, waarmee een standvastige samenstelling bewaard wordt van de vloeistof, die de lichaams-cellen omspoelt.

Onder alle omstandigheden tracht het lichaam hier te handhaven:

- 1<sup>o</sup> Isotonie
- 2<sup>o</sup> Isoionie
- 3<sup>o</sup> Isohydrie

Ieder voor zich zijn deze van fundamenteel belang voor het voortbestaan van het leven. Doch bovendien zijn deze drie constanten ten nauwste met elkander verbonden. Zoo zal bij verlies van electrolyten het lichaam slechts isotonie kunnen bewaren, wanneer ook het watergehalte vermindert, dus ten koste van zijn isohydrie.

Het eene evenwicht kan dus niet gehandhaafd blijven zonder het andere te verstoren. Al is ook het wezen van deze regulaties geheel onbekend, het is reeds belangwekkend te zien, hoe het lichaam zich gedraagt „tusschen Scylla en Charybdis”, wanneer één dezer evenwichten verstoord dreigt te worden. Een dergelijke verstoring heeft plaats bij zoutverlies.

Voor een goed begrip is het van belang, omtrent de verdeeling en de samenstelling van het lichaamsvocht enkele gegevens te vermelden.

Het lichaam bestaat voor ongeveer  $\frac{2}{3}$  gedeelte uit water. Met de methode, die door CRANDELL en ANDERSON werd uitgewerkt, heeft men een inzicht in de verdeeling van het lichaamswater kunnen krijgen (<sup>42</sup>, <sup>121</sup>). Hierbij is gebleken, dat het grootste gedeelte hiervan zich in de cellen bevindt, het overige vormt de extracellulaire vloeistof, waartoe het bloedplasma behoort. Volgens een ruwe schatting mag men aannemen, dat iemand van 70 K.G. bevat:

± 32 Liter intra-cellulair

± 46 Liter water

± 14 Liter extra-cellulair, waarvan ± 3 Liter  
bloedplasma.



De „osmotische druk” van de extracellulaire vloeistof, het „milieu intérieur”, dat door MACALLUM (135) in zijn „paleochemische” studies als een reproductie beschouwd wordt van het zeewater, waarin de eercel geleefd moet hebben, komt voor 90 procent voor rekening van de electrolyten, en wel voornamelijk van het kation  $\text{Na}^+$  en de anionen  $\text{Cl}^-$  en  $\text{HCO}_3^-$ .

Wanneer de hoeveelheid natrium daalt, zal slechts de „osmotische druk” constant kunnen blijven, wanneer ook het watergehalte vermindert.

Anders is dit voor het chloor, daar vermindering van  $\text{Cl}^-$  met een equivalente toename van  $\text{HCO}_3^-$  gepaard gaat, waarbij de „electrolyt — osmotische druk” dus niet verandert.

Hierdoor wordt het begrijpelijk, dat vooral het natrium de waterhuishouding van het lichaam beïnvloedt, zooals door GAMBLE en zijn medewerkers indertijd in een reeks belangwekkende onderzoekingen werd vastgesteld. Bij verlies van natrium staat het lichaam, ter handhaving van de isotonie der extracellulaire vloeistof, tegelijkertijd water af, terwijl omgekeerd met natrium ook water wordt vastgehouden (57, 58, 59). Het chloorgehalte blijkt echter in vrij sterke mate te kunnen wisselen, zonder dat hierdoor het watergehalte van het lichaam beïnvloed wordt. Een daling van het plasmachloride is dus geen bewijs voor het bestaan van zoutdeficientie in de hier bedoelde beteekenis, iets wat dikwijls uit het oog verloren wordt. De eenige aanwijzing hiervoor is een daling van het natrium.

Terwijl het natrium zich vrijwel geheel in de extracellulaire vloeistof bevindt, wordt de base der cellen vertegenwoordigd door het kalium, een verschijnsel, dat men in het geheele dierenrijk terugvindt (135). Het spreekt vanzelf, dat cellen en extracellulaire vloeistof steeds in osmotisch evenwicht zijn en dat slechts die stoffen dit evenwicht kunnen verstoren, waarvoor de celmembranen niet doorlaatbaar zijn. Dit laatste is zoowel voor kalium als natrium het geval (72, 216). Bij vermindering van het natriumgehalte in de extracellulaire vloeistof, kan dus het osmotisch evenwicht met de cellen zich niet herstellen door een verschuiving van kationen, doch slechts door verplaatsing van water, waarbij dus de cellen water opnemen. Het zijn deze omstandigheden, die de gevolgen van zoutverlies begrijpelijk maken.

Verliest het lichaam  $\text{NaCl}$ , zoo schijnt dit eerst met verlies van extracellulaire vloeistof, dus ook van bloedplasma gepaard te gaan. Zooals GAMBLE het uitdrukt: „the body regulates composition first, and volume second.” Isotonie wordt aanvankelijk gehandhaafd, waarbij natrium- en chloorgehalte van het plasma nog normaal

blijven. Gaat het zoutverlies verder, zoo wordt geen water door het lichaam meer afgestaan. Thans dalen natrium- en chloorgehalte van de extracellulaire vloeistof. Dit wordt hypotonisch ten opzichte van de cellen, met als gevolg wederom vermindering van de hoeveelheid extracellulaire vloeistof, ditmaal echter niet door waterverlies, doch door waterverschuiving binnen het lichaam.

#### EXPERIMENTEELE ZOUTDEFICIENTIE

##### Onderzoek van Mc. Cance.

In zijn meest zuiveren vorm is het beeld der zoutdeficientie beschreven door Mc. CANCE<sup>(137, 138)</sup>. Zijn waarnemingen verdienen dan ook in de eerste plaats vermelding, mede omdat het hier een der weinige experimenten betreft, die bij den normalen mensch verricht zijn.

Mc. CANCE bracht bij zichzelf en bij eenige studenten het zoutverlies teweeg door een streng zoutarm diët waarbij dagelijks langdurige zweetbaden werden genomen. Het waterverlies werd aangevuld, doordat de proefpersonen rijkelijk vocht opnamen. Het resultaat was dus een uitsluitend verlies van natrium en chloor. Volgens de berekening van Mc. CANCE verloor het lichaam op deze wijze in verloop van eenige dagen meer dan 20 gram aan natrium.

Hierbij deed Mc. CANCE de volgende belangrijke waarnemingen. Aanvankelijk ging het verlies van natrium gepaard met een daling van het lichaamsgewicht; gedurende deze periode veranderde door een equivalent verlies aan water de osmotische druk der lichaamsvloeistof niet; een gang van zaken dus, zooals deze vroeger door GAMBLE beschreven was. Vrij plotseling hield echter de daling van het lichaamsgewicht op. Op dit oogenblik streefde het lichaam naar een „compromis”, zooals Mc. CANCE het uitdrukt, tusschen: daling der osmotische druk of: vermindering van bloedplasma en extracellulaire vloeistof. Thans daalde door verder zoutverlies de osmotische druk, waarbij het water zich van de extracellulaire vloeistof naar de cellen verplaatste, hetwelk tot uitdrukking kwam in een toenemende stijging van het erythrocytenvolumen. Het was in deze periode, dat alle proefpersonen een stoornis in hun waterregulatie opmerkten: de diurese nam af, ook wanneer veel vocht werd opgenomen.

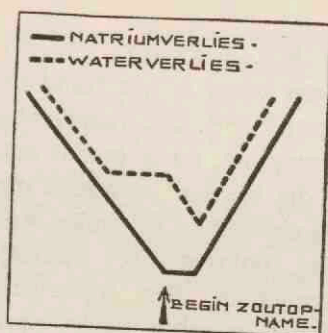
Wat echter het meest trof, was de sterke daling van het lichaamsgewicht gedurende de eerste 24 uur waarin weer zout werd opgenomen en de algemeene toestand zich herstelde (zie fig.).

De meest op den voorgrond tredende symptomen bij deze zout-

deficientie waren: sterke vermoeidheid, gebrek aan eetlust en misselijkheid, terwijl ook een duidelijke vermoeidheid der spieren werd opgemerkt. Dorst hadden de proefpersonen over het algemeen niet.

Een opvallende gelijkenis bestond dus met de verschijnselen der ziekte van Addison. De bloeddruk daalde echter niet.

In het bloed werd naast een toename der haematokrietwaarde, een daling van natrium en chloor en een toename van het ureumgehalte gevonden.



Natrium en waterverlies bij experimenteele zoutdeficientie.  
(naar Mc. Cance)

„Mijnwerkersziekte”. Bij menschen, die zware lichamelijke inspanning verrichten bij hooge temperatuur, komen soortgelijke verschijnselen voor, welke door Moss <sup>(150)</sup> voor het eerst nauwkeurig werden beschreven bij mijnwerkers. Hoezeer de waterregulatie hier gestoord was, bleek, wanneer deze arbeiders hun dorst leschten met een groote hoeveelheid water: de diurese nam hierdoor niet toe, terwijl zij pijnlijke spierkrampen kregen.

Moss ontdekte, dat deze verschijnselen, waardoor een groot aantal mijnwerkers „ziek” werden, geheel uitbleven, wanneer men hen inplaats van water een physiologische zoutoplossing liet drinken.

Een dergelijke stoornis in de waterregulatie, die vooral opviel bij de verdunningsproef volgens VOLHARDT, werd ook bij Addison-patienten door verschillende schrijvers <sup>(115, 175, 180<sup>a</sup>, 208)</sup> vermeld, voordat men nog het bestaan van zoutdeficientie vermoedde.

#### Onderzoek van Darrow en Yannet.

Op andere wijze hebben DARROW en YANNET <sup>(45)</sup> bij proefdieren een toestand van zuivere zoutdeficientie teweeg gebracht. Zij gingen

uit van een vroegere waarneming, dat een waterige oplossing, in de buikholte gebracht, wat de electrolyten betreft dezelfde samenstelling tracht aan te nemen als het bloedplasma. Wanneer nu een isotonische glucoseoplossing intraperitoneaal werd ingespoten, zoo diffundeerden natrium, chloor en bicarbonaat in deze vloeistof, glucose in omgekeerde richting, terwijl de hoeveelheid water ongeveer gelijk bleef. Werd nu na eenige uren de ingebrachte vloeistof weer aan de buikholte onttrokken, zoo was een toestand ontstaan, waarbij de extracellulaire lichaamsvloeistof een groote hoeveelheid electrolyten verloren had, terwijl de totale hoeveelheid lichaamsvloeistof gelijk was gebleven.

Hierbij bleek nu het plasmavolumen aanzienlijk verminderd te zijn; een plasmaverlies, dat slechts door een verschuiving van water in het lichaam verklaard kan worden.

Door verschillende onderzoekers is deze methode toegepast, om de groote gelijkenis met de verschijnselen van bijnier-insufficiëntie aan te toonen. GILMAN (63) en later SWINGLE, PARKINS en TAYLOR (200) vonden bij deze dieren een daling van den bloeddruk en een groote gevoeligheid voor bloedingen, terwijl HARROP (78) een toename van het kalium- en ureumgehalte in het bloedplasma kon aantonen, wanneer de methode van DARROW en YANNET gedurende eenige dagen werd voortgezet. Ook hier waren adynamie, gebrek aan eetlust en tenslotte oligurie de meest opvallende verschijnselen.

#### ZOUTDEFICIENTIE DOOR VERLIES VAN ZOUT LANGS HET MAAGDARMKANAAL.

De vloeistof, die in het maagdarmkanaal wordt afgescheiden, is, wat electrolyten-concentratie betreft, ongeveer isotonisch met het bloedplasma. In het maagsap overweegt de hoeveelheid chloor in sterke mate over het natrium, in het jejunum zijn natrium en chloorgehalte ongeveer gelijk, terwijl in het ileum een overwegende hoeveelheid natrium wordt afgescheiden.

Hoe groot het verlies van natrium en chloor langs dezen weg kan zijn, zal men beseffen, wanneer men weet, hoe buitengewoon groot de hoeveelheid maagdarmsap is, die afgescheiden wordt. Zoo berekent ROWNTREE (180b) de gezamenlijke hoeveelheid voor den volwassen mensch op ongeveer 8 Liter per dag, dat is dus eenige malen het volumen van het bloedplasma. Onder normale omstandigheden wordt deze hoeveelheid dus vrijwel geheel teruggeresorbeerd.

Onder de pathologische toestanden, waarbij groote hoeveelheden

zout en water langs dezen weg voor het lichaam verloren kunnen gaan, neemt de *cholera* een eerste plaats in, waarvan het ziektebeeld door de buitengewoon snelle en sterke uitdroging beheerscht wordt. Reeds in 1831 verscheen hierover van de hand van O'SHAUGHNESSY <sup>(158)</sup> een diepgaand onderzoek, bij het lezen waarvan men getroffen wordt, hoezeer deze geniale onderzoeker het wezen van dit ziektebeeld begrepen heeft. O'SHAUGHNESSY vond, dat het serum van cholera-patienten een sterk tekort aan water vertoonde, zoowel als van alkali. Het verloren alkali vond hij terug in de ontlasting. Naar aanleiding hiervan kwam hij tot de gevolgtrekking, dat het voor cholera-patienten van levensbelang was, het verloren gegane door een intraveneus toegediende zoutoplossing aan te vullen.

Ook de uraemie bij cholera-patienten werd door O'SHAUGHNESSY reeds gevonden. Hij is dus eigenlijk de eerste geweest, die de „uraemie par manque de sel” beschreven heeft. Hoe sterk de ureum verhooging bij cholera-patienten kan zijn komt ook duidelijk naar voren in de studie van VALK en DE LANGEN <sup>(210)</sup>.

De toestand van uitdroging, waarin het lichaam zich bij cholera bevindt — en hetzelfde geldt voor verlies van vocht langs het maag-darmkanaal door andere oorzaak — mag niet zonder meer als zout-deficientie worden opgevat, daar met zout hier ook een groote hoeveelheid water voor het lichaam verloren gaat. Zou dit waterverlies worden aangevuld, zoo zou men eerst van een zuivere zoutdeficientie kunnen spreken.

Een der meest zuivere vormen van natriumverlies langs het maag-darmkanaal treft men aan bij proefdieren met een z.g. Pawlov-fistel, waarbij dagelijks groote hoeveelheden van het alkalische pankreassap aan het lichaam onttrokken worden. Reeds PAWLOV was het opgevallen, dat de honden, die een dergelijke fistel, hadden na eenigen tijd vrij plotseling ziek werden, voedsel weigerden en aan een snel toenemende zwakte te gronde gingen. Het pankreassap moest dus een voor het leven onontbeerlijke stof bevatten en PAWLOV deed toen reeds de belangrijke vondst, dat door toediening van natriumbicarbonaat de dieren in het leven waren te houden.

Het is wel merkwaardig, dat ELMAN en MC. CAUGHAN <sup>(50)</sup>, toen de oorzaak van de verschijnselen der bijnierinsufficiëntie nog geheel in het duister lag, reeds op de treffende gelijkenis tusschen deze twee ziektebeelden wezen. En inderdaad, een beschrijving van deze dieren met Pawlov-fistel: „the animal was active and apparently in good condition for ten days and then became progressively weaker and

more apathetic, and took little or no food or water. After fifteen days: marked prostration, extremities cold, pulse rapid, respiration increased in depth and blood pressure so low, that it was almost impossible to obtain a blood sample" (61), kan men bijna woordelijk terugvinden in de beschrijvingen van bijnierlooze dieren na weglating van schorsextract.

De stap, die nog gedaan behoefde te worden, om ook voor de verschijnselen van bijnierinsufficiëntie de mogelijkheid van natriumverlies als oorzaak te veronderstellen, was hier dus, achteraf bezien, niet groot.

#### ZOUTDEFICIENTIE DOOR VERLIES VAN ZOUT LANGS DE NIEREN.

##### Het coma diabeticum.

Naast de verschijnselen van acidose vindt men bij coma-patiënten het syndroom der natriumdeficiëntie: circulatie-collaps met kleine, weeke pols en lagen bloeddruk, meestal sterke bloedindikking, oligurie en ureumretentie.

Wanneer deze patiënten door insuline uit het coma gebracht worden, kan deze circulatiecollaps de oorzaak zijn, dat hun toestand nog ernstig blijft en zij, niettegenstaande de verschijnselen van acidose teruggaan, soms toch nog sterven.

Hoe groot de behoefte aan zout hier is, blijkt uit de waarnemingen van BLUM, GRABAR en v. CAULAERT (20), die aan patiënten, welke uit een coma herstelden, een zoutloos dieet gaven. Deze patiënten bleven in een slechten toestand, waren uiterst vermoeid, braakten, hadden een geringe diurese, terwijl het ureumgehalte van het bloed in sterke mate steeg.

Waarom het lichaam in het coma diabeticum natrium verliest, is niet zoo gemakkelijk te begrijpen. De verklaring, die BLUM hiervoor gaf, is eenvoudig: het natrium wordt met de urine uitgescheiden, waarbij het dient, om de vetzuren te neutraliseeren.

Bij experimenteele acidose gaat echter slechts weinig natrium voor het lichaam verloren (47a, 71a). Wanneer een groote hoeveelheid zuur wordt toegediend, verdedigt het lichaam zich tegen natriumverlies door een vermeerderde ammoniakvorming in de nier. Ook bij de diabetische acidose bestaat, zooals bekend, een sterk verhoogde ammoniakuitscheiding. Het is echter juist in het coma diabeticum, dat deze ammoniakvorming gestoord is.

Het lijkt dan ook waarschijnlijk, dat aan dit laatste het natrium-

verlies is toe te schrijven. Het bleek mij, dat bij herstel uit het coma diabeticum van het opgenomen zout vrijwel al het natrium door het lichaam werd vastgehouden, waarbij het chloor door een zeer sterke ammoniakvorming werd geneutraliseerd (zie fig.).

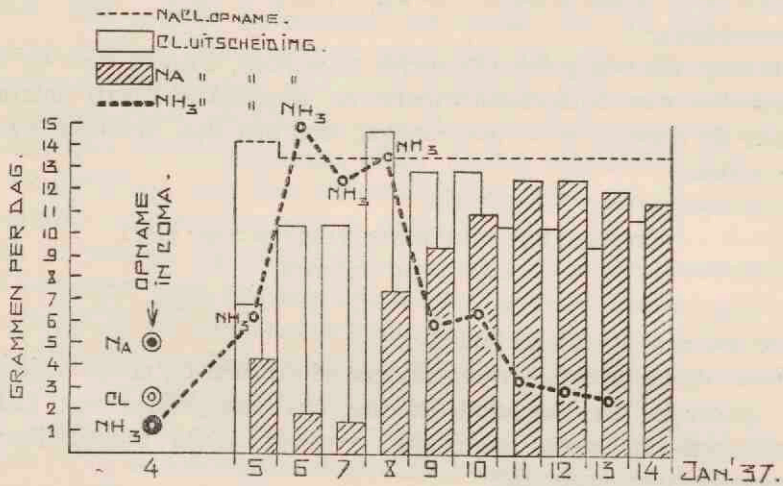


Fig. Uitscheiding van natrium, chloor en ammoniak bij herstel uit coma diabeticum. (Natrium en chloor berekend in grammen NaCl, ammoniak in aequivalente hoeveelheden).

Daar door natriumverlies de acidose toeneemt, zou dus bij diabetesche acidose, wanneer de ammoniaksecretie der nieren gestoord raakt, een vicieuze circeel ontstaan, waarvan het coma in alle opzichten den indruk maakt.

## DE BETEEKENIS VAN HET KALIUM BIJ BIJNIER-INSUFFICIENTIE.

De toename van het kaliumgehalte in het bloedplasma na bijnier-extirpatie werd voor het eerst, tegelijkertijd met de hyponatraemie, opgemerkt door BAUMAN en KURLAND (12) in 1926. Deze bevinding werd sindsdien door talloze onderzoekers bevestigd, zowel bij experimenteele bijnierinsufficiëntie als bij de ziekte van Addison.

HASTINGS en COMPERE (86) vonden bij honden in het terminale stadium van bijnierinsufficiëntie waarden tot bijna 80 mgr. per 100 cc. (terwijl de normale waarde volgens deze schrijvers 12 mgr. per 100 c.c. bedroeg). Een dergelijke concentratie overtreft het kaliumgehalte, dat men in het bloedplasma vindt bij ernstige kaliumintoxicatie. Zoo geeft b.v. CUSHNY (45) op, dat een kaliumconcentratie van meer dan 50 mgr. per 100 c.c. zeer giftig is voor het hart, terwijl MC LEAN, BAY en HASTINGS (141), bij doorstromingsproeven van het hart, kamerfladderden zagen ontstaan, wanneer de doorstromingsvloeistof meer dan 48 mgr. per 100 c.c. kalium bevatte. HASTINGS en COMPERE spreken dan ook de meening uit, dat de hyperkaliaemie een doodsoorzaak bij bijnierinsufficiëntie zou kunnen zijn.

Zoo hoge waarden als deze onderzoekers vermeldde zijn echter door anderen nooit gevonden. De waarden, die de meeste schrijvers opgeven, overtreffen, ook in terminale stadia van bijnierinsufficiëntie, zelden een concentratie van 40 mgr. /100 (128, 233, 123).

Er is echter nog een andere omstandigheid, die in aanmerking genomen moet worden: de antagonistische werking, die het kalium- en natrium-ion op tal van biologische processen uitoefenen. Zoo vonden AMBERG en HELMHOLZ (?), dat de giftige werking van kaliumzouten op het hart verminderde, wanneer te voren natriumchloride werd toegediend.

Bij een toenemende kalium- en tegelijkertijd afnemende natriumconcentratie is natuurlijk sterker nog dan hun absolute waarde, de onderlinge verhouding van deze ionen veranderd. Hoewel de verstoring van het kalium-natrium evenwicht bij bijnierinsufficiëntie niet zoo sterk is als in de experimenten, waarin een antagonistische werking kon worden aangetoond, is het toch niet geheel ondenkbaar, dat hierin een oorzaak te vinden is voor de hartarythmieën, die in terminale stadia van bijnierinsufficiëntie kunnen ontstaan en mogelijk ook voor



de plotselinge stilstand van het hart in diastole, die bij de ziekte van Addison beschreven werd.

Dat de toename van het kaliumgehalte slechts een zeer geringe betekenis heeft in de handhaving van den electrolyt-osmotischen druk is duidelijk, wanneer men bedenkt, dat het bloedplasma in normale omstandigheden slechts  $\pm 5$  milli-aequivalenten kalium per Liter ( $\pm 20$  mgr. /100) bevat, tegenover een natriumgehalte van 140 m.e. ( $\pm 320$  mgr. /100). Zelfs wanneer de hoeveelheid kalium verdubbeld is, vult dit slechts voor een gering gedeelte het electrolyt-verlies aan, dat in toestanden van ernstige bijnierinsufficiëntie door natrium-verlies meer dan 30 m.e. kan bedragen.

Is de hyperkaliaemie specifiek voor bijnierinsufficiëntie, of wordt deze ook bij andere toestanden van natrium-deficiëntie gevonden? Over het kaliumgehalte in het bloedplasma bij experimenteele zout-deficiëntie is nog weinig bekend. Ik beschik slechts over een mededeeling van HARROP<sup>(78)</sup>, die met de methode van DARROW en YANNET (zie blz. 22) een toename van het kaliumgehalte in het bloedplasma kon aantoonen.

Een stijging van het kaliumgehalte in de latere stadia van zout-deficiëntie, waarin de nierfunctie gestoord is met oligurie tot anurie, is niet verwonderlijk. Bij uitval der bijnierfunctie schijnt echter het kalium in het bloedplasma reeds zeer vroegtijdig te stijgen. (77<sup>III</sup>). Er bestaat dus wat dit betreft een zeker parallelisme tusschen het kalium en het ureum. De gedachte kwam op, dat de bijnier de uitscheiding van het kalium door de nier, evenals die van ureum, op specifieke wijze zou beïnvloeden; een veronderstelling, die het eerst door LOEB werd uitgesproken. Tegelijkertijd met een vermeerderde natriumuitscheiding, zou dus de uitscheiding van kalium bemoeilijkt zijn (125).

In 1936 verscheen een belangrijke publicatie uit de Mayokliniek, waardoor het antagonisme tusschen kalium en natrium een bijzondere betekenis kreeg. WILDER en zijn medewerkers<sup>(221)</sup> vonden, dat bij lijdens aan de ziekte van Addison natriumverlies ontstond, wanneer de kaliumopname verhoogd werd. Zij zagen zelfs, door aan een kalium-arm dieet hoeveelheden kalium toe te voegen, die niet veel groter waren dan in normaal voedsel, bij deze patiënten een ernstige crisis ontstaan. De kaliumopname met het voedsel kreeg hierdoor dus voor Addison-patiënten een therapeutische betekenis. De eenige kritiek, die men op hun onderzoek zou kunnen uitoefenen, is dat deze patiënten, doordat de zoutopname beperkt werd, reeds op den rand van een ernstigen insufficiëntietoestand waren.

In ons land beschreef kort geleden DE JONGH <sup>(104)</sup> de ziektegeschiedenis van een lijder aan de ziekte van Addison, bij wien toediening van een groote hoeveelheid keukenzout op moeilijkheden stuitte. Beperking van de kaliumopname had hier een verrassende verbetering in den algemeenen toestand tengevolge.

Tegelijkertijd met de mededeeling van WILDER e.m. beschreven ALLERS, WILSON en KENDALL <sup>(6)</sup> de toxische werking van het kalium bij bijnierlooze dieren, die door toediening van natriumzouten in het leven werden gehouden. Ook hier veroorzaakte kaliumtoediening een ernstigen crisistoestand, waarbij plasmaverlies en zeer lage bloeddruk werden gevonden. Wanneer de kaliumopname beperkt werd, bleek het mogelijk, de dieren met betrekkelijk weinig zout in een goeden toestand te houden.

Invloed van het kalium op de zout- en wateruitscheiding treft men niet alleen aan bij bijnierinsufficiëntie. Reeds meer dan twee eeuwen worden kaliumzouten gebruikt als diureticum bij oedemen.

Aanvankelijk heeft men gemeend, dat het kalium ook de zoutuitscheiding van het gezonde lichaam beïnvloedde. Deze meening heeft langen tijd gesteund op de suggestieve theorie van BUNGE <sup>(37)</sup>. Het is een ervaringsfeit, dat plantenetende dieren van nature behoefte hebben aan zout. BUNGE schreef dit toe aan het hooge kaliumgehalte van plantaardig voedsel. Hij toonde door een proef op zichzelf aan, dat toevoeging van een groote hoeveelheid kaliumzouten aan zijn voedsel een verhoogde uitscheiding van natrium en chloor tengevolge had. De waarneming van BUNGE werd aanvankelijk bevestigd <sup>(62, 146)</sup>. Latere onderzoekingen <sup>(74, 90, 91, 82, 166)</sup> hebben het echter waarschijnlijk gemaakt, dat het hier slechts een kortdurende werking betreft; bij lang voortgezet gebruik van zelfs zeer groote hoeveelheden kalium schijnt het normale lichaam niet aan zout te verarmen.

Hierbij is gebleken, dat de nieren het kalium, evenals ureum, kreatinine e. d., in zeer sterke mate kunnen concentreren. Volgens LOEB zou het concentratievermogen voor kalium bij insufficiëntie der bijnieren verminderd zijn. Hij is de eerste geweest, die hierbij op het verschil tusschen de uitscheiding van kalium en die van natrium gewezen heeft <sup>(125)</sup>.

Een denkbeeld over de oorzaak van dit merkwaardige antagonisme bij uitval der bijnierfunctie laat zich echter nog niet vormen.

## DE KOOLHYDRAATSTOFWISSELING.

Hypoglycaemie werd bij den mensch voor het eerst gevonden bij lijdens aan de ziekte van Addison (PORGES<sup>162</sup>). Sindsdien zijn herhaaldelijk mededeelingen verschenen, waarin bij deze ziekte een daling van het bloedsuikergehalte vermeld werd, die zelfs zoo sterk kon zijn, dat hieraan de oorzaak van den dood moest worden toegeschreven (<sup>220, 214</sup>).

Men mag wel zeggen, dat op vrijwel geen gebied der bijnierphysiologie zooveel onzekerheid en zooveel verschil van meening bestaat als hier.

De moeilijkheden worden hier nog vergroot, doordat zoowel de bijnierschors als het merg invloed op de koolhydraatstofwisseling schijnen te hebben.

Door de ontdekking van F. BLUM in 1901, die na inspuiting van adrenaline glucosurie zag ontstaan, was de algemeene belangstelling gewekt voor de rol, die de bijnieren in de koolhydraatstofwisseling spelen. BLUM sprak van „*Nebennierendiabetes*”. Het is echter wel vast komen te staan, dat de hyperglycaemie door adrenaline niet het gevolg is van een remming van het pancreas, doch door een directe mobilisatie van glucose uit glycogeen veroorzaakt wordt.

Langen tijd heeft men, begrijpelijkerwijs, gemeend, dat de lage bloedsuikerwaarden, die bij insufficiëntie der bijnieren gevonden werden, door een verminderde adrenalineafscheiding kon worden verklaard. Dit bleek echter niet het geval te zijn. Wanneer het bijniermerg selectief uitgeschakeld wordt, daalt het bloedsuikergehalte niet (<sup>99, 27, 22</sup>). Het merg schijnt dus geen rol van betekenis te spelen bij het handhaven van een normale bloedsuikerspiegel.

Toch zijn er enkele verschijnselen, die naar alle waarschijnlijkheid aan een uitval der mergfunctie moeten worden toegeschreven. In de eerste plaats de overgevoeligheid voor insuline. Adrenaline en insuline zijn antagonist en het schijnt, dat bij toediening van insuline de bloedsuikerverlagende werking wordt tegengegaan door een vermeerderde afscheiding van adrenaline. Bij den mensch is dit door FREEMAN, SMITHWICH en WHITE (<sup>55</sup>) op ingenieuze wijze aangetoond. Overgevoeligheid voor insuline bestaat ook, wanneer alleen de mergfunctie wordt uitgeschakeld (<sup>27</sup>), terwijl schorsextract bijnierlooze dieren

hiertegen niet beschermt. Hoe sterk Addison-patiënten op insuline kunnen reageren, bewijst een — niet alleen om deze reden leerzame — mededeeling van MARANON, die een patiënt na toediening van 5 eenheden insuline in een hypoglycaemische shocktoestand zag sterven.

Op een tweede verschijnsel, dat waarschijnlijk eveneens op een gestoorde adrenalinesecretie berust, heeft BURESCH (39) voor het eerst gewezen. Terwijl bij den normalen mensch, na toediening van 50 gr. glucose per os, het bloedsuikergehalte na 2 uur weer normaal is en blijft, is dit bij Addison-patiënten niet het geval. Hier daalt, na de aanvankelijke stijging, het bloedsuikergehalte na 3 tot 5 uur tot sterk hypoglycaemische waarden. Glucosebelasting schijnt een vermeerderde insuline-afscheiding ten gevolge te hebben, die op háár beurt gevolgd wordt door een verhoogde adrenalineafscheiding. Het uitblijven van deze laatste zou zodoende de hypoglycaemische reactie na glucosebelasting bij Addisonpatiënten kunnen verklaren.

Afgezien van de bovengenoemde omstandigheden schijnt het lichaam het bijniermerg echter te kunnen ontberen voor het handhaven van een normaal bloedsuikerniveau.

Anders is dit echter wat betreft de bijnierschors. Sinds BERRY en MALOIZEL (15) en korten tijd later PORGES (162) op het ontstaan van hypoglycaemie na bijnierextirpatie gewezen hadden, is deze door talrijke onderzoekers waargenomen (195, 192, 117, 129, 29). Vooral BRITTON en SILVETTE (31, 32) hebben de beteekenis, die de bijnierschors voor de koolhydraatstofwisseling heeft, op den voorgrond gesteld. Zij meenen, dat het verlaagde bloedsuikergehalte en vooral de sterke vermindering van de hoeveelheid glycogeen in de lever, de meest essentiële symptomen zijn, die na bijnierextirpatie gevonden worden. Volgens hen is in de zwaarste uitputtingstoestanden, en zelfs bij experimenteele diabetes, de glycogeenvoorraad in de lever niet in zoo sterke mate verminderd als bij de dieren, die aan bijnierinsufficiëntie sterven. Zij stellen dan ook deze stoornis in de koolhydraatstofwisseling als voornaamste oorzaak verantwoordelijk voor den dood.

De meening van BRITTON en SILVETTE wordt echter door anderen niet gedeeld. De meeste onderzoekers vinden deze afwijkingen in de koolhydraatstofwisseling verre van regelmatig en beschouwen hen als een symptoom, dat men slechts aantreft bij vrijwel stervende dieren (171, 11, 76, 201). En over hypoglycaemie bij de ziekte van Addison kan ongeveer hetzelfde gezegd worden. Na de bovenvermelde mededeeling van PORGES werd een verlaagd bloedsuikergehalte bij

Addisonpatiënten talrijke malen beschreven (183, 220, 214). Doch ook hier zijn de meeste schrijvers het erover eens, dat het verschijnsel niet regelmatig wordt gevonden.

De overlevingsduur van bijnierlooze dieren is slechts kort: natriumdeficiëntie met alle gevolgen van dien voert snel tot den dood. Men zou zich kunnen indenken, dat hierdoor andere, zich langzamer ontwikkelende stoornissen verborgen blijven.

Om deze reden is een mededeeling van BRITTON en SILVETTE (34) van beteekenis, die vonden, dat er diersoorten zijn (buideldieren), waar bijnierextirpatie niet door zoutverlies gevolgd wordt. Toch gaan deze dieren in korten tijd dood; volgens BRITTON en SILVETTE in hypoglycaemisch coma. Wanneer deze mededeeling bevestigd zou worden, zou dit voor de bijnierfysiologie van principieele beteekenis zijn.

De proefdieren van HARROP e.m., die met natriumzouten in het leven werden gehouden, waren het proefobject bij uitnemendheid om stoornissen in de koolhydraatstofwisseling op te sporen. De bloedsuikerspiegel bleef bij deze dieren vrijwel normaal. Het bleek echter, dat wanneer men de dieren liet vasten, zich een zware hypoglycaemie ontwikkelde. Het bleek echter ook, dat bij de dieren, die met schorsextract in het leven werden gehouden, hetzelfde verschijnsel aan het licht trad (77iv.)

Hiermede was mogelijk het verschil van meening over de frequentie van hypoglycaemie bij bijnierlooze dieren en Addison-patiënten voor een goed deel verklaard: het bloedsuikergehalte daalt, wanneer de voedselopname gestoord is.

EPPINGER, FALTA en RUDINGER (52) vonden, dat wanneer men Addison-patiënten een groote hoeveelheid glucose per os gaf, geen glucose in de urine verscheen. Zij veronderstelden, dat er een verhoogde tolerantie voor koolhydraten zou bestaan. In overeenstemming hiermede is het vlakke verloop der bloedsuikercurve na glucosebelasting, zooals dit dikwijls bij Addison-patiënten wordt aangetroffen.

Waarschijnlijk berust het verschijnsel op een vertraagde resorptie van glucose in het maagdarkanaal. Zoo verloopt de bloedsuikercurve normaal, wanneer glucose parenteraal wordt gegeven (209, 206).

Het lijkt mij waarschijnlijk, dat het hier geen direct gevolg van de uitval der bijnierfunctie betreft, doch dat het verschijnsel een symptoom van dehydratie is. Over de resorptie in het maagdarkanaal bij vochtverlies is slechts weinig bekend. Reeds lang geleden heeft DENNIG (47) bij anhydraemie een gestoorde resorptie voor vet en eiwit kunnen

aantoonen. Het zou voor een goed begrip van belang zijn, na te gaan in hoeverre de resorptie in het maagdarmkanaal gestoord is bij experimenteele zoutdeficientie, waarover gegevens, voor zoover mij bekend is, geheel ontbreken.

## DE BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN ADDISON MET KEUKENZOUT.

De behandeling van de ziekte van Addison met keukenzout, die sinds de publicatie van LOEB (<sup>123</sup>) algemeene toepassing heeft gevonden, heeft een eenigszins merkwaardige voorgeschiedenis.

Op den gunstigen invloed van zoutoplossingen, zoowel bij Addison-patiënten als in het dierexperiment, was namelijk tevoren herhaaldelijk gewezen. Zoo behoorde bijvoorbeeld in de Mayo-kliniek het toedienen van groote hoeveelheden physiologische zoutoplossing, intraveneus, rectaal en per hypodermoclyse aan patiënten, die in een Addison-crisis werden opgenomen, reeds jarenlang tot de routine-behandeling, waarvan meestal een duidelijke verbetering werd gezien (<sup>180</sup>.) Ook van andere zijde was op den gunstigen invloed van zout-toediening gewezen, o.a. door RIVOIRE, die zichzelf later het „vaderschap van de zoutbehandeling” toewees (<sup>167</sup>).

De eenige, doch tevens essentieele verandering, die LOEB in deze behandelingsmethode bracht, was dat men sindsdien inzag, dat Addison-patiënten niet een enkele maal, doch doorlopend een groote hoeveelheid zout dienden op te nemen. Het schijnt, achteraf bezien, verwonderlijk, dat men niet reeds veel vroeger tot dit inzicht is gekomen.

De gunstige invloed van keukenzout-toediening is sinds de mededeeling van LOEB van talrijke zijden bevestigd, hier te lande het eerst door TOUW en NOORDHOEK HEGT (<sup>208</sup>). Gaarne zou men uit de vrij omvangrijke literatuur, die hierover ontstaan is, een conclusie willen trekken over de uiteindelijke waarde, die men in het keukenzout bij de behandeling van Addison-patiënten bezit. Het is echter eenigszins ontmoedigend te moeten vaststellen, dat dit niet mogelijk is. Zelfs is het niet mogelijk om over de vele mededeelingen een eenigszins critisch overzicht te geven. Doordat de ziekte van Addison zoo betrekkelijk zeldzaam is, betreft het hier veelal casuïstische mededeelingen. Er is bovendien weinig eenvormigheid te bekennen in de hoeveelheden zout, die gegeven worden, noch in den vorm, waarin dit wordt toegediend.

De meeste schrijvers vermelden een onmiddellijke verbetering; mededeelingen over een groot aantal gevallen, gevolgd gedurende

een lang tijdsverloop, ontbreken voorsnog geheel. Zonder dit laatste is een juiste beoordeeling onmogelijk.

De gemiddelde levensduur van Addison-patiënten is, ook zonder behandeling, vrij lang. GUTTMAN (<sup>69</sup>) berekende deze uit een materiaal van 566 gevallen, dateerende van 1900 tot 1929, op ongeveer 3 jaar, wanneer de ziekte door schorsatrophie veroorzaakt was, en op ruim 1 jaar, wanneer deze het gevolg was van tuberculose. Tuberculose van andere organen komt evenwel in een groot percentage der gevallen voor, waardoor een juiste beoordeeling zeer bemoeilijkt wordt.

Zoowel met de waardeering van gunstige als van ongunstige resultaten moet men dus bij deze ziekte voorzichtig zijn.

Daar de hormoonbehandeling en de keukenzoutbehandeling vrijwel gelijktijdig werden ingevoerd, is de combinatie van beiden zeer gebruikelijk geworden, waarbij over het algemeen hoeveelheden schors-extract worden toegediend, die op zichzelf ontoereikend geacht moeten worden. De vraag is, of dit laatste veel zin heeft. LOEB is van oordeel, dat wanneer bijnierinsufficiëntie bij den mensch niet voldoende verbetert met keukenzout, dit ook niet te bereiken is met schorsextract in de gebruikelijke doseering, waaronder hij verstaat 10—20 cc. per dag (<sup>127</sup>, <sup>128</sup>). Hiertegenover staat het oordeel van de onderzoekers uit de Mayo-kliniek, wier meening niet minder gezaghebbend geacht moet worden, die in bepaalde gevallen het doorlopend gebruik van schorshormoon even noodzakelijk beschouwen als toediening van keukenzout (<sup>111</sup>). Het gaat hier voornamelijk om de vraag, of het gelukt, door zouttoediening den Addison-patiënt in een normalen toestand te houden wat de zout-water-huishouding betreft. BORST en VIERSMA (<sup>25</sup>, <sup>26</sup>) beschreven een nauwkeurig-onderzocht geval, waar dit bij een zoutopname van ruim 20 gram per dag niet te bereiken was; eerst door toediening van groote hoeveelheden schorsextract werd de toestand normaal.

Waar de beoordeeling van de therapeutische resultaten bij de ziekte van Addison uitermate moeilijk is, is het van groot belang te weten, hoe deze bij bijnierlooze dieren zijn.

#### De invloed van zouttoediening aan bijnierlooze dieren.

De eerste, die een gunstige uitwerking van het toedienen van zoutoplossingen aan bijnierlooze dieren beschreef, is SODDU (<sup>187</sup>) geweest (1898). Hij kon den gemiddelden levensduur van zijn proefdieren hiermede van 8 uur tot 18 uur verlengen. Daar bij een goede techniek



de overlevingsduur van bijnierlooze dieren gemiddeld 7 dagen draagt <sup>(194)</sup> kan aan de resultaten van SODDU weinig waarde worden toegekend. Het is dan ook begrijpelijk, dat aan zijn mededeeling aanvankelijk weinig aandacht werd geschonken.

Eerst veel later verschenen wederom mededeelingen, die een gunstigen invloed van zouttoediening aan bijnierlooze dieren meldden, thans van BANTING en GAIRNS <sup>(11)</sup> en ongeveer gelijktijdig van STEWART en ROGOFF <sup>(194)</sup>. Deze laatsten konden zelfs den levensduur van hun proefdieren tot een maximum van 53 dagen verlengen. Alle dieren gingen echter ten slotte onder typische verschijnselen dood.

Bijzondere aandacht verdienen de waarnemingen van MARINE en BAUMANN (1927, <sup>143</sup>), al waren ook hun resultaten niet beter dan die van vorige onderzoekers. Het verlaagde natriumgehalte in het bloedserum was voor hen aanleiding de therapeutische werkzaamheid van verschillende natriumzouten na te gaan. Het gelukte hun niet, voldoende hoeveelheid zout per os toe te voeren — een moeilijkheid, waarop men ook later dikwijls gestrand is. Zij gaven daarom de zoutoplossingen intraperitoneaal en konden op deze wijze, zoowel met NaCl als met andere natriumzouten, de overlevingsduur van hun proefdieren tot ongeveer driemaal verlengen.

Dit is dus de eerste mededeeling, waarin op de beteekenis van het natrium gewezen werd.

De belangstelling voor het vraagstuk herleefde door de publicaties van LOEB, SWINGLE en zijn medewerkers <sup>(202)</sup> trachtten met groote hoeveelheden zout, vermengd door het voedsel, hun bijnierlooze proefdieren in het leven te houden. Hoewel één van de dieren gedurende 50 dagen in uitstekenden toestand bleef, was hun conclusie, dat zout en water het schorshormoon niet kunnen vervangen.

Andere onderzoekers kwamen tot eenzelfde gevolgtrekking <sup>(232, 68)</sup>.

Als een verrassing kwam daarom de mededeeling van HARROP, SOFFER, NICHOLSON en STRAUZ <sup>(77iv)</sup>. Dezen gelukte het, om bijnierlooze honden met een mengsel van keukenzout en natriumbicarbonaat, dat zij tweemaal daags met de maagsonde toedienden, voor onbepaalde tijd in het leven te houden, waarbij deze in een schijnbaar volkomen normalen toestand bleven. Volgens hen waren vroegere mislukkingen voornamelijk hieraan toe te schrijven, dat proefdieren het voedsel grootendeels laten staan, wanneer men er een groote hoeveelheid zout aan toevoegt.

Het onderzoek van HARROP e.m. werd bevestigd door ALLERS, NILSON en KENDALL <sup>(5, 6)</sup>, die hierbij de belangwekkende vondst deden, dat de hoeveelheid zout, die noodig was, om bijnierlooze dieren

in het leven te houden, verminderd kon worden, wanneer hun voedsel weinig kalium bevatte.

Het is natuurlijk niet zonder meer gerechtvaardigd, om deze resultaten ook op de ziekte van Addison toe te passen, ook al omdat de observatietijd van proefdieren in vergelijking tot de levensduur van Addison-patiënten betrekkelijk kort is; een bezwaar, dat men trouwens ook kan laten gelden voor het schorsextract. Zij geven echter ongetwijfeld een belangrijke steun aan de opvatting, dat de beteekenis, die de bijnierschors voor het leven heeft, bestaat in het handhaven van een normale zout- en waterhuishouding.

## HET SCHORSHORMOON.

Sinds het vaststond, dat de bijnierschors een stof moest afscheiden, die noodzakelijk was voor het leven, heeft het begrijpelijkerwijze niet aan pogingen ontbroken, om deze stof in handen te krijgen en te trachten hiermede de schorsfunctie te vervangen. Talrijk zijn de onderzoekers, die getracht hebben uit de bijnierschors een werkzaam extract te bereiden en na vele vruchteloze pogingen is dit ten slotte aan SWINGLE en PFIFFNER gelukt.

In het licht van onze tegenwoordige kennis zijn vroegere mislukkingen gemakkelijk te verklaren, daar de moeilijkheden hier van velerlei aard zijn.

In de eerste plaats weet men thans, dat er zeer groote hoeveelheden schorsweefsel nodig zijn om een voldoende hoeveelheid van het werkzame hormoon te verkrijgen. De bijnierschors, een der meest rijkelijk met bloed doorstroomde organen van het lichaam, schijnt in verhouding tot de hoeveelheid afgescheiden hormoon slechts een zeer klein gedeelte in voorraad te hebben. De verhoudingen zijn hier dus omgekeerd als in het merg, waar een groote hoeveelheid adrenaline opgestapeld ligt.

Zoo zou het waarschijnlijk aan STEWART en ROGOFF (168), die in 1926 reeds een schorsextract bereidden volgens een soortgelijke methode als later SWINGLE en PFIFFNER, gelukt zijn een werkzaam extract te verkrijgen, wanneer zij van een grootere hoeveelheid materiaal waren uitgegaan.

De bijnier onderscheidt zich door een buitengewoon snelle autolyse na den dood. De hoeveelheid hormoon, die in de bijnierschors aanwezig is, vermindert hierdoor snel, wanneer het weefsel niet versch bewerkt wordt of onmiddellijk na de verwijdering uit het lichaam in ijs bewaard.

Het schorsweefsel is buitengewoon rijk aan lipoiden. Hieraan is het waarschijnlijk toe te schrijven, dat slechts met een lipoïd-oplosmiddel het hormoon is te extraheeren.

Een groote moeilijkheid, waarop men gestuit is bij het bereiden van schorsextracten is verder geweest, dat de extracten niet adrenaline-vrij te krijgen waren. Wanneer niet, zoo snel mogelijk na den dood, merg en schors gescheiden werden, kwam adrenaline in het schorsweefsel en hierdoor in het extract.

Het is dus verklaarbaar, dat vele onderzoekers extracten verkregen hebben, die niet alleen onwerkzaam waren, doch bovendien zeer toxisch.

Het is tenslotte in 1930 aan SWINGLE en PFIFFNER gelukt deze moeilijkheden te overwinnen. Zij merkten hierbij op, dat het schors-hormoon zich op dezelfde wijze liet extraheeren als de geslachtshor-monen (menformon, progestine, hombreol). Naderhand is het waar-schijnlijk geworden, dat inderdaad het schors-hormoon chemisch ten nauwste aan deze stoffen verwant is.

De mededeeling van SWINGLE en PFIFFNER, dat zij met hun schors-extract bijnierlooze dieren reeds meer dan 100 dagen in een volkomen normalen toestand hadden gehouden, heeft een algemeene herleving in de belangstelling zoowel voor het experimenteele bijnier-onderzoek als voor de ziekte van Addison tengevolge gehad. HARTMAN<sup>(83)</sup> nam de methode van SWINGLE en PFIFFNER over en deze wordt in beginsel thans algemeen bij de bereiding der schorsextracten toegepast.

Reeds spoedig volgden mededeelingen over gunstige resultaten bij Addison-patiënten, het eerst van ROWNTREE<sup>(176, 178)</sup> en GREENE<sup>(182, 182a)</sup>, die het schorsextract van SWINGLE en PFIFFNER gebruikten en in ons land van DEELEN<sup>(46)</sup> en KREUZWENDEDICH VON DEM BORNE<sup>(115)</sup> met het Hollandsche cortine (Organon).

Terwijl de eerste mededeelingen groote verwachtingen wekten, volgden later berichten, die eenige teleurstelling brachten, en bij het lezen van het overzicht van LISSER e.m.<sup>(122)</sup>, die in 1934 de resultaten bij 100 Addisonpatiënten samenvatte, ontkomt men niet aan den indruk, dat deze bedroevend zijn geweest. De voornaamste oorzaak hiervan is ongetwijfeld een te lage doseering, waarbij misschien ook minder werkzame handels-extracten gebruikt zijn<sup>(168)</sup>.

Ongetwijfeld is ook een ongunstige factor geweest, dat men er niet in geslaagd is het schorsextract te standaardiseeren. De moeilijkheden, die dit met zich brengt, vindt men besproken in het proefschrift van KOOY<sup>(113)</sup>.

Het onderzoek naar het werkzame bestanddeel der bijnierschors heeft de laatste jaren groote vorderingen gemaakt, waarbij de mede-werkers van ORGANON een vooraanstaande plaats hebben ingenomen.

In 1937 isoleerden KENDALL e.m. en ongeveer tegelijkertijd REICH-STEIN e.m. uit de bijnierschors een kristallijne stof, die werkzaam bleek te zijn. De chemische samenstelling hiervan kon worden vastgesteld en de stof werd door REICHSTEIN corticosteron genoemd.

Korten tijd later gelukte het aan STEIGER en REICHSTEIN een stof te synthetiseeren, die hiermede ten nauwste verwant was (des-oxy-

corticosteron) waarvan de werkzaamheid eveneens kon worden aangetoond. Door ORGANON werd dit synthetische preparaat reeds in den handel gebracht onder de naam DOCA (desoxycorticosteron-acetaat).

Het is duidelijk, dat wanneer deze stof inderdaad dezelfde werking als het schors-hormoon zou blijken uit te oefenen, hiermee een groote vooruitgang zou zijn verkregen, daar het thans gemakkelijk wordt een voldoende doseering te bereiken, terwijl de hoeveelheid, die toegediend wordt, nauwkeurig bekend is. Bovendien zou hierdoor de uiterst kostbare bereiding der schorsextracten komen te vervallen, waardoor de hormoonbehandeling van Addison-patiënten ook oconomisch uitvoerbaar zou worden.

Het staat wel vast, dat het hormoon van de bijnierschors ook werkzaam is per os, hetwelk door BRITTON, FLIPPIN en SILVETTE het eerst werd aangetoond (29, 30).

De meeste onderzoekers zijn van meening, dat hierbij veel grotere hoeveelheden noodig zijn. Het is echter de vraag, of dit inderdaad zoo is. Mag men GROLLMAN gelooven, zoo zouden kleine hoeveelheden, oraal toegediend werkzamer zijn dan een gelijke hoeveelheid schors-hormoon in eenmaal ingespoten (68).

De waarneming van GROLLMAN verdient ongetwijfeld de aandacht, daar de parenterale behandeling voor Addison-patiënten in de practijk groote bezwaren oplevert.

Waar grijpt het hormoon van de bijnierschors aan? Het eenige, wat hieromtrent vaststaat, is, dat het schorshormoon zoutverlies langs de nieren voorkomt. De onderzoekingen van HARROP (77) lieten hierover geen twijfel bestaan. BORST en VIERSMA (25, 26) konden den invloed van schorsextract op de zoutuitscheiding ook bij den Addisonlijder vaststellen.

Of het schorshormoon ook op directe wijze de waterverdeling in het lichaam regelt, lijkt mij, niettegenstaande de mededeeling van SWINGLE en medewerkers (199), nog zeer twijfelachtig.

De invloed, die toediening van schorsextract op het bijnierlooze organisme heeft, kan voor een zeer belangrijk deel door herstel van de normale zout-waterhuishouding verklaard worden. Na de mededeeling van HARROP (77iv) en KENDALL (6) is het zelfs waarschijnlijk geworden, dat de belangrijkste werking, het instandhouden van het leven, hieraan is toe te schrijven.

Op deze wijze is het ook te verklaren, dat het schorshormoon de ureumretentie tot verdwijnen brengt, het bloedvolumen herstelt en de

overgevoeligheid voor stoffen, zooals histamine, die het circuleerend bloedvolumen doen afnemen, opheft.

Door herstel der bloedcirculatie is naar mijn overtuiging ook de invloed van het schorshormoon op het spiermechanisme te verklaren. Volgens KENDALL (108) zou de bijnierschors op zijn minst 2 hormonen afscheiden, waarvan één invloed zou hebben op de spiervermoeienis, het tweede op de water- en zouthuishouding.

Dit lijkt mij echter niet zeer waarschijnlijk. De spiervermoeidheid bij Addisonpatiënten verdwijnt naar mijn ondervinding snel na zouttoediening (zie blz. 84), terwijl bij experimenteele zoutdeficientie adynamie een regelmatig waargenomen verschijnsel is. De adynamie bij experimenteele zoutdeficientie werd, voorzoover mij bekend, tot nu toe nog niet aan een nader onderzoek onderworpen. Zonder dit laatste is het echter niet gerechtvaardigd, om aan de bijnierschors een directe invloed op het spiermechanisme toe te schrijven, zooals vrijwel alle onderzoekers, die zich hiermee bezig hielden, deden. Tot de enkelen, die hiertegen waarschuwden, behooren FLOREY, SZENT-GYÖRGYI en FLOREY (54), die de spiervermoeienis van bijnierlooze dieren zagen verminderen, wanneer zij de bloedcirculatie verbeterden door een physiologische zoutoplossing met arabische gom in de bloedbaan te brengen.

Het is, naar het mij toeschijnt, nog zeer twijfelachtig, of het extract uit de bijnierschors meer dan één hormoon bevat.

Afgezien van de beteekenis, die het schorsextract heeft voor de water- en zouthuishouding, is over de werking, die het in het lichaam uitoefent, nog weinig met zekerheid bekend. Het eenige, wat waarschijnlijk is geworden, is, dat het extract uit de bijnierschors een stof bevat, die onontbeerlijk is voor den groei van het onvolwassen lichaam (85, 118, 68).

## WAARNEMINGEN BIJ 9 PATIENTEN, LIJDENDE AAN DE ZIEKTE VAN ADDISON.

De patienten, wier ziektegeschiedenissen hier beschreven zullen worden, werden allen met keukenzout behandeld. Ik heb in de eerste plaats getracht zoo nauwkeurig mogelijk na te gaan, welke verschijnselen van het nogal bonte symptomencomplex der ziekte van Addison door deze behandeling verdwijnen. Dit zijn uit den aard der zaak slechts die verschijnselen, die aan zoutdeficientie zijn toe te schrijven. Het zijn er echter meer, dan men op het eerste gezicht zou verwachten.

De veranderingen, die keukenzouttoediening bij Addison-patienten teweeg brengt, maken het waarschijnlijk, dat de volgende symptomen direct of indirect aan zoutdeficientie moeten worden toegeschreven:

CIRCULATIE: Lage bloeddruk, circulatiecollaps.

MAAGVERSCIJNSELEN: anorexie, misselijkheid, braken.

URAEMIE.

ADYNAMIE. Kreatinurie.

LAGE GRONDSTOFWISSELING.

In de volgende bladzijden zullen deze verschijnselen en de invloed van keukenzout-toediening hierop, nader besproken worden aan de hand der waargenomen gevallen.

## DE CIRCULATIE.

Men mag wel zeggen, dat het cardinale verschijnsel van wat men een Addison-crisis noemt, bestaat in de vermindering van de hoeveelheid circuleerend bloed. Deze vermindering van het bloedvolumen wordt veroorzaakt door waterverlies uit het plasma.

In zijn meest uitgesproken vorm, waarbij de patient in een toestand van de grootste afmatting neerligt, met een kleinen, weeken en meestal versnelden pols, en zeer lagen bloeddruk, spreekt men van collaps of (misschien minder juist) van „shock”.

Wanneer de toestand minder ernstig is, doet het verschijnsel zich vooral gelden bij iedere inspanning, die van het lichaam gevegd wordt.

In normale omstandigheden neemt bij lichaamsarbeid de hoeveelheid circuleerend bloed toe. Het lichaam beschikt over reserves in de zgn. bloeddepôts, die dan in circulatie gebracht worden. Bij een verminderd bloedvolumen zullen deze reserves reeds in rust gebruikt worden. Wanneer thàn lichamelijke inspanning verricht moet worden, schiet de circulatie te kort, zoodat ernstige verschijnselen kunnen ontstaan. Duidelijk komt dit tot uitdrukking bij bijnierlooze dieren, die, ook wanneer zij oogenschijnlijk nog in een betrekkelijk goeden toestand schijnen, plotseling kunnen sterven, wanneer zij lichamelijke inspanning moeten verrichten. Het is wélbekend, dat Addison-patienten vooral bij inspanning ernstige klachten krijgen. Het gevoel van groote vermoeidheid, een der meest klassieke symptomen der ziekte van Addison, is voor een belangrijk deel aan deze circulatiezwakte toe te schrijven.

Vrij plotseling soms ziet men dan de verschijnselen zoodanig verergeren, dat van den bovengenoemden toestand van „shock” mag worden gesproken.

In een ernstige Addison-crisis ligt de patient in de meest horizontale houding in bed, liefst met het hoofd naast het kussen. Het circuleerend bloedvolumen schijnt in deze houding het grootst te zijn <sup>(227)</sup>. Reeds in zittende houding neemt het af; in sterker mate nog in staande houding. Het moet hieraan wel worden toegeschreven, dat Addison-patienten zoo slecht reageeren, wanneer zij overeind komen, een verschijnsel, dat men reeds aantreft in de beschrijving, die ADDISON geeft van één van zijn patienten: „(who) had a kind of fainting fit



upon rising to have his bed made, contrary to an order that he should keep in the recumbant position."

Het is de verandering, die in deze lichaamshouding plaats vindt na het toedienen van keukenzout, die mij meer dan eens getroffen heeft, omdat zij zoo verrassend snel intreedt. Meestal binnen 24 uur komt de patient overeind op het kussen. De ernst van het ziektebeeld, dat de patient in „shock”toestand geeft, is hiermede geweken.

De ongunstige invloed, die de verticale houding op den bloedsomloop heeft, kan zeer duidelijk tot uiting komen in de polssnelheid en bloeddruk. Hiervan kon ik mij overtuigen bij twee patienten, die hoewel zij nog loopend waren binnengekomen, in een ernstigen insufficientietoestand waren. Beiden vertoonden hetzelfde verschijnsel. Zoodra zij gingen staan, werd de pols zeer snel en klein, de bloeddruk was dan zóó laag, dat deze moeilijk meer te meten was.

	liggende		staande	
	Bloeddruk	Pols	Bloeddruk	Pols
Pat. L. E. (gev. 1)	95/60	90	70/?	110
Pat. C. H. (gev. 2)	90/55	84	65/?	120

Bij patient F. K. (gev. 7), die ernstig ziek was, waren dezelfde verschijnselen reeds waar te nemen, wanneer hij in bed overeind kwam. De bloeddruk daalde dan van 95/65 tot 78/50. Hij klaagde hierbij over duizeligheid en een heftige pijn in de hartstreek, die weer verdween, als hij ging liggen.

Deze patienten hadden dus een „posturale hypotensie”. Deze is echter van anderen aard dan wat men gewoonlijk hieronder verstaat. De „posturale hypotensie”, gepaard gaande met syncope, zooals deze bij overigens normale menschen voorkomt, gaat gepaard met een zeer langzame pols.

Mogelijk kan deze daling van den bloeddruk in staande houding een enkele maal van diagnostische beteekenis zijn. Zoo had pat. E. B.-D. (gev. 5), die overigens typische verschijnselen van de ziekte van Addison vertoonde, een bloeddruk van 130/80. In staande houding daalde deze tot 105/70. Ook zij klaagde hierbij over duizeligheid.

Na behandeling met keukenzout verdwijnt, met het stijgen van den bloeddruk, ook de posturale hypotensie. Dit wijst er dus op, dat inderdaad in het verminderde bloedvolumen de oorzaak van het verschijnsel gezien moet worden.

## Plasmavermindering.

Het bloedvolumen neemt af door waterverlies uit het plasma. Er heeft dus „bloedindikking” plaats. De abnormale toestand van het bloed van den patient in een Addison-crisis valt dikwijls reeds op bij een venapunctie. Het bloed vloeit hierbij zeer langzaam uit de naald en heeft een bijna gelei-achtige consistentie. Ieder, die dit verschijnsel uit eigen aanschouwing kent, moet het verwonderlijk toeschijnen, dat men eerst zoo laat de beteekenis ervan heeft beseft. Er is echter hiervoor een „verzachtende omstandigheid”. Het blijkt nl., dat deze bloedindikking bij de ziekte van Addison, ook in een ernstige crisis, geenszins een constant verschijnsel is, waarbij men het volgende moet bedenken. De consistentie van het bloed wordt bepaald door de verhouding plasma/erythrocyten. Afname van de hoeveelheid plasma heeft een relatieve toename van de hoeveelheid erythrocyten ten gevolge. Wanneer echter ook het aantal erythrocyten afneemt, wordt het plasmaverlies a.h.w. aan het oog onttrokken. Bij de ziekte van Addison blijkt dit laatste dikwijls het geval te zijn.

De waarden voor het plasmavolumen en haemoglobinegehalte bedroegen bij de 6 Addison-patienten, die in een toestand van ernstige insufficiëntie werden opgenomen: zie tabel I.

	Plasmavolumen		Haemoglobinegehalte	
	m. 55%	vr. 58%	m. 100%	vr. 90%
normaal				
L. E. (gev. 1)	44.0		115	
C. H. ( „ 2)	44.2		108	
J. v. d. V. ( „ 3)	45.9		100	
E. B.-D. ( „ 5)		41.5		102
G. v. d. V. ( „ 6)	45.4		106	
F. K. ( „ 7)	49.0		93	

TABEL I. Plasmavolumen (haematokriet) en haemoglobinegehalte bij de patienten die in een Addisoncrisis werden opgenomen.

Hoewel vooral de waarden voor het plasma-percentage in al deze gevallen lager dan normaal zijn, geven zij toch geen juisten indruk omtrent de werkelijke plasmavermindering. Hoe sterk deze geweest moet zijn, blijkt eerst, wanneer men de waarden vergelijkt met de plasmapercentages na eenige dagen behandeling met keukenzout.

Wanneer men aanneemt, dat het totale volumen der bloedcellen

gelijk gebleven is, hetwelk ten naastebij wel juist moet zijn, kan het plasmaverlies, dat aanvankelijk bestaan heeft, berekend worden (zie tabel II, fig. 1).

	Plasma-percentage		Oorspronkelijk Plasma-verlies
	Bij Opname	Na NaCl-Beh.	
L. E. (1)	44.0	59.1	51%
G. v. d. V. (6)	45.4	63.0	50%
J. v. d. V. (3)	45.9	66.0	56%
F. K. (7)	49.0	67.4	54%
E. B.-D. (5)	41.5	49.2	28%
C. H. (2)	44.2	57.0	40%

TABEL II. Plasmavolumen voor- en na keukenzouttoediening. In de derde kolom is het plasmaverlies berekend, dat oorspronkelijk bestaan moet hebben.

1. BIJ OPNAME . . . . . □ PLASMA. - VOLUMEN.  
2. NA BEHANDELING MET NaCl. . . . . ■ CELLEN. - --

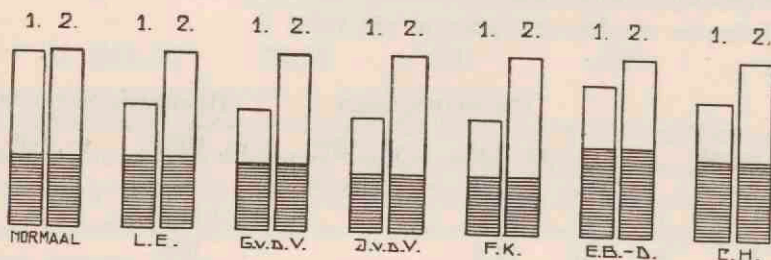


FIG. 1. Verhouding plasma/cellen bij 6 patienten in Addison-crisis (1) en na eenige dagen keukenzouttoediening (2). Bij den normalen mensch kon in het plasmavolumen bij gebruik van 20 gram zout per dag (1) geen verschil worden waargenomen in vergelijking met het plasmavolumen bij zoutarm dieet (2).

Dit blijkt bij deze 6 patienten gemiddeld bijna 50% te bedragen. Bijna de helft van de hoeveelheid bloedplasma was dus verloren gegaan.

Thans blijkt ook, dat de meeste patienten in meerdere of mindere mate een anaemie hebben. Hierdoor is het verklaarbaar, dat men vroeger het plasmaverlies moeilijk heeft kunnen opmerken. Hiervoor zou het noodig geweest zijn de totale hoeveelheid circulerend bloed te meten.

De bepaling hiervan, waarvan de techniek betrekkelijk eenvoudig is en die bij een normale circulatie goede uitkomsten geeft, schijnt

echter onder de pathologische omstandigheden als waarvan bij bijnierinsufficiëntie sprake is, geen betrouwbare resultaten te geven (202a). Hieraan moet het wel worden toegeschreven, dat ook de bepaling van het totale bloed- en plasmavolumen, hoewel bij de ziekte van Addison, reeds voor men het ontstaan der Addison-crisis kende in een vrij groot aantal gevallen verricht, het raadsel der bijnierinsufficiëntie niet tot een oplossing hielp brengen.

#### Water- en eiwitgehalte van het plasma.

De bloedindikking bij bijnierinsufficiëntie wordt dus veroorzaakt door waterverlies uit het plasma.

Onder normale omstandigheden bevat het bloedplasma ongeveer 92% water. De droogrest bestaat voor het grootste gedeelte uit eiwit, waarvan het gehalte van het plasma bij den normalen mensch 7—8% bedraagt.

Bij patienten in een Addison-crisis zal men dus in het bloedplasma een verminderd watergehalte en een verhoogd eiwitgehalte moeten vinden.

Bij één der patienten heb ik deze beiden nauwkeurig kunnen volgen gedurende het herstel uit een crisis door keukenzouttoediening (zie tabel III).

Plasma	15 April	16 April	17 April	19 April	23 April	28 April
Watergehalte	90.5	Begin NaCl toe-	90.6	91.4	92.0	92.0
Eiwitgehalte	7.8	diening	7.4	7.1	6.5	6.8

TABEL III. Pat. G. v. d. V. (gev. 6). Eiwit- en watergehalte van het bloedplasma gedurende het herstel uit een crisis. Van 16 April af kreeg deze patient dagelijks 23.5 gr. NaCl.

Zooals te verwachten was, blijkt gedurende het herstel uit een Addison-crisis het watergehalte van het plasma te stijgen, terwijl het eiwitgehalte afneemt. Van meer belang dan dit vast te stellen is echter, dat de verschillen tusschen de waarden, die vóór en na het herstel gevonden werden, veel minder groot zijn dan men zou mogen verwachten. Bij dezen patient bestond immers bij opname een plasmaverlies van ongeveer 50% (zie blz. 46).

Wanneer deze vermindering van plasma tot stand is gekomen door waterverlies, zou volgens berekening het watergehalte van het plasma

bij opname 84% hebben moeten bedragen, terwijl gevonden werd 90.5%. Hetzelfde geldt voor het eiwitgehalte: volgens berekening had dit 13% moeten zijn, gevonden werd slechts 7.8%.

De eenige gevolgtrekking, die men hieruit kan maken, is, dat het bloedplasma niet alleen water, doch ook eiwit verliest. Hoe komt echter dit eiwitverlies tot stand? Naar mijn meening kan het niet anders verklaard worden dan door eiwitafbraak. Op een verhoogde afbraak van lichaamseiwit wijst ook een ander verschijnsel, dat later ter sprake zal komen; in een Addison-crisis blijkt n.l. een negatieve stikstofbalans te bestaan (zie blz. 76).

Deze vermeerderde afbraak van lichaamseiwit schijnt niet specifiek voor bijnierinsufficiëntie te zijn, doch een verschijnsel, dat steeds valt waar te nemen, wanneer het lichaam water verliest.

De oorzaak van deze verhoogde eiwitafbraak is niet bekend. Men zou er een regulatie van het lichaam in kunnen zien, waarbij dit er naar streeft de eiwit-water verhouding zooveel mogelijk constant te houden.

Hoe dit echter wezen moge, zeker is, dat water- of eiwitbepalingen van het bloedplasma bij patienten in een Addison-crisis geen juist inzicht kunnen geven omtrent de hoeveelheid water, die uit deze lichaamsvloeistof verloren is gegaan.

## DEHYDRATIE.

De toestand, waarin het lichaam zich in een Addison-crisis bevindt, pleegt men met „dehydratie” aan te duiden, hetwelk eigenlijk niet anders wil zeggen dan verlies van lichaamswater. Dehydratie treft men ook aan bij vochtverlies door langdurig dorsten, door frequent braken of diarrhoe, pylorospasmus, na zwaar bloedverlies e.d. Er is echter een wezenlijk verschil tusschen de dehydratie bij deze toestanden en die bij insufficiëntie der bijniereën.

Klinisch zijn er eenige kenmerken, waarin de Addison-crisis zich in dit opzicht onderscheidt en die mij steeds weer getroffen hebben. In de eerste plaats is dit de toestand van de huid. Deze behoudt zijn elasticiteit. Een gebrek aan turgor, een bij sterk waterverlies zoozeer bekend verschijnsel, waarbij de huid droog en slap aanvoelt en een huidplooi, wanneer deze opgenomen wordt, slechts langzaam verstrijkt, zag ik bij Addisonpatienten nooit. Merkwaardigerwijze vestigde reeds ADDISON hierop de aandacht: „The body wastes without, however, presenting the dry and shrivelled skin usually attendant on protracted malignant disease.”

In de tweede plaats trof het mij, dat de patienten nooit over dorst klaagden. Het gevoel van dorst is een verschijnsel, dat onafscheidelijk aan vochtverlies verbonden schijnt. Bij de bovengenoemde toestanden van dehydratie ontbreekt het dan ook vrijwel nooit. De patienten in een Addison-crisis blijken echter geen behoefte te hebben, om veel te drinken. Men kan bij hen eerder een zekere tegenzin opmerken tegen het drinken van een groote hoeveelheid water.

Het zijn deze beide symptomen, die er reeds op wijzen, dat de verhoudingen hier anders moeten zijn dan bij de hierboven genoemde toestanden. „Dehydratie” is echter een begrip, dat een nadere omschrijving noodig heeft. Verlies van lichaamsvloeistof beteekent niet alleen verlies van water, doch ook van zout. Nu is het van groot belang in welke verhouding deze beiden verloren gaan.

Wanneer het vochtverlies groot is, grooter dan of even groot als het zoutverlies, geraakt het lichaam in een toestand van dehydratie, waarbij uitdroging der weefsels, dus vochtvermindering van cellen zoowel als van tusschenstof bestaat. Aan den toestand van de huid is deze uitdroging dan gemakkelijk te zien.

Geheel anders is het echter, wanneer het waterverlies een gevolg is van zoutverlies, dus in die omstandigheden, dat het NaClgehalte van het lichaam vermindert, terwijl water in voldoende hoeveelheid wordt opgenomen. In dit geval doet het lichaam, ter handhaving van zijn „electrolyt-osmotische druk”, — een regulatie, waarvan het wezen geheel onbekend is — als het ware vrijwillig afstand van water, doch alleen in die lichaamsvloeistoffen, waarin het NaCl zich vnl. bevindt: dat zijn dus de extracellulaire vloeistoffen, waaronder het bloedplasma. De cellen verliezen niet alleen geen water, zij schijnen zelfs, doordat de omringende vloeistof hypotonisch wordt, water op te nemen. Naast waterverlies vindt dus ook een waterverschuiving in het lichaam plaats en wel van extracellulaire vloeistof naar de cellen. Naast „dehydratie” zou men dus tegelijkertijd van „hyperhydratie” kunnen spreken.

Deze omstandigheden schijnen te bestaan bij bijnierinsufficiëntie.

Het is moeilijk, om een dergelijke waterverschuiving in het lichaam aan te toonen. Waterbepalingen van weefsels, hoe eenvoudig de techniek hiervan ook is, geven naar het schijnt onbetrouwbare uitkomsten. Ook al, omdat men in een weefsel steeds cellen en extracellulaire vloeistof bijeen heeft. Een uitzondering hierop vormen de roode bloedlichaampjes. Wanneer men deze af-centrifugeert, heeft men hierin een object, dat practisch geheel uit cellen bestaat.

Waar bepaling van het watergehalte der roode bloedlichaampjes niet goed mogelijk is, heb ik getracht langs anderen weg een indruk te krijgen, of, en in welke mate, deze cellen bij patienten in een Addison-crisis water hebben opgenomen. Bij wateropname neemt het volumen der erythrocyten toe. Men kan zich hiervan gemakkelijk overtuigen, door de erythrocyten in een reeks van hypotonische zoutoplossingen te brengen van dalende concentratie. Totdat haemolyse intreedt, neemt het volumen der erythrocyten vrijwel omgekeerd evenredig aan de zoutconcentraties toe.

Wanneer bij bijnierinsufficiëntie een wateropname van eenige beteekenis door de cellen plaats vindt, moet dit aan het licht komen bij het herstel uit een crisis. Het celvolumen zou dan in verhouding sterker moeten afnemen dan het aantal erythrocyten en het haemoglobinegehalte. Daar het haemoglobinegehalte, nauwkeuriger dan het aantal erythrocyten te bepalen is, heb ik dit laatste als vergelijkingsmaatstaf genomen.

Bij vier patienten heb ik het verloop van celvolumen en haemoglobinegehalte gevolgd gedurende de dagen van herstel uit een crisistoestand.

Hierbij bleek, dat inderdaad het erythrocytenvolumen in sterker mate daalde dan het haemoglobinegehalte (zie tabel IV).

Datum	Cel- volumen	Haemogl. gehalte	Cel- vol.	Hb. gehalte	
27-IV-37	54.1	100	+44%	+35%	
30 —	45.0	84	+20%	+14%	Pat. J. v. d. V. (gev. 3)
3-V-37	39.2	78	+ 5%	+ 6%	
6 —	37.5	74	+ 0%	+ 0%	
15-IV-37	51.5	106	+53%	+37%	
17 —	44.2	89	+31%	+16%	Pat. G. v. d. V. (gev. 6)
19 —	40.1	83	+19%	+ 8%	
23 —	34.6	79	+ 2%	+ 3%	
28 —	33.7	77	+ 0%	+ 0%	
6-II-38	50.4	93	+38%	+31%	
12 —	39.5	76	+ 8%	+ 7%	Pat. F. K. (gev. 7)
16 —	36.6	71	+ 0%	+ 0%	
8-IX-37	55.4	102	+14%	+10%	Pat. E. B.-D. (gev. 5)
15 —	53.0	100	+ 9%	+ 9%	
24 —	48.6	92	+ 0%	+ 0%	

TABEL IV. Verloop van celvolumen en haemoglobinegehalte bij herstel uit een crisis. De waarden, die tenslotte bereikt werden, werden voor beiden op 100 gesteld, de oorspronkelijke toename, die bestaan heeft, in percenten hiervan uitgedrukt.

Wanneer men de waarden voor celvolumen en haemoglobinegehalte, die tenslotte bereikt werden, voor beiden op 100 stelt en de oorspronkelijke toename in percenten hiervan uitdrukt, bedroegen deze:

	Erythrocyten- volumen	Haemoglobine- gehalte
1. pat. J. v. d. V. (gev. 3)	+ 44%	+ 35%
2. „ G. v. d. V. (gev. 6)	„ 53%	„ 37%
3. „ F. K. (gev. 7)	„ 38%	„ 31%
4. „ E. B.-D. (gev. 5)	„ 14%	„ 10%

Bij de patienten 3 en 4 is het verschil betrekkelijk gering, vooral bij de 2de patient echter zeer duidelijk.



Naast de relatieve toename van het erythrocytenvolumen door plasmaverlies, bestaat dus, zij het in geringe mate, ook een werkelijke vergrooting van het celvolumen, welke door verschuiving van water van plasma naar erythrocyten verklaard moet worden.

Nog een andere ondervinding deed ik op bij Addison-patienten, die uit een crisis herstelden, die er op wijst, dat hier niet slechts verlies van water kan bestaan.

Wanneer nl. zout werd gegeven, bleek in het verloop der eerste 24 uur de diurese soms de vocht-opname te overtreffen. Het duidelijkst was dit waar te nemen, wanneer de vocht-opname niet zeer groot was.

Deze negatieve waterbalans bestond alleen in het begin der zout-toediening. Hierna volgden eenige dagen, waarin water geretineerd werd (zie tabel V, fig. 2).

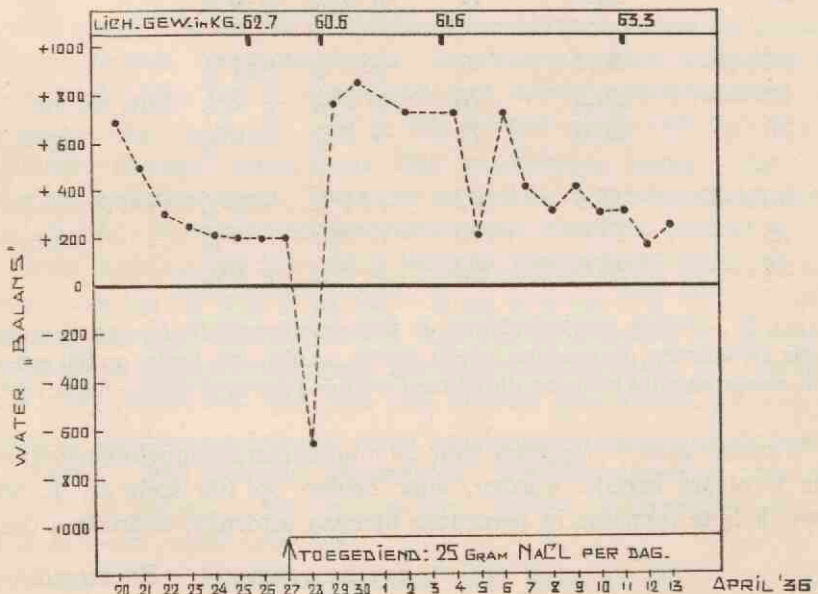


FIG. 2. Diurese in vergelijking met vocht-opname voor en na herstel uit Addison-crisis door toediening van keukenzout. (Zie tabel V).

Datum	Vocht-opname		„Balans”
	Hoev. urine	+	
20-IV-36	1400	700	+700
21 —	1800	1300	+500
22 —	1200	900	+300
23 —	750	500	+250
24 —	1125	900	+225
25 —	1600	1400	+200
26 —	1200	1000	+200
27 —	600	400	+200

Begin zoutbehandeling.

28 —	1400	2050	—650 !
29 —	3150	2400	+750
30 —	2740	1900	+840
1-V-36	2600	?	
2 —	2300	1550	+750
3 —	?	1600	
4 —	2125	1400	+725
5 —	2225	2000	+225
6 —	2425	1600	+725
7 —	2400	2000	+400
8 —	2400	2100	+300
9 —	2400	2000	+400
10 —	2400	2100	+300
11 —	2400	2100	+300
12 —	2400	2250	+150
13 —	2400	2150	+250

TABEL V. Pat. J. v. d. V. (gev. 3).

Diuresis in vergelijking met vocht-opname voor en na herstel uit Addison-crisis door toediening van keukenzout.

Ik heb aanvankelijk niet kunnen begrijpen, dat het lichaam met een zoo klaarblijkelijk watertekort, nog water kan verliezen en tegelijkertijd teekenen van herstel vertoont. Later bleek mij echter de treffende overeenkomst met de waarneming van Mc CANCE (zie blz. 21). De bijnierinsufficiëntie is dus in dit opzicht geheel te vergelijken met de experimenteele zoutdeficiëntie, dat wil dus zeggen den toestand, waarbij het lichaam zout verliest, terwijl water in voldoende hoeveelheid wordt opgenomen.

## ZOUT.

Het natrium- en chloorgehalte van het bloedplasma was bij de patienten, die in een Addison-crisis werden opgenomen steeds aanzienlijk verlaagd (zie tabel VI). In werkelijkheid is deze vermindering nog sterker, wanneer men bedenkt, dat het plasma ook een groote hoeveelheid water verloren heeft.

	Natrium- serum mgr./100 c.c.	Chloor- plasma gr./Liter	Alkalireserve plasma (vol. % koolzuur)
Normaal	310—325	5.8—6.2	50—75
pat. C. H. (gev. 2)	285	6.10	—
„ J. v. d. V. (— 3)	280	5.73	42.0
„ L. E. (— 1)	286	5.70	40.0
„ G. v. d. V. (— 6)	273	5.43	34.5
„ E. B.-D. (— 5)	297	5.90	55.0
„ F. K. (— 7)	262	5.56	39.0

TABEL VI. Natrium-, chloor- en  $\text{HCO}_3$ -gehalte van het bloedplasma bij de Addison-patienten, die in een crisistoestand werden opgenomen.

Relatief is het natriumgehalte sterker gedaald dan het chloorgehalte. Hieraan is het waarschijnlijk toe te schrijven, dat ook de alkalireserve is afgenomen.

Het zoutverlies moet worden toegeschreven aan een verhoogde uitscheiding van natrium en chloor met de urine. Hierover heeft het onderzoek van LOEB en HARROP en hunne medewerkers geen twijfel laten bestaan. Hoe deze vermeerderde zoutuitscheiding echter verklaard moet worden, is geheel onbekend. LOEB laat zich hierover zeer voorzichtig uit, wanneer hij schrijft: „evidence points to the Kidney.” Het is inderdaad zeer waarschijnlijk, dat de verklaring voor het zoutverlies moet worden gezocht in een stoornis van de nierfunctie zelf. Hier bevindt men zich echter wel op een zeer onzeker terrein, daar het mechanisme der normale nierfunctie moeilijk te benaderen is. Volgens de theorie, die het meest ingang gevonden heeft, zou het

bloedplasma in de glomeruli gefiltreerd worden. In het eiwitvrije ultrafiltraat zouden de filtrabele bestanddeelen in dezelfde concentratie aanwezig zijn als in het plasma. Uit dit ultrafiltraat zouden in de tubuli water en de stoffen, die aan een drempelwaarde gebonden zijn, (waartoe ook Na en Cl behooren), weer terug geresorbeerd worden. Door de terugresorptie van water is de nier in staat de stoffen, die niet aan een drempelwaarde gebonden zijn, zooals ureum, in geconcentreerde oplossing uit te scheiden.

Volgens deze theorie zou verlies van natrium en chloor in een gestoorde terugresorptie, dus in de tubuli gezocht moeten worden. Nu is inderdaad, reeds voordat iets van het verschijnsel van zoutverlies bekend was, door verschillende onderzoekers op het bestaan van degeneratieverschijnselen in de tubuluscellen na bijnierextirpatie gewezen. Het ligt dus wel zeer voor de hand, om deze twee verschijnselen met elkaar in verband te brengen.

De filtratie-resorptie theorie is echter nog grotendeels hypothese. De voornaamste peiler, waarop zij rust, is nog steeds de waarneming van RICHARDS, die door middel van een „micropunctie” de inhoud van een Bowmansche kapsel afzonderlijk kon onderzoeken en hierin glucose kon aantoonen. Afgezien van het feit, dat een dergelijke punctie een vrij ruwe ingreep is, die het twijfelachtig maakt, of onder deze omstandigheden de urinesecretie nog wel normaal zal zijn, is hetgeen voor glucose geldt niet zonder meer op alle andere stoffen, die een drempelwaarde bezitten, toe te passen.

#### A m m o n i a k v o r m i n g.

Hoewel dus de aard van de vermeerde natrium- en chlooruitscheiding bij uitval der bijnierfunctie nog geheel onopgelost is, is het wel zeer waarschijnlijk, dat deze op een stoornis in de nierfunctie berust.

Het leek mij van belang in het bijzonder aandacht te schenken aan één eigenschap, die de nier bezit: het vermogen, om ammoniak te vormen. Hoe ver men de filtratie-resorptie theorie ook wil volgen, voor de uitscheiding van ammoniak kan zij geen verklaring geven. Het ammoniak wordt in de nier zelf gevormd. Het lichaam heeft hierin een middel, om natriumverlies tegen te gaan. Zuren worden door de nier slechts in beperkte mate als zoodanig uitgescheiden, voor een groot deel worden zij geneutraliseerd.

Deze neutralisatie geschiedt niet door natrium, in welk geval het lichaam natrium zou moeten verliezen, doch doordat de nier het vermogen bezit  $\text{NH}_4^+$  te vormen uit ureum. Hoe grooter de

hoeveelheid zuur is, die moet worden uitgescheiden, des te grooter is ook de ammoniakproductie. In normale omstandigheden bestaat er dan ook een eenvoudige verhouding tusschen de hoeveelheid vrij zuur en de hoeveelheid ammoniak in de urine. Deze bedraagt, in aequivalente hoeveelheden uitgedrukt, ongeveer 1 : 1.

Hoe nauw de ammoniakuitscheiding met de zuuruitscheiding verband houdt, komt duidelijk tot uitdrukking in fig. 3. Deze geeft de zuuruitscheiding en de ammoniakuitscheiding weer bij een normalen man in het verloop van eenige etmalen. De zuuruitscheiding is in normale omstandigheden gedurende den dag minder groot („alkaline tide”) dan 's nachts („acid tide”), waarschijnlijk door de zoutzuurafscheiding in de maag onder invloed der voedselopname. Het blijkt, dat toe- en afname van de zuuruitscheiding op den voet gevolgd wordt door een toename in de ammoniakuitscheiding, en omgekeerd. Deze laatste volgt echter niet onmiddellijk, doch na 2—3 uur.

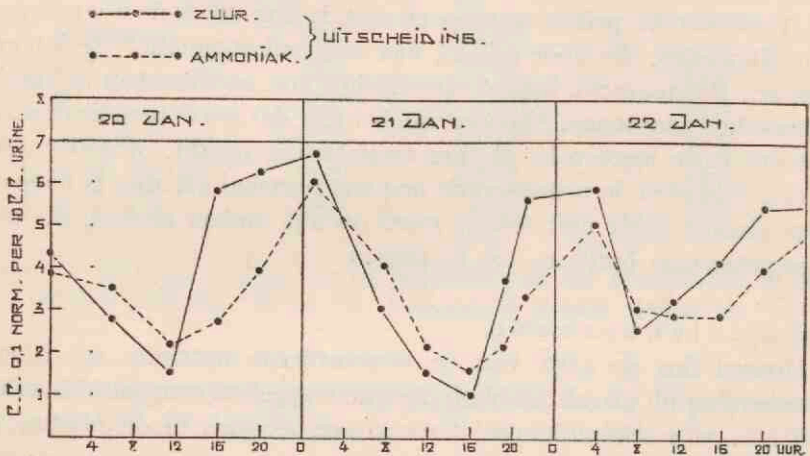


FIG. 3. Uitscheiding van Ammoniak en zuur door de nier bij den normalen mensch.

Hoe deze regulatie tot stand komt is onbekend. Het maakt echter, vooral door het tijdsverloop, dat tusschen zuuruitscheiding en ammoniakvorming is waar te nemen, geheel de indruk, dat de ammoniaksecretie reflectoir of reflectoir-hormonaal geregeld wordt. Daar het normale voedsel, zoowel als de lichaamsstofwisseling, zuurvormend is, zou, wanneer de ammoniaksecretie gestoord was, het lichaam natrium moeten verliezen. Zou misschien bij insufficientie der bijniereen een gestoorde ammoniakvorming de oorzaak van het natriumverlies kunnen zijn?

De aanleiding tot het veronderstellen van deze mogelijkheid was hetgeen ik waarnam bij patienten met coma diabeticum (zie blz. 26).

Dat bij Addisonpatienten een verminderde ammoniaksecretie zou bestaan, werd vermeld door JIMENEZ DIAZ<sup>(102)</sup>. Deze vond bij een aantal patienten in Addisoncrisis een te geringe ammoniakuitscheiding. Hij zag in deze gestoorde ammoniakvorming de oorzaak voor het natriumverlies bij bijnierinsufficiëntie.

Deze waarneming kon ik gedeeltelijk bevestigen. Bij drie van vier patienten, die in een ernstigen toestand werden opgenomen, bleek de hoeveelheid ammoniak, die uitgescheiden werd, verminderd te zijn, hoewel niet zeer sterk (zie tabel VII).

	Hoev. Vrij zuur per 24 uur (in c.c. $\frac{1}{10}$ norm.)	Hoev. Ammoniak per 24 uur (in c.c. $\frac{1}{10}$ norm.)	NH <sub>3</sub> vrij zuur (norm. $\pm$ 1.00)
Pat. G. v. d. V. (gev. 6)	20	9	0.45
„ J. v. d. V. ( „ 3)	22	8	0.36
„ L. E. ( „ 1)	26	11	0.44
„ F. K. ( „ 7)	30	50	1.66

TABEL VII. Ammoniakuitscheiding bij patienten gedurende een Addison-crisis.

Het is echter niet zonder meer gerechtvaardigd, om dit als een primair uitvalsverschijnsel van bijnierinsufficiëntie te beschouwen. In een Addison-crisis is de nierfunctie gestoord. Deze stoornis is echter niet een direct gevolg der bijnierinsufficiëntie, doch moet naar alle waarschijnlijkheid worden toegeschreven aan den lagen arterieelen bloeddruk en bloedindikking (zie blz. 75). Het concentratievermogen voor ureum is verminderd, de diurese neemt af en het komt tenslotte tot oligurie. De eerste drie patienten in tab. VII bij wie de ammoniakuitscheiding abnormaal laag was, vertoonden tevens de duidelijkste verschijnselen van een gestoorde nierfunctie; bij allen bestond een verminderde diurese met sterke ureumretentie. Bij de vierde patient (F. K.) was de diurese nog goed, de ureumretentie slechts gering; bij dezen was ook de ammoniakuitscheiding normaal.

Dit wijst er reeds op, dat de verminderde ammoniakvorming waarschijnlijk slechts indirect het gevolg is van bijnierinsufficiëntie.

Inderdaad bleek na toediening van keukenzout de ammoniakuitscheiding bij Addisonpatienten steeds normaal, of vrijwel normaal te worden (zie tabel VIII).

	Gemid- delde van:	Hoev. Vrijzuur per 24 uur (c.c. $\frac{1}{10}$ norm.)	Hoev. Ammoniak per 24 uur (c.c. $\frac{1}{10}$ norm.)	NH <sub>3</sub> vrij zuur (norm. $\pm$ 1.00)
G. v. d. V. (gev. 6)	20 d.	20	17	0.85
J. v. d. V. ( „ 3)	4 d.	41	46	1.12
L. E. ( „ 1)	10 d.	26	26	1.00
D. v. V. ( „ 8)	10 d.	22	28	1.27
E. B.-D. ( „ 5)	7 d.	30	22	0.73

TABEL VIII. Ammoniakuitscheiding bij Addison-patienten, behandeld met keukenzout.

Met het verdwijnen der secundaire nierfunctiestoornis verdwijnt ook de stoornis in de ammoniaksecretie.

Er is dus geen reden om aan te nemen, dat de bijniereen een rol spelen bij de regulatie der ammoniak-vorming. Ook toediening van 40 cc. cortine per dag had geen duidelijken invloed op de ammoniakuitscheiding (tabel IX), terwijl bleek, dat bij een vermeerderde zuuruitscheiding door toediening van chloretum ammon., de ammoniakregulatie bij een patient met M. Addison op normale wijze plaats vond (tabel IX). Natriumverlies was hierbij dan ook niet waar te nemen.

	Gemid- delde van:	Hoev. Vrijzuur per 24 uur (c.c. $\frac{1}{10}$ norm.)	Hoev. Ammoniak per 24 uur (c.c. $\frac{1}{10}$ norm.)	NH <sub>3</sub> vrij zuur (norm. $\pm$ 1.00)
NaCl-beh.	20 d.	20	17	0.85
NaCl-beh. +40 c.c. cortine per dag	7 d.	20	20	1.00
NaCl-beh. +5.5. gr. NH <sub>4</sub> Cl per dag	6 d.	30	51	1.70

TABEL IX. Pat. G. v. d. V. (gev. 6). Ammoniakuitscheiding bij toediening van schorseextract.

Ammoniakuitscheiding bij toediening van zuur.

Ik meen dus hieruit te kunnen besluiten, dat het natriumverlies bij bijniersinsufficiëntie niet verklaard kan worden door een stoornis in de ammoniaksecretie.

## Natrium- en chloorretentie bij herstel uit een Addison-crisis.

Geheel anders dan bij het herstel uit het coma diabeticum verloopt de natrium- en chlooruitscheiding bij den Addison-patient, die uit een crisis herstelt door toediening van keukenzout.

Onverschillig, of men tegelijkertijd schorsextract toedient (zie

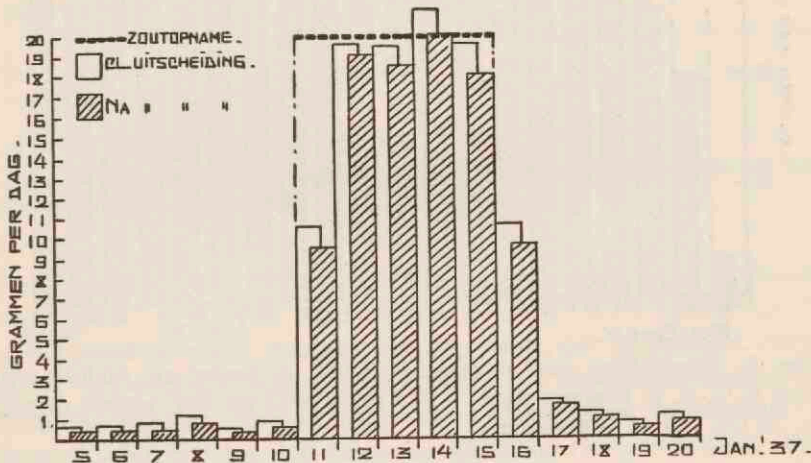


Fig. 4. Zoutuitscheiding bij den normalen mensch. Bij overgang van zoutarm dieet op 20 gr. NaCl per dag werden 10 gr. NaCl geretineerd. Het natriumgehalte van het plasma nam hierbij niet toe, evenmin als het plasmavolumen (zie Fig. 1.) Wanneer tot zoutarm dieet werd teruggekeerd, werden ongeveer 10 gr. NaCl door het lichaam losgelaten.

fig. 5) of niet (fig. 6): van een duidelijke discongruentie in de uitscheiding van natrium en chloor is geen sprake.

De eerste dagen is het verschil tusschen natrium- en chlooruitscheiding wat grooter dan nadat het lichaam „verzadigd” is, zoodat de hoeveelheid natrium, die in totaal geretineerd wordt, eveneens grooter is dan de hoeveelheid chloor. Doch overigens verlopen de natrium- en chlooruitscheiding, in tegenstelling met wat men bij herstel uit het coma diabeticum ziet, parallel.

Schematisch kan het verschil worden voorgesteld, zooals in fig. 7.

Naast het tekort aan natrium moet het lichaam dus ook een aanzienlijk tekort aan chloor gehad hebben. Er heeft dus een werkelijk zouttekort bestaan.



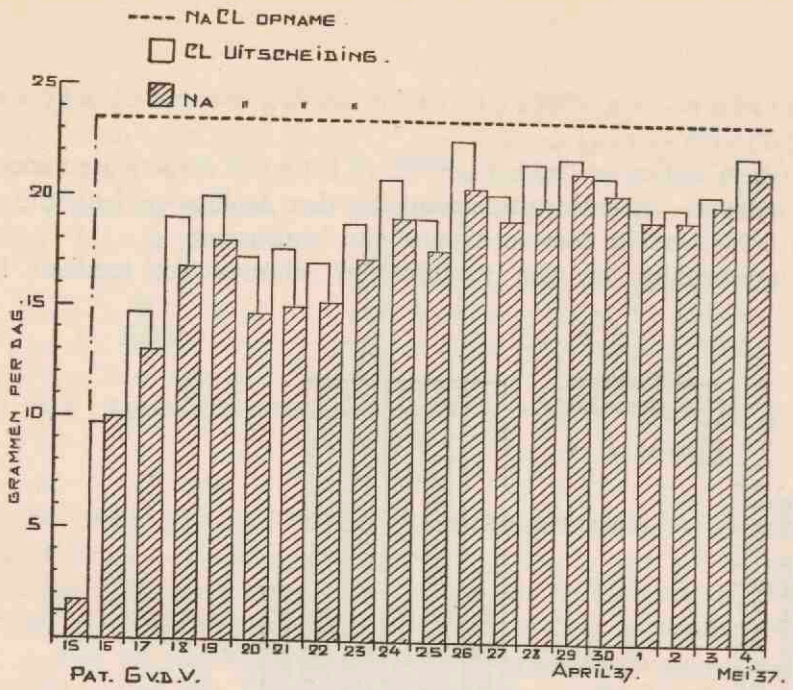


Fig. 5. Uitscheiding van natrium en chloor bij herstel uit Addison-crisis. Pat. G. v. d. V. Zoutarm dieet + 23.5 gram NaCl per dag, waarbij dagelijks  $2 \times 20$  c.c. cortine intraveneus.

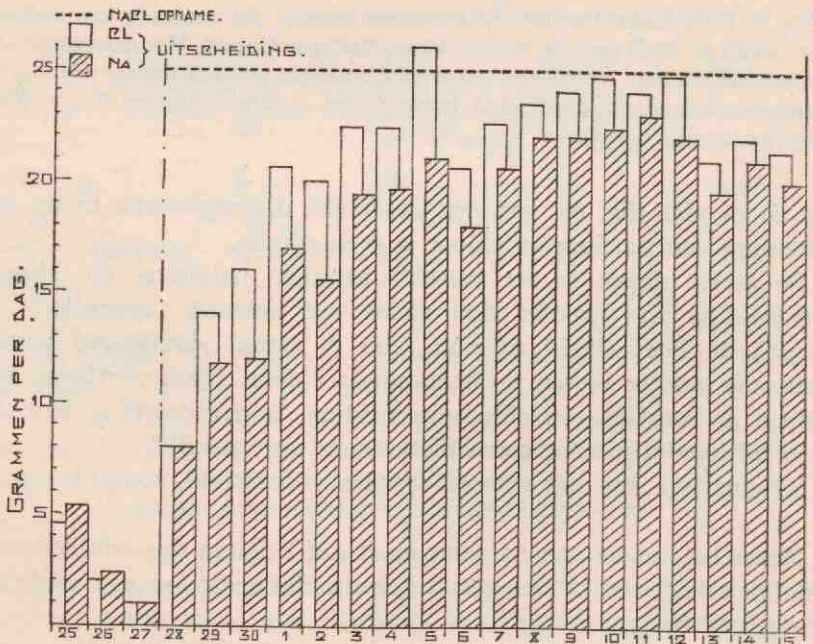


Fig. 6. Uitscheiding van natrium en chloor bij herstel uit Addison-crisis. Pat. J. v. d. V. Zoutarm dieet + 25 gram NaCl per dag.

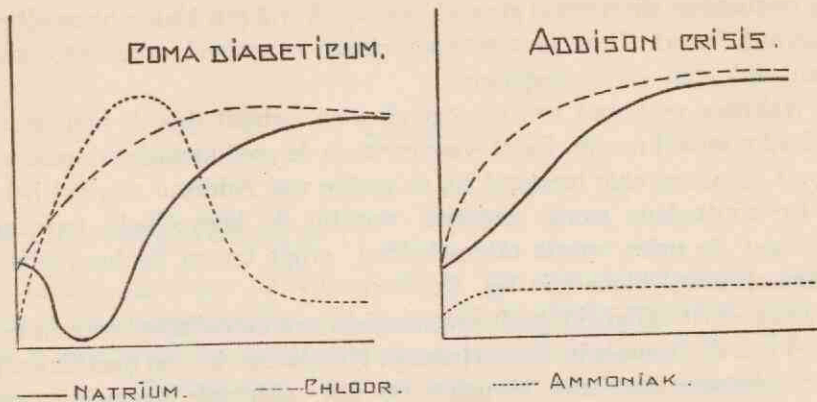


Fig. 7. Uitscheiding van natrium, chloor en ammoniak bij herstel uit coma diabeticum en Addison-crisis.

Natrium- en chlooruitscheiding bij opname van een groote hoeveelheid keukenzout.

Van groot belang is, naar het mij toeschijnt, dat bij opname van een groote hoeveelheid zout, de natrium- en chlooruitscheiding bij Addison-patienten zich in niets onderscheidt van de natrium- en chlooruitscheiding bij den normalen mensch. De hoeveelheid chloor in de urine overtreft dan in geringe mate de hoeveelheid natrium. Dit verschil is toe te schrijven aan een gering verlies van natrium met

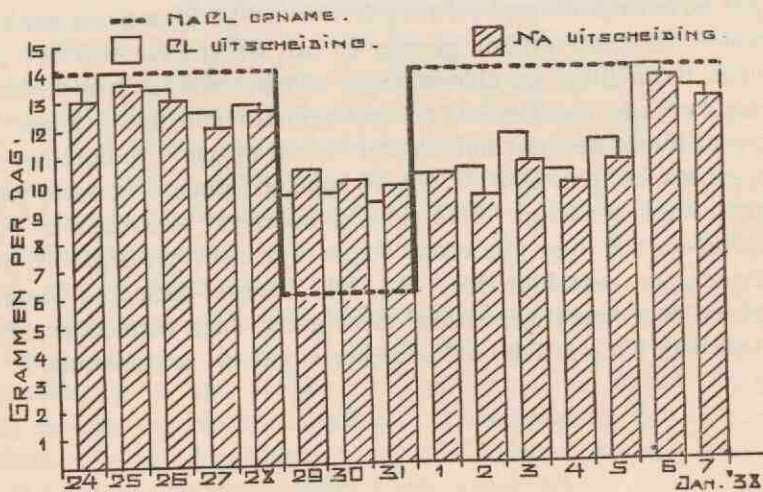


Fig. 8. Pat. D. v. V. Zoutloos-kalium-arm dieet + 14 gram NaCl per dag. Op 29 Jan. werd de zoutopname verminderd tot 6 gram per dag.

de ontlasting, die vrijwel geen chloor, doch wel een kleine hoeveelheid natrium bevat. Deze laatste hoeveelheid is vrijwel constant, onafhankelijk van de zoutopname.

Wanneer veel zout wordt uitgescheiden, schijnt dus de nierfunctie geheel normaal te zijn. Eerst wanneer men de zoutopname vermindert, komt de abnormale toestand bij de ziekte van Addison aan het licht.

De zoutbalans wordt negatief, waarbij de hoeveelheid natrium, die met de urine wordt uitgescheiden, stijgt boven de hoeveelheid uitgescheiden chloor (zie fig. 8).

Deze omstandigheid geeft ongetwijfeld een aanwijzing omtrent den aard van de stoornis in de nierfunctie. Het zoutverlies bij insufficiëntie der bijniere kan niet berusten op een verlaagde drempelwaarde voor natrium en chloor, doch moet beschouwd worden als wat men zou kunnen noemen een „lekkage”.

Het bestaan van een „drempelwaarde” voor natrium en chloor beteekent niet alleen, dat het gehalte van deze stoffen in het bloed niet onder een zekere waarde daalt, doch ook, dat het, wanneer het boven deze waarden zou stijgen, volledig door de nieren wordt uitgescheiden. Wat nu dit laatste betreft, kan men van een „verlaagde drempelwaarde” bij Addisonpatienten niet spreken: wanneer de toevoer van zout groot is, gedraagt zich de zoutuitscheiding bij den Addison-patient als bij iemand met gezonde bijniere. Natrium- en chloorspiegel van het bloed worden op een normaal niveau gehandhaafd.

Het bovenstaande past echter geheel in het beeld van een „lekkage”. Wanneer de zout-opname grooter is dan de grootte van het „lek”, kunnen de natrium- en chloorspiegel van het bloed zich op de normale drempelwaarde handhaven; het zoutgehalte van het lichaam blijft normaal. Eerst wanneer minder zout wordt opgenomen doet het „lek” zich gelden. Bij pat. D. v. V. (fig. 8) zou zodoende de grootte van het zoutlek ongeveer 10 gr. NaCl per dag bedragen, waardoor zij bij een zoutopname van 6 gr., de eerste dagen 4 gr. zout per dag verliest. De stormachtige verschijnselen, die bij Addisonpatienten ontstaan, wanneer men hun een zoutloos dieet geeft, doet vermoeden, dat de grootte van het zoutlek onafhankelijk is van de zoutopname.

## KALIUM.

### Hyper-Kaliaemie.

Terwijl natrium- en chloorgehalte van het bloedplasma dalen, stijgt bij bijnierinsufficiëntie het kaliumgehalte van het plasma. Het eerst werd dit bij proefdieren gevonden, later ook bij Addison-patienten. HASTINGS en COMPERE (<sup>86</sup>), die tot de eersten behooren, die het verschijnsel hebben vermeld, vonden bij bijnierlooze katten kalium-waarden, die 6—7 maal zoo groot waren als bij normale dieren, zoodat het mogelijk scheen, dat enkele symptomen van bijnierinsufficiëntie op kaliumvergiftiging zouden kunnen berusten. Een zoo sterke hyperkaliaemie werd echter door andere onderzoekers nooit vermeld.

De hoeveelheden kalium, die in terminale stadia van bijnierinsufficiëntie in het bloedplasma gevonden worden, liggen meestal tusschen 1.5 tot 2 maal de normale waarde.

Een juist inzicht hierover wordt eenigszins bemoeilijkt, doordat de waarden, die de verschillende onderzoekers als normaal beschouwen, dikwijls zeer uiteenloopen. Voor een deel zal hiervoor waarschijnlijk wel verschil in methodiek aansprakelijk zijn. Hoe grooter de plaats wordt, die de „klinische chemie” bij het onderzoek gaat innemen, des te meer zal men er zich van bewust moeten zijn, dat het hier meestal microbepalingen geldt, die uit een chemisch oogpunt bekeken, niet aan de hoogste eischen voldoen. Dit is op zichzelf niet zoo erg, mits men er slechts zeker van is, dat de gevonden afwijkingen buiten de foutengrens der toegepaste methode liggen. Voor de micro-bepaling van kalium, waarvan VAN SLYKE zegt: *some have reported success while others gave up in disgust*”, geldt dit in het bijzonder.

Ook ik ondervond deze moeilijkheid bij het bepalen van kalium. De colorimetrische methode, die ik aanvankelijk toepaste, bleek onnauwkeurig te zijn. Slechts bij 3 patienten, die in een Addison-crisis werden opgenomen, werd het kalium-gehalte van het serum bepaald volgens de methode op blz. 117 vermeld, die mij bij eenige routine voldoende betrouwbaar bleek (tabel X).

	Kalium serum (mgr. p. 100 c.c.)
normaal	18—22
pat. G. v. d. V. (gev. 6)	29.7
pat. E. B.-D. ( „ 5)	21.9
pat. F. K. ( „ 7)	28.1

TABEL X. Kaliumgehalte van het serum bij patienten in Addison-crisis.

Bij den normalen mensch is het kaliumgehalte van het serum zeer constant. Ik vond nooit waarden lager dan 18 of hooger dan 22 mgr. per 100 cc.

Zooals uit tabel X blijkt, bestond bij twee der Addison-patienten, die beiden in een ernstige crisis-toestand waren, een toename van de hoeveelheid kalium van 40—50%. Bij de derde patiente, die slechts lichte insufficientie-verschijnselen vertoonde, was het kaliumgehalte normaal. Hieruit krijgt men dus niet den indruk, dat de hyperkaliaemie een zeer vroegtijdig verschijnsel der bijnierinsufficientie is, zooals door sommige onderzoekers werd vermeld.

Een verklaring voor het tot stand komen der hyperkaliaemie kan men in verschillende richting zoeken.

Men heeft gemeend — een veronderstelling, die ook wel voor de hand ligt — dat door het dalen van het natriumgehalte in het extracellulaire lichaamsvocht, waardoor het osmotisch evenwicht tusschen cellen en omringende vloeistof gestoord wordt, een verschuiving van kalium zou plaats vinden, die dus compensatoir zou werken.

Er bestaat echter ook een andere mogelijkheid. De hyperkaliaemie zou het gevolg kunnen zijn van een gestoorde uitscheiding van kalium en zou dus op dezelfde wijze verklaard kunnen worden als de retentie van ureum.

Het kalium, waarvan de hoeveelheid in de urine 10 tot 20 maal zoo groot is als in het bloedplasma, behoort met het ureum, kreatinine, indican etc. tot de stoffen, die in sterke mate door de nier geconcentreerd worden. Wanneer het concentratievermogen der nier gestoord is (zie blz. 73), zou hiervan een verminderde uitscheiding van kalium het gevolg kunnen zijn.

Beide veronderstellingen liggen nog te zeer op hypothetisch gebied dan dat het mogelijk is zich in een of andere richting uit te spreken.

Dat het hier echter niet alleen een verschuiving van kalium in het lichaam betreft, doch wel degelijk kaliumretentie — door welke oorzaak dan ook — blijkt bij het begin der keukenzoutbehandeling.

Evenals dit met ureum en kreatinine het geval is (zie blz. 79) wordt in de eerste dagen ook een aanzienlijke hoeveelheid kalium uitgespoeld (zie fig. 9).

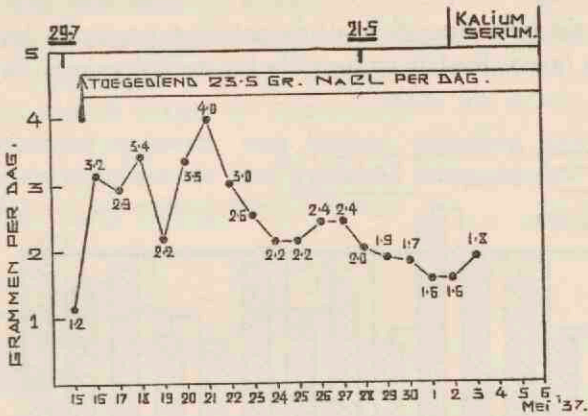


Fig. 9. Kaliumuitscheiding in de urine bij herstel uit Addison-crisis.

Pat. G. v. d. V. Kalium-arm zout-arm dieet + 23.5 gram NaCl per dag en dagelijks 2 × 20 c.c. cortine intraveneus.

De hyperkaliaemie verdwijnt zeer snel bij toediening van keukenzout. Evenzeer als dit met het ureumgehalte van het bloed het geval was, vond ik bij Addison-patienten, die met keukenzout behandeld werden, steeds een normaal kaliumgehalte (zie tabel XI).

	Kalium serum (mgr. p. 100 c.c.)
normaal	18—22
pat. G. v. d. V. (gev. 6)	21.5
pat. E. B.-D. ( „ 5)	19.0
pat. F. K. ( „ 7)	20.2
pat. D. v. V. ( „ 8)	19.5

TABEL XI. Kaliumgehalte van het serum bij Addison-patienten, behandeld met keukenzout.

### Invloed van kalium op de zoutuitscheiding.

Het eigenaardige antagonisme tusschen het stijgende kaliumgehalte en het dalende Na- en Cl-gehalte in het bloedplasma, heeft geleid tot het bekende onderzoek uit de Mayo-kliniek, waarbij bleek, dat bij lijders aan de ziekte van Addison een verhoogde kalium-opname

een vermeerderde uitscheiding van natrium en chloor tengevolge heeft.

Daar over den invloed van kalium op de zoutuitscheiding van het gezonde lichaam zooveel verdeeldheid van meening bestaat, heb ik bij 2 normale menschen de zoutuitscheiding nagegaan bij toediening van gelijke hoeveelheden kalium als bij de lijders aan de ziekte van Addison.

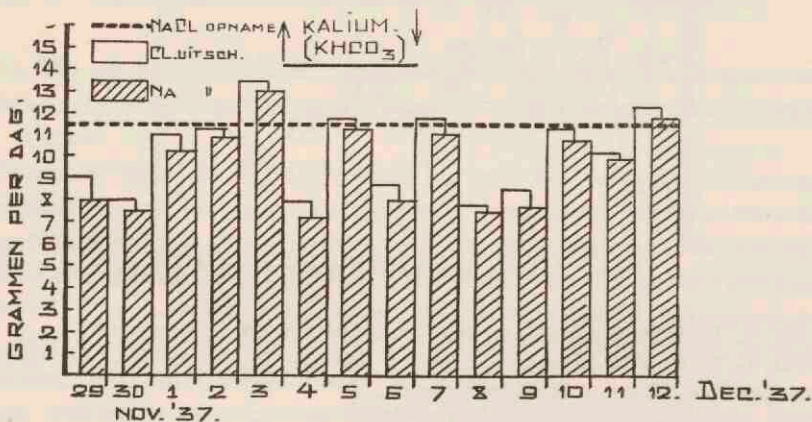


Fig. 10. Invloed van kaliumtoediening op de zoutuitscheiding bij den normalen mensch. (Natrium en chloor beiden berekend in grammen NaCl.)

Zoutarm- kaliumarm dieet + 11 gr. NaCl per dag, waarbij gemiddeld 1.7 gr. kalium per dag werd uitgescheiden. Gedurende 3 dagen werden 3.9 gr. kalium per dag toegevoegd (in de vorm van kaliumbicarbonaat).

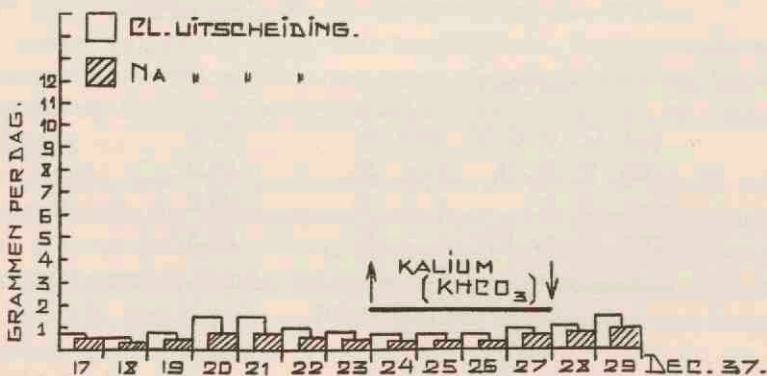


Fig. 11. Invloed van kaliumtoediening op de zout-uitscheiding bij den normalen mensch (natrium en chloor beiden berekend in grammen NaCl).

Zoutarm- kaliumarm dieet, waarbij gemiddeld 1.8 gr. kalium per dag werd uitgescheiden. Gedurende 3 dagen werden 3.9 gr. kalium per dag toegevoegd (in de vorm van kaliumbicarbonaat).

Zoowel, wanneer de zoutopname groot was (fig. 10), als bij zoutarm dieet (fig. 11), bleek kaliumtoediening *geen* vermeerderde uitscheiding, nòch van natrium, nòch van chloor te geven. Ook een toename van de diuresis was niet waar te nemen.

Wanneer men hiertegenover ziet, hoe Addison-patienten op kaliumtoediening reageeren, is het verschil verrassend (fig. 12, 13, 14).

Ik heb het kalium zoowel als kaliumchloride als in den vorm van kaliumbicarbonaat gegeven, met vrijwel hetzelfde gevolg wat de natrium-uitscheiding betreft. Het is dus wel zeker, dat het verschijnsel aan het kalium moet worden toegeschreven.

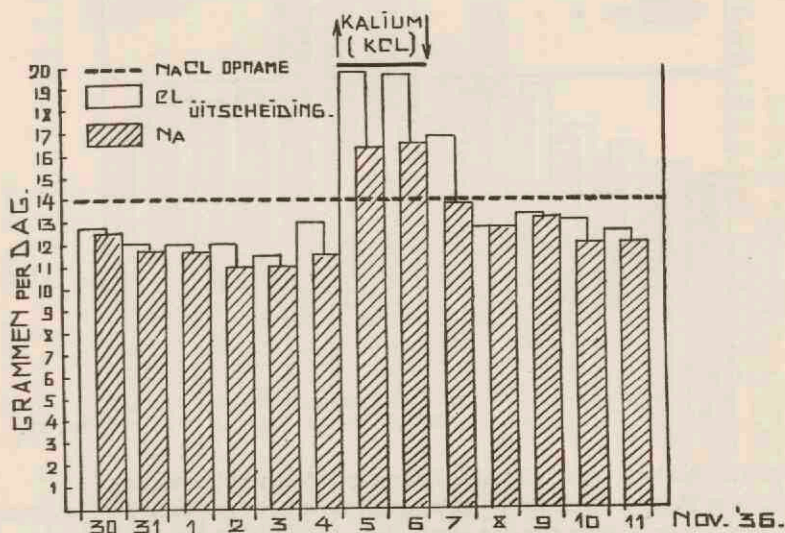


Fig. 12. Invloed van kaliumtoediening op de zoutuitscheiding.

Pat. J. H. (gev. 9). Zoutarm- kaliumarm dieet + 14 gr. M NaCl per dag. waarbij gemiddeld per dag 1.7 gr. kalium werd uitgescheiden. Gedurende 2 dagen werden 3.7 gr. kalium per dag toegevoegd (in de vorm van kaliumchloride), (Natrium en chloor beiden berekende in grammen NaCl).

Wanneer kaliumbicarbonaat wordt toegediend, ziet men, dat naast natriumverlies ook chloorverlies plaats vindt, hoewel in mindere mate.

Bij 3 Addison-patienten was de invloed van kalium-toediening zeer duidelijk. Steeds een geringe toename van de diuresis en, bij deze verhoogde diuresis, bovendien een verhoogde natrium- en chloorconcentratie in de urine, waarbij het natriumverlies overwoog.

De kalium-toediening werd niet langer dan 2—3 dagen voortgezet. De hoeveelheid zout, die de patienten door kaliumtoediening verloren, was niet onaanzienlijk. Bij pat. D. v. V. (gev. 8) bijvoorbeeld bedroeg



deze na 3 dagen  $\pm$  16 gr. natrium en  $\pm$  13 gr. chloor (beiden berekend als keukenzout), terwijl het natriumverlies den derden dag nog even groot was als den eersten.

Hoewel in het bloed nog geen duidelijke afname van natriumgehalte en plasmavolumen was waar te nemen, leek mij een langere voortzetting van kaliumtoediening dan ook niet gewenscht, daar dit gevaaren

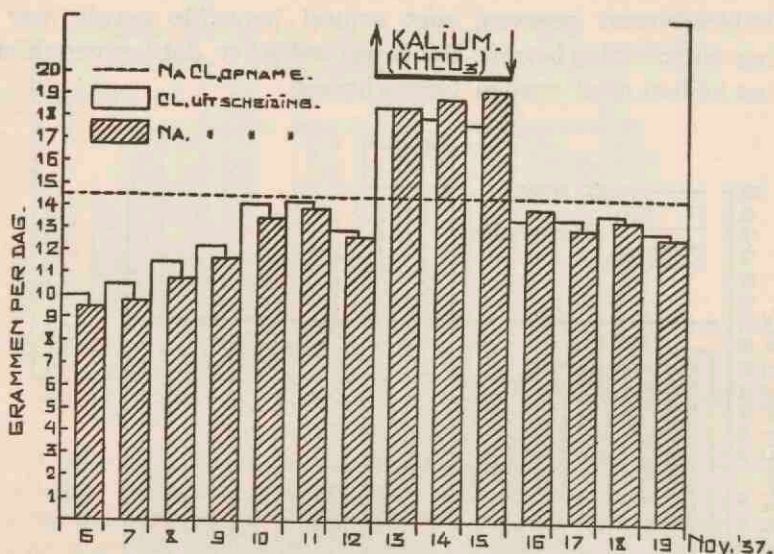


Fig. 13. Invloed van kaliumtoediening op de zoutuitscheiding.

Pat. D. v. V. (gev. 8). Zoutarm-kaliumarm dieet + 14 gr. NaCl per dag, waarbij gemiddeld 1.5 gr. kalium per dag werd uitgescheiden. Gedurende 3 dagen werden 3-9 gr. kalium per dag toegevoegd (in de vorm van kaliumbicarbonaat). (Natrium en chloor beiden berekend in grammen NaCl).

voor den patient met zich moest brengen. Na kaliumtoediening gedurende 2-3 dagen ontstonden nog geen duidelijke insufficientieverschijnselen. Wel voelden de patienten zich soms minder goed. Een der patienten kreeg door toediening van kaliumchloride diarrhoe, waardoor de zoutbalans verstoord werd.

Men zal kunnen opmerken, dat de hoeveelheid keukenzout, die aan deze patienten gegeven werd, betrekkelijk gering was.

Bij een groote hoeveelheid zout kon ik geen duidelijke invloed van kaliumtoediening op de zoutuitscheiding meer waarnemen (fig. 15). Hierbij moet echter in aanmerking worden genomen, dat de omstandigheden voor een juiste beoordeeling ongunstiger worden. Bij het gebruik van een groote hoeveelheid zout zijn de dagelijksche

schommelingen in de zoutuitscheiding grooter, zoodat het zoutverlies deze variatiegrootte zal moeten overtreffen, om als zoodanig opgemerkt te kunnen worden. Wat echter wel iets zegt, is, dat bij gebruik van veel zout de natrium-uitscheiding ook ten opzichte van de chloor-uitscheiding niet toeneemt. Het schijnt dus wel, dat de invloed van de

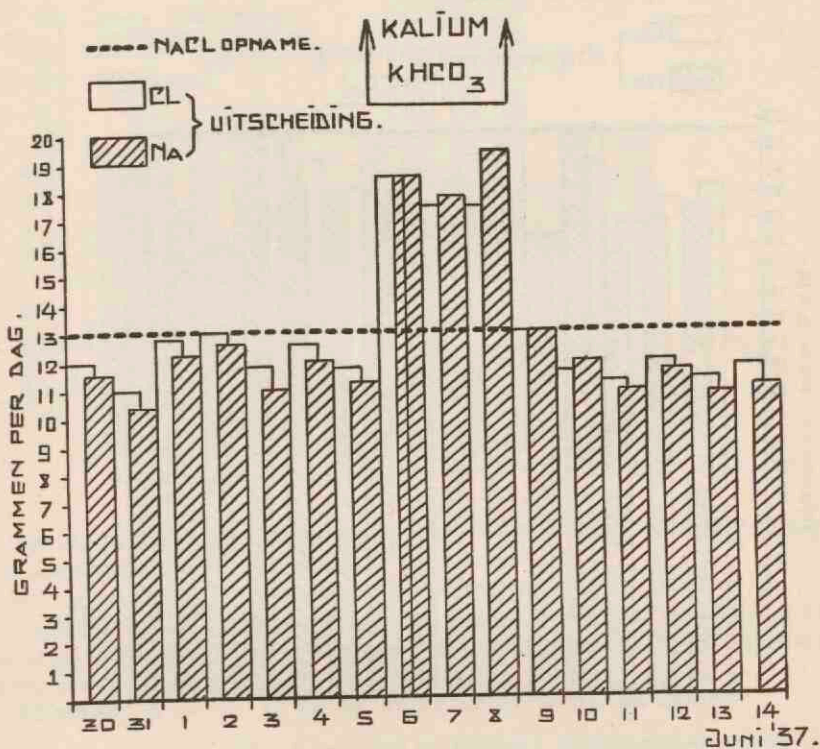


Fig. 14. Invloed van kaliumtoediening op de zoutuitscheiding.

Pat. G. v. d. V. (gev. 6). Zoutarm-kaliumarm dieet + 12.5 gr. NaCl per dag, waarbij gemiddeld 1.6 gr. kalium per dag werd uitgescheiden. Gedurende 3 dagen werden 3.9 gr. kalium per dag toegevoegd (in de vorm van kaliumbicarbonaat). (Natrium en chloor beiden berekend in grammen NaCl).

hoeveelheid opgenomen kalium op de zout-uitscheiding minder wordt, naarmate de hoeveelheid opgenomen NaCl grooter is. Wanneer deze gevolgtrekking juist is, is dit van practisch belang. Immers: wanneer de Addison-patient een voldoende hoeveelheid zout gebruikt, behoeft men zich niet al te bezorgd te maken over het kaliumgehalte van zijn voedsel.

Een kaliumarm dieet — waaronder men moet verstaan een dieet, dat max. 1.6 gr. kalium per dag bevat — brengt voor den patient, naar mijn ondervinding groter bezwaren met zich, dan het dagelijksch gebruik van een groote hoeveelheid NaCl.

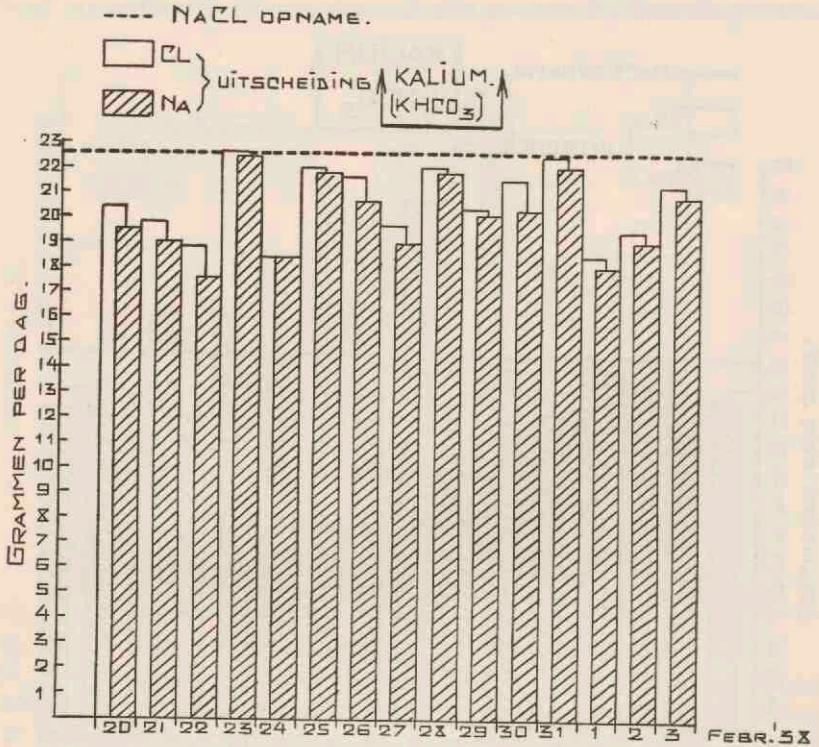


Fig. 15. Invloed van kaliumtoediening op de zoutuitscheiding bij opname van veel keukenzout.

Pat. D. v. V. (gev. 8). Zoutarm-kaliumarm dieet + 22 gr. NaCl per dag, waarbij gemiddeld 1.8 gr. kalium per dag werd uitgescheiden. Gedurende 3 dagen werden 3.9 gr. kalium per dag toegevoegd (in de vorm van kaliumbicarbonaat). (Natrium en chloor beiden berekend in grammen NaCl).

Is door toediening van schorsextract de invloed van het kalium op de zoutuitscheiding op te heffen? Wanneer dit het geval zou zijn, zou hierdoor zijn aangetoond, dat het verschijnsel met uitval der schorsfunctie samenhangt.

Bij een der patienten werd kaliumtoediening herhaald, terwijl thans tegelijkertijd schorsextract werd toegediend (zie fig. 16). Met

40 cc. cortine per dag kon het verschijnsel echter niet alleen niet tot verdwijnen worden gebracht, doch zelfs niet verminderd worden (vergelijk fig. 16 en 13).

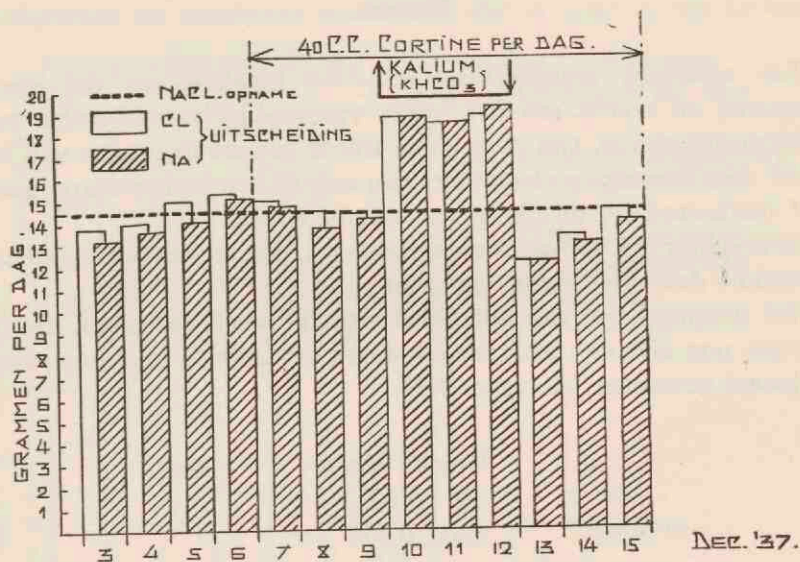


Fig. 16. Invloed van kaliumtoediening op de zoutuitscheiding, terwijl tegeliker-  
tijd schorsextract werd toegediend.

Pat. D. v. V. (gev. 8). Zoutarm- kaliumarm dieet + 14 gr. NaCl per dag, en dagelijks 2 × 20 cc. cortine (Organon). Kaliumuitscheiding gemiddeld 1.3 gr. per dag. Gedurende 3 dagen werden 3.9 gr. kalium per dag toegevoegd (in de vorm van kaliumbicarbonaat).

De gelegenheid ontbrak mij, om na te gaan of met grotere hoeveelheden schorsextract dit wel gelukt.

## UREUM.

Een verhoogd ureumgehalte van het bloed is een der meest constante en tevens een der meest vroegtijdige verschijnselen van *bijnierinsufficiëntie*. Om deze reden wordt het ureumgehalte van het bloed door sommige onderzoekers dan ook als een betrouwbare maatstaf beschouwd bij de ijking van *schorsextract*.

Er is echter ook vrijwel geen verschijnsel, dat zoo snel en volkomen verdwijnt door toediening van zout.

Het ureumgehalte van het bloed werd bij de 6 patienten, die bij opname nog niet met *keukenzout* waren behandeld, in alle gevallen verhoogd gevonden (zie tabel XII).

normaal	Ureum bloed (gr. per L.) max. 0.400	Opm.
J. v. d. V. (gev. 3)	1.600	Oligurie
E. B.-D. ( „ 5)	0.510	Bloeddruk <sup>130</sup> / <sub>85</sub>
F. K. ( „ 7)	0.580	
G. v. d. V. ( „ 6)	2.200	Oligurie
L. E. ( „ 1)	0.950	
C. H. ( „ 2)	0.860	

TABEL XII. Ureumgehalte van het bloed bij patienten in een Addison-crisis.

In 2 gevallen was dus het ureumgehalte sterk verhoogd, in 2 gevallen matig verhoogd en in 2 gevallen licht verhoogd. De mate der ureumretentie was niet geheel evenredig aan de ernst van den toestand. Zoo was b.v. bij patient F. K., die in een ernstige crisis-toestand werd opgenomen met zeer lage bloeddruk en sterke bloedindikking, het ureumgehalte slechts licht verhoogd (580 mgr. per L.).

Sterke ureumverhooging in het bloed werd gevonden bij de patienten, bij wie de diurese verminderd was. Bij beiden bestond oligurie. Zeer duidelijk was de invloed van de diurese waar te nemen bij pat. J. v. d. V. (gev. 3), bij wien de ureumuitscheiding eenige dagen gevolgd kon worden, alvorens zoutbehandeling werd ingesteld (zie fig. 17).

De ureumconcentratie in de urine bleek hier op een vrijwel standvastig niveau gehandhaafd te blijven, zoodat de hoeveelheid ureum, die per dag werd uitgescheiden geheel afhankelijk was van de hoeveelheid urine. Het concentratievermogen voor ureum, onder deze omstandigheden het maximum waartoe de nier in staat is, was te laag.

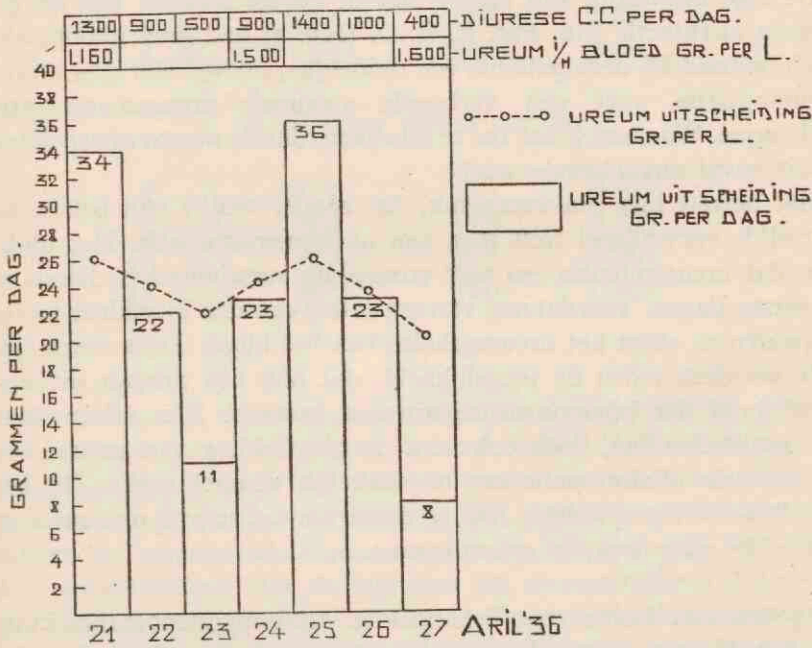


Fig. 17. Pat. J. v. d. V. (gev. 3).  
Invloed van de diurese op de ureumuitscheiding tijdens een Addison-crisis.

Normale nieren kunnen ureum gemakkelijk tot 40 gr. per L. concentreeren. Hier bedraagt de ureum-concentratie slechts 20—26 gr. p. L. Hierbij komt dan nog de afname van de diurese, waardoor de ureumuitscheiding zeer gering werd en ureum in sterke mate in het bloed werd getineerd.

Een verminderd concentratievermogen voor ureum vond ik bij patienten, die in een Addisoncrisis waren, steeds (zie tabel XIII).

	Ureum (gr. per Liter)	
	urine	bloed
J. v. d. V. (gev. 3)	20—26	1.600
E. B.-D. ( „ 5)	20	0.510
F. K. ( „ 7)	26	0.580
G. v. d. V. ( „ 6)	16—19	2.200

TABEL XIII. Ureumconcentratie in urine en bloed bij patienten in Addison-crisis.

Waarom is deze stoornis in de nierfunctie toe te schrijven? Het ligt het meest voor de hand de oorzaak te zoeken in den lagen arterieelen bloeddruk. CUSCHING heeft aangetoond, dat, wanneer de druk in de nierarterie beneden een zekere waarde daalt, de filtratie in de glomeruli vermindert.

De lage bloeddruk kan echter niet de eenige oorzaak van de gestoorde nierfunctie zijn. Pat. E. B.-D. (gev. 5) had geen hypotensie. Toch bestond bij deze patiente een duidelijke, hoewel niet zeer sterke ureumretentie, met een verlaagde maximale ureumconcentratie in de urine. Waarom is het toe te schrijven, dat de ureum uitscheiding in dit geval onvoldoende was?

Het betreft hier een vraagstuk, dat zonder twijfel van belang is. Hetzelfde verschijnsel treft men aan na bijnierextirpatie. Het blijkt dan, dat ureumretentie een zeer vroegtijdig verschijnsel is. Reeds in de eerste dagen, voordat nog van een daling van den bloeddruk iets te bespeuren is, stijgt het ureumgehalte van het bloed. LOEB veronderstelt om deze reden de mogelijkheid, dat hier een primair uitvalsverschijnsel der bijnierinsufficiëntie zou bestaan. Niet alleen voor de zoutuitscheiding, doch ook voor de uitscheiding van ureum zou een normale bijnierfunctie een noodzakelijk vereischte zijn. Bij het uitvallen der bijnierfunctie zouden de nieren het ureum niet meer in voldoende mate kunnen concentreren.

Bij den met keukenzout behandelde Addisonpatient is men in de gelegenheid na te gaan, of er een dergelijke stoornis in de nierfunctie, waarom een primaire beteekenis zou moeten worden toegeschreven, bestaat. Bloeddruk en watergehalte van het bloed zijn hier normaal. De nieren werken dus in dit opzicht onder normale omstandigheden. Hoewel bij de met keukenzout behandelde patienten het ureumgehalte van het bloed volkomen normaal wordt, is het toch niet onmogelijk, dat het vermogen van de nieren, om het ureum te concentreren, verminderd zou zijn. Door de sterke diurese, die bij gebruik van een groote hoeveelheid zout steeds bestaat, kan het ureum in voldoende mate worden uitgescheiden, ook bij een betrekkelijk lage concentratie in de urine. Een stoornis in het concentratievermogen der nieren zou dus slechts aan het licht kunnen treden, wanneer zeer veel ureum moet worden uitgescheiden. Aan een Addison-patiente, die met keukenzout behandeld werd, gaf ik om deze reden, gedurende eenige dagen, een vrij groote hoeveelheid ureum (zie tabel XIV).

	Ureum-uitscheiding		Ureum
	gr. p. L.	gr. p. 24 uur	bloed (gr. p. L.)
4-I-38	9.8	15.4	
5 —	13.5	16.5	0.320
6 —	13.5	15.7	0.224
7 —	13.0	17.1	0.236

+ 20 gram ureum per dag

8 —	31.0	32.5	0.300
9 —	28.1	35.3	0.320
10 —	32.5	36.5	0.360
11 —	35.2	37.0	0.400

TABEL XIV.

Het bleek, dat dit zeer gemakkelijk werd uitgescheiden, waarbij een concentratie tot 35 gr. per L. werd bereikt. Ureumretentie van eenige beteekenis vond dan ook niet plaats. Hoewel er insufficiëntie der bijnieren bestond, was dus van een gestoorde nierfunctie, wat betreft de ureumuitscheiding geen sprake. Dit pleit wel zeer tegen de veronderstelling, dat de bijnieren het concentratievermogen der nier voor ureum op een directe wijze zouden beïnvloeden. Hoewel een zeer vroegtijdig verschijnsel der bijnierinsufficiëntie, moet de ureumretentie wel als een gevolg van zout- en waterverlies beschouwd worden. Het lijkt mij het meest waarschijnlijk, dat de veranderde toestand van het bloed de oorzaak van het verminderde concentratievermogen is. Plasmaverlies ontstaat van het oogenblik af, dat de schorsfunctie uitvalt. Het bloed verandert hierdoor van consistentie; het schijnt mij zeer aannemelijk toe, dat dit ingedikte en meer visceuze bloed in de nieren tot een stoornis in de uitscheiding leidt.

Ook bij pat. E. B.-D (gev. 5), die de aanleiding voor deze uiteenzetting was, bestond een vrij sterke bloedindikking.

Ik meen dus, dat bij de gestoorde ureumuitscheiding, die bij bijnierinsufficiëntie bestaat, de volgende factoren een rol spelen: in de eerste plaats de bloedindikking, later waarschijnlijk ook de lage arterieele bloeddruk, die tengevolge hebben, dat de nieren het ureum niet maximaal meer kunnen concentreren. Zoolang de diurese nog goed is,



blijft de ureumretentie gering. Eerst wanneer de diurese afneemt, stijgt het ureumgehalte in het bloed tot hoge waarden.

**Eiwitafbraak gedurende Addisoncrisis.**

Naast de onvoldoende uitscheiding van ureum is er nog een andere factor, die medewerkt tot het tot stand komen van ureumretentie. Het blijkt nl., dat Addisonpatienten, die in een toestand van crisis zijn, meer ureum uitscheiden dan met de opgenomen hoeveelheid eiwit in het voedsel overeenkomt. Er bestaat dus een negatieve stikstofbalans.

Slechts bij twee patienten was ik in de gelegenheid hierover een indruk te krijgen, daar in de andere gevallen de toestand het niet toeliet de behandeling eenige dagen uit te stellen.

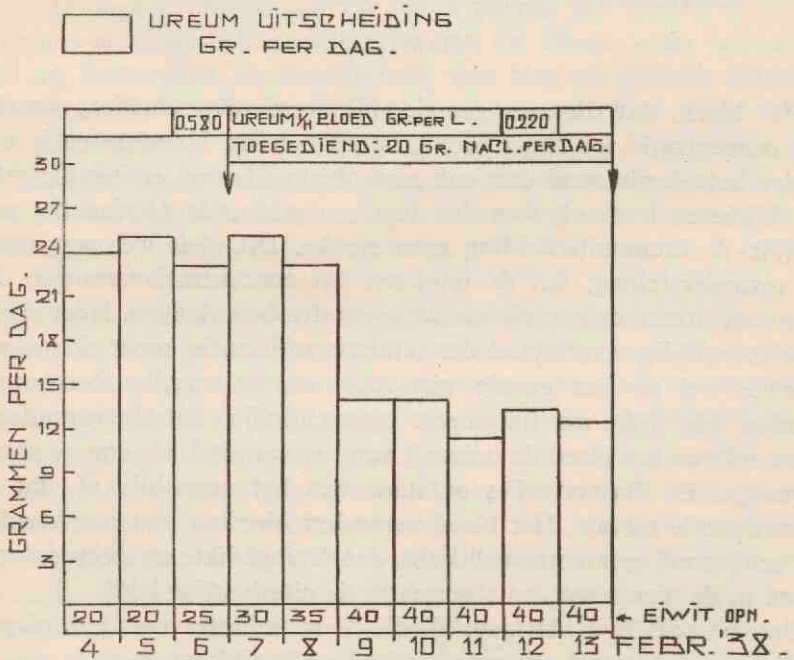


Fig. 18. Pat. F. K. (gev. 7).

Ureumuitscheiding gedurende Addison-crisis en na toediening van keukenzout.

Beide patienten bleken gedurende de dagen voordat keukenzout-behandeling werd ingesteld een hoeveelheid ureum uit te scheiden, die veel grooter was dan de opgenomen hoeveelheid eiwit zou doen verwachten. Pat. F. K. (gev. 7), scheidde gedurende de 3 dagen voordat

hij keukenzout kreeg gem. 24 gr. ureum per dag uit, terwijl hij 20 gr. eiwit opnam (overeenkomend met ongeveer 7 gr. ureum). Na keukenzoutbehandeling werd de ureumuitscheiding normaal: gem. 12 gr. ureum per dag, bij een eiwitgebruik van 40 gr. per dag (ongeveer 14 gr. ureum (zie fig. 18).

Bij den tweeden patient (fig. 17) nam ik hetzelfde verschijnsel waar. Deze scheidde gedurende de 7 dagen voordat hij keukenzout kreeg, gem. 20 gr. ureum per dag uit, waarbij bovendien de ureumretentie in het lichaam nog toenam. De hoeveelheid eiwit, die hij gedurende deze dagen gebruikte was zeer gering, gem. 15—20 gr. (= ongeveer 5—7 gr. ureum). Nadat hij eenigen tijd keukenzout kreeg, scheidde hij gem. 17 gr. ureum per dag uit, bij een eiwitgebruik van 55 gr. (= ongeveer 18 gr. ureum).

Hoewel het hier geen zuivere stikstofbalans geldt, zijn de verschillen bij beide patienten zoo groot, dat men wel tot het bestaan van een negatieve stikstofbalans, dus tot afbraak van lichaamseiwit, moet besluiten.

Deze verhoogde eiwitafbraak is ongetwijfeld slechts indirect het gevolg van bijnierinsufficiëntie. Men schijnt het verschijnsel steeds te kunnen waarnemen, wanneer het lichaam water verliest.

De hoeveelheden ureum, die door afbraak van lichaamseiwit vrij komen, zijn niet zoo groot, dat zij bij een normale nierfunctie niet gemakkelijk zouden kunnen worden uitgescheiden. Bij een verminderd concentratievermogen der nieren, spelen zij echter ongetwijfeld een rol bij het tot stand komen der ureumretentie.

De uraemie, die bij bijnierinsufficiëntie wordt aangetroffen, is naar mijn meening een der zuiverste vormen van „uraemie par manque de sel”. Dezelfde voorwaarden voor het ontstaan van ureumretentie treft men ook aan, wanneer op andere wijze zoutverlies, — eigenlijk zou men beter kunnen zeggen waternverlies —, plaats vindt. En wel:

1. Bloedindikking
2. Lage arterieele bloeddruk
3. Oligurie
4. Vermeerderde eiwit-afbraak.

Men spreekt hierbij wel van „extrarenale uraemie”. Dit is in zóóverre niet geheel juist, dat ook hier een verminderde nierfunctie bij het tot stand komen der ureumretentie een rol speelt. Deze is echter op haar beurt weer afhankelijk van „extrarenale” omstandigheden, in hoofdzaak waarschijnlijk van veranderingen in de bloeddorstrooming van de nier: bloedindikking en lage arterieele bloeddruk.

De nierfunctie-stoornis is hier dan ook van geheel anderen aard, en gekenmerkt door andere verschijnselen dan bij de „chronische nephritis”. In hun meest uitgesproken vorm, kunnen deze als volgt tegenover elkaar gesteld worden:

	Chronische nephritis	„uraemie par manque de sel”
diuresis	polyurie	oligurie
max. s.g. urine	1010	1020
ureum conc.	< 10 gr. per Liter	20—25 gr. per L.
ureumaanbod	normaal (of klein: eiwitarm dieet)	groot (eiwitafbraak)

Ureumgehalte van het bloed bij behandeling met keukenzout.

Toediening van keukenzout bracht de uraemie bij bijnierinsufficiëntie snel tot verdwijnen. Wanneer de ureumretentie sterk was, werden in de eerste dagen groote hoeveelheden ureum uitgespoeld. Deze sterke ureumuitscheiding kon gemakkelijk tot stand komen door de ver-

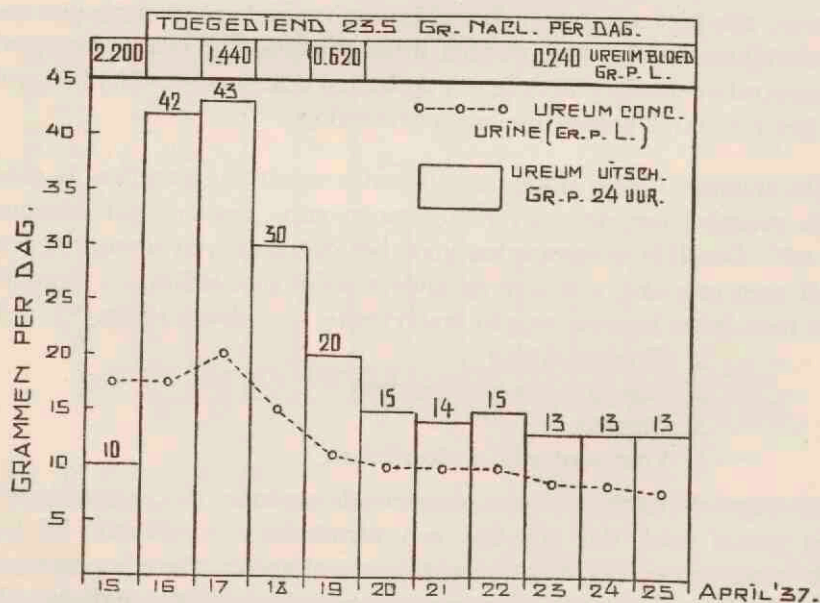


Fig. 19. Pat. G. v. d. V. (gev. 6).  
Ureumuitscheiding na toediening van keukenzout.

meerderde diurese, zonder dat de ureumconcentratie van de urine behoefde toe te nemen (zie fig. 19). Na enkele dagen was het ureumgehalte van het bloed tot normale waarden gedaald. Ook op den langen duur behielden Addison-patienten, die met zout behandeld werden een volkomen normaal ureumgehalte van het bloed.

### Kreatinineuitscheiding na toediening van keukenzout.

Evenals ureum, werd ook een vrij groote hoeveelheid kreatinine uitgespoeld bij het begin der keukenzoutbehandeling (zie fig. 20). Ook kreatinine blijkt dus in een Addison-crisis geretineerd te worden.



Fig. 20. Pat. G. v. d. V. (gev. 6). Kreatinineuitscheiding bij herstel uit Addison-crisis na toediening van keukenzout (↓).

## DE STOFWISSELING.

Een daling van de grondstofwisseling wordt na bijnierextirpatie regelmatig waargenomen. Het zuurstofgebruik van het lichaam vermindert eerst betrekkelijk laat, om in terminale stadia soms zeer lage waarden te bereiken.

Bij de ziekte van Addison wordt het verschijnsel niet steeds aangetroffen. Het schijnt echter in een ernstige crisistoestand vrijwel nooit te ontbreken (180).

De gegevens, die ik kon verkrijgen over het zuurstofgebruik gedurende een Addison-crisis zijn slechts gering. De toestand van enkele patienten was zoo ernstig, dat aanstonds behandeling moest worden ingesteld. Ook de patienten, die temperatuursverhooging hadden, vielen af, zoodat slechts in 2 gevallen de grondstofwisseling gedurende een crisis-toestand gemeten kon worden. In beide was deze verlaagd (tabel XV).

	B.M.
pat. L. E.	-18%
„ J. v. d. V.	-12%

TABEL XV. Grondstofwisseling van 2 patienten in Addison-crisis.

Het lijkt op het eerste gezicht wat onwaarschijnlijk, dat behandeling met keukenzout het zuurstofgebruik zou kunnen beïnvloeden. Toch is dit ongetwijfeld het geval. Bij de patienten, die met zout behandeld werden, was, ook zonder dat schorsextract werd toegediend, de grondstofwisseling steeds normaal (zie tabel XVI).

	B.M.		
pat. D. v. V.	-3%		0%
„ L. E.	+5%		
„ G. v. d. V.	+5%		
„ J. H.	+18%		
„ C. H.	+7%	+11%	+3%
„ J. v. d. V.	+11%		

TABEL XVI. Grondstofwisseling bij Addison-patienten behandeld met keukenzout\*

Afgezien van de therapeutische waarde van het keukenzout, maakt deze behandeling het mogelijk een beter inzicht in het beeld der bijnierinsufficiëntie te krijgen dan voordien het geval was.

Symptomen, die veelal als direct gevolg van de uitval der bijnierfunctie beschouwd werden, blijken tot het syndroom der zoutdeficiëntie te behooren.

Zoo is het ook met de verlaagde stofwisseling het geval. Men heeft vroeger wel gemeend, dat de bijnieren het zuurstofgebruik van het lichaam op directe wijze zouden beïnvloeden. Doordat het verschijnsel zoo snel verdwijnt onder invloed van zouttoediening, krijgt dit een geheel andere beteekenis.

Het zou ongetwijfeld van belang zijn, te weten, of een verminderd zuurstofgebruik ook waar te nemen is bij experimenteele zoutdeficiëntie. Gegevens hierover ontbreken, voor zoover ik kon nagaan, geheel.

Een ernstige graad van zoutdeficiëntie leidt, zooals bekend, tot een toestand van „shock”. Over het zuurstofgebruik in „shock”-toestand bestaan wel enkele gegevens. Deze geven tevens een aanwijzing in welke richting de verklaring van het verschijnsel gezocht moet worden. EPPINGER, LASZLO en SCHUERMEYER vonden bij histamine-shock een verminderd zuurstofgebruik <sup>(51)</sup>. Zij schreven dit toe aan een verminderde doorbloeding der weefsels, hetwelk zij bij bezichtiging van de capillairen van spierweefsel ook uit directe aanschouwing meenden te kunnen waarnemen.

Histamineshock en „shock”, als gevolg van zoutdeficiëntie, al zijn deze in wezen dan ook zeer verschillend, hebben met elkander gemeen, dat bij beiden de hoeveelheid circulerend bloed verminderd is; bij beiden is het bloed ingedikt, de arterieele bloeddruk laag en dus de circulatie in denzelfden zin veranderd.

Het lijkt mij zeer verklaarbaar, dat onder deze omstandigheden, waarbij in talrijke vaatgebieden een verminderde bloeddorstrooming bestaat, het zuurstofgebruik der weefsels afneemt.

Geheel passend in deze beschouwingwijze is het zoo uiterst merkwaardige verschijnsel, dat bijnierlooze dieren bij het verrichten van spierarbeid geen zuurstof gebruiken <sup>(9)</sup>. Ook dit vonden bovengenoemde schrijvers bij histamine-shock. Het verbruik van zuurstof door spieren, die zich samentrekken, heeft voornamelijk na de contractie plaats, dus in de herstelphase. Een vereischte hiervoor is een goede bloeddorstrooming. Volgens onderzoekingen van KROGH kan in een spier het aantal haarvaten, die gevuld zijn met bloed, bij een contractie 30 tot 40 maal zoo groot zijn als in rusttoestand. Het lijkt zeer aan-

nemelijk, dat de bloedcirculatie in shock-toestand niet meer aan dergelijke eischen, door spierarbeid gesteld, kan voldoen. De spieren kunnen nog wel contraheeren, want hiervoor is geen zuurstof noodig, de herstelfase is echter gestoord, de spier is dus sneller vermoeid. De adynamie bij bijnier insufficiëntie vertoont dan ook in alle opzichten het beeld van spiervermoeienis.

Bij de spiercontractie valt het phosphageen uiteen in kreatine en phosphorzuur. In de herstelfase, waarbij een reeks chemische processen, die nog slechts ten deele bekend schijnen te zijn, een rol spelen, en waarbij ook zuurstofverbruik een noodzakelijk vereischte is, wordt phosphageen uit kreatine en phosphorzuur teruggevormd. Wanneer deze herstelfase gestoord is, zal dus kreatine vrijkomen. De kreatinurie, die bij bijnierinsufficiëntie wordt waargenomen, kan hierin een verklaring vinden. Ook dit verschijnsel zag ik bij Addison-patienten, bij het verbeteren der circulatie door toediening van keukenzout, snel verdwijnen.

## DE KREATINURIE.

De Kreatine-uitscheiding bij de patienten, die in een Addison-crisis werden opgenomen, is samengevat in tabel XVII.

	Kreatine- uitscheiding mgr. per 24 uur
J. v. d. V. (gev. 3)	480
L. E. ( „ 1)	620
G. v. d. V. ( „ 6)	0
E. B.-D. ( „ 5)	230
F. K. ( „ 7)	580

TABEL XVII. Kreatineuitscheiding bij patienten in Addison-crisis. (Kreatine berekend als kreatinine.)

In vier van de vijf gevallen bestond dus kreatinurie.

Merkwaardigerwijze was de toestand van patient G. v. d. V., bij wien ik geen kreatine in de urine kon aantoonen, de ernstigste van allen. Waarom hier geen kreatine uitgescheiden werd, is mij niet geheel duidelijk.

Waar de kreatine-uitscheiding zoo klaarblijkelijk het gevolg is van een gestoord spiermechanisme, is het verschil mogelijk te verklaren, doordat de andere patienten tot kort voor opname nog gemobiliseerd waren.

In ieder geval schijnt de kreatinurie geen betrouwbare maatstaf te zijn voor den ernst der insufficientietoestand.

Na toediening van keukenzout verdween de kreatine-uitscheiding bij alle patienten. Meestal was reeds na enkele dagen geen kreatine in de urine meer aan te toonen (zie fig. 21).

Bij patient J. v. d. V. werd na keukenzouttoediening een groote hoeveelheid kreatine uitgespoeld, waarbij de kreatine-uitscheiding den tweeden dag steeg tot 1.5 gr. per dag. Evenals ureum en kreatinine (zie blz. 79) schijnt dus ook het kreatine in een Addison-crisis gereteneerd te worden.



Met het verdwijnen der kreatinurie verdwenen ook de verschijnselen van snelle spiervermoeidheid. Men zou gaarne het verschil in prestatievermogen der spieren quantitatief willen vaststellen. In tegenstelling met het dierexperiment, is dit echter bij patienten niet goed uitvoerbaar. Het is ten eenenmale uitgesloten, om Addison-patienten, die

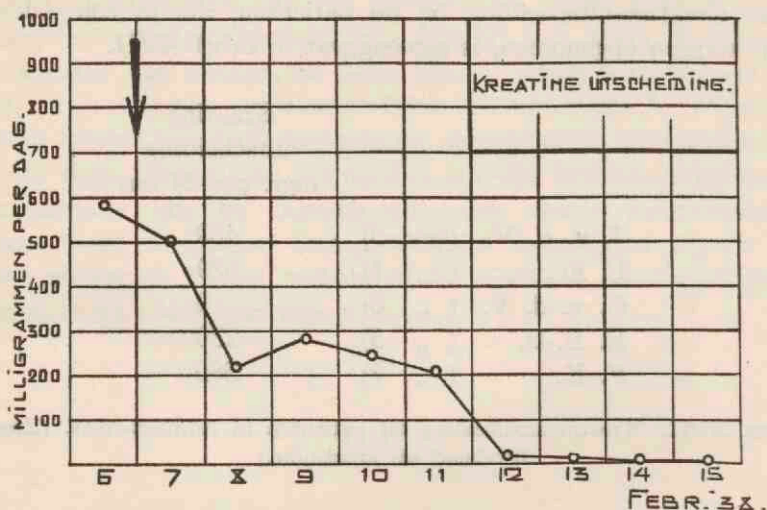


Fig. 21. Kreatineuitscheiding na toediening van keukenzout.  
Pat. F. K. (gev. 7).

zich in een crisistoestand bevinden, arbeid van eenige beteekenis te laten verrichten. Ergometerproeven bij patienten schijnen bovendien het bezwaar te hebben, dat hierbij ook psychische factoren een sterken invloed hebben. De waarde van een z.g. „vermoeieniscurve” wordt hierdoor twijfelachtig. Het leek mij dan ook beter, om van pogingen in deze richting af te zien.

Wel kon ik een indruk krijgen, of bij patienten, die na keukenzouttoediening uit een crisis hersteld waren nog verschijnselen van abnormaal snelle spiervermoeidheid bestonden. Ik liet hen hiertoe arbeid verrichten op de stoelergometer, zooals deze indertijd door REVERS<sup>(165)</sup> in de Kliniek werd ingevoerd, waarbij gewichten werden gebruikt, die ik zelf nog juist gedurende een half uur bij een bepaald rythme op kon heffen zonder vermoeid te raken.

Wanneer bij de proefpersonen een duidelijk verschil in arbeidsvermogen zou bestaan, moest dit onder deze omstandigheden aan het licht treden.

Drie Addison-patienten, (pat. L. E., pat. J. v. d. V. en pat. J. H.), die ik dezen arbeid liet verrichten, waren allen in staat dit gedurende een half uur vol te houden zonder teekenen van vermoeidheid te vertoonen.

Ook na deze betrekkelijk zwaren spierarbeid werd in geen der gevallen kreatine uitgescheiden.

Waar het verschijnsel der kreatinurie door behandeling met keukenzout zoo snel en volkomen verdwijnt, kan dit naar mijn meening niet als een direct uitvalsverschijnsel van bijnierinsufficiëntie beschouwd worden.

## DE KOOLHYDRAAT-STOFWISSELING.

Zeer lage bloedsuikerwaarden heb ik bij geen der patienten aangetroffen. De mogelijkheid, dat in het verloop der ziekte van Addison een zóó ernstige graad van hypoglycaemie kan ontstaan, dat hieraan de doodsoorzaak moet worden toegeschreven, had echter aanvankelijk niet voldoende mijn aandacht.

Doordat het bloedsuikergehalte zeer langzaam daalt, kunnen de subjectieve klachten, zooals die van insuline bekend zijn, geheel uitblijven; stoornis van het bewustzijn tot bewusteloosheid is dan het eerste symptoom. Hiervan werden meermalen treffende voorbeelden beschreven.

Naar ik meen verdienen deze afwijkingen in de koolhydraatstofwisseling de volle aandacht. Het is zeer goed mogelijk, dat, nu de crises der ziekte van Addison — vroeger het meest fatale verschijnsel — met keukenzout voorkomen kunnen worden, andere stoornissen die misschien langzaam ontstaan, aan het licht zullen komen. Wanneer men Addison-patienten met keukenzout behandelt, zal men meer dan eens moeten constateeren dat, hoewel de toestand zeer verbeterd, er iets aan de gezondheid blijft ontbreken, waarvoor men objectief geen maatstaf heeft.

Dikwijls zal de oorzaak hiervan tuberculose blijken te zijn, waarvan de activiteit niet altijd zoo gemakkelijk is aan te toonen.

Zijn er echter nog afwijkingen, afhankelijk van de insufficiëntie der bijniere? Men zal hiernaar moeten blijven zoeken. Het is zeer goed mogelijk, dat deze in de koolhydraatstofwisseling gevonden kunnen worden.

Men krijgt den indruk, dat de aandacht voor de koolhydraatstofwisseling bij de ziekte van Addison den laatsten tijd verminderd is, doordat stoornissen hierin niet regelmatig worden aangetroffen.

De verschijnselen, waaronder een van mijn patienten overleden is, hebben mij echter, wat dit betreft, te denken gegeven. Deze man (gev. 4), die, behalve de ziekte van Addison, een ernstige tuberculeuze spondylitis had met hooge temperatuur, werd behandeld met keukenzout en 40 c.c. cortine per dag. Verschijnselen van zoutdeficiëntie waren er niet. Hij kreeg echter op een gegeven oogenblik bewustzijnsstoornissen, was gedesorienteerd en verward en is eenige dagen later plotseling overleden.

Het bloedsuikergehalte werd op dit tijdstip niet bepaald, hetwelk ik als een verzuim bleef voelen, daar deze eenigszins raadselachtige verschijnselen door een hypoglycaemie zeer goed te verklaren zouden zijn geweest.

Dit was oorzaak, dat ik later bij Addison-patienten zeer regelmatig de nuchtere bloedsuiker-waarde heb gevolgd. Nooit echter heb ik hierin afwijkingen van beteekenis aangetroffen.

Uit proeven van HARROP (zie blz. 32) is gebleken, dat het bijnierlooze lichaam zijn bloedsuikergehalte niet op peil kan houden, wanneer eenige dagen geen voedsel gebruikt wordt. Bij vasten ontstond een sterken graad van hypoglycaemie.

Het is mogelijk, dat de sterke hypoglycaemie, die soms bij Addison-patienten vermeld werd, hiermee verband houdt. In een crisistoestand laat de voedselopname meestal zeer te wenschen over. Deze factor zal echter van geval tot geval wisselen, waardoor het te verklaren zou zijn, dat hypoglycaemie niet regelmatig wordt waargenomen.

Ik zag bij Addison-patienten, ook wanneer zij overigens in een zeer goeden toestand waren, meer dan eens verschijnselen, die met de waarneming van HARROP overeenstemmen: Zoo kreeg een der patienten (gev. 8), toen zij tot laat in den morgen voor een stofwisselingsbepaling moest vasten, zeer duidelijke hypoglycaemische verschijnselen waarbij zij sterk zweette, beverig was, over een waas voor de oogen klaagde en psychisch onrustig was. Haar bloedsuikergehalte bedroeg toen 0.60 pro mille.

Ook de klachten van pat. L. E. (gev. 1) zijn in dit verband vermeldenswaard. Deze man, die met keukenzout behandeld werd, zag ik poliklinisch herhaaldelijk ter contrôle terug. Hij gevoelde zich over het algemeen uitstekend; zijn voornaamste klacht was echter, dat hij soms aanvallen van duizeligheid had, vooral wanneer hij zich langen tijd lichamelijk inspande. Hij had zelf gemerkt, dat de klachten verdwenen door wat te eten en droeg dan ook, uit eigen beweging, steeds een paar chocoladerepen bij zich.

Het is bekend, dat bij Addison-patienten de bloedsuikercurve na glucosebelasting soms een zeer vlak verloop kan hebben. Een constant verschijnsel schijnt dit echter niet te zijn.

Van drie patienten, die in een duidelijke insufficientietoestand waren werd slechts in één geval een vlak verloopende bloedsuikercurve gevonden (zie fig. 22).

Bij een patient in een toestand van Addison-crisis is belasting met 50 gr. glucose per os veelal niet uitvoerbaar en naar mijn meening ook niet ongevaarlijk.

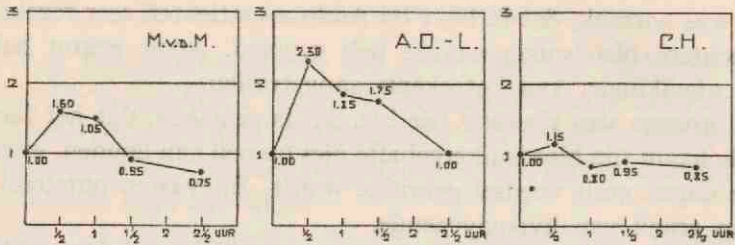


Fig. 22. Bloedsuikercurven na toediening van 50 gram glucose per os bij 3 patienten in Addison-crisis.

Misselijkheid en braken, een in dezen toestand zeer gewoon verschijnsel, maakt het innemen van een groote hoeveelheid suiker dikwijls

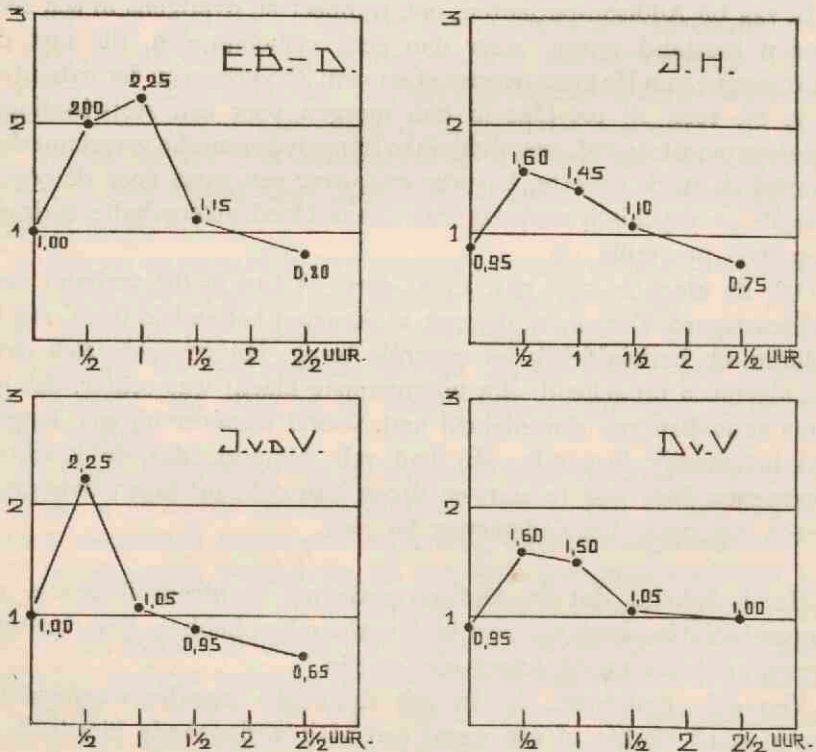


Fig. 23. Bloedsuikercurven na toediening van 50 gram glucose per os bij Addisonpatienten, behandeld met keuzenzout.

onmogelijk. Wanneer de glucose echter ingehouden wordt, schijnt deze in de darm water aan het lichaam te kunnen onttrekken. SWINGLE e.m. zagen bij hun proefdieren hierdoor een ernstige toestand van shock ontstaan. Ongetwijfeld is dit een waarschuwing om bij ernstige patienten met glucosebelasting voorzichtig te zijn.

Waarschijnlijk is deze verhoogde glucose-tolerantie geen direct gevolg van de uitval der bijnieren, doch moet de oorzaak gezocht worden in een vertraagde resorptie in het maagdarmkanaal als gevolg van de dehydratietoestand (zie blz. 32).

Hiervoor pleit ook, dat bij Addison-patienten, die met zout behandeld werden, nooit een vlak verloop der bloedsuikercurve werd aangetroffen (zie fig. 23).

Het valt bij deze curves op, dat het bloedsuikergehalte, bij het afbreken der proef na  $2\frac{1}{2}$  uur, zich nog in dalende lijn bevindt. Wanneer de proef langer was voortgezet, zou men waarschijnlijk kunnen zien, dat deze daling nog langer aanhield, een verschijnsel bij Addison-patienten, waarop BURESCH het eerst gewezen heeft (zie blz. 31). Om deze reden heb ik bij één der patienten het verloop der bloedsuikercurve langer gevolgd. Na  $3\frac{1}{2}$  uur ontstonden zoo sterke hypoglycaemische verschijnselen, dat de proef niet langer kon worden voortgezet. Het bloedsuikergehalte bedroeg toen 0.60 pro mille (zie fig. 24).

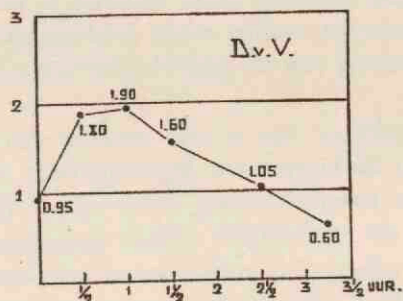


Fig. 24. Bloedsuikercurve, langer dan  $2\frac{1}{2}$  uur gevolgd, bij Addison-patiënte, behandeld met keukenzout.

Waarschijnlijk berust dit merkwaardige verschijnsel op een verminderde adrenaline-afscheiding. De insulinstoot, die glucose-toediening teweeg brengt, schijnt in normale omstandigheden gevolgd te worden door een vermeerderde afscheiding van

adrenaline, waardoor de daling van het bloedsuikergehalte als het ware wordt opgevangen.

Bij insufficiëntie der bijniereu zou deze remmende invloed wegvallen, waardoor de insulinewerking zich langer doet gelden.

Hypoglycaemie als gevolg van glucosebelasting zou zodoende op één lijn staan met de sterke reactie op insuline, die Addison-patienten vertooncn (zie blz. 30).

Wanneer deze verklaring inderdaad juist zou zijn, zou hiermede dus een uitvalsverschijnsel van het bijnier-merg zijn aangetoond.

De stoornissen in de koolhydraatstofwisseling bij insufficiëntie der bijniereu zijn niet uit één gezichtshoek te verklaren. Zoowel uitval van schors als van mergfunctie schijnen hierbij een rol te spelen. Het komt mij voor, dat op dit gebied nog vele duistere punten bestaan. De neiging tot hypoglycaemische reacties, die bij Addison-patienten is waar te nemen, is echter onmiskenbaar, en blijft naar mijn meening de volle aandacht verdienen.

## DE BEHANDELING MET KEUKENZOUT.

Zijn oordeel te moeten uitspreken over de therapeutische waarde van het keukenzout bij de ziekte van Addison, is geen gemakkelijke taak, en, in tegenstelling met wat men misschien zou denken, ook niet een in alle opzichten dankbare.

Dat men in het keukenzout een waardevol middel bezit bij de behandeling van de ziekte van Addison, staat buiten twijfel.

Naar mijn ondervinding is het in de allereerste plaats van waarde voor de behandeling en later het voorkomen van de acute crises, die de ziekte van Addison kenmerken.

Men hoort wel de meening uitspreken, dat het keukenzout het therapeuticum zou zijn voor de behandeling op den langen duur, doch dat men de patienten, die in een acute crisis zijn, schorseextract dient te geven. Dit is naar mijn meening zeker niet juist. Ik zou eerder geneigd zijn het tegendeel van deze veronderstelling neer te schrijven.

Het herstel van patienten uit een acute crisis door keukenzout is snel en verrassend, ook zonder cortine. Wanneer ik echter mijn indruk moet weergeven over den toestand, waarin zij zich na deze onmiddellijke verbetering, blijven bevinden, dan is dat deze, dat bij de meesten van hen in meerdere of mindere mate klachten blijven bestaan.

Ik zou dan ook onderscheid willen maken tusschen het onmiddellijk resultaat der keukenzoutbehandeling en het resultaat op den langen duur.

Geeft men aan een patient, die in een ernstige Addison-crisis is, keukenzout, dan is, zooals gezegd, het herstel uit dezen toestand van „shock” verrassend. In de eerste plaats valt het op, dat het keukenzout zoo goed verdragen wordt. Patienten, die soms zelfs kleine hoeveelheden water niet kunnen drinken zonder direct te braken, houden de keukenzoutoplossing gemakkelijk in. Men kan hierin een merkwaardige instelling van het lichaam zien. Water is immers in dezen toestand gelijk te stellen met een vergift, wanneer niet tegelijkertijd een zekere hoeveelheid zout wordt opgenomen. Zou water in een groote hoeveelheid worden opgenomen, zoo zou het aanleiding geven tot ernstige verschijnselen, waarvoor de benaming „water-intoxication”, die ROWNTREE hieraan gaf, juist gekozen is.

Dat de maag een zoutoplossing zooveel beter verdraagt dan water



kan dus als een natuurlijke reactie van het lichaam gezien worden.

In den algemeenen toestand van den patient is reeds na één dag een groote verandering waar te nemen. De horizontale ligging maakt plaats voor een normale. De maagklachten verminderen vrijwel van het oogenblik af, dat keukenzout wordt gegeven; het gevoel van misselijkheid verdwijnt. Voedsel wordt beter verdragen; braken doet de patient in het geheel niet meer.

Gelijktijdig hiermee verdwijnt het gevoel van uiterste vermoeidheid, dat door den patient in een Addison-crisis in zoo sterke mate wordt ondervonden.

Het is de snelheid, waarmee al deze verschijnselen verdwijnen, die den patient zoozeer verrast, dat hij soms binnen enkele etmalen verklaart, zich weer volkomen gezond te voelen.

Wat langeren tijd duurt het, alvorens de bloeddruk stijgt. Terwijl de algemeene toestand reeds in alle opzichten verbeterd is, blijkt soms nog een zeer lage bloeddruk te bestaan.

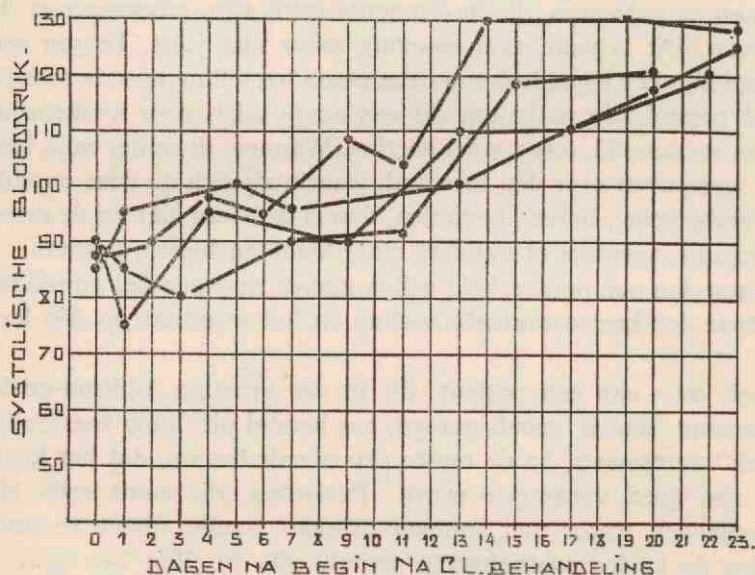


Fig. 25.

In fig. 25 is bij 4 Addison-patienten de systolische bloeddruk weergegeven na het herstel uit een crisis. In ieder van deze gevallen valt een soortgelijk verloop waar te nemen: gedurende ruim een week na het begin der zouttoediening blijft de bloeddruk laag, om dan, soms in enkele dagen, tot vrijwel normale waarden te stijgen.

De bloeddruk houdt dus geen gelijken tred met de toename van het bloedvolumen, dat van stonde af aan stijgt en reeds na enkele dagen vrijwel normaal is. Een verklaring voor dit verschijnsel lijkt mij moeilijk te geven. Men kan alleen vaststellen, dat hier, in omgekeerde volgorde, iets soortgelijks valt waar te nemen als in het dier-experiment. Na bijnierextirpatie blijft, terwijl het bloedvolumen van den eersten dag af geleidelijk afneemt, de bloeddruk nog geruimen tijd op een normaal niveau, waarna dan vrij plotseling een sterke daling intreedt.

Men moet wel aannemen, dat de lage bloeddruk het gevolg is van een verminderd bloedvolumen. Het lichaam schijnt echter een reguleerend vermogen te bezitten, waardoor het in staat is den bloeddruk nog geruimen tijd op peil te houden. Het is echter wel merkwaardig, dat, omgekeerd, bij een weder normaal geworden bloedvolumen de bloeddruk nog eenigen tijd op een laag niveau ingesteld blijft.

De gevallen in fig. 25 geven een niet geheel juist indruk, in zoverre, dat de bloeddruk bij zoutbehandeling niet bij alle patienten volkomen normaal werd. In 3 van de 9 gevallen steeg de systolische bloeddruk niet hooger dan 110. Dit waren tevens de patienten, die ernstige tuberculose hadden en bij wie zoutevenwicht met keukenzout alleen niet te bereiken was (zie blz. 95).

Hoewel de lage bloeddruk bij de ziekte van Addison ongetwijfeld voor het belangrijkste gedeelte aan een verminderd bloedvolumen is toe te schrijven, durf ik niet te zeggen, of hierbij nog een andere factor een rol speelt.

Het onmiddellijk resultaat van zouttoediening bij patienten in een Addison-crisis was in alle gevallen zóó gunstig, dat ik moeilijk de opvatting kan onderschrijven, dat in deze omstandigheden behandeling met schorsextract onontbeerlijk is. Ik heb dan ook geen verschil kunnen waarnemen met die gevallen, waarbij naast keukenzout ook cortine (in een hoeveelheid van 10—40 c.c. per dag) gegeven werd.

Wanneer de toestand zóó ernstig is, dat onmiddellijk levensgevaar dreigt, zoo b.v. wanneer het bewustzijn reeds gestoord is, zal men alle middelen moeten aanwenden, die ten dienste staan en den patient schorsextract niet mogen onthouden. In ieder geval dient dan echter tegelijkertijd ook een zoutoplossing intraveneus te worden toegediend. Met schorsextract alleen zal de patient in een dergelijken toestand soms niet meer te redden zijn.

Is dus het onmiddellijk gevolg der keukenzoutbehandeling zeer gunstig, veel moeilijker is het resultaat op den langen duur te beoordeelen.

Een aantal van 9 patienten, bij wie ik een indruk over de behandeling met keukenzout heb kunnen krijgen, heeft statistisch natuurlijk geen waarde. Het resultaat der behandeling zal dus, voor ieder geval afzonderlijk beoordeeld moeten worden; voor zoover dit mogelijk is, want de beoordeeling is in vele gevallen zeer moeilijk, zoo niet onmogelijk.

Zoals uit de ziektegeschiedenissen (zie blz. 109) zal blijken, hadden 8 van de 9 patienten tuberculose, waarvan enkelen in ernstigen graad. Het was veelal niet mogelijk, om uit te maken, of de klachten, die de patienten nog hadden, door tuberculose veroorzaakt werden of door bijnierinsufficiëntie.

De eenige patient (geval 3), bij wien niets was te vinden, wat op tuberculose wees en bij wien dus mogelijk atrophie der bijnierschors de oorzaak van de ziekte van Addison geweest kan zijn, is tevens het eenige geval, waarin de keukenzouttherapie een onverdeeld gunstig succes is geweest. Deze man, een landarbeider, die in April 1936 in een ernstige Addison-crisis werd opgenomen, heeft, bij een dagelijksch gebruik van ongeveer 20 gr. keukenzout, thans reeds 3 jaar lang zijn werk, dat lichamelijk zwaar is, zonder eenige klacht kunnen doen. Hij gevoelt zich, naar zijn zeggen, even gezond als voor zijn ziekte.

Van de overige 8 patienten zijn er 5 gestorven: een bedroevend groot aantal dus. Zoals gezegd heeft hierbij tuberculose een belangrijk aandeel gehad.

Wat hier echter in de eerste plaats van belang is: zijn er patienten onder verschijnselen van bijnierinsufficiëntie gestorven? Hierbij dient allereerst de vraag beantwoord te worden, in hoeverre de afwijkingen in de zout- en waterhuishouding, — in hare gevolgen vroeger zonder twijfel de meest voorkomende doodsoorzaak der ziekte van Addison — op den duur met keukenzout bestreden kunnen worden.

Ik heb de Addison-patienten, met het oog hierop, ook nadat zij uit het ziekenhuis ontslagen waren, zoo geregeld en zoo lang mogelijk gecontroleerd, daarbij in het bijzonder lettend op algemeenen toestand, lichaamsgewicht, bloeddruk, natrium-, chloor- en ureumgehalte van het bloed en plasmapercentage. Duidelijke afwijkingen hierin heb ik echter nooit aangetroffen.

Het natriumgehalte bleef normaal, het ureumgehalte eveneens, de bloeddruk, hoewel bij enkele patienten aan den lagen kant, vertoonde geen duidelijke daling.

Ik meen dan ook, dat met keukenzout de „dehydratie”, vroeger het meest funeste verschijnsel bij de ziekte van Addison, afdoende bestreden kan worden, ook zonder dat schorsextract wordt toegediend.

De volgende opmerkingen zou ik hierbij willen maken:

1. In de eerste plaats, wat de hoeveelheid zout betreft. De minimale dosis, die een Addison-patient per dag noodig heeft, zal uit den aard der zaak van geval tot geval en zelfs bij een zelfden patient van tijd tot tijd wisselen, daar bij de ziekte van Addison niet steeds een volkomen insufficiëntie bestaat. Wanneer de veronderstelling, die hierboven gegeven werd (blz. 62) als punt van uitgang mag dienen, zal de hoeveelheid zout, die de patient per dag noodig heeft, op zijn minst zoo groot moeten zijn als de grootte van het „zout-lek” der nieren. Men zal er rekening mee moeten houden, dat dit laatste bij ernstige insufficiëntie aanzienlijk kan zijn: naar mijn schatting 10—15 gr. per dag. Het is dan ook goed, wil men veilig gaan, den patient naast zijn gewone voedsel, ongeveer 15 gr. keukenzout te laten gebruiken. Meer is m.i. niet noodig.

Deze hoeveelheid kan echter ontoereikend zijn, wanneer er zoutverlies langs anderen weg bestaat. Dit kan vooral het geval zijn door zweeten of door het bestaan van diarrhoe.

Met het zweet kunnen aanzienlijke hoeveelheden zout verloren gaan. Dit deed zich vooral gelden bij de 2 Addison-patienten, die hooge temperatuur hadden: pat. A. B. (geval 4), die een ernstige spondylitis had, scheidde bij een zoutopname van 24 gr. slechts gem. 14 gr. in de urine uit; pat. F. K. (geval 7), met een uitgebreide lymphkliertuberculose kreeg 30 gr. zout per dag, waarbij hij gemiddeld slechts 15 gr. uitscheidde. Tien tot vijftien gr. NaCl ging dus bij deze patienten door transspireeren verloren. In dergelijke omstandigheden is men dan ook genoodzaakt zeer groote hoeveelheden zout te geven, wil men de zoutbalans op peil houden. Waar het hier bovendien zeer zieke menschen betreft, die het zout in dergelijke hoeveelheden moeilijk kunnen innemen, is behandeling met keukenzout alleen hier niet doeltreffend.

Wanneer diarrhoe bestaat, kunnen ook langs dezen weg groote hoeveelheden zout verloren gaan. Addison-patienten staan in dit opzicht aan een groot gevaar bloot, waarvan geval 2 een voorbeeld is (zie blz. 110).

Deze patient stierf in een toestand van collaps, zooals deze kenmerkend is voor de Addison-crisis, klaarblijkelijk tengevolge van een intercurrente enteritis.

2. De vorm, waarin het keukenzout het best kan worden gegeven,

ofschoon schijnbaar van ondergeschikte beteekenis, is naar mijn meening van groot belang. Dikwijls leest men, dat voortzetting der zoutbehandeling niet mogelijk was, omdat de patient het zout niet langer verdroeg. Het zout werd dan in de meeste gevallen in ouwels, soms ook door het eten, soms zelfs als zoodanig gegeven.

In den vorm van een hypertonische oplossing ter sterkte van 3 tot 6%, 3 tot 5 × per dag gegeven, heb ik vrijwel nooit klachten van de patienten gehoord, dat het zout slecht verdragen werd, ook niet op den langen duur.

3. Uit de mededeeling van HARROP<sup>(77)</sup> is gebleken, dat het de voorkeur verdient naast NaCl ook een zekere hoeveelheid natriumzouten in andere vorm te geven, b.v. als natriumbicarbonaat en citraat. Ik heb echter niet den indruk gekregen, dat dit bij Addison-patienten een groot verschil uitmaakt ten opzichte van keukenzout alleen.

Bij de patienten, die slechts NaCl kregen, vond ik gewoonlijk een normale alkalireserve van het bloedplasma.

Wanneer deze echter aan den lagen kant mocht blijven, is het ongetwijfeld aan te raden naast het natriumchloride ook alkalische natriumzouten te geven.

Het voordeel van keukenzout boven een mengsel van natriumzouten is, dat de patienten de keukenzoutoplossing gemakkelijk zelf kunnen maken.

4. Heeft het gebruik van een groote hoeveelheid zout een ongunstige invloed op het verloop der tuberculose? Voor dengeen, die in de heilzame werking van het Gerson-dieet gelooft, moet deze vraag bevestigend beantwoord worden. NaCl zou het exsudatieve karakter van het ontstekingsproces bevorderen. Ik heb een enkele maal den indruk gekregen, dat dit inderdaad het geval was. Bij pat. C. H. (geval 2), die bij opname wegens verschijnselen van de ziekte van Addison in beide longtoppen overblijfselen had van een 4 jaar tevoren doorgemaakt longproces, is gedurende de 2 jaar, dat hij wegens de bijnierinsufficiëntie behandeld werd met keukenzout, het longproces beiderzijds zeer verergerd, met exsudatief karakter, waarbij het sputum, dat aanvankelijk negatief was, sterk positief werd.

De toestand van pat. F. K. (geval 7), bij wien eveneens, zowel in de longen als in den buik verkalkingen bestonden van een oud proces, ging gedurende de 6 weken, dat hij wegens M. Addison met een groote hoeveelheid keukenzout en 40 c.c. cortine per dag behandeld werd, snel achteruit. Bij obductie werd, behalve de verkaasde bijnieren, een verkazende tuberculose van talrijke lymphklieren gevonden.

In deze gevallen is dus een oud tuberculeus proces gedurende de behandeling van de ziekte van Addison weer opgevlamd. Of hierbij het keukenzout een ongunstigen invloed heeft gehad, is natuurlijk niet met zekerheid te zeggen.

Thans komt de vraag aan de orde, die van essentieel belang is: waren er patienten, bij wie, niettegenstaande behandeling met keukenzout, het letale verloop aan bijnierinsufficiëntie was toe te schrijven?

Twee der ziektegeschiedenissen zijn in dit verband vermeldenswaard. Pat. J. H. (geval 9). M. Addison en urogenitaal-tuberculose.

In Juni 1936 had deze man een acute Addison-crisis met zeer lagen bloeddruk. Door behandeling met 15 gr. keukenzout per dag naast zijn gewone voedsel verbeterde de toestand zeer. Ik heb dezen man geregeld kunnen controleren, het laatst ongeveer 1 maand voor zijndood. Behalve de hyperpigmentatie waren er geen objectieve afwijkingen van bijnier-insufficiëntie te vinden. De lichaamstemp. was steeds normaal. Hij vond zelf, dat het wel goed ging. Psychisch maakte hij echter een wat trage, indolente indruk. Deze indruk werd zeer versterkt door de mededeelingen van zijn omgeving. Zijn vrouw vertelde, dat hij heel anders was dan vroeger. Hij was dikwijls afwezig met zijn gedachten, soms zelfs suf; wanneer zij b.v. met hem op straat liep moest zij steeds oppassen, dat hij „nergens onder kwam”. Deze toestand van uitgesproken apathie verergerde. Hij werd zóó suf, dat hij moeilijk meer uit bed te krijgen was, moest met eten geholpen worden, weigerde tenslotte alle voedsel en stierf in April '37 in een soporeuzen toestand.

Pat. D. v. V. (geval 8). M. Addison en niertuberculose.

Bij dit 17-jarige meisje bestonden soortgelijke verschijnselen. Zij herstelde in Juni 1937 uit een acute Addison-crisis.

Van November 1937 tot Juli 1938 was zij in het ziekenhuis opgenomen, waar zij behandeld werd met keukenzout en kaliumarm dieet. Behalve de ziekte van Addison had zij niertuberculose, waarvan zij echter vrijwel geen klachten had. De lichaamstemperatuur was normaal, de bezinkingssnelheid licht verhoogd (na 1 uur 15 mm.).

Behalve de sterke pigmentatie waren er geen aantoonbare symptomen van bijnierinsufficiëntie: De bloeddruk bedroeg 135/90, het natrium-, chloor- en kaliumgehalte van het bloedplasma waren normaal, evenals het ureumgehalte. Het bloedsuikergehalte werd regelmatig gecontroleerd en steeds normaal bevonden.

Ook bij haar bestond echter een sterke psychische vermoeidheid,

die nadat zij het ziekenhuis verlaten had, toenam tot een uitgesproken apathie, waarbij ook de voedselopname gestoord raakte. 4 dagen voor haar dood weigerde zij alle voedsel en overleed in Februari 1939.

Beide patienten vertoonden dus gelijksoortige verschijnselen, die zich moeilijk door tuberculose laten verklaren. Bij beiden psychische afwijkingen; allengs sterker wordende apathie tot sopor.

Het laat zich moeilijk anders denken, dan dat hier de uitval der bijnierfunctie in oorzakelijk verband mede staat. De genoemde verschijnselen komen in de vele mededeelingen, waaraan de litteratuur over de ziekte van Addison rijk is, niet duidelijk naar voren. Ik vond een mededeeling van HAMPEL (78) over een 23-jarige Addisonpatiente, bij wie de ziekte zich zeer langzaam ontwikkeld had, die tenslotte onder soortgelijke verschijnselen overleed. Bij obductie werd een scleroseerende aandoening van de witte substantie der groote hersenen gevonden.

Mogelijk zullen, nu de levensduur der Addisonpatienten verlengd kan worden, de hierbovenbeschreven verschijnselen veelvuldiger gezien worden.

Zij zijn er, naar ik meen, een aanwijzing voor, dat de behandeling met keukenzout ontoereikend is.

Of met schorsextract deze cerebrale verschijnselen, waarvan de aard mij niet duidelijk is, zijn te voorkomen, zal, geloof ik, eerst te zeggen zijn, wanneer men in staat zal zijn Addison-patienten doorlopend met een voldoende hoeveelheid schorsextract te behandelen.

WILDER deelde eenige gevallen mede, waarbij, niettegenstaande behandeling met keukenzout en schorsextract, soortgelijke verschijnselen bleven bestaan als hierboven vermeld. Door toediening van extract uit de hypophyse-voorkwab was een opvallende verbetering in den toestand waar te nemen (223).

Dergelijke mededeelingen zijn nog te sporadisch om er iets met zekerheid uit te kunnen besluiten. Zij voeren naar een gebied, waarin nog groote onzekerheid bestaat: de invloed, die uitval der bijniere op andere organen heeft. Zoo is het wel zeker, dat de endocrine klieren onderling ten nauwste verbonden zijn en dat de invloed, die het uitvallen van één van hen op de anderen heeft, niet in alle opzichten te vervangen is door het toedienen van één of meer hormonen.

Het is voor mij nog de vraag, of de dierproeven, waarbij de observatietijd betrekkelijke kort is, wat dit betreft wel een juist inzicht zullen kunnen geven in de verschijnselen, die men bij den zieken mensch waarneemt.

## HET KALIUM-ARM DIEET.

Het onderzoek van WILDER en zijn medewerkers uit de Mayo-kliniek heeft niet alleen zoozeer de aandacht getrokken, omdat het theoretisch belangwekkend was, doch evenzeer en misschien meer nog, doordat het een therapeutisch vraagstuk aan de orde stelde. Immers, de hoeveelheden kalium, die de zoutuitscheiding zoo duidelijk bleken te beïnvloeden, waren niet veel grooter dan het kaliumgehalte van het normale voedsel. WILDER e.m. spreken dan ook de veronderstelling uit, dat de „ups en downs”, die Addison-patienten, niettegenstaande behandeling met keukenzout, dikwijls blijven vertoonen, te wijten zouden zijn aan schommelingen in de kaliumopname met het voedsel. De wenschelijkheid van een kalium-arm dieet voor lijders aan de ziekte van Addison vloeit hier dus onmiddellijk uit voort.

Hoe suggestief en theoretisch juist dit ook zijn moge, twijfel ik er toch aan, of het kalium-arm dieet voor de behandeling van de ziekte van Addison een belangrijke stap vooruit beteekent. Op grond van wat ik bij mijn patienten gezien heb, wijst de praktijk dit althans niet uit.

Het kalium doet zijn invloed gelden in de zout- en waterhuishouding. Slechts wanneer het lichaam wat deze betreft niet in normale omstandigheden verkeert, heeft het zin de kaliumopname te verminderen. Zooals hierboven werd vermeld heb ik echter bij de patienten, die een voldoende hoeveelheid keukenzout kregen, hierin nooit duidelijke afwijkingen kunnen vaststellen, of zij nu een kalium-arm dieet hadden of niet. Ook bij de patienten, die het slecht verging, was het natriumgehalte van het bloed normaal; zij stierven dus zeker niet aan de gevolgen van zoutdeficientie.

Het is dan ook de vraag, of bij opname van veel keukenzout de invloed van het kalium in hoeveelheden, waarin deze in het voedsel voorkomen, het zout- en watergehalte van het lichaam noemenswaard beïnvloeden. Naar mijn meening is dit niet het geval (zie blz. 70).

Slechts bij de patienten, bij wie het toedienen van een voldoende hoeveelheid zout op moeilijkheden stuit, is het van belang de kaliumopname te beperken.



Kalium is een natuurlijk bestanddeel van ons voedsel, dit in tegenstelling met het natrium en chloor, die hieraan vrijwel geheel worden toegevoegd.

Het is dus niet mogelijk een kalium-arm dieet voor te schrijven, dat de vergelijking zou kunnen doorstaan met het z.g. „zoutloos dieet”, zonder vrijwel alle voedsel te onthouden.

Dit laatste is inderdaad de moeilijkheid, waarop men stuit, wanneer men voor de opgaaf gesteld wordt een „kaliumarm” dieet samen te stellen. Bij een al te energieke poging in deze richting, dreigt het gevaar, dat de voeding onvoldoende wordt.

WILDER e.m. raden aan, om Addison-patienten niet meer dan 1.6 gram kalium per dag te laten gebruiken.

Bij een aantal steekproeven, die ik nam bij willekeurige patienten bleek de hoeveelheid kalium, die per dag met de urine werd uitgescheiden 3—5 gr. te bedragen.

Wat het kalium-gehalte van het voedsel betreft, is men aangewezen op de gegevens, die door SHERMAN <sup>1)</sup> verzameld werden, welke algemeen als maatstaf worden gebruikt. Voor de belangrijkste voedingsmiddelen voor dagelijksch gebruik laat ik deze volgen.

100 gram bevatten	Gram kalium
aardappelen	0.429
brood (wit)	0.108
brood (bruin)	0.232
beschuit	0.100
boter	0.014
kaas	0.089
melk	0.143
room	0.126
eieren	0.140
vleesch	0.338
visch	0.167
groenten (gem.)	0.290
spinazie	0.774
boonen (gedr.)	1.229
rijst	0.070
macaroni	0.130
vruchten (gem.)	0.190
banaan	0.401

<sup>1)</sup> SHERMAN (Chemistry of Food and Nutrition 1933, 4<sup>o</sup> ed.).

Op grond van deze gegevens kan men de belangrijkste „kaliumbronnen” van het dagelijksch voedsel aanwijzen.

In de eerste plaats zijn dit de aardappelen. Bij gebruik van 200 gr. aardappelen per dag wordt bijna 1 gram kalium opgenomen. Men zou dus het beste doen deze geheel uit het dieet te schrappen en te vervangen door rijst en macaroni. Dit is soms voor de patienten reeds een ingrijpende maatregel, daar de aardappel het Nederlandsche volk na aan het hart schijnt te liggen. Men heeft daarom ook wel voorgesteld bij het bereiden de aardappelen driemaal af te koken, een maatregel die naar mijn ondervinding niet minder ingrijpend is, daar de smakelijkheid van dit voedingsmiddel hierdoor ernstig lijdt.

Wanneer men Addison-patienten geen aardappelen laat gebruiken, valt hierdoor een belangrijke bron weg van Vit. C. Deze kan echter gemakkelijk vervangen worden door dagelijksch gebruik van citroen- of sinaasappelsap.

In de tweede plaats kan de melk een belangrijke kalium-bron zijn, wanneer deze in groote hoeveelheden gebruikt wordt: Met 1 L. melk wordt bijna 1.5 gr. kalium opgenomen. Men schrijve dus Addison-patienten geen extra melk voor.

Vleesch bevat eveneens vrij veel kalium. Het gebruik hiervan kan echter gemakkelijk tot 100 gr. per dag beperkt worden.

Het kaliumgehalte van de verschillende groenten loopt betrekkelijk weinig uiteen, uitgezonderd spinazie en boonen, die een groote hoeveelheid kalium bevatten. Deze laatsten dienen dus uit het dieet geschrapt te worden.

Hetzelfde geldt voor vruchten, waar alleen de banaan een uitzondering vormt, die eveneens gemakkelijk uit de voeding weggelaten kan worden.

Heeft men maatregelen in bovenbedoelde zin genomen, zoo is overigens kaliumbeperking niet gemakkelijk te bereiken, daar de kaliumopname dan voornamelijk afhangt van de hoeveelheid voedsel, die de patient gebruikt. De dagelijksche variaties hierin kunnen echter geen belangrijk gewicht in de schaal werpen. Of men b.v. 100 gr. brood (= 0.108 gr. kalium) gebruikt of 200 gr. (= 0.216 gr. kalium), maakt weinig uit.

Het lijkt mij dan ook niet aan te raden, om Addison-patienten een dieet voor te schrijven, dat al te zeer beperkt is. De eetlust is bij deze patienten dikwijls een zwak punt; veelal hebben zij tuberculose en dient in de eerste plaats voor een goede voeding zorg gedragen te worden.

Wanneer „het kalium-arm dieet” bij de behandeling der ziekte van

Addison al te zeer een slagwoord zou worden, zou het belangrijkste voordeel, hierdoor verkregen, wel eens hierin kunnen bestaan, dat men — met een kleine wijziging in de uitspraak van ALLEN — van de patienten zal kunnen zeggen: „They died potassium-free”.

## DE BEHANDELING MET SCHORSEXTRACT.

De practische beteekenis van het schors-extract voor de behandeling der ziekte van Addison kan zonder overdrijving een netelig vraagstuk genoemd worden.

Toen men het actieve schorshormoon in handen had, waarmee het leven van bijnierlooze dieren onbepaald lang verlengde kon worden, scheen ook voor de behandeling van de ziekte van Addison een nieuw tijdperk te zijn aangebroken. Na de eerste hoopvol gestemde mededeelingen, bleek echter al vrij spoedig, dat de resultaten, die met het schorshormoon bereikt werden, over een wat langeren tijd bezien, teleurstellend waren.

Hoe is het verschil in resultaat bij het proefdier en den Addison-patient te verklaren?

In hoofdzaak waarschijnlijk door de volgende omstandigheden:

In de eerste plaats doordat bijnierinsufficiëntie bij den mensch in verreweg de meeste gevallen veroorzaakt wordt door tuberculose. Bijniertuberculose is vrijwel nooit primair. In de voorgeschiedenis van Addisonpatienten vindt men meestal een doorgemaakt proces, dat jaren terug ligt. Ook in de ziektegeschiedenissen, die hieronder beschreven worden komt dit duidelijk naar voren. De afwijkingen, die in andere organen nog gevonden worden, maken veelal den indruk van een vrijwel genezen proces. Later blijkt dan echter, dat de tuberculose elders in het lichaam, méér dan zich aanvankelijk liet aanzien, progressief verloopt.

Men krijgt zelfs den indruk, dat de tuberculose weer opvlamt, wanneer de bijniereen eenmaal zijn aangedaan. SNELL (1863) spreekt in dit verband van „the changing relations of tuberculosis and Addison's disease”. Naarmate de levensduur van Addisonpatienten langer wordt, zal deze ongunstige factor zich waarschijnlijk meer en meer doen gelden.

Het is deze omstandigheid, die doet vreezen, dat de resultaten van de behandeling der ziekte van Addison, ook de behandeling met het schorshormoon, geringer zullen blijven dan de groote hoeveelheid arbeid, aan het bijnier-onderzoek ten koste gelegd, wel zou verdienen.

Een tweede oorzaak voor de teleurstellende resultaten der hormoon-behandeling van de ziekte van Addison is ongetwijfeld gelegen in de

doseering. De hoeveelheid schorsextract, die de mensch door zijn zooveel grooter lichaamsgewicht, in verhouding tot het proefdier, noodig heeft, is zóó groot, dat men wel als zeker kan aannemen, dat vrijwel geen der Addison-patienten, bij wien de behandeling gefaald heeft, een voldoende hoeveelheid schorshormoon gehad heeft. Hoe groot deze hoeveelheid moet zijn is niet nauwkeurig te zeggen. Zij zal bij Addison-patienten uit den aard der zaak wisselen met den ernst der bijnierinsufficiëntie. Wil men echter zeker zijn, dan zal een hoeveelheid schorsextract gegeven moeten worden, die ook bij een volkomen uitval der bijnierfunctie voldoende is. Volgens GROLLMAN (68), blz. 243) heeft de bijnierlooze mensch, berekend aan de hand van de gegevens bij proefdieren (muis, rat, kat en hond) verkregen, een

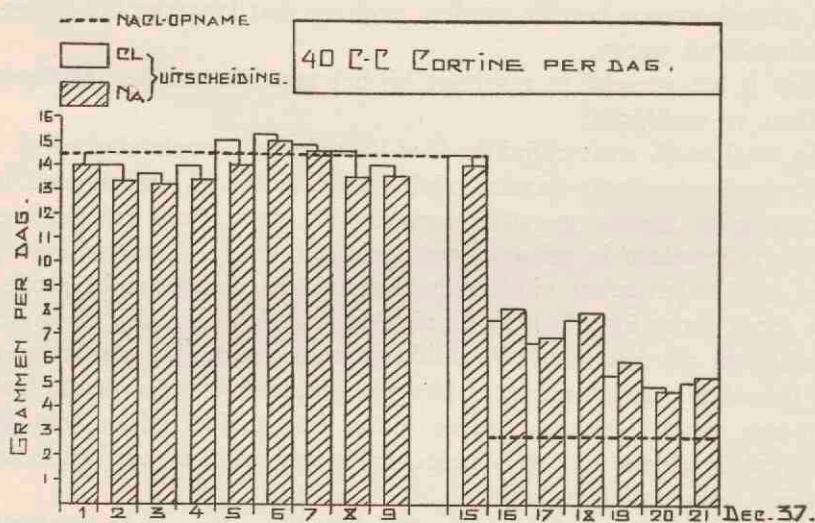


Fig. 26. D. v. V. (gev. 8).

hoeveelheid schorsextract noodig, die overeen zou komen met 60 tot 70 c.c. cortine per dag. Tot een overeenkomstige gevolgtrekking kwamen BORST en VIERSMA (25), die de adaequate hoeveelheid schorsextract voor den mensch nog hooger schatten. Een dagelijksche toediening van een dergelijke hoeveelheid voor onbepaalden tijd werd aan Addison-patienten, voor zoover mij bekend, nooit gegeven.

Een indruk over de hoeveelheid schorsextract, die een Addison-patient noodig heeft voor een redelijke substitutie, kan men slechts krijgen, wanneer de hoeveelheid zout, die hij gebruikt, niet zeer groot is. Adaequaat kan eigenlijk pas die hoeveelheid genoemd worden,

waarbij, ook bij een streng zoutarm dieet, het zoutverlies van even weinig betekenis is als bij den normalen mensch.

Ik heb bij een der patienten (gev. 8), terwijl zij dagelijks 40 c.c. cortine kreeg, de zoutopname verminderd tot 3 gr. per dag, gedurende 6 dagen. Tot het einde van deze periode bleven Na- en Cl-balans negatief, terwijl de natriumuitscheiding in lichte mate boven de chlooruitscheiding ging overwegen (zie Fig. 26). Na eenige dagen klaagde zij over moeheid, zoodat de hoeveelheid zout weer verhoogd moest worden.

40 c.c. cortine per dag was dus bij deze patiente klaarblijkelijk niet voldoende, om haar bij gebruik van een betrekkelijke kleine hoeveelheid zout, in evenwicht te houden.

Het is dan ook niet te verwonderen, dat de behandeling met schors-extract, voordat de zouttherapie haar intrede deed, slechts een

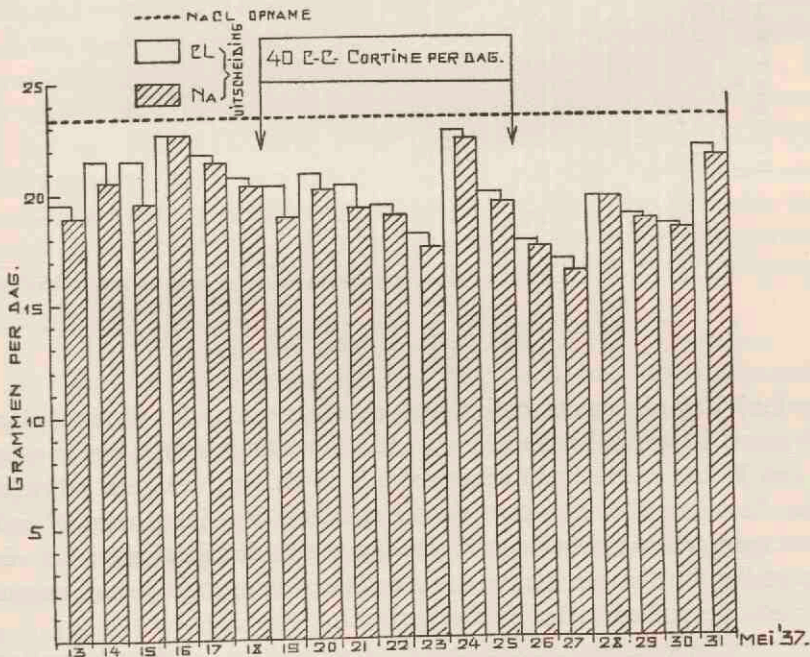


Fig. 27. G. v. d. V. (gev. 6).

gedeeltelijk succes is geweest. Zoo wordt vrijwel steeds vermeld, dat onder invloed van het schorsextract de bloeddruk niet noemenswaard stijgt. Er behoeft niet aan getwijfeld te worden, dat dit is toe te schrijven aan een te lage doseering.

Sinds men over de zouttherapie beschikt, is het vraagstuk van de behandeling der Addison-patienten er niet eenvoudiger op geworden. Uit den aard der zaak moet behandeling met schorshormoon, mits in een adaequate hoeveelheid gegeven, de voorkeur verdienen. Doch heeft het zin, om naast keukenzout schorsextract te geven in een hoeveelheid, die op zichzelf volkomen ontoereikend geacht moet

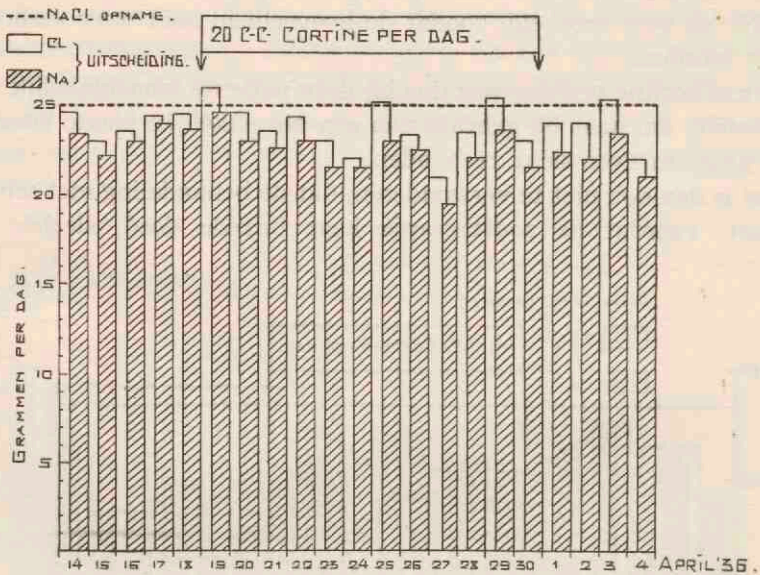


Fig. 28. L. E. (gev. 1).

worden? Vrij algemeen schijnt men aan te nemen, dat dit inderdaad het geval is. De behandeling van Addisonpatienten met keukenzout en een kleine hoeveelheid schorsextract is althans een zeer gebruikelijke. In verhandelingen over de behandeling der ziekte van Addison komt men telkens weer de mededeeling tegen, dat de patient het niet kon stellen buiten een kleine, soms zelfs een voor mijn gevoel microscopisch kleine hoeveelheid schorsextract.

De eenige maatstaf, die dan wordt aangelegd is, dat de patient „zich beter gevoelt”. Een zeer betrouwbare is deze zeker niet.

Ik kan mij dan ook moeilijk onttrekken aan den indruk, dat het inspuiten van schorsextract aan deze patienten een soort „Kruschenfeeling” moet hebben gegeven.

Slechts dan kan men redelijkerwijs verbetering verwachten van een op zichzelf volkomen onvoldoende hoeveelheid schorsextract,

wanneer deze een aanvulling zou zijn van de zouttherapie, dus bij die patienten, die door middel van keukenzout niet in een normale toestand te houden zijn, wat zout- en watergehalte betreft.

Daar dit voor mij een vraag van practisch belang was, heb ik bij verscheidene patienten, die met keukenzout behandeld werden, nagegaan, of met matige hoeveelheden cortine (20 tot 40 c.c. per dag), de zoutuitscheiding nog te beïnvloeden was (zie fig. 26—28).

Dit bleek in geen dezer gevallen zoo te zijn. Nòch was bij toediening van cortine zoutretentie aan te toonen, nòch zoutverlies bij het staken der cortinebehandeling. Wanneer de cortine-inspuitingen gestaakt werden, verdroegen de patienten dit steeds zonder eenige klacht.

Het staat voor mij dan ook vast, dat het toedienen van kleine hoeveelheden schorshormoon bij deze patienten geen zin heeft.

Slechts in de omstandigheden, waarin het zoutverlies met keukenzout niet voldoende te bestrijden is, zooals op blz. 95 werd besproken, kan van een betrekkelijk kleine hoeveelheid schorsextract verbetering verwacht worden. Een voorbeeld hiervan was pat. A. B. (gev. 4). Bij dezen was, bij toediening van 40 c.c. cortine per dag, een, zij het ook kleine, afname in de zoutuitscheiding waar te nemen. Het natriumgehalte van het bloed, dat aan den lagen kant was, vertoonde hierbij echter geen aantoonbare stijging. Hij gevoelde zich beter, terwijl de bloeddruk steeg. Niettegenstaande de cortine-toediening stierf hij echter onder de verschijnselen die op blz. 86 werden vermeld.

Bij geen der Addison-patienten, die gestorven zijn, bestonden verschijnselen van zout-deficientie. Waaraan bij hen de dood ook moet worden toegeschreven, zij stierven niet aan de gevolgen van zouttekort.

De hormoonbehandeling mag dus niet, zooals veelal gedaan wordt, als een „aanvulling” der zoutbehandeling beschouwd worden. Het toedienen van kleine hoeveelheden schorsextract kan beter achterwege gelaten worden; het heeft even weinig zin als wanneer men een diabetespatient eens in de week insuline zou geven. Wil men verbetering in de prognose van de ziekte van Addison verwachten, dan kan dit alleen zijn, wanneer men in staat zal zijn, de patienten onbeperkt lang een voldoende hoeveelheid schorshormoon te geven.

Met de schorsextracten, die tot nu toe in den handel zijn, is dit practisch onuitvoerbaar. Het laat zich echter aanzien, dat de moeilijk-



heden om tot een voldoende doseering te komen uit den weg zullen worden geruimd. De gestadige voortgang, die het onderzoek van het werkzame bestanddeel der bijnierschors in de laatste jaren maakt, is indrukwekkend. Het schijnt zijn bekroning te zullen vinden in de synthetische bereiding van het schorshormoon. De stof, die door STEIGER en REICHSTEIN gesynthetiseerd werd (het desoxycorticosteron)<sup>1)</sup> bleek bij proefdieren werkzaam te zijn; 6 mgr. van de kristallijne stof zouden in werking gelijk te stellen zijn met 75 tot 150 c.c. cortine.

Of dit voor de behandeling der ziekte van Addison een belangrijke stap voorwaarts beteekent, zal eerst na langeren tijd te zeggen zijn. De klinische mededeelingen over het desoxycorticosteron (184, 185, 226, 103, 89) laten het uitspreken van een zeker oordeel nog niet toe.

---

<sup>1)</sup> Reeds door Organon in den handel gebracht onder de naam D.O.C.A. (desoxycorticosteron-acetaat).

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN.

Geval 1. — L. E., een 45-jarige zadelmaker, werd 24 Maart 1936 opgenomen. Sinds het najaar van 1935 was hij donkerder van kleur geworden, terwijl hij in denzelfden tijd last had gekregen van spoedige vermoeidheid en duizeligheid bij inspanning. Gedurende de laatste weken was de moeheid zeer verergerd, zoodat hij zijn werk moest staken. Hij was kortademig geworden, de eetlust was zeer slecht en hij kreeg last van misselijkheid en braken, vooral 's morgens.

In 1920 had hij een klierabsces aan de hals gehad, gevolgd door een exsudatieve pleuritis links.

In 1927 was niertuberculose vastgesteld; in denzelfden tijd had hij een zwelling van de linker epidydimis gekregen, waarvoor hij operatief behandeld was.

Bij opname maakte hij een uiterst vermoeiden indruk. Hij was dyspnoeisch en kon zich met moeite overeind houden. Er bestonden typische pigmentaties. De pols was klein en week, in rust 90 per minuut. De bloeddruk bedroeg 95/60. Hij had een diepe, wat onregelmatige ademhaling. De temperatuur was normaal. De rechter vesicula seminalis was gezwollen en pijnlijk. De urine bevatte een spoor eiwit, het sediment vrij veel leucocyten. De kweek op tubercelbacillen in de urine was positief. De bezinkingssnelheid bedroeg na 1 uur 15 m.M., na 2 uur 35 m.M. De thoraxfoto vertoonde beiderzijds overblijfselen van een tuberculeus proces. Op de overzichtsfoto van het abdomen bestonden geen afwijkingen; er bestonden geen verkalkingen in het gebied der bijniere.

Het natriumgehalte van het serum bedroeg 286 mgr./100 c.c., het ureumgehalte 950 mgr. per L. Het bloedsuikergehalte bedroeg nuchter 0.85 pro mille.

25 Maart maakte hij een ernstig zieken indruk, hij was misselijk en gebruikte vrijwel niets. Van dien dag af kreeg hij 20 gram zout per dag extra, waarna de toestand snel verbeterde. 19 Mei ging hij in goeden toestand naar huis; zijn lichaamsgewicht was sinds opname 5 K.G. gestegen. Bij ontslag bedroeg de bloeddruk 120/80, het natriumgehalte 306 mgr./100, het ureumgehalte 280 mgr. per L.

Sindsdien kwam hij geregeld ter controle terug. Hij gebruikte dagelijks 15 gram zout extra en voelde zich, naar zij zeggen, best. Hij werkte thans voor zichzelf en was ook bij inspanning nooit vermoeid. De bloeddruk was steeds normaal (120/85 tot 130/95). Hij bleef sterk gepigmenteerd.

In 1937 had hij af en toe hypoglycaemische klachten, voornamelijk na langdurige inspanning.

In het najaar van 1938 was zijn algemeene toestand goed. Mictieklachten had hij niet.

Geval 2. — C. H., een 37-jarige groenteboer, werd 27 Augustus 1934 opgenomen. Zeven jaar tevoren had hij een pleuritis gehad en was daarna gaan hoesten. In 1930 had hij gedurende 10 maanden in een sanatorium gekuurd. In dien tijd was het hem reeds opgevallen, dat zijn huidskleur donkerder was geworden. Nog niet geheel genezen was hij naar huis gegaan en had zijn werk weer hervat. Hij had zich sindsdien steeds moe gevoeld. Acht weken geleden was de vermoeidheid

zoo sterk geworden, dat hij zijn werk niet meer had kunnen doen. De eetlust was slecht geworden, hij was dikwijls misselijk en had den laatsten tijd gebrakt. Sinds het ontslag uit het sanatorium was hij 25 K.G. afgevallen.

Bij opname was hij zeer slap, moest ondersteund worden bij het loopen, was duizelig en kortademig en vertoonde neiging tot collabeeren. Toen hij in bed lag voelde hij zich wat beter. Er bestonden typische pigmentaties. De pols was klein en week, 84 per minuut. De bloeddruk bedroeg 90/55. Hij was licht dyspnoeisch en had een diepe ademhaling. De temperatuur was normaal. Op de thoraxfoto bestond in de longen beiderzijds in boven- en middenvelden een kalkrijke teekening, die wees op een tuberculeus proces van ouden datum. Er was zeer weinig sputum. De kweek op tubercelbacillen in het sputum was negatief. Op de overzichtsfoto van het abdomen waren geen afwijkingen te zien; er bestonden geen verkalkingen in het gebied der bijmieren. De urine was normaal. De bezinkingssnelheid bedroeg na 1 uur 35, na 2 uur 70 m.M. Het natriumgehalte bedroeg 285 mgr./100, het ureumgehalte 860 mgr. per Liter. De diurese was normaal.

Het bloedsuikergehalte bedroeg nuchter 1.00 pro mille.

Hij kreeg 20 gram zout per dag extra en dagelijks 10 c.c. cortine intraveneus. De algemeene toestand verbeterde hierna snel. Zijn eetlust werd goed en hij kwam gedurende de volgende weken 10 K.G. in gewicht aan. De bloeddruk steeg, doch werd niet geheel normaal (maximaal 105/70).

8 October werden de cortine-injecties gestaakt, hetwelk klinisch geen verandering teweeg bracht. Eind October had hij eenigen tijd diarrhoe, waardoor de toestand slechter werd. De bloeddruk daalde tot 85/55 en hij braakte af en toe: (natrium 288 mgr./100).

Einde November ging hij in een vrij goeden toestand naar huis. Het natriumgehalte bedroeg bij ontslag 308 mgr./100 c.c.

Thuis ging het aanvankelijk goed. 15 Aug. 1935 werd hij wederom opgenomen, daar hij zich sinds eenige weken minder goed voelde en was gaan hoesten. Het longproces bleek sterk te zijn uitgebreid en vertoonde thans een exsudatief karakter. Het sputum was sterk positief. De bezinkingssnelheid bedroeg 73 m.M. na 1 uur. De temperatuur was subfebriel.

Hij kreeg, naast 20 gram zout extra per dag, tweemaal per week 10 c.c. cortine intraveneus.

De bloeddruk was gedurende zijn verblijf in het ziekenhuis (tot October 1936) wisselend van 120/70 tot 100/60. Natrium- en ureumgehalte bleven steeds normaal.

De psychische toestand was gedurende dezen tijd niet gunstig. Hij was lusteloos, soms zeer depressief en had huilbuien. In October 1936 wilde hij naar huis en hij werd 31 October ontslagen. Bij ontlag: longproces als bij opname, temperatuur vrijwel normaal, natrium 325 mgr./100, ureumgehalte 265 mgr. per L. Bloedsuiker nuchter 0,90 pro mille.

Twee dagen na zijn vertrek uit het ziekenhuis kreeg hij plotseling heftige diarrhoe, met temperatuur tot 40°; 36 uur na het uitbreken hiervan stierf hij in een toestand van collaps.

Geval 3. — J. v. d. V., een 39-jarige landbouwer, werd 16 April 1936 opgenomen. Hij had zich de laatste maanden zeer vermoeid gevoeld en had gedurende zijn werk eenige malen een ernstige duizeling gehad. De laatste dagen was hij niet meer tot eenige inspanning in staat geweest. De eetlust was slecht geworden en

hij had 's morgens een paar maal gebraakt. Sinds den winter was hij bruin geworden.

Vroeger was hij nooit ziek geweest.

Bij opname maakte hij een vermoeiden indruk. Hij had typische pigmentaties. De pols was week, 80 per minuut. De bloeddruk bedroeg 80/55. De temperatuur was normaal. De urine vertoonde geen afwijkingen. De bezinkingssnelheid bedroeg na 1 uur 9, na 2 uur 36 m.M. Wasserman: negatief. Pirquet positief.

Verschijnselen, die op tuberculose wezen werden niet gevonden. Longen röntgenologisch normaal; buikoverzichtsfoto: geen afwijkingen, geen verkalkingen in het gebied der bijnieren. De kweek op tubercelbacillen in de urine was negatief.

Op 27 April maakte hij een zeer zieken indruk, kon zich in bed vrijwel niet oprichten, was misselijk en at vrijwel niets. Het natriumgehalte was toen 280 mgr./100, het ureumgehalte 1600 mgr. p. L. Toediening van 25 gram zout per dag gaf een verrassende verbetering. Na eenige dagen wilde hij weer opstaan. Na 10 dagen werd hij gemobiliseerd en hij ging 16 Mei in een goeden toestand naar huis. De bloeddruk bedroeg toen 130/75, het natriumgehalte 310 mgr./100, het ureumgehalte 260 mgr. per Liter.

Thuis bleef hij 15 gram zout per dag extra gebruiken. Hij hervatte na korten tijd zijn werk, dat hij tot nu toe zonder eenige klacht kon volhouden.

Hij kwam af en toe ter controle terug. De bloeddruk was steeds normaal (130/90), het natriumgehalte bedroeg 316—323 mgr./100, het ureum 210—340 mgr./L. Hij bleef gepigmenteerd.

Geval 4. — A. B., een 28-jarige monteur, werd 9 October 1936 opgenomen. Sinds 1935 was hij verpleegd in een sanatorium wegens een matig uitgebreide dubbelzijdige longtuberculose en een spondylitis. In den zomer 1936 was hij donkerbruin geworden. Hij had maagklachten gekregen, had dikwijls gebraakt en was soms verward en suf geweest en kon zich moeilijk concentreren. De bloeddruk, die in Maart 1935 125/90 had bedragen, was gedaald tot 105/80. De diagnose M. Addison was gesteld en hij was behandeld met 20 gram keukenzout per dag. Hij was hierna zeer verbeterd; den laatsten tijd was het echter weer minder goed gegaan.

Bij opname maakte hij een ernstig zieken indruk. Hij had typische pigmentaties. De temperatuur was verhoogd tot 39°—40°. De bloeddruk bedroeg 100/70. Longen: röntgenologisch in de rechter bovenkwab een streperig-vlekkige teekening; in de linker long enkele wazige vlekjes. Er was geen sputum. De vierde en vijfde lumbaalwervel vertoonden uitgebreide defecten. Verkalkingen in het gebied der bijnieren waren er niet. Rechts bestond een psoas-absces. De bezinkingssnelheid bedroeg na 1 uur 90 m.M. De urine bevatte een spoor eiwit, het sediment enkele leucocyten. De kweek op tubercelbacillen uit urine was positief. Het natriumgehalte bedroeg 297 mgr./100 c.c., het ureumgehalte 250 mgr. per L.

Sinds 6 November kreeg hij, behalve 20 gram zout per dag extra, tweemaal daags 20 c.c. cotine intraveneus. Hij gevoelde zich hierdoor beter, kreeg meer eetlust, terwijl de bloeddruk steeg tot 120/70.

Hij bleef echter psychische afwijkingen vertoonen, was soms in de war en had spraakstoornissen. In de nacht van 10 op 11 Januari is hij plotseling overleden. De bloeddruk bedroeg twee dagen tevoren 115/75, het natriumgehalte 298 mgr./100 c.c., het ureumgehalte 287 mgr./L. (Bloedsuiker niet bepaald.)

Obductie. In beide longen een cirrhotisch tuberculeus proces in de boven-

kwabben. Aan weerszijden naast de wervelkolom een groot absces ter hoogte van de onderste thoracaalwervels. Beiderzijds een groot psoas-absces. De elfde en twaalfde borstwervel en de derde, vierde en vijfde lendenwervel vertoonden uitgebreide tuberculeuse defecten, die slechts weinig van de wervellichamen hadden overgelaten. In de rechter nier bestond een kersgroot verkaasd plekje, de linker nier was normaal. Beide bijniereen waren twee- tot driemaal te groot en vrijwel geheel verkaasd. Macroscopisch was geen normaal bijnierweefsel te zien.

Het viel bij obductie op, dat de voedingstoestand van dezen man, niettegenstaande de maandenlange hooge koorts, nog zoo goed was. Het onderhuidsche vet was sterk ontwikkeld.

(Geen hersensectie).

Geval 5. — E. B.-D., een 42-jarige, getrouwde vrouw, werd 4 September 1937 opgenomen. Sinds April had zij een zeer donkere huidskleur gekregen. In Mei was zij over vermoeidheid gaan klagen, terwijl zij heftige pijn aanvallen had gehad in de rechter bovenbuik, die aan galsteenaanvallen deden denken. Bij observatie in een ziekenhuis was echter de galblaas röntgenologisch normaal gebleken. Ook aan de maag werden geen afwijkingen gevonden; evenmin waren er aanwijzingen voor een niersteen. De bloeddruk bedroeg toen 140/100, het haemoglobinegehalte was opvallend hoog (sahli 95).

Den laatsten tijd was de vermoeidheid zeer toegenomen, waarbij iedere inspanning haar te veel werd.

Vroeger was zij nooit ziek geweest. Haar man had aan open longtuberculose geleden.

Bij opname maakte zij geen zieken indruk. Zij was buitengewoon sterk gepigmenteerd. De localisatie der hyperpigmentaties was typisch voor M. Addison. De bloeddruk bedroeg 130/80. Op de thoraxfoto waren in beide longen verscheidene kalkvlekjes te zien. Er bestonden geen verkalkingen in de streek der bijniereen. De urine was normaal; de kweek op tubercelbacillen uit de urine was negatief. De bezinkingssnelheid bedroeg na 1 uur 12, na 2 uur 34 m.M. Wassermann negatief. Pirquet sterk positief.

Het natriumgehalte bedroeg 297 mgr./100, het kaliumgehalte 21.9/100, het ureumgehalte 510 mgr./L.

Daar, behalve de sterke hyperpigmentatie, de afwijkingen bij deze patiente niet overtuigend waren, werd de zoutopname verminderd tot 1 gram per dag. Na twee dagen gevoelde zij zich zeer slap. Zij klaagde over misselijkheid en was duizelig, wanneer zij opstond. De bloeddruk daalde tot 100/70. Het natriumgehalte bedroeg op dit tijdstip 291 mgr./100, het kaliumgehalte 24 mgr./100, het ureumgehalte 500 mgr./L.

De hoeveelheid zout werd hierna verhoogd tot 16 gram per dag, hetwelk een sterke verbetering teweeg bracht.

9 Oct. 1937 ging zij in goeden toestand naar huis, waarna zij, bij een kaliumarm dieet dagelijks 10 gram NaCl en 5 gram natriumbicarbonaat extra bleef gebruiken.

Zij kwam geregeld ter controle terug. De algemeene toestand bleef goed en was in het najaar van 1938 uitstekend.

Geval 6. — G. v. d. V., een 37-jarige man, werd 15 April 1937 opgenomen. In het najaar van 1936 was zijn huidskleur donkerder geworden. De laatste maanden

was hij over een toenemende vermoeidheid gaan klagen. Hij was kortademig geworden en soms duizelig bij inspanning en was de laatste twee weken niet meer in staat geweest te staan of te lopen. De eetlust was slecht en hij had enkele malen gebraakt. De laatste drie weken had hij een sterke obstipatie.

Op 18-jarigen leeftijd had hij een lymphklierzwellung aan de hals gehad, terwijl in 1924 de rechter niet was weggenomen wegens tuberculose.

Hij maakte bij opname een uiterst vermoeiden indruk en was niet in staat zich in bed op te richten. Er bestonden typische pigmentaties. De pols was klein en zeer week, 84 per minuut. De bloeddruk bedroeg 85/60. De urine bevatte een spoor eiwit, het sediment enkele leucocyten. Uit de urine werden tubercelbacillen gekweekt. Röntgenologisch in beide longen in de bovenvelden een cirrhotisch proces van geringe uitgebreidheid. Er was geen sputum. De kweek op tubercelbacillen uit maagspoelvocht was positief. De bezinkingssnelheid bedroeg 45 m.M. na 1 uur, 60 m.M. na 2 uur.

Het natriumgehalte bedroeg 273 mgr./100, kaliumgehalte 29.7 mgr./100, het ureumgehalte 2200 mgr./L.

In de nacht van 15 op 16 April was de toestand zeer ernstig, er bestond een sterke psychische onrust, het bewustzijn was niet gestoord, de pols was bijna niet voelbaar.

Na toediening van 40 c.c. cortine intraveneus en een zoutoplossing per os verbeterde de circulatie. Hij kreeg sindsdien dagelijks tweemaal 20 c.c. cortine intraveneus en ruim 20 gram keukenzout. De algemeene toestand verbeterde hierna snel. De eetlust nam toe en vijf dagen later meende hij wel weer te kunnen opstaan.

4 Mei werden de cortineinjecties gestaakt zonder dat dit subjectieve of objectieve veranderingen ten gevolge had. 12 Mei werd hij gemobiliseerd. De algemeene toestand bleef goed. Op 30 Juni ging hij naar huis, waarbij hem een kaliumarm dieet werd voorgeschreven met dagelijks 10 gram NaCl, 3 gram natriumbicarbonaat en 4 gram natriumcitraat.

Hij kwam hierna maandelijks ter controle terug. In September 1937 hervatte hij zijn werk van modelleur in een schoenfabriek. Einde 1937 kreeg hij toenemende mictieklachten. De algemeene toestand was overigens behoorlijk. Bloeddruk 130/100. Lichaamsgewicht sinds ontslag 5 K.G. gestegen.

In Januari 1938 klaagde hij over pijn in de linker schouder. In Maart bleek het linker schoudergewricht ankylotisch geworden te zijn. De overige gewrichten waren normaal. Op de röntgenfoto van het linker schoudergewricht waren geen afwijkingen te zien.<sup>1)</sup>

In Mei 1939 was de algemeene toestand goed. Bloeddruk 135/90. Hij bleef zijn werk verrichten. Het linker schoudergewricht bleef ankylotisch. Hij heeft ernstige mictieklachten. Pigmentatie onveranderd.

Geval 7. — F. K., een 44-jarige kantoorbediende, werd 3 Februari 1938 opgenomen. Sinds het najaar van 1937 was hij donkerder geworden. De laatste twee maanden was hij over een toenemende vermoeidheid gaan klagen. De eetlust was slecht geworden en hij had last gekregen van braken, vooral 's morgens. Den laatsten tijd had hij sterke obstipatie.

<sup>1)</sup> Arthropathieën, die aanleiding geven tot ankylose, werden bij de ziekte van Addison meer beschreven. Meestal zijn zij symmetrisch. Zie: Burkens (28).

Op 18-jarigen leeftijd had hij een haemoptoë gehad, in 1931 een darmbloeding. Sinds 1933 was hij in behandeling bij een zenuwarts wegens angsttoestanden.

Bij opname maakte hij een zeer vermoeiden indruk. Wanneer hij in bed overeind kwam werd hij duizelig en klaagde daarbij over een heftige pijn in de hartstreek. Er bestonden typische pigmentaties. De pols was klein en week, de bloeddruk bedroeg 90/65. In de longen bestonden beiderzijds talrijke kalkplekken. Op de röntgenfoto van het abdomen was in de linker buikhelft een groote, verkalkte klier te zien; de streek der bijnieren vertoonde geen verkalkingen. De urine was normaal; de kweek op tubercelbacillen negatief. De bezinkingssnelheid bedroeg na 1 uur 14, na 2 uur 36 m.M.

Sinds 7 Februari 1938 kreeg hij dagelijks 30 gram keukenzout. De algemeene toestand verbeterde hierna eenigermate. In den loop der volgende dagen steeg de temperatuur, die aanvankelijk subfebril geweest was, waarbij hij koortstoppen had tot 40.9°. Merkwaardigerwijze bestond hierbij een leucopenie van 2400 tot 3600 leucocyten (5% staven, 56% Lymphocyten). Sinds 16 Februari kreeg hij, behalve 20 gram zout per dag, tweemaal daags 30 c.c. cortine intraveneus; aanvankelijk daalde de temperatuur, doch een week later kreeg hij wederom hooge koorts. Hij kreeg beiderzijds een zwelling van de gl. submandibulares, doch overigens waren er geen afwijkingen te vinden, die de temperatuursverhooging konden verklaren.

10 Maart bedroeg de bloeddruk 110/65, het natriumgehalte 321 mgr./100, het kaliumgehalte 20,3 mgr./100. Het lichaamsgewicht verminderde snel en hij overleed op 17 Maart 1937.

Obductie. In het abdomen bleken ontelbaar vele, deels verkaasde, deels etterige lymphklierzwellingen te bestaan. De bijnieren waren beiderzijds geheel verkaasd. (Geen hersensectie).

Geval 8. — D. v. V., een 17-jarig meisje, werd 1 November 1937 opgenomen. In het voorjaar van 1937 was haar huidskleur donkerder geworden. Einde Juni was zij over vermoeidheid gaan klagen, was vermagerd, at slecht, was misselijk en braakte af en toe. De huisarts had een bloeddruk gevonden van 95/75 en de diagnose M. Addison gesteld, waarna hij haar 50 gram (!) zout per dag had voorgeschreven. Haar toestand was hierdoor onmiddellijk verbeterd, de eetlust was toegenomen en de bloeddruk was gestegen tot 130/90. In September was zij na een griep weer minder goed geworden. Zij kon de groote hoeveelheid zout met moeite innemen.

Op jeugdigen leeftijd had zij veel gehoest. Haar moeder was aan open long-tuberculose gestorven, toen zij twee maanden oud was.

Zij maakte bij opname geen zieken indruk. Er waren typische pigmentaties. Aan de hals en borst bestonden uitgebreide vitiligo-plekken. De bloeddruk bedroeg 130/90. Op de thoraxfoto waren in beide longen in de bovenvelden oude tuberculeuze afwijkingen; exsudatieve haarden waren er niet. Er was geen sputum de kweek op tubercelbacillen uit maagspoelvocht was negatief. De rechter nier was palpabel, niet drukpijnlijk. De urine bevatte geen eiwit, in het sediment waren enkele leucocyten. De kweek op tubercelbacillen uit de urine was positief. Bij röntgenologisch onderzoek was in het gebied der linker bijnier een streepvormige kalkschaduw te zien; rechts was een dergelijke verkalking niet zichtbaar. De bezinkingssnelheid bedroeg na 1 uur 8, na 2 uur 24 m.M.

Gedurende haar verblijf in het ziekenhuis (van 1 Nov. '37 tot 15 Juli '38) was haar lichamelijke toestand, bij gebruik van dagelijks 10 gram NaCl, 3 gram natriumbicarbonaat en 3 gram natrium-citraat, behoorlijk. Het lichaamsgewicht nam toe van 58 K.G. tot 71 K.G. De temperatuur was normaal. De eetlust was goed. De bloeddruk was steeds normaal. Het natriumgehalte bedroeg 305—320 mgr./100, het kaliumgehalte 18.5—21.2 mgr./100, het ureumgehalte 220—360 mgr./L. Bloedsuiker nuchter 0.75—1.10 pro mille.

Psychisch maakte zij echter een minder goeden indruk. Zij was lusteloos, soms gedeprimeerd en had over het algemeen weinig zin om zich ergens mee bezig te houden. Deze psychische vermoeidheid verminderde niet door cortinetoediening (2 × daags 20 c.c. gedurende 10 dagen).

Bij ontslag bedroeg de bloeddruk 135/90. Thuis bleef zij denzelfden hoeveelheid zout gebruiken met een kalium-arm dieet. De psychische moeheid schijnt allengs te zijn toegenomen, in den winter van 1938 werd zij sterk apatisch, zij at steeds minder en gebruikte de laatste dagen van haar leven in het geheel geen voedsel meer. Zij overleed in Februari 1938, zonder, voor zoover ik kon nagaan, crisisverschijnselen te hebben vertoond. Ook mictieklachten had zij niet gehad.

Geval 9. — J. H., een 50-jarige man, werd 28 Juli 1936 in het ziekenhuis opgenomen. Reeds sinds twee jaar was zijn huidskleur donkerder geworden, het laatste half jaar in sterke mate. In het voorjaar van 1936 was hij zich moe gaan voelen. Hij had enkele malen een ernstige duizeling gehad en langzamerhand was iedere lichamelijke inspanning hem teveel geworden. Hij had heftige pijn in de rug gekregen, waarvoor hij in Juni zijn huisarts had geraadpleegd. Deze had een bloeddruk gevonden van 92/66 en de diagnose M. Addison gesteld. Hierna had hij dagelijks 15 gram zout extra gebruikt, waarna hij zeer verbeterd was en ook de rugpijn geheel was verdwenen.

In 1928 had hij een tuberculeuze epididymitis gehad, waarvoor hij operatief was behandeld, in 1932 een pleuritis met een lichte longaandoening.

Bij opname maakte hij geen zieken indruk. Er bestonden typische pigmentaties. De bloeddruk bedroeg 130/80. Pols en temperatuur waren normaal. Op de thoraxfoto waren geringe overblijfselen van een tuberculeus proces te zien. Op de overzichtsfoto van het abdomen was een vlekkelijke verkalking te zien, die de geheele linker nierloge besloeg. Verkalkingen der bijniere waren niet zichtbaar. De urine bevatte een spoor eiwit, het sediment geen afwijkingen. Uit de urine werden tubercelbacillen gekweekt. De bezinkingssnelheid bedroeg na 1 uur 20, na 2 uur 35 m.M. De reactie van Wassermann was negatief. Het natriumgehalte bedroeg 325 mgr./100, het ureumgehalte 360 mgr./L. Bloedsuiker nuchter 0.90 pro mille.

Gedurende zijn verblijf in het ziekenhuis had hij geen klachten. De eetlust was goed; hij voelde zich niet moe.

Na ontslag, 15 Augustus, bleef hij dagelijks 15 gram zout extra gebruiken.

29 October 1936 werd hij wederom opgenomen. Zijn lichamelijke toestand was onveranderd gebleven. De bloeddruk bedroeg 130/85. Natrium 315 mgr./100, ureum 240 mgr./L.

Thans maakte hij echter een zeer lusteloozen indruk. Hij vertelde, dat hij er moeilijk toe kon komen, iets te ondernemen en geen zin meer had in zijn liefhebberijen.

Hij kreeg, naast 15 gram zout extra per dag, een kaliumarm dieet, hetwelk hij thuis bleef gebruiken. De verschijnselen van psychische vermoeidheid namen sindsdien



sterk toe. Bij de laatste controle (Maart 1937) maakte hij een zeer apathischen indruk. Zijn lichamelijke toestand leek goed. Mictieklachten had hij niet. De urine bevatte een spoor eiwit, het sediment 5—10 leucocyten per gezichtsveld. De bloeddruk bedroeg 125/85, het natriumgehalte 312 mgr./100, het ureumgehalte 280 mgr./L. Bloedsuiker nuchter 0.95 pro mille.

In den loop der volgende maand werd zijn toestand allengs minder. Hij werd suf, kwam niet meer uit bed en weigerde tenslotte voedsel. Hij overleed 22 April 1937.

Wanneer deze negen gevallen een juisten indruk geven over de frequentie van actieve tuberculose bij de ziekte van Addison, blijft het er, wat de prognose betreft, voor Addisonpatienten somber uitzien. In acht van de negen gevallen kon tuberculose van andere organen worden aangetoond; in zeven van deze bestond een duidelijke activiteit.

In vijf gevallen werden tubercelbacillen uit de urine gekweekt, hoewel geen dezer patienten bij opname klachten had, die op nier-tuberculose wezen.

Men krijgt den indruk, dat de vorm van tuberculose, die aanleiding geeft tot het ontstaan van bijniertuberculose, een ernstig karakter draagt. Wanneer jaren na een doorgemaakt proces, zooals bij al deze patienten het geval was, de tuberculose in een ander gedeelte van het lichaam weer actief wordt, is dit op zichzelf reeds een zeer ongunstig verschijnsel.

## TOEGEPASTE METHODIEK.

Chloor: kwiknitraat-titratie. (Zie: MULLER. Klinische Methoden. Derde druk. Blz. 40 en 111.)

Natrium: uranylzinkacetaat-methode vlgS BUTLER en TUTHILL. J. Biol. Chem. 93 : 171 (1932). (Zie: MULLER. Ibid. Blz. 119).

Kalium: natrium kobaltnitriet-methode. Gewijzigd naar: KRAMER en TISDALL, J. Biol. Chem. 46 : 339 (1921). (Zie: MULLER. Ibid. Blz. 123).

Alkali-Reserve: VlgS. VAN SLYKE en CULLEN. J. Biol. Chem. 30 : 289 en 347 (1917). (Zie MULLER. Ibid. Blz. 167.)

Ammoniak: VlgS. CONWAY. (Zie MULLER. Ibid. Blz. 76.)

Vrij zuur urine: VlgS. HENDERSON. Zie PETERS en VAN SLYKE (161).

Ureum: urease-methode vlgS. CONWAY. Bioch. J. 27 : 425 (1931). (Zie: MULLER. Ibid. Blz. 66.)

Kreatinine: VlgS. FOLIN, J. Biol. Chem. 17 : 469 (1914).

Kreatine: Gewijzigd naar: FOLIN — BENEDICT en MYERS. Am. J. Physiol. 18 : 397 (1907).

Watergehalte bloedplasma: VlgS. BANG.

Eiwit gehalte bloedplasma: Micro-stikstofbepaling vlgS. HOWE. J. Biol. Chem. 49 : 109 (1921). (Zie MULLER. Ibid. blz. 160.)

Haemoglobinegehalte: 0.06 c.c. bloed werd gepipetteerd in resp. 5, 10 en 15 c.c. Natriumbicarbonaatoplossing 1 ‰. Kleursterkte werd gemeten met stufen-photometer (Zeiss. Filter S53).

Erythrocytenvolumen: werd bepaald met haematokriet vlgS. HAMBURGER. Als anti-stollingsmiddel werd gebruikt Liquoid (Roche), dat, in vergelijking met Heparine, geen invloed op het celvolume bleek te hebben.

Wanneer Haemoglobinegehalte en erythrocyten-volumen met elkander vergeleken moesten worden, werden beiden bepaald in hetzelfde bloedmonster.

## SAMENVATTING.

Na een korte literatuurbespreking, waarin in het bijzonder het syndroom der zoutdeficientie wat uitvoeriger werd behandeld, werden de veranderingen beschreven, welke bij lijders aan de ziekte van Addison door toediening van keukenzout werden teweeg gebracht.

Bij de patiënten, die in een Addison-crisis werden opgenomen, bleek de hoeveelheid bloedplasma gemiddeld tot bijna de helft verminderd te zijn. De lage bloeddruk bij de ziekte van Addison werd voor het belangrijkste gedeelte aan het verminderde bloedvolumen toegeschreven, daar de bloeddruk bij herstel van het bloedvolumen door toediening van keukenzout in de meeste gevallen normaal, in enkele gevallen nagenoeg normaal werd. De posturale hypotensie bij Addison-patiënten werd besproken; ook dit verschijnsel verdween bij herstel van het bloedvolumen.

Er werd op gewezen, dat de toestand van dehydratie, waarin het lichaam zich in een Addison-crisis bevindt, zich in klinisch opzicht van andere uitdrogingstoestanden onderscheidt door een normale turgor van de huid en door het ontbreken van dorst. Dit werd verklaard, doordat men bij insufficiëntie der bijniere te doen heeft met het beeld der zoutdeficientie, waarbij niet zoozeer water voor het lichaam verloren gaat, als wel zich binnen het lichaam verplaatst van de extracellulaire vloeistof naar de cellen. Wat de bloedcellen betreft kon wateropname waarschijnlijk gemaakt worden. Het viel op, dat bij patienten, die uit een Addison-crisis herstelden door toediening van keukenzout, gedurende de eerste 24 uur een negatieve waterbalans bestond, een verschijnsel, dat ook waargenomen was bij experimenteele zoutdeficientie.

Het zoutverlies bij insufficiëntie der bijniere kon niet verklaard worden door een verlaagde drempelwaarde voor natrium en chloor, doch vertoonde het beeld van een „lekkage”. Wanneer de zouttoevoer grooter was dan de grootte van het zout-lek, werden de natrium- en chloorspiegel van het bloed op een normaal niveau gehandhaafd. Eerst wanneer de zoutopname verminderd werd, kwam de abnormale toestand bij de ziekte van Addison aan het licht: de zoutbalans werd negatief, waarbij de hoeveelheid natrium, die met de urine werd uitgescheiden grooter werd dan de hoeveelheid uitgescheiden chloor.

Het natriumverlies kon niet verklaard worden door een stoornis in de ammoniaksecretie.

De invloed van kalium op de natrium- en chlooruitscheiding van Addison-patienten kon bevestigd worden. Deze was echter slechts waar te nemen, wanneer de hoeveelheid opgenomen zout betrekkelijk gering was. Bij opname van veel zout had kaliumtoediening geen zoutverlies ten gevolge.

De patienten, die in een Addison-crisis werden opgenomen, hadden allen een verhoogd ureumgehalte van het bloed. Sterke ureumretentie bestond slechts, wanneer de diurese gestoord was. Het ontstaan der uraemie werd toegeschreven aan éénzijdig een verminderd concentratievermogen der nieren, ànderzijds een groot aanbod van ureum door afbraak van lichaamseiwit. De oorzaak der stoornis in de nierfunctie werd gezocht in de veranderde bloedcirculatie (bloedindikking en lage arterieele bloeddruk). Een directe invloed van de bijnieren op de uitscheiding van ureum kon niet worden aangetoond.

De uitscheiding van kreatine verdween door toediening van keukenzout en evenzoo verdwenen de verschijnselen van adynamie. Op grond hiervan werd het niet waarschijnlijk geacht, dat de bijnieren een directen invloed uitoefenen op het spiermechanisme, doch werd de spierversmoeienis bij Addison-patienten opgevat als een symptoom van zoutdeficientie.

De beteekenis van het keukenzout, het kalium-arm dieet en het schorsextract voor de behandeling van de ziekte van Addison werd tenslotte naar aanleiding van de waargenomen gevallen besproken.

## SUMMARY.

A short discussion of the literature, in which especially the syndrome of salt-deficiency was treated a little more extensively, is followed by a description of the changes caused to patients with Addison's disease through the administration of common salt.

Patients admitted in an Addison-crisis showed an average decrease of nearly half of the blood-plasma. The low blood-pressure with Addison's disease is for the greater part ascribed to the diminished quantity of the blood, since the blood-pressure became normal in most cases and almost normal in a few cases with the restoration of the quantity of the blood through administration of common salt. The postural hypotension of Addison-patients has been discussed; also this phenomenon disappeared with the restoration of the blood-volume.

It has been pointed out that the state of dehydration of the body in an Addison-crisis distinguishes itself, in clinical respect, from other desiccations through a normal turgidity of the skin and absence of thirst. This has been explained through the fact that with adrenal-insufficiency the aspect of salt-deficiency has to be considered, in which water is not exactly lost to the body, but is moving within the body from the extra-cellular liquid to the cells. As for the blood-cells, the reception of water could be made admissible. It was significant that patients recovering from an Addison-crisis through the administration of common salt, showed a negative water-balance, a phenomenon also observed with experimental salt-deficiency.

The loss of salt with insufficiency of the adrenal glands found no explanation in a lowered threshold for sodium and chloride, but shows the aspect of a „leakage". If the salt-supply was larger than the size of the salt-leak, the sodium and chloride-concentration of the blood maintained a normal level. Not until the salt-supply was diminished, did the abnormal condition during Addison's disease appear: the salt-balance became negative, in which the quantity of sodium excreted with the urine became larger than the quantity of chloride.

The loss of sodium could not be explained through a lesion in the ammonia-secretion.

The influence of potassium on the sodium and chloride-excretion of Addison-patients could be confirmed. It was, however, only to be observed, when the quantity of salt absorbed was comparatively small. With absorption of much salt the administration of potassium did not result in loss of salt.

All the patients admitted in an Addison-crisis showed a rise in the urea content of the blood. A high urea-level only existed, when the diuresis was disturbed. The origin of the uremia is partly ascribed to a diminished concentration-power of the kidneys, partly to a large supply of urea as a consequence of the dissolution of bodyprotein. The cause of the lesion in the kidney-function has been sought in the changed circulation of the blood (thickening of the blood and low arterial blood-pressure); a direct influence of the adrenal glands on the excretion of urea could not be determined.

The excretion of creatine disappeared through the administration of common salt and so did the symptoms of adynamia. On this ground it has not been thought probable that the adrenals exert a direct influence on the mechanism of the muscles, but the fatigue of the muscles of Addison-patients had been considered as a symptom of salt-deficiency.

The significance of the common salt, the low-potassium diet and the cortical-extract for the treatment of Addison's disease has finally been discussed as a consequence of the cases observed.

GERAADPLEEGDE LITTERATUUR.

1. ABEL, J. J. Method of preparing epinephrine and its compounds. Bull. Johns Hopkins Hosp. 13 : 29 (1902).
2. ADDISON, T. On the constitutional and Local Effects of Disease of the suprarenal capsules. London (1855).
3. — Anaemia. Disease of the suprarenal capsules. Lond. med. gaz. 43 : 517 (1849).
4. ALLERS, W. D. Proc. Staff Meetings Mayo Clinic 10 : 401 (1935).
5. ALLERS, W. D., H. W. NILSON en E. C. KENDALL. Studies on adrenalectomized dogs. The toxic action of potassium. Proc. Staff Meetings of the Mayo Clinic 11 : 273 (1936).
6. ALLERS, W. D. en E. C. KENDALL. Maintenance of adrenalectomized dogs without cortin. Am. J. Physiol. 118 : 87 (1937).
7. AMBERG, S. en HELMHOLZ, H. F. J. Pharm. and Exp. Therap. 8 : 120 (1916).
8. ANDERSON, H. B. en LYALL. Lancet 1937 I blz. 1039.
9. ARVAY, A. VON en F. VERZAR. Der gaswechsel bei muskellarbeit nach entfernung der nebennieren, Bioch. Z. 234 : 186 (1931).
10. — en L. LANGYEL. Die milchsäurebildung bei muskellarbeit nach entfernung der nebennieren. Bioch. Z. 239 : 128 (1931).
11. BANTING, F. G. en S. GAIRNS. Adrenal insufficiency in dogs. Am. J. Physiol. 77 : 100 (1926).
- 11a. BARLOW, O. W. en M. M. ELLIS. Am. J. Physiol. 70 : 58 (1924).
12. BAUMANN, E. J. en S. KURLAND. Changes in the inorganic constituents of blood in suprarenalectomized cats and rabbits. J. Biol. Chem. 71 : 281 (1926).
13. BERGER E. H. en M. W. BINGER. J.A.M.A. 104 : 1383 (1935).
14. BIEDL, A. „Innere Sekretion“. Berlin (1913, 1916).
15. BIERRY, H. en L. MALLOIZEL. Hypoglycémie après decapsulation. C. r. soc. biol. 65 : 232 (1908).
16. BLANKENHORN, M. A. en J. M. HAYMAN. Note on the use of suprarenal extract and sodium salts in a case of Addison's disease. Am. J. Med. Sci. 189 : 419 (1935).
17. BLUM, F. Uber Nebennierendiabetes. Deut. Arch. Klin. Med. 71 : 146 (1901).
18. BLUM, L. en D. BROUN. La teneur des organes de chlore et de sodium. C.I. Soc. Biol. 96 : 638 (1927).
19. — GRABAR en THIERS. Ibid. 96 : 643 (1927).
20. — GRABAR en VAN CAULAERT. „L'azotémie par manque de sel“. Pr. Med. 36 : 1411 (1928).
21. — GRABAR en VAN CAULAERT. L'azotémie par manque de sel dans le diabète grave. Annales de Méd. 25 : 37 (1929).
22. BOGGILD, D. H. Die bedeutung der Nebennieren für die Blutzuckerregulierung. Acta Path. Scand. 2 : 68 (1925).
23. BORST, J. G. G. Uraemie durch Kochsalzmangel. Z. Klin. Med. 17 : 55 (1931).

24. — De water- en zoutstofwisseling bij de ziekte van Addison. Ned. T. v. Gen. 80 : 4909 (1936).
25. — en H. J. VIERSMA. De invloed van cortine op de Keukenzouthouiding van een lijder aan Morbus Addison. Ned. T. v. Gen. 81 : 2009 (1937).
26. — Quantitative untersuchungen über den Wasser- und Salzhaushalt bei M. Addisonkranken. Acta Med. Scand. 91 : 127 (1937).
27. BRITTON S. W., GEILING en CALVERY. Medulloadrenal secretions and carbohydrate metabolism. Am. J. Physiol. 84 : 141 (1928).
28. — Observations on adrenalectomized marsupial, hibernating and higher mammalian types. Hid. 99 : 9 (1931).
29. — J. C. FLIPPIN en H. SILVETTE. The oral administration of cortico-adrenal extract. Am. J. Physiol. 99 : 44 (1931).
30. — Further experiments on corticoadrenal extract. The efficacy by mouth. Science 74 : 440. (1931).
31. — en H. SILVETTE. The apparent prepotent function of the adrenal glands. Am. J. Physiol. 100 : 701 (1932).
32. — Effects of corticoadrenalextract on carbohydrate metabolism in normal animals. Ibid. 100 : 693 (1932).
33. — On the function of the adrenal cortex. Ibid. 107 : 190 (1934).
34. — Adrenal insufficiency in the marmot and opossum. Science 82 : 230 (1935).
35. BROWN, G. E. en G. M. ROTH. Volume and composition of the blood in Addison's disease. Am. J. M. Sci. 160 : 47 (1925).
36. BROWN-SEQUARD, M. E. Compt. Rend. hebd. des scéances de l'acad. des sciences. 43 : 422 (1856).
37. BUNGE, G. Pflügers Arch. 4 : 270 (1871).
38. BURKENS, J. C. J. Symmetrische arthropathieën bij de ziekte van Addison. Ned. T. v. Gen. 80 : 4005 (1936).
39. BURESCH, A. Stofweckseluntersuchungen bei Morbus Addison. Z. Klin. Med. 118 : 206 (1931).
40. CANNON, W. B. The emergency function of the medulla. Endocrinol. and Metab. 2 : 171 (1922).
41. CHAPMAN, E. F. Brit. Med. J. 323 (1926 I).
42. CRANDALL, L. A. en M. ANDERSON. Am. J. Digest. Dis. and Nutrition 1 : 126 (1934).
43. CSIK, L. en G. v. LUDÁNY. Die Zuckungskurve des Muskels nach extirpation der Nebennieren. Pflügers Arch. 232 : 187 (1932).
44. CUSHNY, A. R. „The secretion of the Urine" p. 191. London (1926).
45. DARROW, D. C. en H. YANNET. J. Clin. Invest. 14 : 266 (1934).  
— Ibid. 15 : 419 (1936).
46. DEELEN, TH. I. J. M. Morbus Addison en Cortine. Ned. T. v. Gen. 77 : 387 (1933).
47. DENNIG, A. Die bedeutung der Wasserzufuhr für die ernährung. Ztschr. t. diät. u. physikal. Therap.
- 47a. DENNIG, M., DILL en TALBOTT. Bilanzuntersuchung einer Salmiak-acidose. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 144 : 297 (1929).
48. DONATH, J. Arch. f. d. Exp. Path. 77 : 1 (1914).
49. DUGGAN, B. en D. P. BARR. Postural Hypotension occurring in a negro with Addison's disease. Endocrinology 15 : 531. 1931.



50. ELMAN, R. en J. M. Mc. CAUGHAN. The fatal effect of total loss of pancreatic juice. *J. Exp. Med.* 45 : 565 (1928).
51. EPPINGER, H., D. LASZLO en A. SCHÜRMEYER. *Klin. Wschr.* 47 : 2231 (1928).
52. — W. FALTA en C. RUDINGER. *Ztschr. Klin. Med.* 67 : 397 (1909).
53. EVERSE, J. W. R. en P. DE FREMERY. On a method of measuring fatigue in rats and its application for testing the suprarenal cortical hormone (Cortin). *Act. Brev. Neerl.* 2 : 152 (1932).
54. FLOREY, H., A. SZENT-GYÖRGY en M. E. FLOREY. Methods for testing for the presence of adrenal cortex hormone. *J. of Physiol.* 67 : 343 (1929).
55. FREEMAN, N. E., R. H. SMITHWICK en J. C. WHITE. Adrenal secretion in man. *Am. J. Physiol.* 107 : 529 (1934).
56. FREMERY, P. DE, E. LAQUER, T. REICHSTEIN, R. SPANHOFF en I. UYLDERT. *Nature* 139 : 26 (1937).
57. GAMBLE, J. R., G. S. ROSS en F. F. TISDALL. The metabolism of fixed base during fasting. *J. Biol. Chem.* 57 : 633 (1923).
58. — The factors in dehydration following pyloric obstruction. *J. Clin. Invest.* 1 : 403 (1924).
59. — ROSS en TISDALL. *Am. J. Dis. Child.* 25 : 455 en 470 (1923).
60. — en HAMILTON. *J. Clin. Invest.* 1 : 359 (1925).
61. — en M. A. Mc. IVER. Body fluid changes due to continued loss of the external Secretion of the pancreas. *J. Exp. Med.* 48 : 859 (1928).
62. GERARD, P. *Compt. rend. Acad. des Sciences* 154 : 839 en 1305 (1912).
63. GILMAN, A. Experimental sodium loss analogous to the adrenal insufficiency.
64. GLASS, J. Untersuchungen über die experimentelle Chlorverarmung. *Z. ges. exp. Med.* 82 : 776 (1932).
65. GRADINESCU, A. V. Der einfluss der nebennieren auf den Blutkreislauf und den Stoffwechsel. *Arch. ges. Physiol.* 152 : 187 (1913).
66. GREENE. Clinical use of extract of adrenal cortex. *Arch. Int. Med.* 82 : 776 (1932).
67. GROLLMAN, A., W. M. FIROR en E. GROLLMAN. The extraction of the adrenal cortical hormone from the interrenal body of fishes. *Am. J. Physiol.* 108 : 237 (1934).
68. — „The Adrenals“. London (1936).
69. GUTTMAN. P. H. A statistical analysis of 566 cases of Addison's disease. *Arch. Path.* 10 : 742 en 895 (1930).
70. HADEN, R. L. en TH. G. ORR. Chemical changes in the blood of the dog after intestinal obstruction. *J. Exp. Med.* 37 : 365 (1923).
71. HALDANE, J. S. Water Poisoning. *Brit. Med. J.* 1 : 986 (1923).
- 71a. HALDANE, HILL en LUCK. Calciumchloride acidosis. *Journ. of Physiol.* 57 : 301 (1922).
72. HAMBURGER, H. J. en F. BUBANOVIC. La perméabilité physiologique des globules rouges. *Arch. Internat. Physiol.* 10 : 1 (1910).
73. HAMPPEL, E. Morbus Addisoni und sklerosierende Erkrankung des Hemisphärenmarks. *Ztschr. f. Nervenheilkunde* 141 : 186 (1936).
74. HARNACK en KLEINE. *Z. Biol.* 37 : 417 (1899).
75. HARROP, G. A., J. J. PFIFFNER, A. WEINSTEIN en W. W. SWINGLE. Further studies on the adrenal cortical hormone. *Science* 72 : 683 (1931).
76. — H. WIDENHORN en A. WEINSTEIN. Stoffwechseluntersuchungen über ein Hormon der Nebennierenrinde. *Münch. Med. W.* 79 : 171 (1932).

77. — en medewerkers.

Studies on the adrenal cortex.

- I. J. Exp. Med. 57 : 305 (1932)
- II. 58 : 1 (1933).
- III. 58 : 17 (1933).
- IV. 61 : 839 (1935).
- V. 64 : 233 (1936).
- VI. 65 : 757 (1937).

- 78. — The influence of the adrenal cortex upon the distribution of bodywater. Bull. of the Johns Hopkins Hosp. 59 : 11 (1936).
- 79. — The water and salthormone of the adrenal cortex. Ibid. 59 : 29 (1936).
- 80. — en A. WEINSTEIN. Addison's disease treated with suprarenal cortical hormone. J.A.M.A. 98 : 1525 (1932).
- 81. — A. WEINSTEIN, L. J. SOFFER en J. H. TRESCHER. The diagnosis and treatment of Addison's disease. J.A.M.A. 100 : 1850 (1933).
- 82. HART, E. B., E. V. Mc. COLLUM, H. STEENBOCK en B. C. HUMPHREY. Wiscons. Agric. Exp. Stat. Res. Bull. N. 17 (1911).
- 83. HARTMAN, F. A. Cortin, vital hormone of the adrenal cortex. Endocrinology 14 : 229 (1930).
- 84. — L. A. LEWIS en C. G. TOBY. Effect of cortin on the excretion of electrolytes. Ibid. 22 : 207 (1938).
- 85. — en G. W. THORN. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 28 : 94 (1930).
- 86. HASTINGS, A. B. en E. L. COMPERE. Effect of bilateral suprarenalectomy on certain constituents of the blood of dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 28 : 376 (1931).
- 87. HEDON en GIRAUD. Compt. rend. Soc. Biol. 83 : 1310 (1928).
- 88. HERRIN, R. C. Chemical changes in blood produced by the loss of intestinal juice. J. Biol. Chem. 108 : 547 (1935).
- 89. HIMSWORTH, H. P. Treatment of Addison's disease. Lancet 235 : 1415 (1938).
- 90. HIMWICH, H. E. en J. J. FAZEKUS. A mechanism of dehydration in diabetes. Am. J. Physiol. 116 : 75 (1936).
- 91. HOESSLIN. Z. Biol. 53 : 25 (1910).
- 92. Hormoon, Het. (N.V. Organon, Oss). Het raadsel der bijnierschors. 1 : 38 (1932).
- 93. — Over den vooruitgang van het cortine-onderzoek. 1 : 57 (1932).
- 94. — De stand van het cortine-vraagstuk. 2 : 6 (1932).
- 95. — De bijnier en de gonaden 2 : 25 (1932).
- 96. — Suikerproblemen. 2 : 60 (1933).
- 97. — Over het wezen der bijnierinsufficiëntie. 2 : 65 (1933).
- 98. — Over het adrenotrope hormoon der hypophyse. 3 : 9 (1933).
- 99. HOUSSAY, B. A. en J. T. LEWIS. Relative importance to life of cortex and medulla of the adrenals. Am. J. Physiol. 64 : 512 (1923).
- 100. — en A. BIASOTTI. Endocrin. 15 : 511 (1931).
- 101. INGLE, D. J. Resistance of the Rat to histamine shock after destruction of the adrenal medulla. Am. J. Physiol. 118 : 57 (1937).
- 102. JIMENEZ-DIAZ, C. Death in Addison's disease. Functional renal failure. Lancet 14 Nov. (1936).
- 103. JONES, F. A. Treatment of Addison's Disease. Lancet 235 : 1415 (1938).

104. JONGH, C. L. DE. De behandeling der ziekte van Addison. Ned. T. v. Gen. 82 : 4082 (1938).
105. JUNET, R. en E. MARTIN. L'insuffisance surrénale. Pr. Med. 11 Dec. (1937).
106. KEITH, N. M. en M. W. BINGER. Diuretic action of potassium salts. J.A.M.A. 105 : 1584 (1935).
107. KELLAWAY, C. H. en S. J. COWELL. On the concentration of the blood and the effects of histamine in adrenal insufficiency. J. Physiol. 57 : 82 (1922).
108. KENDALL, E. C. Adrenal cortex extract. J.A.M.A. 105 : 1486 (1935).
109. —
110. KEPLER, E. J. Diseases of the adrenal glands. Arch. Int. Med. 56 : 105 (1935).
111. — en A. M. SNELL. Effect of adrenal cortex extract on sodium metabolism in Addison's disease. J.A.M.A. 106 : 414 (1936).
112. KERPEL-FRONIUS, E. Über die Wechselbeziehungen zwischen Kochsalz und Reststickstoff. Z. ges. Exp. Med. 85 : 235 (1932).
113. KOOY, R. Standaardisatie van Cortine. Academisch Proefschrift. Amsterdam.
114. KRAUS, E. J. Zur Pathologie des Morbus Addisoni. Beitr. path. anat. 78 : 283 (1927).
115. KREUZWENEDICH v. D. BORNE. Behandeling van de ziekte van Addison met bijnierschorsextracten. Ned. T. v. Gen. 77 : 433 (1933).
116. KÜHL, G. Untersuchungen zur Hormonwirkung der Nebennierenrinde. Pflügers Arch. 215 : 277 (1927).
117. KURIYAMA, S. The adrenals in relation to carbohydrate metabolism. J. Biol. Chem. 34 : 269 (1918).
118. KUTZ, R. L. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 28 : 94 (1930).
119. LANG, K. Nebennierenrinde und Muskelmechanisme. Pflügers Arch. 229 : 60 (1931).
120. — en B. STUBER. Bioch. Z. 284 : 256 (1936).
121. LAVIETES, P. H., J. BOURDILLON en K. A. KLINGHOFFEN. The volume of the extracellular fluids of the body. J. Clin. Invest. 15 : 261 (1936).
122. LISSER, H., TAYLOR en LEET. The adrenal cortical therapy of Addison's disease in clinical practice. Endocrin. 18 : 333 (1934).
123. LOEB, R. F. Chemical changes in the blood in Addison's disease. Science 76 : 420 (1932).
124. — D. W. ATCHLY, W. R. DICKINSON, E. M. BENEDICT en M. E. DRISCOLL. J. Clin. Invest. 11 : 621 (1932).
125. — ATCHLY, BENEDICT en LELAND. Electrolyte balance in adrenalectomized dogs with particular reference to the excretion of sodium. J. Exp. Med. 57 : 775 (1933).
126. — W. DIANA, D. W. ATCHLY, E. B. GUTTMAN en R. JILLSON. On the mechanism of sodium depletion in Addison's disease. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 31 : 130 (1933).
127. — ATCHLY en STAHL. The rôle of sodium in adrenal insufficiency. J.A.M.A. 104 : 2149 (1935).
128. — „The adrenal cortex" (special article). J.A.M.A. 104 : 2177 (1935).
129. LOEWE, S., MARX, ROTHSCHILD, VOSS en BURESCH. Tierexperimentelle und klinische Erfahrungen über Nebennierenrindehormone. Klin. Wschr. 11 : 281 (1932).
130. LONG, C. N. H. en F. D. W. LUKENS. Observations on adrenalectomized depancreatized animals. J. Clin. Invest. 13 : 685 (1934).

131. — The effects of adrenalectomy and hypophysectomy upon experimental diabetes. *J. Exp. Med.* 63 : 465 (1936).
132. — en F. C. DOHAN. Adrenalectomized — Depancreatized Dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 36 : 553 (1937).
133. LUCAS, C. H. W. Blood and urine findings in adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.* 77 : 114 (1926).
134. LUNDSGAARD, E. Untersuchungen über Muskelcontractionen. *Bioch. Z.* 217 : 162 (1930).
135. MACALLUM, A. B. The paleochemistry of the body fluids and tissues. *Physiol. Rev.* 6 : 316 (1926).
136. MAC CANCE, R. A. Sodium deficiencies in clinical medicine. *Lancet* 5874 : 704 en 5875 : 765 (1936).
137. — Experimental human salt deficiency. *Lancet* 5876 : 823 (1936).
138. — Idem. *Proc. Roy Soc. London, Series B.* 119 : 245 (1936).
139. MAC IVER, M. A. en J. L. GAMBLE. *J.A.M.A.* 191 : 1589 (1928).
140. MACKAY, E. M. en A. M. BUTLER. Studies of sodium and potassium metabolism. *J. Clin. Invest.* 14 : 923 (1935).
141. MAC LEAN, F. C., E. B. BAY en A. B. HASTINGS. *Am. J. Physiol.* (1935).
142. — I. A. COLLAZO en J. JIMENA. Le traitement de la maladie d'Addison par le sel commun. *Pr. Med.* 1935 I : 505.
143. MARINE, D. en E. J. BAUMANN. Duration of life after adrenalectomy and attempts to prolong it by ingestions of solutions containing sodium salts. *Am. J. Physiol.* 81 : 86 (1927).
144. MARRIOTT, Mc. KIM W. Anhydremia. *Physiol. Reviews* 3 : 275 (1923).
145. MARSHALL, E. K. en D. M. DAVIS. Influence of the adrenals on the kidneys. *J. Pharm. Exptl. Ther.* 8 : 525 (1916).
146. MEYER, L. F. en S. COHN. *Ztschr. f. Kinderh.* 2 : 360 (1911).
147. MEYERHOF, O. Neue Versuche zur Energetik der Muskelcontraction. *Naturwiss.* 19 : 923 (1931).
148. MIRSCHER, K., W. H. FISCHER en E. TSCHOPP. Effect of Desoxycorticosterone and its Esters. *Nature* 142 : 435 (1938).
149. MILLER, H. G. *J. Biol. Chem.* 55 : 45, 67 : 71, 70 : 587 en 70 : 593 (1923—1926).
150. MOSS, K. N. Some effects of high air temp. and muscular exertion upon colliers. *Proc. Roy Soc. B.* 95 : 181 (1923).
151. NACHMANNSOHN en KUSCHINSKY. Nebenniere und Muskelstoffwechsel. *Klin. W.* 12 : 122 (1933).
152. NICE, L. B., O. C. IRWIN en R. M. KRAFT. Coagulation time of the blood of adrenalectomized rats. *Am. J. Physiol.* 96 : 305 (1931).
153. NORRIS, J. C. *Am. J. Clin. Path.* 5 : 120 (1935).
154. OCHOA, S. en F. GRANDE. Der Phosphatengehalt in Muskel nach entfernung der nebennieren. *Pflügers Arch.* 231 : 220 (1932).
155. — Über die energetik der anaeroben kontraktion vom isolierte Muskeln nebennierenloser Frösche. *Ibid.* 231 : 222 (1932).
156. ODIN, M. Die ursache des raschem Eintretens vom Koma. *Act. Med. Scand.* 69 : 257 (1928).
157. OLIVER, G. en SCHAFER, E. A. Physiological effects of adrenal extracts. *J. Physiol.* 18 : 230 (1895).
158. O'SHAUGHNESSY, W. B. *Lond. Med. Gaz.* 9 : 486 (1831) en 10 : 20 (1832).

159. PAWLOW, J. P. The work of the digestive glands. London (1902).
160. PERLA, D. en J. MARMORSTON-GOTTESMAN. Effect of cortin on resistance of adrenalectomized rats to histamine poisoning. Proc. Soc. Exptl. Biol. 28 : 650 (1931).
161. PETERS en VAN SLYKE. Quantitative clinical chemistry (1932).
162. PORGES, O. Hypoglykaemic bei Morbus Addison. Zeit. Klin. Med. 69 : 341 (1910).
163. REICHSTEIN, T. en J. v. EUW. Über bestandteile der nebennierenrinde. Helv. chim. Acta 21 : 1197 (1938).
164. REIFFENSTEIN. Treatment of Addison's disease with sodium compounds. Ann. of Int. Med. 9 : 1338 (1936).
165. REVERS, F. E. De economie van hartlijders bij lichamelijken arbeid. (Acad. Proefschr. Utrecht 1930).
166. RICHARDS, M. B., W. GODDEN en A. D. HUSBAND. The influence of variations in the sodium-potassium ratio on the nitrogen and mineral metabolism of the growing pig. Bioch. J. 21 : 971 (1927).
167. RIVOIRE, R. Les acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie. Masson et Cie. 2e druk (1935).
168. ROGOFF, J. M. Experiments with a commercial adrenal extract (Eschatin). J.A.M.A. 103 : 1764 (1934).
169. — Addison's disease following adrenal denervation in a case of diabetes mellitus. J.A.M.A. 106 : 49 (1936).
170. — en G. N. STEWART. Adrenal insufficiency in dogs. Am. J. Physiol. 78 : 683 (1926).
171. — — Blood studies in adrenal insufficiency. Ibid. 78 : 711 en 86 : 25 (1928).
172. — — Influence of intravenous injections of Ringer's solution on the survival of adrenalectomized dogs. Ibid. 84 : 649 (1928).
173. — — Influence of adrenal extracts on survival of adrenalectomized dogs. Ibid. 84 : 660 (1928).
174. — en H. W. FERRILL. Relation of the adrenal glands to experimental pancreatic diabetes. Am. J. Physiol. 116 : 131 (1936).
175. ROSENOW, G. Med. Klin. 1925 : 202.
176. ROWNTREE, L. G., C. H. GREENE, H. W. SWINGLE en J. J. PFIFFNER. J.A.M.A. 96 : 231 (Jan. 1931).
177. — C. H. GREENE, W. W. SWINGLE en J. J. PFIFFNER. Science 72 : 482 (1930).
178. — GREENE, BALL, SWINGLE en PFIFFNER. Treatment of Addison's disease with the cortical hormone of the suprarenal glands. J.A.M.A. 97 : 1446 (Nov. 1931).
179. — en G. E. BROWN. The volume of the blood and plasma in health and disease. Philadelphia (1929).
180. — en A. M. SNELL. A Clinical Study of Addison's disease. Philadelphia (1931).
- 180a. — J.A.M.A. 84 : 327 (1925).
- 180b. — Physiol. Rev. 2 : 116 (1922).
181. RUBIN, M. J. en E. T. KRICK. Effects on Salt metabolism in Rats. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 31 : 228 (1933).
182. SCHWARTZ, O. Stoffweckselstörungen nach Extirpation der Nebennieren. Pflüger's Arch. 134 : 259 (1910).

183. SIMPSON, L. Addison's disease: treatment by cortical extract. *Quart. J. Med.* n.s. 1 : 99 (1932).
184. — The use of synthetic Desoxycorticosterone acetate in Addison's disease. *Lancet*, 235 : 557 (1938).
185. — Treatment of Addison's disease. *Ibid.* 235 : 1414 (1938).
186. SKELTON, H. The storage of water by various tissues of the body. *Arch. Int. Med.* 40 : 140 (1927).
- 186a. SNELL, A. M. The changing relations of tuberculosis and Addison's disease. *Proc. Staff Meet. Mayo clinic* 10 : 337 (1935).
187. SODDU, L. Intorno agli effetti della estirpazione della capsula surrenale nel cane". *Lo Sperimentale* 52 : 87 (1898).
188. STAHL, J., D. W. ATCHLEY en R. F. LOEB. Observations on adrenal insufficiency. *J. Clin. Invest.* 15 : 41 (1936).
189. STARLING. Principles of Human Physiology 5 ed. (1930).
190. STEIGER, M. en T. REICHSTEIN. Desoxycorticosteron. *Helv. Chim. Act.* 20 : 1164 (1937).
191. STEWART, G. N. The adrenal glands. *Arch. Int. Med.* 43 : 733 (1929).
192. — Adrenal insufficiency. *Endocrinology* 5 : 283 (1921).
193. — en J. M. ROGOFF. *Am. J. Physiol.* 65 : 319 (1923).
194. — Studies on adrenal insufficiency. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 22 : 394 (1925).
195. SWINGLE, W. W. Blood changes following bilateral epinephrectomy. *Am. J. Physiol.* 79 : 665 (1926).
196. — en J. J. PFIFFNER. An aqueous extract of the suprarenal cortex. *Science* 71 : 321 (Maart 1930).
197. — — *Am. J. Physiol.* 96 : 153 (1930).
198. — — H. M. VARS, P. A. BOTT en W. M. PARKINS. *Science* 77 : 58 (1933).
199. — W. M. PARKINS, A. R. TAYLOR en H. H. HAYS. *Am. J. Physiol.* 116 : 438 (1936).
200. — — — *Am. J. Physiol.* 116 : 430 (1936).
201. — PFIFFNER, VARS en PARKINS. The effect of fluid deprivation upon the revival from adrenal insufficiency. *Am. J. Physiol.* 108 : 144 (1934).
202. — — — The effect of sodium chloride. *Am. J. Physiol.* 108 : 159 (1934).
- 202a. — VARS en PARKINS. A study of the bloodvolume of adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.* 109 : 408 (1934).
203. — PARKINS, TAYLOR en HAYS. Effect of oestron and pituitary hormones on the life-span of adrenalectomized animals. *Am. J. Physiol.* 119 : 67 (1937).
204. TAKAMINE, J. Adrenaline, the active principle of the adrenals. *Am. J. Pharm.* 73 : 523 (1901).
205. TALBOTT, J. H. en J. MICHELSEN. Heat cramps. *J. Clin. Invest.* 12 : 533 (1933).
206. THADDEA, S. „Die Nebennierenrinde". Leipzig (1936).
207. THORN, G. W., GARBUTT, HITCHCOCK en HARTMAN. The effect of cortin upon the renal excretion. *Endocrinology* 21 : 213 (1937).
208. TOUW, J. F. en W. F. NOORDHOEK HEGT. De behandeling van de ziekte van Addison met keukenzout. *Ned. T. v. Gen.* 78 : 4439 (1934).
209. TURNER, E. L. Inverted sugar tolerance curve in a case of Addison's disease. *Endocrinology* 17 : 699 (1933).

210. VALK, W. en C. D. DE LANGEN. De stikstofretentie bij cholera. Ned. T. v. Gen. 61 : 1190 (1917).
211. VIALE, G. Die bedeutung der nebennierenrinde für die Stoffwechsel der Kohlhydraten. Klin. Wschr. 12 : 467 (1933).
212. — en A. BRUNO. Compt. rend. Soc. de Biol. 97 : 261 (1927).
213. VICTOR SISTER MARY. Diets low in content of potassium. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 12 : 424 (1937).
214. WADI, G. Klin. Wchschr. 2 : 2107 (1927).
215. WALKER TOMB, J. Shock and allied conditions. Lancet 5964 : 1416 (1937).
216. WAKEMAN, A. M., EISENMAN en PETERS. A study of human red blood cell permeability. J. Biol. Chem. 73 : 567 (1927).
217. WAUCHOPE, G. M. Quart. J. Med. 26 : 117 (1933).
218. WEBSTER, B., J. J. PFIFFNER en W. W. SWINGLE. The effect of the cortical hormone upon the Respiratory Metabolism. Am. J. Physiol. 99 : 710 (1931).
219. WELLS, H. G., S. M. HUMPHREYS en E. G. WORK. J.A.M.A. 109 : 490 (1937).
220. WELTY, J. W. en H. F. ROBERTSON. Hypoglycemia in Addison's disease. Am. J. Med. Sci. 192 : 760 (1936).
221. WILDER, R. M. e.m. Control of Addison's disease with a diet restricted in potassium. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic. Vol. 11 No. 18 (1936).
222. — en D. L. WILBUR, Diseases of metabolism and nutrition. Arch. Int. Med. 55 : 304 (1935).
223. — The use of anterior lobe pituitary extract in the treatment of Addison's disease. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 9 : 689 (1934).
224. WILEY, F. H., L. L. WILEY en D. S. WALLER. J. Biol. Chem. 101 : 73 (1933).
225. WILKINSON, J. F. The value of extracts of suprarenal cortex in the treatment of Addison's disease. Lancet 234 : 61 (1937).
226. — Treatment of Addison's disease. Ibid. 235 : 1414 (1938).
227. WOHLHEIM, E. Ztschr. Klin. Med. 116 : 269 (1931).
228. WYMAN, L. C. en CAR. T. SUDEN. The blood volume of the rat in suprarenal insufficiency. Am. J. Physiol. 94 : 579 (1938). 1430?
229. — Studies on suprarenal insufficiency. Am. J. Physiol. 99 : 285 (1932).
230. YANNET, H. en D. C. DARROW. J. Biol. Chem. 112 : 477 (1935).
231. ZWEMER, R. L. An adrenal cortex extract. Endocrinology 15 : 382 (1931).
232. — The adrenal cortex and electrolyte metabolism. Endocrinology 18 : 161 (1934).
233. — R. C. SULLIVAN. Blood chemistry of adrenal insufficiency. Endocrinology 18 : 97 (1934).

## INHOUD.

	Blz.
INLEIDING . . . . .	9
DE CIRCULATIE-COLLAPS BIJ INSUFFICIENTIE DER BIJNIEREN . . . . .	13
HET BEGRIP ZOUTDEFICIENTIE . . . . .	19
Experimenteele zoutdeficientie . . . . .	21
Zoutdeficientie door verlies van zout langs het maagdarmkanaal . . . . .	23
Zoutdeficientie door verlies van zout langs de nieren . . . . .	25
DE BETEEKENIS VAN HET KALIUM BIJ BIJNIE- RINSUFFICIENTIE . . . . .	27
DE KOOLHYDRAATSTOFWISSELING . . . . .	30
DE BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN ADDISON MET KEUKENZOUT . . . . .	34
HET SCHORSHORMOON . . . . .	38
WAARNEMINGEN BIJ 9 PATIENTEN, LIJDENDE AAN DE ZIEKTE VAN ADDISON . . . . .	42
De circulatie . . . . .	43
Dehydratie . . . . .	49
Zout . . . . .	54
Kalium . . . . .	63
Ureum . . . . .	72
De stofwisseling . . . . .	80
De kreatinurie . . . . .	83
De koolhydraat-stofwisseling . . . . .	86
De behandeling van de ziekte van Addison met keukenzout . . . . .	91
Het kalium-arm dieet . . . . .	99
De behandeling met schorsextract . . . . .	103
Ziektegeschiedenissen . . . . .	109
Toegepaste methodiek . . . . .	117
SAMENVATTING . . . . .	118
SUMMARY . . . . .	120
LITTERATUURLIJST . . . . .	122





## STELLINGEN.

### I.

Het natriumverlies in het coma diabeticum is het gevolg van een gestoorde ammoniak-secretie.

### II.

Aan het toedienen van Vitamine C bij toxische diphterie kan geen therapeutische betekenis worden toegekend.

### III.

De theorie, dat eczema in al zijn vormen veroorzaakt wordt door mikro-organismen, is te verdedigen.

### IV.

Het fundus-beeld der „retinitis albuminurica” is op zichzelf niet bewijzend voor het bestaan van een nieraandoening.

### V.

Tumoren van de bijnier, die aanleiding geven tot verschijnselen van masculinisatie, gaan niet uit van de bijnierschors, doch van het weefsel der z.g. „foetale zone”, dat tusschen merg en schors gelegen is.

### VI.

Ter beperking van het aantal ziektegevallen aan tuberculose onder het verplegend personeel is het noodzakelijk, dat van overheidswege bindende voorschriften worden gegeven voor de verpleging van lijders aan open tuberculose in ziekenhuizen.

### VII.

De theorie van Kafka, volgens welke het syndroom van Nonne-Froin alleen verklaard zou moeten worden door passagère vermindering van den liquor cerebrosppinalis, is niet houdbaar.



### VIII.

Bij de operatieve behandeling van intestinale occlusie verdient in sommige gevallen een oplosbare darmknoop de voorkeur boven een entero-entero-anastomose door middel van een naad.

### IX.

Bij ernstige gevallen van zuigelingen-intoxicatie verrichte men antrotomie, wanneer ontsteking van de midden-oorroimte kan worden aangetoond.

### X.

Men hoede zich bij toediening van „Dagenan” bij croupuze pneumonie voor een te lage doseering, daar hiervan vertraagde resolutie het gevolg kan zijn; vooral, wanneer het geneesmiddel in de eerste dagen der ziekte wordt gegeven.

### XI.

Bij het röntgenonderzoek van het maagdarmkanaal met barium-contrastmiddel make men gebruik van „Liquibarin-kozentrat” (Norgine).











