Over de werking van röntgenstralen op ontsteking van de huid

OVER DE WERKING VAN RÖNTGENSTRALEN

OP

ONTSTEKING VAN DE HUID

Diss. Utrecht 1942

OVER DE WERKING VAN RÖNTGENSTRALEN

OP

ONTSTEKING VAN DE HUID

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN WND. RECTOR-MAGNIFICUS, L. VAN VUUREN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN, OP DINSDAG 27 JANUARI 1942, DES NAMIDDAGS TE 4 URE,

DOOR

WILLEM FERDINAND HENDRIK
BRUNET DE ROCHEBRUNE,
ARTS,
GEBOREN TE BATAVIA.

AAN MIJN OUDERS
AAN MIJN VROUW

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij een welkome gelegenheid, U, Hoogleeraren, oud-Hoogleeraren, Lectoren en Privaatdocenten der Medische en Natuurphilosophische Faculteit te Leiden, mijn dank te brengen voor het van U genoten onderwijs.

Voorts geldt mijn dank U, Hooggeleerde van Leeuwen, Hooggeschatte Promotor, in het bijzonder. Den tijd, dien ik aan Uw kliniek heb mogen doorbrengen, zal ik steeds met vreugde blijven gedenken.

Voor het feit, dat U mij de gelegenheid heeft geboden, dit proefschrift te bewerkstelligen, en voor Uw hulp hierbij, zeg ik U ook hartelijk dank.

Het voorbeeld, als mensch en als geneesheer door U gegeven, zal mij U immer met eerbied en dankbaarheid doen gedenken.

Hooggeleerde Tendeloo, de jaren, gedurende welke ik Uw assistent en hoofdassistent mocht zijn, hebben mij de belangstelling en de kennis bijgebracht in de Algemeene Pathologie en de Pathologische Anatomie, die mij bij den arbeid aan dit proefschrift van groot nut zijn geweest.

Ik zeg U dank voor het vele, dat ik van U heb mogen leeren. Mocht slechts een sprank van Uw critischen geest en Uw veelzijdige kennis op mij zijn overgegaan, dan zou ik mij reeds gelukkig prijzen.

HoogedelGestrenge Jansen, aan Uw medewerking dank ik het feit, dat ik gedurende de mobilisatie in staat was, dien arbeid te verrichten, welke voor dit proefschrift den grondslag heeft gevormd. Ik betuig U hiervoor mijn oprechten dank.

Ten slotte breng ik hierbij dank aan Boin en Meijers voor de groote toewijding, waarmede zij mij ter zijde hebben gestaan bij mijn proefnemingen, voor de goede verzorging der proefdieren en de hulp bij de Röntgenbestralingen.

INHOUD

VOORWOORD

Dit proefschrift vindt zijn oorsprong in het feit, dat thans in vele klinieken bij allerlei huidaandoeningen Röntgenstralen worden gebruikt als therapeutisch hulpmiddel, terwijl in andere deze behandelings-methode wordt gemeden en als onjuist verworpen.

Dit heeft mij tot nadenken gebracht.

Pogingen om hier en daar mijn licht op te steken over de therapeutische werking van Röntgenstralen, hadden weinig resultaat. (Op de Universiteit was mij hierover niets onderwezen. 1933). Ik moest ervaren, dat niemand mij een bevredigende uiteenzetting vermocht te geven van de werking van Röntgenstralen op de ontstekingsprocessen, die men bij de behandeling van huidziekten het meest tegenkomt. (Eczemen!)

Dit heeft mijn belangstelling geprikkeld en mij er toe gebracht de literatuur te raadplegen en zelf een experimenteel onderzoek in te stellen.

De literatuur was tot voor zeer kort onoverzichtelijk. Toen het mij, na veel moeite en ten koste van zeer veel tijd, gelukt was, eenigszins een overzicht te verkrijgen van het onderwerp, en ik het experimenteele onderzoek voor deze dissertatie reeds had beëindigd, verscheen het werk van R. Glauner: „Die Entzündungsbestrahlung", het eerste boek, dat speciaal aan dit onderwerp is gewijd.

Bij de bestudeering van dit geschrift bleek mij opnieuw, dat er op het gebied van Röntgenbestraling van ontstekingsprocessen weinig experimenteel werk is verricht. Dit is dan ook aanleiding geweest mijn onderzoek te benutten voor het schrijven van een proefschrift.

INLEIDING

Wilh. Konr. v. Röntgen (1845-1923), physicus te München, ontdekte in 1895 de naar hem genoemde stralen.

Bij het experimenteeren met deze stralen nam men waar, dat zij huidveranderingen konden veroorzaken. Den meesten indruk maakte aanvankelijk het verschijnsel van haaruitval.

In Juni 1896 vermeldde een krantenbericht het feit, dat iemand, die met Röntgenstralen had gewerkt, kaalhoofdig was geworden. Kort daarop verscheen een publicatie van W. Marcuse te Berlijn, welke zich met eenzelfde geval bezig hield.

Een en ander bracht in November 1896 Freund er toe, om te trachten door middel van Röntgenstralen ontharing te verkrijgen, bij een meisje met een uitgebreide naevus pigmentosus pilosus. Hij was hiermede de eerste, die Röntgenstralen trachtte te gebruiken als hulpmiddel bij de behandeling van een huidafwijking en in zekeren zin is hij daarom te beschouwen als de grondlegger van deze therapie. Het experiment van Freund had een zeer ernstige huidbeschadiging tengevolge, zoodat men achteraf beter van een mishandeling dan van een behandeling kon spreken.

Freund beschrijft het geval uitvoerig in zijn „Handbuch der Radiotherapie", en niemand die verneemt, dat Freund zijn patiënte tien achtereenvolgende dagen gedurende twee uren achtereen aan Röntgenstralen blootstelde, zal er zich thans nog over verwonderen, dat het resultaat van de bewerking ongunstig was. Het gevolg was een „auszert schweren Dermatitis gangraenosa", welke vier jaar later nog niet genezen was. De onmiskenbare werking van Röntgenstralen op de huid was intusschen met dit geval opnieuw aangetoond.

Naarmate men met Röntgenstralen meer proeven nam, kon men de huidverschijnselen, die zij veroorzaakten, naar de intensiteit rangschikken, van een voorbijgaande lichte roodheid tot niet of moeilijk genezende ulcera.

Men kwam tot de gevolgtrekking, dat het werken met Röntgenstralen allerminst vrij van gevaren was. Er ontstond echter tegelijkertijd een streven, om deze geheimzinnige stralen dienstbaar te maken aan de behandeling van huidziekten, hetgeen men aanvankelijk, in de jaren 1896-1900, volkomen willekeurig beproefde. Er was letterlijk geen huidziekte, waarbij men de bestraling met Röntgenstralen onbeproefd liet. De resultaten waren afwisselend, nu eens gunstig, dan ongunstig, en dikwijls twijfelachtig. Meermalen bleven min of meer ernstige laesies niet uit, zoodat men over het algemeen zeer sceptisch stond tegenover Röntgenbehandeling van huidziekten. Destijds kon men zich omtrent de oorzaak van deze wisselende resultaten slechts in gissingen verdiepen. Thans kan men zeggen, dat die oorzaak gelegen was in de technische onvolkomenheid van de Röntgentoestellen en het ontbreken van goede meetinstrumenten, waardoor men de patiënten vrijwel willekeurig aan de Röntgenstralen blootstelde. Na de verbetering der technische hulpmiddelen, van omstreeks 1900 af, was het mogelijk Röntgenstralen meer wetenschappelijk toe te passen, doordat men de doseering leerde beheerschen.

De Röntgenbehandeling is empirisch opgebouwd. Hoewel thans de groote therapeutische mogelijkheden der Röntgenstralenbehandeling in het algemeen niet meer in twijfel worden getrokken en Röntgenbestraling in alle moderne klinieken door vaklieden zonder verrassingen wordt toegepast, tast men omtrent de uiteindelijke werking dezer stralen nog in het duister. Een der empirisch vastgestelde feiten is de gunstige werking van Röntgenbestraling op vele ontstekingsprocessen en in het bijzonder op die van de huid.

Het nut van Röntgenbestraling van ontstekingsprocessen is nog niet algemeen erkend, dit in tegenstelling tot de bestraling

van tumoren, de Röntgenbestraling bij bloedziekten, de Röntgenepilatie en de Röntgencastratie.

De ernstige beschadigingen, met als gevolg de angst voor Röntgenstralen, hebben zeker remmend gewerkt op de ontwikkeling van deze behandelingswijze bij ontstekingen. Vooropgesteld zij, dat de therapeutische bestraling verricht moet worden door hen, die zich op dit gebied speciaal bekwaamd hebben. Dan is het werken met Röntgenstralen niet meer gevaarlijk te achten.

De angst voor deze stralen, welke omstreeks het einde van de vorige eeuw als modern kon worden beschouwd, moet nu als ouderwetsch worden aangemerkt. Hij is een gevolg van onbekendheid met de Röntgenstralen.

Op het gebied der tumorenbehandeling was Röntgenbestraling dikwijls de eenige therapie, waarbij men nog op gunstig resultaat durfde hopen. Vandaar dat op dit gebied de behandeling met Röntgenstralen grondig is onderzocht. Anders is het gesteld met de behandeling van ontstekingsprocessen door middel van Röntgenstralen. Voor de behandeling van ontstekingsprocessen beschikte men over zooveel beproefde methoden, dat de behoefte zich niet deed gevoelen, met een andere werkwijze te beginnen, waarvan de eerste resultaten onbevredigend waren geweest. In bepaalde gevallen echter, waarbij men door behandeling met de gebruikelijke methoden geen goede resultaten verkreeg, werden de Röntgenstralen wel beproefd en hierbij kwam menigeen tot de conclusie, dat deze behandelingswijze de beste was. Dit is o.a. het geval met de behandeling van furunkels van het aangezicht. [1])

Daar hierbij met Röntgenstralen gunstige resultaten werden

---

[1]) Baensch: Strahlenther. 47 : 188 en Arch. klin. Chir. 155 :567. Vergelijkend onderzoek van 103 gevallen van gelaatsfurunkels, behandeld volgens conservatieve methode en een even groot aantal gevallen, bovendien behandeld met Röntgenbestraling, in dezelfde kliniek. Mortaliteit van de eerste groep gevallen 10,7 %; van de tweede groep 1,9 %.

verkregen, terwijl dit bovendien bij tal van andere behandelingen het geval was, ligt het voor de hand, dat het zeer wel mogelijk is, dat men ook nog andere ontstekingsprocessen beter zal kunnen behandelen met Röntgenstralen, indien men althans over deze stralen kan beschikken. Het is in ieder geval reeds een uitgemaakte zaak, dat meerdere onstekingsprocessen zeer goed te behandelen zijn met Röntgenstralen (Panaritia, lympfangitis, erysipelas, enz.).

Dat men aan Röntgenstralen dikwijls het begrip gevaar verbindt, vindt zijn oorsprong in het resultaat van de bestraling van kwaadaardige gezwellen, bijvoorbeeld van carcinomen. Hierbij past men namelijk de grootst mogelijke dosis toe, waarbij de tumor zooveel mogelijk wordt geschaad, terwijl men tevens beoogt de rest van het organisme zooveel mogelijk hiervoor te behoeden. Uit den aard der zaak werkt men hierbij dus met voor het weefsel vernietigende doses.

Men moet zich bij de bestraling van ontstekingsprocessen echter geheel van dit begrip vernietiging losmaken. Men werkt hierbij namelijk uitsluitend met zeer kleine doses.

Omtrent de procesen, die zich afspelen bij Röntgenbestraling van ontstekingen wist men tot voor kort in het algemeen niet veel. De practische ervaring was de theoretische wetenschap ook op dit gebied voor. De wetenschappelijke bevestiging van proefondervindelijk vastgestelde feiten kon den laatsten twijfel betreffende de gunstige werking van Röntgenstralen op ontstekingsprocessen wegnemen.

Met dit proefschrift is beoogd:

1e. enkele der voornaamste onderzoekingen en theorieën over de werking van Röntgenstralen in verband met ontsteking naar voren te brengen;

2e. een eigen onderzoek te beschrijven en de resultaten hiervan te toetsen aan opvattingen uit de literatuur.

HOOFDSTUK 1.

Ontsteking is een begrip, dat veel aanleiding heeft gegeven tot verwarring. Het is derhalve dienstig het begrip ontsteking nauwkeurig te omschrijven, alvorens te beginnen met een uiteenzetting over de werking van Röntgenstralen op ontsteking.

Herhaaldelijk heeft men voorgesteld het ontstekingsbegrip op te geven, daar zeer verschillende processen niet van ontsteking zouden zijn te onderscheiden. Inderdaad is het gebied der ontsteking niet overal scherp te begrenzen, maar het *begrip* laat aan scherpte nauwelijks te wenschen over. (N. Ph. Tendeloo: Grondbeginselen der Algemeene Ziektekunde, 1928, bladz. 308).

Ontsteking (in het organisme van hoogere zoogdieren) is een proces, bestaande uit vasculaire, proliferatieve en regressieve veranderingen.

De oorzaak van deze veranderingen is een ontstekingverwekkende schadelijkheid, een z.g. *ontstekingsprikkel*. Ontstekingsprikkels kunnen worden onderscheiden in natuurkundige, fysico-chemische en scheikundige, of volgens een anderen maatstaf in steriele en parasitaire (infectieuze).

Samenwerking van meerdere prikkels is mogelijk.

De *vasculaire veranderingen* onderscheiden zich bij ontsteking door een zekere beschadiging van den vaatwand (begrip „alteratie" van Cohnheim). Zij bestaan uit hyperaemie, haemorrhagie, vloeibare en cellige exsudatie (uittreding van witte bloedcellen door diapedese; zie bladzijde 27).

Cellige exsudatie of emigratie kan bestaan in uittreden van gelobdkernige leucocyten, kleine lymfocyten en plasmacellen.

Gelobdkernige leucocyten komen voor bij acute ontstekingen en acute verergeringen van chronische ontstekingen.

Kleine lymfocyten voornamelijk bij chronische ontstekingen. Plasmacellen bij subacute en chronische ontstekingen.

De *proliferatieve veranderingen* bestaan uit woekering (proles, kroost; fero, dragen) van weefsel-elementen. Het is meestal bindweefsel, dat prolifereert. Maar ook gliaweefsel in het centrale zenuwstelsel kan dit doen, evenals glomeruluskapselepitheel en epitheel van huid en slijmvlies (bijvoorbeeld bij lupus: atypisch woekeren in het subepitheliale bindweefsel).

Ook bij ontsteking geldt het principe, dat cellen alleen ontstaan uit gelijksoortige cellen. Jonge bindweefselcellen kunnen wel op lymfocyten gelijken, zelfs op plasmacellen, maar het bewijs is nooit geleverd, dat zij ooit uit iets anders, dan uit bindweefselcellen ontstaan. Dus: omnis cellula e cellula eiusdem generis.

Bindweefsel kan reeds na eenige uren bij een ontsteking teekenen van beginnende celdeeling toonen: zwelling van cellichaam en kern, daarna deeling. Gewoonlijk duurt het langer, eer er noemenswaardige vermeerdering van het bindweefsel is waar te nemen. Hiervan is voornamelijk sprake bij subacute en chronische ontsteking.

Vezelachtig bindweefsel kan zich ook uit endotheel vormen. Waar vaathoudend bindweefsel groeit, kan vaatvorming uitgaan van haarvaatjes.

In weefsel met proliferatieve ontsteking zien we derhalve nieuwgevormde haarvaatjes, bindweefselcellen van verschillenden vorm, grootte en leeftijd. Zeer jonge bindweefselcellen, welke lijken op lymfocyten, noemt men epitheloide cellen. Zoodra ze vezelvorming toonen noemt men ze fibroblasten.

Regressieve veranderingen kunnen bestaan uit ontaarding van het parenchym, necrobiose en necrose. De ontaarding is meestal troebele zwelling, vettige of slijmachtige ontaarding, soms celhydrops of afstooting van epitheel. Necrobiose is een ontaarding die tot versterf leidt. Necrose is een omschreven versterf in het levende organisme.

Vasculaire, proliferatieve en regressieve veranderingen

vinden wij nooit samen zonder ontsteking. Maar deze veranderingen zijn niet altijd even duidelijk aanwezig. In den aanvang, zoowel als aan het einde, kunnen een of meerdere er van onduidelijk zijn en zelfs wel ontbreken. Zelfs op het hoogtepunt van een ontsteking kan het moeite kosten regressieve veranderingen aan te toonen, wanneer de beschadiging gering is en gevoelige parenchymcellen ontbreken, zooals bijvoorbeeld in het onderhuidsche bindweefsel. Soms vindt men als teeken van proliferatie slechts „geprikkelde" cellen en kernen. Ook exsudatie (emigratie) is niet altijd zeker aan te toonen.

Bij de beschouwing, hoe en waardoor weefselveranderingen ontstaan bij ontsteking, rijst de vraag, of zij tegelijk of na elkaar, eventueel of zij afhankelijk van elkaar optreden. Men moet zich hierbij meestal tevreden stellen met onderstellingen. Wanneer een ontstekingverwekkende schadelijkheid door het bloed het weefsel bereikt, is het aannemelijk, dat de alteratie van den vaatwand aan de beschadiging van het perivasculaire weefsel voorafgaat. De mogelijkheid is echter niet uit te sluiten, dat een bepaald deel van het weefsel een bijzondere affiniteit heeft voor de ontsteking-verwekkende schadelijkheid. De verschillende weefselveranderingen kunnen ook onafhankelijk van elkaar door dezelfde schadelijkheid ontstaan.

Het verloop van een ontsteking wordt bepaald door een *constellatie van algemeene en plaatselijke factoren*, welke slechts ten deele zijn te overzien. (N. Ph. Tendeloo, Grondbeginselen der Algemeene Ziektekunde, 1928, bladz. 26). Zij bepalen de prikkelbaarheid van het weefsel ten opzichte van de ontsteking-verwekkende schadelijkheid: de ontstekingsprikkel. Een ontsteking is dus afhankelijk van de verhouding van prikkelbaarheid en prikkelsterkte.

Bij de beoordeeling van resultaten van experimenten in het algemeen, zullen onvermijdelijk altijd groote moeilijkheden blijven bestaan, door telkens optredende wijzigingen van de constellatie door wisselwerkingen, circuli vitiosi en andere

verwikkelingen. Proefdieren kunnen allerlei ras- en individueele verschillen vertoonen. De verschillende soorten van aanleg, disposities en constellaties spelen ook een rol.

De histologische veranderingen bij ontsteking zijn het gemakkelijkste voor onderzoek toegankelijk en daarom ook het beste onderzocht. Behalve de problemen, die zich hierbij voordoen en waarbij men nog op tal van vragen het antwoord schuldig is gebleven, doen zich nog chemische en serologische vraagstukken voor, waarvan de oplossing, die niet minder moeilijk is, ons in de toekomst wellicht een beter inzicht zal kunnen geven.

Hoewel het begrip ontsteking dus geen aanleiding behoeft te geven tot verwarring, doen zich bij de verklaring der verschillende processen nog tal van moeilijkheden voor. De invloed van Röntgenstralen op normaal weefsel is nauwelijks onderzocht. Het is niet bekend, hoe Röntgenstralen werken, noch waar het aangrijpingspunt der stralen is. Hieruit kan men reeds de gevolgtrekking maken, dat men ook nog over het mechanisme van de Röntgenbestraling van een ontsteking uiteindelijk volkomen in het duister tast.

Een aantal belangwekkende feiten zijn echter bij verschillende experimenten op dit gebied aan het licht gekomen, welke zeker de moeite waard zijn om nader bezien te worden en welke althans eenig inzicht geven in het gebeuren bij Röntgenbestraling van een ontsteking.

HOOFDSTUK 2

In ieder boek over pathologische anatomie kan men vermeld vinden, dat stralen in het algemeen ontstekingen kunnen verwekken. Ook van Röntgenstralen is dit een bekend feit. Veel minder bekend is, dat na Röntgenbestraling, ook in kleine doses, in de bestraalde weefsels processen plaats vinden, die analoog zijn aan die, welke zich voordoen bij iedere willekeurige ontsteking. Deze processen zullen in de volgende bladzijden worden besproken.

Vasculaire, proliferatieve en regressieve veranderingen staan in verband met veranderingen van het zuur-base-evenwicht in het weefsel. In hoeverre er een oorzakelijk verband bestaat, wordt hier buiten beschouwing gelaten. Een vaststaand feit is, dat men bij een ontsteking een verschuiving vindt van het zuur-base-evenwicht naar den zuren kant, hetgeen men ook vindt na Röntgenbestraling.

Schade, Neukirsch en Halpert onderzochten H-ionenconcentraties van weefselvloeistoffen in het subcutane weefsel, door middel van een voor dit doel speciaal geconstrueerde subcutane electrode. (Z. exper. Med. 24:11). Als normale ph werd gevonden 7,29—7,14. Deze getallen konden door anderen worden bevestigd. In het algemeen worden voor de H-ionenconcentraties van het bloed lagere waarden gevonden.

Bij acute etterige ontsteking van de huid vond Schade een ph van 6,44—5,96. In het bloed komen zulke sterk zure reacties praktisch niet voor. Het buffersysteem van de subcutis is veel kleiner dan van het bloed. Bij pathologische toestanden in de huid zijn de schommelingen van de ph in de subcutis daarom veel grooter.

Veranderingen van de ph in de weefselvloeistof der subcutis

zijn van invloed op alle chemische processen van de huid. (Colloidale toestand der eiwitten, werkzaamheid van fermenten, pigmenteering, transmineralisatie, enz.) De acidose van het weefsel bij een ontsteking brengt men in verband met verschillende klinische symptomen, o.a. met de pijn.

Terloops zij hier opgemerkt, dat acidose van het weefsel een grootere gevoeligheid voor Röntgenstralen geeft, hetgeen door Uhlmann is waargenomen, bij Röntgenbestraling van konijnen, die met haver waren gevoerd, waardoor acidose van het weefsel ontstaat. (Ellinger: Die biologischen Grundlagen der Strahlenbehandlung).

Kapansky en Soloweitschik bepaalden op dezelfde wijze als Schade (met een subcutane electrode) den invloed van Röntgenbestraling op de ph. (Z. experim. Med. 55 : 111.) Deze onderzoekers konden reeds na eenige uren een verschuiving van het zuur-base-evenwicht vaststellen, naar den zuren kant, analoog aan het gebeuren bij een ontsteking. De proeven werden gedaan bij konijnen. Vóór de bestraling werd een ph gevonden van 7,18. Na de bestraling: na 3 uur: 7,06; na 6 uur: 7,02; na 24 uur: 7,00; na 48 uur: 7,07.

Hoewel in geringere mate, kon ook een overeenkomstige invloed van de bestraling op de ph van het bloed worden waargenomen.

Ongeveer te zelfder tijd deed Liechti soortgelijke proeven, waarbij hij hetzelfde resultaat verkreeg. (Klin. Wschr. 1927: 11). De acidose na Röntgenbestraling wordt na korten tijd gevolgd door een lang aanhoudende alcalose, hetgeen van groote practische beteekenis is.

Het was Kohler reeds opgevallen bij het kleuren van microscopische praeparaten, dat de bestraalde praeparaten veel moeilijker te kleuren waren met eosine, dan de onbestraalde. Hij zocht de verklaring hiervan in een veranderde reactie van het weefsel, in verband met de mededeelingen van Kroetz, betreffende alcalose van het bloed na Röntgenbestraling.

(Biochem. Zschr. 151:146 en 449). Kohler nam waar, dat als hij normale praeparaten voorbehandelde met een buffermengsel van sec. Natriumbifosfaat, hetzelfde verschijnsel optrad als na Röntgenbestraling, hetgeen hij in overeenstemming achtte met de mededeeling van Kroetz.

De verschuivingen van de waterstofionenconcentratie zijn in het bloed veel gemakkelijker aan te toonen dan in het weefsel, en daarom ook meer onderzocht. Meerdere onderzoekers konden aantoonen, dat na Röntgenbestraling in het bloed eerst een acidose optreedt, die korten tijd blijft bestaan en uiterlijk den derden dag gevolgd wordt door een lang aanhoudende alcalose. Dit is een algemeene regel bij Röntgenbestraling, waarbij de aard van het bestraalde gebied (orgaan) een duidelijke rol speelt, wat betreft de mate van acidose en alcalose. Een uitzondering maakt de lever. Wanneer men het gebied van de lever met Röntgenstralen bestraalt, treedt wel een sterke acidose op, maar de tweede phase, van de alcalose, blijft uit. Een zeer sterke acidose treedt op na bestraling van het gebied van de maag. Een en ander komt duidelijk tot uiting in de proeven van v. Pannewitz (Arch. Klin. Chir. 143 : 697).

v. Pannewitz bestraalde bloedserum in vitro en stelde vast, dat na de bestraling een verschuiving van het zuur-base-evenwicht naar den zuren kant had plaats gevonden. Hier gebeurde dus hetzelfde, als in weefselvloeistof en bloed in het organisme plaats had, in de eerste phase. Hij nam derhalve aan, dat deze eerste phase ontstaat door directe inwerking van Röntgenstralen op het bloedserum. De tweede alcalotische phase is moeilijker te verklaren.

Het is te verwachten, dat het organisme op de acidose zal reageeren met een vermeerderden toevloed van basen. Hiermede is echter de sterke en langdurige alcalose niet te verklaren. v. Pannewitz is van meening, dat de tweede phase der alcalose het gevolg is van stofwisselingsproducten, die ontstaan door de bestraling. Op klinische gronden onderstelt hij

een werking op het vegetatieve zenuwstelsel, voornamelijk op de N. Vagus.

Holthusen tracht alle verschijnselen na Röntgenbestraling te verklaren door vagusprikkeling (Strahlenther. 2 : 403). Ook de Röntgenkater wordt in verband gebracht met vagusprikkeling en alcalose. De Röntgenkater treedt altijd op in de alcalotische phase.

Aangezien er bij een ontsteking een acidose van het weefsel bestaat en er ten gevolge van Röntgenbestraling ook een acidose optreedt, ligt het voor de hand aan te nemen, dat er bij bestraling van een ontstekingsproces, althans in de eerste phase, een cumulatie zal plaats vinden van de factoren, die acidose teweeg brengen. In de tweede phase kan men verwachten, dat de alcalose tengevolge van de bestraling, de acidose van de ontsteking zal tegenwerken. Voor de juistheid van deze veronderstelling pleiten meerdere klinische en experimenteele waarnemingen. (Zie verderop).

In overeenstemming met het bovenstaande is ook het volgende. Uitgaande van de veronderstelling, dat de acidose bij een ontsteking de oorzaak is van de pijn, hebben v. Gaza en Brandi getracht door kunstmatige alcaliseering van het ontstoken weefsel de pijn te verdrijven. (Klin. Wschr. 1926: 1123; 1927:11).

In gepuncteerde abcessen spoten zij een buffermengsel van sec. Natrium bifosfaat. (Zie het experiment van Kohler, bladz. 20!) Hierdoor gelukte het inderdaad de pijn voor 10 tot 20 uur te doen verdwijnen. Op soortgelijke wijze behandelden zij de meest uiteenloopende huidaandoeningen met gunstig resultaat. (Furunculose, ulcera cruris, herpes zoster, erysipelas, enz.). Ook de functio laesa bij de ontstekingen verbeterde door de behandeling. Nu kan men bij Röntgenbestraling van ontstekingen waarnemen, dat de pijn kort na de bestraling toeneemt. Omstreeks het tijdstip, dat de alcalose na de Röntgenbestraling verwacht kan worden, neemt ook de pijn af.

Zooals op bladzijde 20 reeds werd vermeld, staat de acidose ook in verband met het transmineralisatieproces.

Door Meltzer zijn onderzoekingen gedaan, omtrent veranderingen van de anorganische bestanddeelen in ontstoken weefsel. (Archiv. klin. Chir. 184 : 191, 210 en 229). Deze proeven werden gedaan volgens het principe van verassching van ongekleurde coupes voor microscopisch onderzoek. Hierbij is het mogelijk, om de organische deelen te verbranden, terwijl de zouten in hun oorspronkelijke groepeering voor waarneming behouden blijven. Het schijnt, dat een ervaren onderzoeker ook in een z.g. verascht praeparaat de oorspronkelijke histologische structuur kan herkennen, doordat het anorganische „scelet" volkomen intact blijft. Dit is het z.g. „Gesamtaschenbild", dat verkregen wordt door verhitting tot 500°C. Door verdere behandeling is het mogelijk calcium-, magnesium-, phosphaat- en ijzerverbindingen te differentieeren. [1])

Ontstekingen werden verwekt door middel van catgutdraadjes, die door de huid van konijnen werden gehaald. Bij de proefexcisie werd de draad met omgeving geëxcideerd, terwijl de coupes werden gemaakt loodrecht op de richting van den draad. Men kon zoodoende in iedere coupe een doorsnede van den draad vinden, met onstekingsreactie er om heen, tengevolge van de aanwezigheid van dit corpus alienum. De anorganische veranderingen door deze ontstekingen werden op verschillende tijdstippen gevolgd.

De praeparaten zijn niet houdbaar, zooals gewone gekleurde microscopische praeparaten. De waarnemingen moesten dan ook fotografisch worden vastgelegd. Veranderingen werden beoordeeld naar het „normales Gesamtaschenbild", „normales Kalkaschenbild", „normales Magnesiumbild", enz.

Een onderzoek wees uit, dat met een dosis van 825 r bij konijnen het beste te werken was. Deze dosis werd gelijk gesteld aan $^1/_2$—$^1/_3$ der menschelijke erytheemdosis.

[1]) Voor techniek en verdere bijzonderheden wordt hier verwezen naar de oorspronkelijke publicatie.

Bij het onderzoek werd aangetoond, dat de anorganische structuur van het weefsel in de verschillende stadia van een ontsteking op karakteristieke wijze verandert.

Bij een ontsteking ontstaat aanvankelijk een vermeerdering van de totale zouthoeveelheid, met een maximum na ongeveer 8 dagen. Daarna vermindert de hoeveelheid zouten weer langzamerhand. Voor wat betreft de verschillende zouten afzonderlijk, is het proces ook typisch. Een groote hoeveelheid magnesium is bijvoorbeeld karakteristiek voor een acute ontsteking en een geringe hoeveelheid voor een chronische.

Meltzer en Küthz onderzochten volgens dezelfde methode den invloed van Röntgenbestraling op de normale anorganische weefselstructuur. (Strahlenther. 62 : 406).

Het bleek bij deze proeven, dat na Röntgenbestraling ook karakteristieke veranderingen plaats vonden, die aanvankelijk analoog waren met die bij een ontstekingsproces. Na 7 uur was reeds een toename van de hoeveelheid zouten te zien, met een maximum ongeveer 30 uur na Röntgenbestraling. Van den tweeden tot den zesden dag verminderde de hoeveelheid zouten weer langzamerhand, om daarna weer toe te nemen. Evenals bij het proces van de acidose kan men hier weer van een reactie in twee phasen spreken.

Meltzer en Kühtz onderzochten verder, wat er gebeurde bij Röntgenbestraling van een ontstekingsproces. (Strahlenther. 62 : 425). De ontsteking werd weer verwekt op dezelfde wijze als boven beschreven. Na ½ uur werd het gebied van den draad bestraald met 825 r. Een reactie in twee phasen was ook na deze bestralingen waar te nemen. Er had een interferentie plaats van verschijnselen van draadontsteking en van Röntgenbestraling. Het eindresultaat was een geringere hoeveelheid zouten, dan bij een overeenkomstige ontsteking zonder Röntgenbestraling.

Zeer interessant zijn de proeven van Meltzer en Kühtz met gefractionneerde bestralingen van een ontsteking (Strahlenther. 62 : 406). Wanneer zij een half uur na het inbrengen van

den draad begonnen met gefractionneerde bestraling van telkens 220 r, met één dag tusschenpoos, dan bleef zout-toename, karakteristiek voor ontsteking zonder bestraling, gedurende 5 dagen achterwege en kon pas na dien tijd worden waargenomen. De Röntgenreactie in twee phasen bleef hier dus uit. Merkwaardig is, dat ontsteking en Röntgenbestraling ieder afzonderlijk tot zouttoename aanleiding gaven, maar dat beide processen samen elkaars werking de eerste 5 dagen neutraliseerden. Het maakt den indruk, dat het geheele proces verschoven wordt.

Wanneer de Röntgenbestraling werd toegepast 4½ uur na het inbrengen van den draad, dus nadat er een reactie op dit corpus alienum was te verwachten, was 7 uur later een belangrijke zouttoename waar te nemen, die door Röntgenbestraling niet werd beïnvloed. In de overeenkomstige histologische praeparaten was te zien, dat het ontstekingsproces door den draad na de bestralingen langzamerhand terug ging, terwijl de anorganische reactie bleef bestaan. Een verklaring voor deze feiten is nog niet gevonden.

De aandacht wordt erop gevestigd, dat de anorganische veranderingen in de huid tengevolge van Röntgenbestraling zich het eerst en voornamelijk in de subcutis afspelen.

De chemische onderzoekingen zijn, hoewel slechts gering in aantal, van groote theoretische beteekenis.

Een analogie tusschen het gebeuren bij een ontstekingsproces en dat na Röntgenbestraling is duidelijk.

Röntgenbestraling staat gelijk met een prikkel, die veranderingen teweeg brengt, zooals onstekingsprikkels kunnen doen. De vraag is: moeten Röntgenstralen ook worden opgevat als een ontstekingsprikkel?

Van groote beteekenis is de reactie in twee phasen na Röntgenbestraling. Neemt men aan, dat Röntgenbestraling een ontstekingsprikkel geeft, dus dat Röntgenbestraling gelijk staat met een ontstekingverwekkende schadelijkheid, dan zou men bij Röntgenbestraling van een ontstekingsproces een

samenwerking (cumulatie?) van twee schadelijke processen moeten krijgen. De mogelijkheid hiervan is in de eerste phase geenszins uit te sluiten. In de tweede phase gebeurt echter iets, dat in volkomen tegenstelling is met het proces van de eerste phase (overgang van acidose in alcalose). Hier vindt juist een reactie plaats, om de schadelijkheden te neutraliseeren.

Uit klinische en experimenteele waarnemingen is gebleken, dat Röntgenbestraling van ontstekingsprocessen tot snellere genezing leidt. De gunstige werking van Röntgenbestraling van ontstekingsprocessen is absoluut onmiskenbaar en boven iederen twijfel verheven. (Statistieken, Klin. Wschr. 31:1462).

Men zou kunnen veronderstellen, dat het ontstekingsproces in de eerste phase sneller verloopt, door versterking van den oorspronkelijken ontstekingsprikkel, om vervolgens in de tweede phase gunstiger te verloopen, door een reactie tengevolge van de prikkels van de eerste phase. De tweede phase moet theoretisch de belangrijkste zijn.

Een open vraag is, of het proces in de tweede phase „specifiek" geacht moet worden voor Röntgenstralen. Zou dit inderdaad het geval zijn, dan zou de behandeling met Röntgenstralen een uitzonderlijke plaats innemen in de therapie der ontstekingen.

In verband met klinische en experimenteele waarnemingen zal later op deze theoretische beschouwingen nader worden teruggekomen. (Zie o.a. bladz. 43 en 63).

De gefractionneerde bestralingen maken het nog moeilijker, de processen te begrijpen. Vele problemen zullen vermoedelijk pas tot klaarheid gebracht kunnen worden, wanneer meer onderzoek verricht is op chemisch en biologisch-chemisch gebied.

Over het algemeen zijn tot dusver de resultaten van klinische en histologische onderzoekingen, door de mogelijkheid van directe waarneming, meer grijpbaar.

HOOFDSTUK 3

De vasculaire veranderingen spelen bij een ontsteking dikwijls een overwegende rol. Zij onderscheiden zich door alteratie van den vaatwand. (Bladz. 15).

Door middel van de klassieke proef van Julius Cohnheim kan men een zeer belangrijk mechanisme van het ontstekingsproces demonstreeren. Bij deze proef gebeurt het volgende.

In een uitgespannen long, in het peritoneunm of in het zwemvlies van een kikvorsch wordt microscopisch waargenomen, wat zich afspeelt in de bloedvaten, wanneer het weefsel geprikkeld wordt door prikkels, die als ontstekingsprikkels bekend zijn.

Men ziet, dat eerst slagadertjes, dan adertjes en ten slotte haarvaatjes zich verwijden, terwijl de bloedstroom aanvankelijk versneld wordt. Bij toenemende verwijding neemt de stroomsnelheid af. In de vaten, waarin de stroomsnelheid het geringst is (aders), treden witte bloedcellen uit den axialen bloedcylinder in de wandruimte van Poiseuille. Zij hoopen zich tegen den vaatwand op. Aan den buitenkant van zulk een vat ziet men na eenigen tijd witte bloedcellen door den vaatwand heenkruipen, door amoeboide bewegingen. Chromocyten treden ook wel eens door den vaatwand naar buiten, waarschijnlijk passief, door den bloeddruk, aangezien van roode bloedlichaampjes nooit bewegingen zijn waargenomen.

De verplaatsing tegen den vaatwand kan zuiver natuurkundig worden verklaard. Bovendien kan een positief chemotactische werking een rol spelen.

Onder gewone omstandigheden treden witte bloedcellen ook wel eens door den vaatwand in het omgevende weefsel. De alteratie van den vaatwand zal dit doorkruipen wellicht verge-

makkelijken. Houdt de bloedstroom door den een of anderen factor op, dan vindt ook de diapedese een eind.

Door de nieuwe opvattingen wordt de acidose van het weefsel verantwoordelijk gesteld voor hetgeen bij de proef van Cohnheim is waar te nemen.

Door middel van Röntgenstralen kan men precies dezelfde vaatverschijnselen te voorschijn roepen bij het experiment van Cohnheim, als met andere (onstekings)prikkels.

Volgens Lewis kunnen door prikkels in het weefsel histaminachtige stoffen vrijkomen, die tot vaatverwijding aanleiding geven. (Lewis: The blood vessels of the human skin and their reponses 1927 : 59).

Het is niet onmogelijk, dat door Röntgenbestraling hetzelfde gebeurt. Het Röntgenerytheem tracht men op deze wijze wel te verklaren.

Theoretisch blijft dan nog de vraag bestaan, of Röntgenstralen direct of indirect op de vaten werken.

De meeste onderzoekers nemen aan, dat Röntgenstralen werken op de weefselbestanddeelen zelf en niet via zenuwen.

Vast staat, dat Röntgenstralen vaatverwijding kunnen veroorzaken en invloed kunnen uitoefenen op de diapedese.

Klinisch is ten duidelijkste bewezen, dat witte bloedcellen in het algemeen zeer gevoelig zijn voor Röntgenstralen. (Bestraling van milt en lymfklieren!)

De diapedese bij de proef van Cohnheim tengevolge van Röntgenbestraling is schijnbaar in strijd met tal van waarnemingen, die aantoonden dat leucocyten bij experimenteel verwekte ontstekingen na Röntgenbestraling uit de weefsels verdwenen. Op deze waarnemingen heeft men een aantal theorieën gebaseerd, die onjuist zijn gebleken. (Freund en Fukase: door Röntgenbestraling wordt een ontstekingsproces geremd, bladz. 41).

De waarnemingen, volgens welke leucocyten na Röntgenbestraling in ontstoken weefsel in aantal verminderden, waren juist, maar dit ziet men pas 24 uur na de bestraling. Gedurende

de eerste 24 uren neemt het aantal leucocyten na Röntgenbestraling toe! Dit is wèl in overeenstemming met de proef van Cohnheim.

Er zijn weinig onderzoekingen bekend over het gedrag der leucocyten in de eerste 24 uur na bestraling van een ontstekingsproces. Dit tijdvak is van groote theoretische beteekenis.

Buhtz heeft zulk een experimenteel onderzoek gedaan. (Frank. Z. Path. 44 : 57). Hij bestraalde snijwonden van de huid en onderzocht het weefsel histologisch op opeenvolgende tijdstippen. Hierbij bleek, dat reeds na 1 uur in de bestraalde wonden meer leucocyten waren te vinden dan in onbestraalde. Dit bleef het geval gedurende 24 uur. Daarna veranderde het beeld geheel. In de bestraalde praeparaten waren toen alleen leucocyten in de oppervlakkige lagen van de huid, terwijl zij uit het gebied van de wond zelf verdwenen waren. In de onbestraalde daarentegen waren nu veel meer leucocyten te vinden. Het proces van de diapedese was hier in vollen gang.

Tenslotte kon worden opgemerkt, dat de bestraalde wonden veel gauwer genezen waren.

Soortgelijke onderzoekingen werden gedaan door Tannenberg en Bayer, die hetzelfde vonden. (Strahlenth. 47 : 408).

De verklaring voor het gedrag der leucocyten bij de proeven van Buthz, Tannenberg en Bayer zoekt men in de acidose van het weefsel, welke optreedt na Röntgenbestraling en na eenigen tijd overgaat in een alcalose. In het eerste stadium worden de leucocyten door positieve chemotaxis in het weefsel gelokt. In het tweede stadium houdt de leucocytose op.

Misschien wordt de chemotaxis wel negatief.

Bij een ontsteking bestaat een acidose van het weefsel.

Bestraalt men dit proces met Röntgenstralen, dan krijgt men een cumulatie van factoren, die acidose teweeg brengen. (Zie bladz. 22). Tengevolge van de sterkere acidose neemt de diapedese toe. Theorie is hier in overeenstemming met waarneming. Zijn bij een ontsteking reeds leucocyten in verval

geraakt (etteringsproces), dan verloopt ook dit proces intensiever, door cumulatie van ontstekingverwekkende schadelijkheid en Röntgenprikkel, hetgeen men klinisch heeft waargenomen en experimenteel bewezen is.

Mischtschenko maakte bij proefdieren kunstmatig abcessen door inspuitingen van staphylococcen en diftherietoxinen in de huid. (Strahlenther. 52 : 464). Deze abcessen werden bestraald en daarna op geregelde tijden gepuncteerd. Waargenomen kon worden, dat in de bestraalde abcessen meer leucocyten uiteengevallen waren, dan in onbestraalde.

Pordes heeft den invloed van Röntgenstralen op leucocyten in vitro onderzocht. (Strahlenther. 33 : 147; 24 : 73).

Bij een kikvorsch werd door injectie met een bepaalde vloeistof („Aleuronataufschemmung in Milch") een steriele ontsteking verwekt in den dorsalen lymfzak. Na 24 uur werd het ontstekingsexsudaat opgezogen en in geparaffineerde ampullen gedaan, die luchtdicht werden afgesloten. Een deel van de ampullen werd met kleine doses Röntgen bestraald. Na 6 en na 24 uur kon waargenomen worden, dat in de bestraalde ampullen meer leucocyten uiteengevallen waren, dan in de onbestraalde.

Pordes is een voorstander van de theorie, dat de voornaamste werkzaamheid der Röntgenstralen bij een ontstekingsproces gezocht moet worden in het bevorderen van het verval der leucocyten. Ook Holzknecht is deze meening toegedaan. (Strahlenther. 24 : 722).

Bij de onderzoekingen van Buhtz, Tannenberg en Bayer werd het gedrag der leucocyten onderzocht, in het tijdsverloop van de eerste 24 uur na de Röntgenbestraling. De ontstekingen die bestraald werden, waren ouder dan 24 uur. Deze situatie is practisch het belangrijkste, want in de practijk zal een ontstekingsproces waarschijnlijk nooit binnen 24 uur onder behandeling komen.

De volgende onderzoekingen betreffen het gedrag der leucocyten bij ontstekingen in het tijdsverloop van 24 uur na de

bestraling. Deze tijd komt overeen met de alcalotische of tweede phase uit het vorige hoofdstuk.

In de eerste phase was er door de acidose een positieve chemotaxis. In de tweede phase ontbreekt deze of wordt negatief. Men kan dus verwachten, dat er in deze periode bij alle onderzoekingen van Röntgenbestraling van ontstekingen een duidelijke vermindering van het aantal leucocyten is gevonden, vergeleken bij ontstekingen, die niet bestraald zijn.

Freund en Fukase maakten snijwonden in de buikhuid van konijnen, waardoor mechanische ontstekingen ontstonden, die zij deels bestraalden en deels afschermden met looden platen. (Strahlenther. 33:373; 36:102; 40:333; 60:19). In de bestraalde gebieden vonden zij in de histologische praeparaten duidelijk minder leucocyten, dan in de onbestraalde. Een en ander is op de microfoto's goed te zien. De verklaring welke Freund voor dit feit gegeven heeft, is eenigszins uitzonderlijk. Hij is van meening, dat door Röntgenstralen een remmende werking wordt uitgeoefend op de vorming van bindweefsel tot leucocyten. Deze meening is zeer veel omstreden. Overigens wordt hier verwezen naar bladz. 16 (Omnis cellula e cellula eiusdem generis).

Mittermaier verwekte ontstekingen in de huid van caviae, door er in AgNo3 gedrenkte catgutdraden doorheen te halen. (Dtsch. Z. Chir. 204 : 557; 205 : 197).

Verder maakte hij kunstmatige abcessen in de huid van konijnen, door inspuitingen met „Eiweisz-Kieselgur Gemisch", en door injectie van diftherietoxinen bij caviae.

Mittermaier vond bij Röntgenbestraling van deze ontstekingen in alle histologische praeparaten een belangrijk geringer aantal leucocyten, dan in praeparaten van soortgelijke ontstekingen, die niet bestraald waren.

De werkzaamheid der Röntgenstralen bij een ontstekingsproces schreef hij toe aan fermenten, die door uiteenvallen van leucocyten vrijkomen.

Schaefer is dezelfde theorie toegedaan. (Archiv. klin. Chir.

146 : 394; Strahlenther. 25 : 370). Hij bestraalde huidinfecties door een stafylococcus aureusstam, waarbij hij tot dezelfde gevolgtrekking kwam, voor wat betreft de leucocyten.

Motojima deed proeven volgens de „draadmethode", net als Mittermaier, eveneens met dezelfde gevolgtrekking als de andere onderzoekers. (Strahlenther. 29 : 30).

Deze proeven laten geen twijfel over.

Merkwaardig is, dat tegenover het groote aantal onderzoekingen over de leucocyten in de periode volgend op 24 uur na Röntgenbestraling, slechts die van Buhtz, Tannenberg en Bayer staan voor de periode van de eerste 24 uur na de bestraling. Dit zijn de eenigste onderzoekingen die bekend zijn, hetgeen ook door Glauner wordt opgemerkt. (Die Entzündungsbestrahlung, 1940 : 28).

In nauwen samenhang met het vraagstuk der leucocyten bij Röntgenbestraling van ontstekingen, staat dat der fagocytose. Het begrip fagocytose is afkomstig van Metschnikoff, die aan de fagocyten een beslissende rol bij de natuurlijke immuniteit toekende, omdat zij in staat zijn microben in zich op te nemen. Gelobdkernige witte bloedcellen en groote lymfocyten noemde hij mobile, endotheel-, epitheel- en zenuwcellen heette hij fixe fagocyten.

Mittermaier vestigde o.a. de aandacht op de versterkte fagocytose na kleine doses Röntgenbestraling bij ontstekingsprocessen. Mischtschenko, Fomenko, Feszenko, Ledanow en Morgatschow verrichtten een onderzoek, waarbij zij niet alleen de verhoogde fagocytose na Röntgenbestraling bij ontstekingsprocessen aantoonden, maar deze ook in getallen uitdrukten. (Strahlenther. 52 : 464). Zij maakten kunstmatige abcessen door middel van stafylococceninfecties, welke abcessen zij bestraalden en op regelmatige tijdstippen puncteerden. De gefagocyteerde stafylococcen werden per 100 macro- en microfagen geteld. Kort na de Röntgenbestraling was de fagocytose belangrijk verminderd tot uiterlijk den tweeden dag; daarna nam deze sterk toe, tot 80 % op den vierden dag.

Ook hier is dus weer een reactie in twee phasen waar te nemen!

Westman onderzocht de fagocytaire werkzaamheid na Röntgenbestraling, door bepaling van den opsonischen index (dat is het quotient van het fagocytengetal: de verhouding van het aantal in een praeparaat getelde bacteriën, die door de fagocyten zijn opgenomen, tot het aantal witte bloedlichaampjes) na Röntgenbestraling van zweetklierabcessen, volgens een gemodificeerde methode van Wright. (Acta radiol. 2 : 57).

Hij toonde aan, dat door Röntgenbestraling een duidelijke stimuleerende werking op de fagocytose wordt uitgeoefend. Westman beschouwt dit als een van de factoren, die de gunstige werking van Röntgenstralen kan verklaren.

Boven werd reeds eenige malen vermeld, dat verschillende onderzoekers de vervalproducten van leucocyten van groote beteekenis achten voor het gunstige verloop van een ontstekingsproces. (Pordes, Holzknecht, bladz. 30; Mittermaier, Schaefer, bladz. 31). Tot de stoffen, die bij verval van leucocyten vrijkomen, behooren fermenten, die een belangrijke rol spelen bij de weefselreiniging. Men heeft dezen fermenten in de ontwikkelingsgeschiedenis van de Röntgenstralen meermalen een al te groote beteekenis toegeschreven. Men heeft n.l. wel verondersteld, dat de werkzaamheid der Röntgenstralen uitsluitend zou berusten op een activeeren van fermenten.

Door Röntgenbestraling kan het uiteenvallen der leucocyten worden bevorderd (bladz. 30). Hierbij komen fermenten vrij, zoodat Röntgenstralen indirect invloed uitoefenen op de werkzaamheid van fermenten. Een activeering als zoodanig is echter niet aangetoond. (Gudzent, Strahlenther. 4 : 666).

Heidenhain en Fried vestigden de aandacht op het feit, dat er na Röntgenbestraling van flegmoneuze processen bijna nooit necrose gevonden werd. Zij schreven dit toe aan resorptie tengevolge van proteolytische fermenten. (Strahlenther. 24 : 37).

Freund neemt het bestaan aan van proteolytische fermenten, die specifiek tegen de noxe gericht zouden zijn, zulks in overeenstemming met hetgeen Metschnikoff hieromtrent aanneemt.

Mischtschenko heeft door een experimenteel onderzoek verband aangetoond tusschen Röntgenbestraling en proteolytische fermenten. (Strahlenther. 52:46). In normale huid vond hij minder trypsinferment, dan in een abces van de huid. Na Röntgenbestraling van dit ontstekingsproces vond hij in den etter een grootere hoeveelheid trypsinferment dan in den etter van eenzelfde onbestraald proces.

Een en ander liep parallel met het aantal der uiteengevallen leucocyten.

In alle publicaties over experimenteele onderzoekingen betreffende Röntgenbestraling van ontstekingsprocessen vindt men vermeld, dat de bestraalde processen klinisch gunstiger verloopen, dan de overeenkomstige onbestraalde. Fagocytaire werking van witte bloedcellen en fermenten zal hier ongetwijfeld een rol spelen. Voor de regeneratie zijn verder de proliferatieve veranderingen van groote beteekenis.

Verschillende onderzoekers hebben de aandacht gevestigd op de stimuleerende werking van Röntgenstralen bij het bindweefselproliferatieproces (bladz. 16).

Buhtz, Tannenberg en Bayer namen waar, dat na 6 dagen in praeparaten van bestraalde huidwonden een sterke proliferatie aanwezig was, terwijl bij de onbestraalde nauwelijks eenige reactie van het bindweefsel was te zien. Soortgelijke mededeelingen treft men ook aan in de publicaties van Freund, Fukase, Mittermaier en Motojima.

Mittermaier deelt mede, dat wanneer bij bestraalde, terwijl een proliferatief proces aan den gang was, dit door de Röntgenbestraling werd bevorderd.

Glauner vermeldt onderzoekingen van Busineo en Milani, die bijzondere aandacht hebben geschonken aan de bindweefsel-proliferatie na Röntgenbestraling van abcessen door tyfusbacillen en stafylococcus aureus. (Die Entzündungs-

bestrahlung 1940 : 38). Zij namen een snelle afkapseling van de abcessen waar. Reeds 48 uur na de bestraling waren de ontstekingshaarden door geprolifereerd bindweefsel omgeven. Na 7 dagen waren de processen bijna genezen.

Lubarch en Wätjen exstirpeerden bij honden op den rug op symmetrische plaatsen een gelijkvormig stuk huid. (Handbuch der ges. Strahlenheilk. van Lazarus, 1 : 345). Na drie weken, toen duidelijke granulaties in de wonden waren te zien, werd één zijde bestraald. Weer 10 dagen later werden histologische praeparaten gemaakt van beide wonden. In de bestraalde praeparaten vonden Lubarch en Wätjen granulatieweefsel, dat cel- en vaatarmer was, maar meer collagene vezels bevatte dan de onbestraalde. Ook deze onderzoekers zijn van meening, dat door Röntgenbestraling een indirecte werking wordt uitgeoefend op het proliferatieproces, door uiteenvallen van leucocyten.

Bij chronische ontstekingsprocessen speelt het proliferatieproces dikwijls een overwegende rol.

Verder treden kleine lymfocyten op den voorgrond. Deze zijn evenals alle witte bloedcellen zeer gevoelig voor Röntgenstralen.

Principieel zijn bij bestraling van een chronische ontsteking dezelfde processen te verwachten, als bij een acute waargenomen worden. (Acidose, hyperaemie, emigratie, enz.).

Een zekere *reactiveering* van de ontsteking is hierbij niet uit te sluiten.

Bij een chronische ontsteking zal men er voor moeten zorgen, dat de jonge bindweefselcellen, die in een stadium van verhoogde gevoeligheid verkeeren (wet van Bergonié en Tribondeau), gespaard blijven, terwijl de kleine lymfocyten dermate getroffen moeten worden, dat zij uiteenvallen (fermenten). De juiste doseering is dus van het grootste belang voor het welslagen van de Röntgenbestraling van een ontstekingsproces. In de practijk zal men zich hierbij door de empirie moeten laten leiden. Neemt men de factoren in overweging,

die van invloed zijn op het verloop van een ontstekingsproces (constellatie van algemeene en plaatselijke factoren, bladz. 17), dan komt men tot de gevolgtrekking, dat de juiste doseering voor ieder geval afzonderlijk het grootste probleem vormt bij de behandeling van ontstekingsprocessen met Röntgenstralen.

Freund schreef in de inleiding van een artikel „Zum Wirkungsmechanismus der Röntgenstrahlen bei entzündlichen Erkrankungen" reeds in 1927: „*Es scheint demnach offensichtlich zu sein, dasz bei der Röntgentherapie entzündlicher Erkrankungen nicht mehr das „ob" sondern nur mehr das „wie" eine Frage bilden kann.*" (Klin. Wschr. 31:1462).

HOOFDSTUK 4

In de twee voorgaande hoofdstukken zijn de belangrijkste experimenteele onderzoekingen op het gebied van Röntgenbestraling van ontstekingen, welke van principieel theoretisch belang zijn, in het kort samengevat. Hierbij is geenszins gestreefd naar volledigheid.

De resultaten van de verschillende onderzoekingen zijn slechts tot op zekere hoogte met elkaar te vergelijken. De proeven zijn genomen onder geheel verschillende omstandigheden, met verschillende soorten proefdieren, verschillende qualiteit Röntgenstralen en verschillende doseeringen. In verband met het feit, dat men juist op het gebied van de doseering zoo weinig eenheid heeft gehad en men bij het werken met proefdieren (andere gevoeligheid, enz. bladz. 18) moeilijk een vergelijking kan maken met bestralingen bij menschen, is de vermelding van de door de onderzoekers gebruikte doseering vrijwel overal met opzet achterwege gelaten.

In verband met het onderwerp moeten hier verder nog eenige vraagstukken worden aangeroerd, die hoewel van weinig practische beteekenis, toch niet ongenoemd mogen blijven.

Dit betreft in de eerste plaats de rol, die bacteriën en toxinen spelen bij Röntgenbestraling van ontstekingsprocessen, welke door deze schadelijkheden worden veroorzaakt.

De gevallen, die men in de practijk tegenkomt, zijn voor het meerendeel van dezen aard. Robert Koch heeft reeds gewezen op de bacterie-doodende werking van lichtstralen. Daarna is meermalen bewezen, dat vooral het ultraviolette licht deze eigenschap in hooge mate bezit. Door de geringe dieptewerking van deze stralen komen zij niet in aanmerking voor behandeling van plaatselijke bacteriëele ontstekings-

processen. Men is het er nu ook wel algemeen over eens, dat de gunstige invloed van het zonlicht bij de behandeling van o.a. tuberculeuze ontstekingsprocessen niet berust op de bacterie-doodende werking, maar op een indirecte werking, door activeering van afweerkrachten van het organisme.

De invloed van Röntgenstralen op micro-organismen is zoowel in vitro als in levend organisme uitvoerig onderzocht. In de hoopvolle verwachtingen, welke men in dit opzicht heeft gehad voor de therapie, is men teleurgesteld geworden.

Ook bij Röntgenbestraling heeft men een directe en indirecte werking. Een directe werking van Röntgenstralen op bacteriën is voor een groot aantal gevallen met zekerheid aangetoond (doodende werking, remming van groei), maar de dosis Röntgenstralen, die men hiervoor heeft moeten gebruiken, is zoo groot, dat zij voor de practijk niet in aanmerking kan komen, omdat zij ernstige schade zou meebrengen voor het organisme. Een directe werking op bacteriën kan derhalve buiten beschouwing gelaten worden.

Tot een indirecte werking van Röntgenstralen op bacteriën moet men besluiten, naar aanleiding van gunstige resultaten bij bestraling van bacteriëele ontstekingsprocessen. Eenige van deze proeven zijn reeds genoemd in de voorgaande hoofdstukken.

Er bestaat een zekere analogie tusschen de werking van sommige geneesmiddelen en Röntgenbestraling. Chinine kan in vitro de malariaplasmodieën niet dooden en is in dit opzicht alleen werkzaam in het levende organisme. Hetzelfde geldt voor de werking van bismuth op spirochaeten. De indirecte werking van Röntgenstralen op bacteriën moet men vermoedelijk eveneens opvatten als een stimuleering van natuurlijke afweerreacties van het lichaam.

Glauner vestigt de aandacht op de verandering van de weefselreactie na Röntgenbestraling (Die Entzündungsbestrahlung 1940 : 45):

De levensvoorwaarden voor micro-organismen zijn over het

algemeen sterk aan een bepaald milieu gebonden. Door kunstmatige verhooging van de alcaliciteit van het bloed is de resistentie ten opzichte van verschillende ziekteverwekkers experimenteel te vergrooten. Bij de behandeling van pyelitiden is de verandering van het milieu van groot therapeutisch belang (wisseldieet). Meerdere voorbeelden op dit gebied rechtvaardigen de opvatting, dat de reactieveranderingen in het weefsel, na Röntgenbestraling van een ontstekingsproces door bacteriën, eveneens van invloed zijn op virulentie en groei van deze ziekteverwekkers.

Op het verband met fagocytose en fermenten werd reeds gewezen (bladz. 31 en 32).

Toxinen zijn over het algemeen in vitro zeer resistent voor Röntgenstralen. Bij bestraling van door toxinen verwekte ont stekingen spelen directe invloeden geen rol, een indirecte invloed is echter onmiskenbaar, hetgeen o.a. blijkt uit de proeven van Mittermaier en Motojima (bladz. 31 en 32).

Of de indirecte werking van Röntgenstralen moet worden opgevat als een specifieke, is een vraag, die door de meeste onderzoekers ontkennend wordt beantwoord. Zij stellen de werking der stralen gelijk aan die van verschillende geneesmiddelen.

Een locaal ontstekingsproces is theoretisch niet denkbaar zonder invloed op het overige organisme en omgekeerd. De reacties van een locaal proces op het geheel en de wisselwerkingen die hierdoor ontstaan, zijn afhankelijk van tal van plaatselijke en algemeene factoren, die geenszins alle zijn te overzien (zie bladz. 17 en 18). Het wordt nog moeilijker, de gebeurtenissen bij Röntgenbestraling te begrijpen, wanneer er bovendien nog immunisatorische problemen bij komen.

De invloed van Röntgenbestraling op algemeene afweerreacties van het organisme, in het bijzonder op immunisatorische en serologische problemen, is moeilijk te beoordeelen, omdat de resultaten van experimenteele onderzoekingen voor het meerendeel met elkaar in strijd zijn.

Men is het er vrijwel over eens, dat Röntgenbestraling van een ontstekingsproces practisch een locale werking heeft. (Onderzoek van Wagner, Strahlenther. 24:1).

Tengevolge van de bestraling wordt de vorming van antistoffen versterkt, voor zoover deze bij een proces reeds aan den gang was. Algemeene invloeden worden vergeleken met de „Proteinkörpertherapie". Men betrekt hierbij het reticulo-endotheliale systeem en het vegetatieve zenuwstelsel (bladz. 22), maar het verband hiermede is nog betrekkelijk vaag. Er blijven vele vragen over, waarop men het antwoord nog niet kan geven. Het aantal theorieën dat men heeft opgeworpen, om de gunstige werking van Röntgenbestraling van ontstekingen te verklaren, is zeer groot en staan voor een deel soms lijnrecht tegenover elkaar. Het behoeft geen betoog, dat dit aanleiding kan geven tot verwarring. Toch zijn de theorieën en meeningen gegrondvest op waarnemingen, waarvan men de juistheid over het algemeen niet kan betwijfelen. In iedere hypothese schuilt zeker een kern van waarheid. Dit wijst er op, dat men het verband tusschen alle faktoren bij de Röntgenbestraling nog niet kan overzien.

Hieronder volgt een schematisch overzicht van de voornaamste theorieën en meeningen, welke men in de literatuur aantreft en welke worden aangevoerd ter verklaring van, of in verband gebracht worden met de gunstige werking van Röntgenbestraling van ontstekingsprocessen. Opgemerkt zij hier, dat geen enkele theorie onbestreden is gebleven.

Ado: „Gesteigerter Vitalität" van de leucocyten. (Zschr. exper. Med. 79 : 752) 1931.

Bauer: Versterking afweerkrachten van het lichaam. (Münch. med. Wschr. *1925* : 646).

Belluci: Vagusprikkeling. Strahlenther. 65:647) 1939.

Dessauer: Werking op celeiwit. (Arch. Zellforch. 11 : 65) 1931.

David en *Gabriel:* Primaire vaatzenuwprikkeling. (Strahlenther. 15 : 125) 1923.

Deyes: Röntgenbestraling geeft een ontsteking en summatie van ontstekingsprikkel en Röntgenprikkel bij bestraling van een ontstekingsproces. (Strahlenther. 47: 160) 1933.

Freund: „Bildungshemmung" van ontstekingscellen, tengevolge van „Röntengif", waardoor weer remmende werking op ontstekingsproces. (Virch. Arch. 273 : 794; Strahlenther. 62 : 156) 1938.

Fukase: idem, idem. (Strahlenther. 36 : 102) 1930.

Fischer: Stoornis van het celleven, door vorming van toxische stoffen. (Strahlenther. 40 : 466) 1931.

Glauner: Röntgenbestraling geeft ontsteking, summatie van prikkels, activatie van een ontstekingsproces. (Die Entzündungsbestrahlung) 1940.

Heidenhain en *Fried:* „Humorale Theorie": tengevolge van bestraling worden in den ontstekingshaard proteolytische fermenten gevormd, waardoor verhoogde bactericidie van het bloed. Algemeene werking. (Klin. Wschr. 25 : 1121; Zschr. Chir. *1924* : 1312).

Holthusen: Vagusprikkeling. (Strahlenther. 4:203) 1914.

Holzknecht: Zie Pordes, Weensche school. (Strahlenther. 24 : 722) *1927*.

Jolly en *Lacasagne:* Wisselwerking weefselreactie en bloedvaten. (C. r. Biol. 91 : 351 en 354) *1924*.

Kaznelson en *Lorant:* Algemeene „Leistungssteigerung" door fermenten. (Münch. med. Wschr. *1921* :132).

Kroetz: Alcalose-acidose. (Klin. Wschr. *1925* : 631).

Kapansky en *Soloweitschik:* idem. (Zsch. exper. Med. 55 : 111) 1927.

Mittermaier: Zie Pordes. „Immunitätsvorgänge", „Unspecifischer Reiz". Hecht ook veel waarde aan fagocytose en fermentwerking. (Zschr. Hals-uns. Heilk. 18 : 260; Zschr. Chir. 205 : 197) *1927.*

Motojima: Zie Pordes. (Strahlenther. 29 : 30) 1928.

Mischtschenko, enz.: Versterkte fagocytose, proteolytische fermenten. (Strahlenther. 52 : 464) *1935.*

Milani: Activeering van het reticulo-endotheliale systeem. (Strahlenther. 43 : 401) *1932.*

Nathanson: „Veränderungen des Reactionsvermögens der Gewebe". (Strahlenther. 55 : 524) 1936.

Pordes: Z.g. Weensche school. „Cellulaire Theorie". Plaatselijke werking: door verval van het cellig infiltraat komen immuunstoffen vrij; bactericiede stoffen. (Strahlenther 33 :147) 1929.

Pfalz: „Unspezifischer Reiz", met als gevolg protoplasma-activeering. (Münch. klin. Wschr. *1929:* 617 en 637).

Riecker: Primaire vaatzenuwprikkeling. (Ebenda 5 : 679; Strahlenther. 5 : 107) 1915.

Schade: Locale weefselacidose. (Zschr. exper. Med. 79 : 752. Verh. Ges. Pathol. Bd. 19) 1931.

Schaefer: Ontsteking versterkt, bacteriën gedood door antistoffen uit leucocyten. (Archiv. klin. Chir. 146 : 394) 1937.

Tannenberg en *Bayer:* Sterkere doorbloeding en „doorvochtiging" van het weefsel, waardoor snellere reiniging. (Strahlenther. 47 : 408) 1933.

Tannenberg en *Heeren:* Werking op de weefselbestanddeelen zelf. (Klin. Wschr. *1931* : 2208).

Wagner: „Proteinkörpertherapie". (Verh. dtsch. Röntgen-Ges. *1926:* 22).

Wagner en *Bauer:* Werking op het autonome zenuwstelsel, die de grondstofwisseling beïnvloedt. (Strahlenther. 24 : 1) 1927.

Uit de experimenteele onderzoekingen die in de beide voorgaande hoofdstukken zijn beschreven, heeft men in de analogie tusschen de processen bij een ontsteking en die welke ontstaan tengevolge van Röntgenbestraling, aanleiding gevonden tot de gevolgtrekking, dat Röntgenstralen moeten worden opgevat als een onstekingsprikkel, m. a. w. dat men tengevolge van Röntgenbestraling een ontsteking veroorzaakt. (Deyes, Schaefer, Glauner). Zoowel chemische als histologische verschijnselen wijzen in deze richting; ook de klinische symptomen zijn hiermede in overeenstemming (Erytheem, oedeem enz.).

Aanvaardt men deze theorie, dan doet zich de vraag voor, hoe men zich de verklaring moet denken van de gunstige werking der Röntgenbestraling van een ontstekingsproces. Indien men aan een ontstekingsprikkel een anderen toevoegt, („Röntgenprikkel"), kan dit slechts een cumulatie van ontstekingsprikkels doen verwachten. In de „eerste phase" wijzen de verschijnselen inderdaad in deze richting, maar in de „tweede phase" treden processen op, die tegengesteld zijn aan die van de eerste. Een gunstige werking gedurende de eerste phase kan men zich nauwelijks voorstellen, behalve dan dat men zich kan indenken, dat het ontstekingsproces door activeering in zekeren zin bespoedigd wordt. Een en ander zal afhangen van prikkelbaarheid en prikkelsterkte, constellatie van algemeene en plaatselijke factoren, enz.

Daar klinisch vast staat, dat Röntgenbestraling van ontstekingen tot gunstige resultaten leidt, moet men wel besluiten, dat deze voornamelijk tot stand komen in de tweede phase der processen, waarin de z.g. tegengestelde reacties (acidose-alcalose) een aanknoopingspunt geven, alsmede factoren als versterkte fagocytose, enz.

Waardoor de reactie-omslag ontstaat is nog een onuitgemaakte zaak. Tenslotte rijst de vraag, of de gunstige reacties „specifiek" geacht moeten worden voor Röntgenstralen. Aangezien ontstekingen op de gewone wijze ook genezen, zij het

dan ook soms minder goed dan met Röntgenbestraling, is het zeer wel mogelijk, dat een versterking optreedt van een „normaal" proces.

Een voorstander van deze opvatting is o.a. Schaefer. Deze heeft een voortreffelijk experimenteel onderzoek gedaan en komt tot gevolgtrekkingen, die in overeenstemming zijn met het bovenstaande. (Arch. klin. Chir. 146 : 394).

Schaefer werkte met ontstekingen, die hij verkreeg, door subcutaan bij konijnen een stafyloccus aureusstam in te spuiten, die voor het konijn virulent is. Hij onderzocht deze ontstekingen op achtereenvolgende tijdstippen, met en zonder Röntgenbestraling (na 13, 24 uur, 2, 8, 16, 21 dagen).

Röntgenbestralingen zoowel als het onderzoek van de resultaten werden verricht na intervallen van verschillenden duur.

Schaefer vond in het grootste aantal gevallen, dat de ontstekingen, die bestraald waren, verergerd waren, of verder waren voortgeschreden op den weg der genezing, vergeleken bij de onbestraalde. Hierbij kon worden opgemerkt, dat het weefsel eerst een bepaalden tijd na de infectie goed op de bestraling reageerde. M. a. w., wanneer de ontsteking een bepaald stadium had bereikt, was het weefsel gevoeliger voor Röntgenstralen. Het gelukte niet door bestraling infectie te voorkomen. Na de bestraling braken de abcessen spoedig door, terwijl de onbestraalde nog niet gerijpt waren. De genezingstijd werd door bestraling duidelijk bekort. Op het tijdstip, dat de wonden der bestraalde dieren genezen waren, bestonden er bij de onbestraalde nog abcessen.

Schaefer is van meening, dat door Röntgenbestraling van een ontsteking het proces verergert. De bacteriën worden vernietigd door de leucocyten, terwijl bij het uiteenvallen antilichamen vrijkomen, die ook van invloed zijn op de snellere genezing.

Schaefer stelt de werking van Röntgenstralen gelijk aan andere „conservatieve" middelen „wie Breiumschlagen oder der Bierschen Stauung".

„Welchen Vorteil bringt uns die Röntgenbestrahlung gegenüber altbewärten methoden?

1. Die exakte Dosierung.

2. Die beliebig zu localisierende Tiefenwirkung.

Während wir mit Umschlagen oder Leinsamenbeuteln nur bis zu einer gewissen Tiefe hyperaemisierend wirken können, vermögen wir niemals auf die anderen Mittel zu verzichten, sondern werden es von Fall zu Fall zu entscheiden haben, ob wir das eine oder das andere Mittel nehmen oder gar beide in kombinierten Form."

In de vrij omvangrijke literatuur over Röntgenbestraling van ontstekingsprocessen, treft men voor de practijk geen betere uiteenzetting aan dan die van Schaefer.

HOOFDSTUK 5

Betreffende de werking van Röntgenstralen op ontstekingen zijn betrekkelijk weinig *histologische* onderzoekingen gedaan. De meeste werden verricht, om een inzicht te verkrijgen in bacteriologische en serologische vraagstukken. Hierop werd de aandacht gevestigd door Wätjen (1927), Schaefer (1927), Motojima (1928) en Glauner (1940).

Over Röntgenbestraling van ontstekingen in het belangrijke tijdsverloop van de eerste 24 uur na de bestraling, zijn slechts drie mededeelingen bekend (Buhtz, Tannenberg en Bayer, bladz. 29). Chemische ontstekingen zijn in verband met Röntgenbestraling zoo goed als geheel nog niet onderzocht, afgezien van de proeven van Motojima, Mittermaier en Schaefer, met draadjes gedrenkt in oplossingen van AgNo3 en met injecties van „Eiweisz-kieselgur-gemisch", waarmede abcessen werden gemaakt (Glauner: Die Entzündungsbestrahlung 1940 : 67).)

Het schijnt, dat den laatsten tijd onderzoekingen zijn gedaan van Duitsche zijde betreffende de werking van Röntgenstralen op ontstekingen tengevolge van chemische strijdgassen. In verband met de tijdsomstandigheden is hieromtrent echter niets bekend gemaakt.

De ontstekingen, die in verband met Röntgenbestraling werden onderzocht, waren voornamelijk bacteriologische en mechanische.

Mittermaier werkte met difterietoxinen (Dtsch. Z. Chir. 204: 557), Businco en Milani infecteerden honden met tyfusbacillen (Strahlenther. 43 : 401), Spinelli en Talia entten bij caviae subcutaan stafylococcus aureus (Zbl. Radiol. 12 : 601). Lagasagne en Vincent spoten bij konijnen den streptobacillus

caviae in (Strahlenther. 47 : 160). De proeven van Mischtschenko, die stafylococcus aureus bij konijnen inspoot, werden genoemd op bladzijde 30).

Mechanische ontstekingen werden o.a. onderzocht door Tannenberg en Bayer (bladz. 29), Buhtz (bladz. 29), Freund en Fukase (bladz. 31), Lubarch en Wätjen (bladz. 35). Deze ontstekingen verkreeg men door het maken van wonden in de huid van een proefdier.

De gewone gang van zaken bij het onderzoek was, dat men uit de betreffende weefsels, die men wilde onderzoeken, stukjes excideerde, die men na fixatie, coupes maken, kleuring, enz. microscopisch onderzocht.

Van de methoden van onderzoek is die van Schaefer de meest vernuftige: de „draadjesproef".

De moeilijkheid bij het histologisch onderzoek is, het gebied rondom een ingebrachten ontstekingsprikkel in een microscopisch praeparaat te krijgen. Bij de „draadjesproef" wordt een draad, eventueel geïmpregneerd met een of andere stof, door de huid van een proefdier gehaald. Na eenigen tijd ontstaat om den draad een ontstekingsreactie tengevolge van de aanwezigheid van dit corpus alienum, c.q. van de geïmpregneerde stof.

Bij de proefexcisie wordt de draad met het omgevende weefsel geëxcideerd. De coupes voor microscopisch onderzoek worden gemaakt loodrecht op de richting van den draad. In iedere coupe treft men zoodoende een doorsnede van den draad aan, met de reactie er om heen. Hiermede is bereikt, dat men de directe inwerking van een ontstekingsprikkel op weefsel kan onderzoeken.

Motojima, die experimenteerde met verschillende methoden, kwam tot de conclusie, dat deze werkwijze de beste was. (Strahlenther. 29 : 30).

Bij de proeven met bacteriën en toxinen, werden deze in bepaalde verdunningen door middel van een injectiespuitje in het weefsel gespoten. Hierdoor ontstaan ontstekingen, waarbij

van een nauwkeurige localisatie van den ontstekingsprikkel geen sprake is. (Zie verderop!)

In de meeste gevallen werd het verloop van een serie-onderzoek nagegaan bij meerdere proefdieren. Dit is niet noodig bij de methode, waarbij men abcessen maakt, die op geregelde tijdstippen worden gepuncteerd en waarbij het punctaat wordt onderzocht. Gewoonlijk wordt hier bij het eene proefdier een bestraald abces en bij het andere een onbestraald abces nagegaan.

De verschillende methodes hebben alle min of meer bezwaren, die op de volgende punten neerkomen:

1. Bij de „draadjesproef", waarbij de localisatie van den ontstekingsprikkel oogenschijnlijk ideaal is, is het practisch niet mogelijk om op verschillende plaatsen bij een proefdier steeds op precies dezelfde wijze een draad door de huid te halen. Den eenen keer krijgt men dus een dieper gelegen gebied te beoordeelen dan den anderen keer. Juist bij het werken met Röntgenstralen is dit een factor van het grootste belang. De reactie op Röntgenbestraling is op de verschillende lagen van de huid verschillend, zooals trouwens door Schaefer zelf wordt opgemerkt. (Arch. klin. Chir. 146 : 394).

Voorts kan men bij een proefdier maar een beperkt aantal draden door de huid halen, omdat men niet ad libitum proef-excisies kan maken, zonder den algemeenen toestand van het dier te beïnvloeden. De proefexcisie bij een draadproef is een ingreep, waarbij een betrekkelijk groot stuk huid geëxcideerd wordt. Dit is een van de redenen, waarom men voor een serie-onderzoek (onderzoek na 13, 24 uur, 2, 8, 16, 21 dagen, Schaefer, bladz. 44), meerdere proefdieren noodig heeft.

2. Bij het inspuiten van een ontstekingverwekkende schadelijkheid met een injectiespuitje gelukt het bij de gebruikelijke methode evenmin om twee maal achtereen op precies dezelfde wijze een ontstekingsprikkel in te brengen. Het is hierbij verder

onmogelijk om een proefexcisie en een coupe te maken, waarbij de naaste reactie van dezen prikkel op het omgevende weefsel in een praeparaat is te onderzoeken.

3. Bij het werken met abcessen, die herhaaldelijk gepuncteerd worden, krijgt men na iedere punctie door veranderingen van spanning en druk in het weefsel een beïnvloeding van de reacties tengevolge van ontstekingsprikkel en bestraling. (Bij vergelijkende proeven is dit van minder beteekenis).

4. Bij het werken met abcessen krijgt men een beïnvloeding van den algemeenen toestand van het proefdier, hetgeen de beoordeeling van het plaatselijke proces moeilijker maakt. Voor een serie-onderzoek heeft men hierbij zeker meerdere proefdieren noodig. (Zie punt 6).

5. Het werken met bacteriën en met toxinen is op zichzelf en zeker voor de practijk van groote beteekenis, maar voor de beoordeeling van principieele vragen inzake de werking van Röntgenstralen op ontstekingen ongeschikt, omdat men hierbij allerlei immunisatorische processen krijgt, die het geheel onoverzichtelijk maken.

6. Het serie-onderzoek, waaraan men niet kan ontkomen, wanneer men het verloop van een proces wil onderzoeken (behalve bij het puncteeren van abcessen), is een bron van fouten, wanneer men er meerdere proefdieren voor moet gebruiken, aangezien dan verschillen in individueele gevoeligheid en constellaties van algemeene en plaatselijke factoren een rol spelen, die niet zijn te overzien.

Vooropgesteld zij, dat aan iedere methode van onderzoek bezwaren verbonden zullen blijven en dat het theoretisch beoogde doel nooit absoluut verwezenlijkt zal kunnen worden. De bovengenoemde bezwaren zijn echter bij een experimenteel onderzoek, betreffende de werking van Röntgenstralen op ontstekingen, waarbij het om de principes gaat, theoretisch op de volgende wijze te verminderen.

1. Door de opvolgende en te vergelijken stadia van één proces te onderzoeken, na te gaan en te vergelijken bij hetzelfde proefdier.

2. Door de ontstekingverwekkende schadelijkheid steeds op dezelfde wijze (diepte) in te brengen .

3. Door de proefexcisies steeds op volkomen dezelfde wijze te doen.

4. Door het ontstekingsproces steeds op denzelfden afstand van den ontstekingsprikkel te onderzoeken.

5. Door te werken met zeer lichte ontstekingen en het maken van zeer kleine proefexcisies, zoodat de algemeene toestand van het proefdier zoo min mogelijk wordt beïnvloed.

6. Door een constanten, niet-bacteriëelen ontstekingsprikkel te gebruiken, zoodat men immunisatorische problemen buiten beschouwing kan laten.

Bij het experimenteel onderzoek voor deze dissertatie werd het volgende als doel gesteld.

1. *Te onderzoeken of Röntgenbestraling van de huid met een kleine dosis Röntgenstralen moet worden opgevat als het toedienen van een ontstekingsprikkel.*

2. *Te onderzoeken, of de reactie op Röntgenbestraling al dan niet moet worden opgevat als „specifiek" voor deze stralen.*

3. *Te onderzoeken, of na Röntgenbestraling van de huid, direct na het inbrengen van een ontstekingsprikkel, een cumulatie is waar te nemen van „Röntgenprikkel" en ontstekingsprikkel.*

4. *Te onderzoeken, of bij de bestraling, als genoemd onder 3, invloed is waar te nemen op de genezing van het ontstekingsproces.*

5. *Onderzoekingen te doen met een chemischen ontstekingsprikkel gedurende het tijdverloop van de eerste 24 uur na de bestraling.*

6. *Een werkwijze te vinden, waarbij de bovengenoemde bezwaren voor onderzoek zooveel mogelijk worden vermeden, dus waarbij in acht zijn genomen de op bladzijde 46 genoemde punten 1, 2, 3, 4 en 5.*

HOOFDSTUK 6

Wanneer men op de gebruikelijke wijze een injectienaald onder de huid brengt, is het practisch niet mogelijk, dit een tweede maal op een andere plaats op volkomen dezelfde wijze te doen. Bij een konijn, dat het meest gebruikte proefobject is voor onderzoekingen met Röntgenstralen (uitgezonderd de mensch!) is deze moeilijkheid al zeer groot, omdat konijnenhuid uitermate straf is.

De diepte tot waarop men de naald wenscht in te steken, is te markeeren, bijvoorbeeld door een metalen kraaltje op een bepaalden afstand van de naaldpunt te soldeeren. Hierbij houdt men echter de moeilijkheid, dat men de naald in de huid moet brengen onder een constanten hoek, wil men voldoen aan den eisch, dat de naald op precies dezelfde wijze in de huid wordt gebracht. Bij het construeeren van een apparaatje, dat aan deze moeilijkheden tegemoet zou kunnen komen, stuit men op practische bezwaren, die gelegen zijn in de huid en bij uitstek in de huid van het konijn. Deze is op de eene plaats elastischer dan op de andere (beenige onderlaag!) en niet geheel vlak, zoodat men van den juisten insteekhoek nooit ten volle verzekerd is

Wanneer men een ontstekingsprikkel door middel van een injectienaald in de huid brengt, is men er dus nooit zeker van, dat deze steeds op dezelfde diepte terecht komt. Het gevolg hiervan is, dat het ook niet mogelijk is, om later met zekerheid de plaats, waar de punt van de naald een ontstekingsprikkel heeft gebracht, te localiseeren en te bezichtigen in een microscopisch praeparaat.

Wanneer men met een chemischen prikkel een ontsteking in de huid wenscht te verwekken, is men aangewezen op het

inbrengen van dezen prikkel door middel van een naald.

Er is maar één manier, waarop men steeds op dezelfde wijze een naald in de huid kan brengen en dat is loodrecht er in.

In de practijk blijkt, dat het niet mogelijk is een gewone dunne injectienaald (zoo weinig mogelijk mechanische prikkel!) loodrecht in de huid van een konijn te steken.

Konijnenhuid is n.l. zóó taai, dat de naald doorbuigt en afbreekt.

In deze moeilijkheid is te voorzien, door een gewone injectienaald af te slijpen tot op eenige mm van het aanzetstuk. De punt moet hierbij zeer kort worden bijgeslepen. Men krijgt zoodoende een uiterst kort en stug naaldje, dat op de gewone wijze op een spuit is te zetten en verbluffend eenvoudig in de huid kan worden gestoken. Wanneer men doorsteekt, tot men niet verder kan (aanzetstuk), komt men met de punt steeds op dezelfde diepte in de huid. Zoo is het mogelijk een ontstekingsprikkel practisch op dezelfde wijze in te spuiten.

De eenvoudigste methode om een kleine proefexcisie uit de de huid van een mensch te maken, is die waarbij men door middel van een hol metalen cylindertje van eenige mm doorsnede, met scherpe randen, al draaiende en drukkende als het ware een stukje huid met het onderliggende weefsel uitponst, nadat de huid door inspuiting anaesthetisch is gemaakt. Deze methode wordt o.a. gebruikt in de Dermatologische Universiteits-kliniek te Utrecht.

Bij het konijn brengt deze werkwijze zonder meer practische bezwaren mede. Te voren moet de huid ter plaatse volkomen van haar worden ontdaan. Anaesthetisch maken door middel van inspuiting is bij onstekingsproeven ongewenscht. Met het gewone huidboortje gelukt het nauwelijks of slechts met zeer veel verwoesting van weefsel een proefexcisie bij een konijn te maken. De methode wordt vrijwel ideaal, wanneer men het boortje op een gewone drilboor bevestigt en de huid te voren met chlooraethyl bevriest. Men kan nu direct incideeren tot op

de gewenschte diepte, die men te voren, bijv. door een kleefpleisterstrookje op den hollen cylinder, kan aangeven. Men boort, tot men niet verder kan. Met het terughalen van het instrumentje gaat als regel het uitgeponste weefselstukje mede omhoog, alleen nog vastzittend aan eenige vezeltjes, die met een schaartje doorgeknipt moeten worden. Op deze wijze is een proefexcisie een zeer kleine, pijnlooze en zeer gemakkelijk uit te voeren handeling. De wondjes trekken samen en zijn klein. De algemeene toestand wordt ook bij een groot aantal proefexcisies hoegenaamd niet beïnvloed. Van groot belang is de toepassing van chlooraethyl. Behalve dat het anaesthesie geeft, heeft het tot resultaat, dat het weefsel, bevroren als het is, veel beter gesneden kan worden. Voorbehandeling met chlooraethyl heeft geen invloed op de microscopische praeparaten.

Wanneer men de bovenomschreven proefexcisie zoo verricht, dat de insteekopening juist in het midden valt van den hollen cylinder (dus eveneens loodrecht op de huid), is het steekkanaal te beschouwen als de as van den uitgeponsten cylinder. De plaats, waar de punt van de naald komt, is te voren door de lengte van de naald bepaald. Deze kan men zoodanig kiezen, dat de punt binnen den uitgeponsten cylinder valt.

Een insteekopening, die na eenige dagen niet is terug te vinden, maar waarvan men de plaats ongeveer vermoedt, vertoont zich na bespuiting met chlooraetyl als een zwarte stip te midden van het wit-bevroren weefsel.

De insteekopening in de huid is ook na fixeering in paraffine gemakkelijk terug te vinden. Het is practisch mogelijk gebleken steeds een coupe te maken, die min of meer door het steekkanaal heen gaat. Hiermede benadert men dus het ideaal: steeds op een soortgelijke plaats een ontstekingsprikkel onder het microscoop te krijgen, althans op dezelfde diepte in de huid.

Tot de chemische middelen, die in aanmerking komen voor het verwekken van experimenteele ontstekingen behoort het mierenzuur. Deze stof is gemakkelijk te verkrijgen in iedere

gewenschte verdunning en goed houdbaar. Tendeloo verwekte ontstekingen in de long van het konijn door inspuiting van een 60% waterige mierenzuuroplossing. (Hiermede beoogde hij de collaterale ontstekingszones aan te toonen. Grondbeginselen der Algemeene Ziektekunde 1928:376).

In het centrum van den haard werd necrotisch weefsel gevonden: daaromheen een mantel van uiteenvallende leucocyten en weefselkernen. Vervolgens een mantel van door levende leucocyten doorspekt weefsel en een zoom van fibrinevlokken. Ten slotte een gebied van sereus exsudaat.

Vanuit de plaats, waar het mierenzuur gedeponeerd is, diffundeert het gif door de weefselspleten. Naarmate het verder van de kern verwijderd is, is de verdunning geringer en de reactie op den ontstekingsprikkel minder. De verschillende vormen van exsudatieve ontsteking beantwoorden dus aan een verschillenden graad van verdunning van het gif, d.i. aan een verschillende prikkelsterkte.

Op de bovenbeschreven wijze van inspuiten en proefexcisie is het zeer eenvoudig om door middel van mierenzuur verschillende vormen van ontsteking te verwekken en te onderzoeken in de huid van het konijn.

Indien men een mierenzuuroplossing gebruikt van een zoodanige sterkte (ongeveer 2%), dat er om de plaats van inspuiting langzamerhand in den loop van eenige uren een beperkte locale necrose ontstaat, kan men in vrijwel alle microscopische praeparaten de plaats van de insteekopening terugvinden. Uit de injectie-opening loopt wat mierenzuuroplossing terug na de inspuiting; op deze plaats krijgt men ook een typische opeenhooping van gelobdkernige leucocyten, welke grootendeels uiteengevallen zijn. Ook in de diepere lagen kan men af en toe duidelijk zien, op welke wijze de naald in het weefsel is gedrongen. Een en ander is het bewijs, dat men in het microscopisch praeparaat inderdaad het gebied aanschouwt, waar de ontstekingsprikkel is gebracht.

Bij lage concentraties mierenzuuroplossing gelukt het veel moeilijker om het verloop van de naald terug te vinden, omdat de reactie veel minder uitgebreidheid heeft. (Vergelijk proeven van Tendeloo met collaterale ontstekingen!)

In de Kliniek te Utrecht is een dosis Röntgenstralen van $^1/_5$ E de meest gebruikte.

$^1/_5$ „Erytheemdosis" komt overeen met 1,04 sec. bij 72 K.V., 2 mAmp. primaire Ampèrage, focus-huidafstand 20 cM.

E = 640 r in 5 min. 20 sec. zonder filter.

Met het dagelijks in de Polikliniek gebruikte Röntgenapparaat werden bij konijnen huidveldjes bestraald, welke op volgende tijdstippen histologisch werden onderzocht. De proeven werden gedaan bij witte konijnen, omdat men hierbij op de huid ook klinisch het beste de reacties kan waarnemen.

Eenige dagen te voren werden veldjes op den rug ter grootte van een cent van haar ontdaan. Eerst waren de haren zooveel mogelijk kort geknipt. Daarna werd de huid op deze plaatsen ingesmeerd met een ontharingspasta van de volgende samenstelling:

Tarwebloem 35 deelen,
Sulf. barit. 35 „
Talc. venet. 35 „
Sapo medic. 5 „

Dit ontharingsmiddel moet men even laten inwerken, waarna met een houten tongspatel het geheele gebied volkomen schoon is te scheren. Er treedt geen prikkeling van het weefsel op, hetgeen door histologisch onderzoek is aangetoond. Konijnen zijn zeer gevoelig voor temperatuurverschillen. De resten van het ontharingsmiddel moeten daarom met lauw water worden verwijderd, waarna het dier zorgvuldig moet worden afgedroogd.

De volkomen onthaarde huid van een wit konijn is even blank als blanke menschenhuid.

Na bestraling met $^1/_5$ E kan men er in de volgende uren

geen macroscopisch zichtbare veranderingen aan waarnemen.

Microscopisch kan men echter zeer typische veranderingen vinden, welke vrijwel constant voorkomen.

Onderzoekingen werden telkens gedaan in 8 huidvelden, voornamelijk in het verloop van de eerste 24 uur na de bestraling.

Op de bovenbeschreven wijze werden proefexcisies gemaakt na 1, 2, 3, 5, 7, 12, 24 en 48 uur na de Röntgenbestraling.

Terwijl men in een normale konijnenhuid vrijwel nooit een gelobdkernige leucocyt in het weefsel vindt, komen deze cellen na Röntgenbestraling regelmatig te voorschijn.

Na 1 uur onderscheidt het bestraalde weefsel zich nog niet van het onbestraalde.

Na 2 uur vindt men sporadisch een gelobdkernige leucocyt.

Na 3 uur vindt men in capillairen en eventueel in grootere bloedvaten leucocytose. Af en toe hoopjes leucocyten om capillairen, zoodat een diapedese waarschijnlijk moet worden geacht.

Na 5 uur worden deze verschijnselen duidelijker.

Na 7 uur is het hoogtepunt van de veranderingen bereikt.

Diapedese is nu niet meer zoo duidelijk. Wel komen in het weefsel en voornamelijk in het subcutane weefsel van de huid vrijwel diffuus leucocyten voor, hoewel toch voornamelijk in de buurt van de bloedvaten.

Na 12 uur nemen de leucocyten in aantal af.

Na 24 uur is het aantal nog meer afgenomen. Men vindt nu nog maar hier en daar een leucocyt. Verder komen er nu plasmacellen bij en vindt men ook „geprikkelde" jonge bindweefselcellen. (Bladz. 17).

Na 48 uur is het weefsel vrijwel weer rustig geworden.

Men vindt nu nog wel plasmacellen.

Uit het voorgaande blijkt onomstootelijk, dat er na Röntgenbestraling in ieder geval een reactie plaats vindt, welke na ongeveer 7 uur het duidelijkst is. Deze reactie uit zich in een

optreden van gelobdkernige leucocyten, ten slotte in het verschijnen van plasmacellen en epitheloide cellen. Een en ander zou men kunnen opvatten als een ontsteking, n.l. een lichte cellige (exsudatieve) ontsteking. Deze opvatting zou echter op grond van de bovenomschreven veranderingen aanvechtbaar zijn, door het ontbreken van die andere verschijnselen, die men over het algemeen verwacht bij een duidelijke ontsteking, welke volkomen voldoet aan de definitie. (Bladz. 15). Maar deze veranderingen behoeven niet altijd even duidelijk aanwezig te zijn! (Bladz. 17). Het is derhalve niet uit te sluiten, dat tengevolge van de Röntgenbestraling toch een zekere vorm van ontsteking optreedt. M. a. w. dat Röntgenbestraling moet worden opgevat als een ontstekingverwekkende schadelijkheid.

Indien dit juist is, moet het mogelijk zijn met een andere ontstekingverwekkende schadelijkheid dezelfde reactie, als boven beschreven voor Röntgenstralen, te voorschijn te roepen, aangezien een ontsteking slechts afhankelijk is van de verhouding van prikkelbaarheid en prikkelsterkte. (Bladz. 17).

Van het mierenzuur staat vast, dat het een ontstekingverwekkende schadelijkheid is.

Door stelselmatig steeds sterker verdunde oplossingen hiervan in te spuiten, is getracht een prikkel te vinden, die dezelfde reacties teweeg brengt als die, welke optreden na Röntgenbestraling. Dit is inderdaad mogelijk gebleken.

Bij injectie van $^1/_{10}$ cc eener pl.m. $^3/_4$ % waterige mierenzuuroplossing op de boven aangegeven methode, ziet men op dezelfde tijdstippen hetzelfde gebeuren als na Röntgenbestraling.

Een en ander werd gedemonstreerd met het volgende experiment.

Op den rug van een konijn werden 3 rijen van 8 huidvelden onthaard.

In de huidvelden van de eerste rij werd telkens $^1/_{10}$ cc $^3/_4$ % waterige mierenzuuroplossing geinjiceerd.

Met de middelste rij huidvelden werd niets gedaan.

De huidvelden van de derde rij werden achtereenvolgens, onder zorgvuldige afscherming van de omgeving met looden platen, bestraald met $^1/_5$ E.

Na 1, 2, 3, 5, 7, 12, 24 en 48 uur werden telkens van 3 overeenkomstige huidveldjes proefexcisies gemaakt.

Waargenomen kan nu worden, dat in de praeparaten van de middelste rij (waarmede niets is gedaan) geen veranderingen zijn te vinden. De praeparaten van de beide uiterste rijen (behandeld met mierenzuur en Röntgen) toonen nagenoeg dezelfde veranderingen, zooals deze boven reeds voor de Röntgenbestraling zijn uiteengezet. Alleen kan men in de praeparaten met mierenzuurinspuiting hier en daar een aanduiding treffen van de insteekopening, welke in de praeparaten van de Röntgenbestraling ontbreken.

Uit dit experiment kan men de volgende conclusies trekken:

1. Mierenzuur en Röntgenstralen geven analoge prikkels.
2. De uitwerking van deze prikkels is plaatselijk, want op overeenkomstige tijdstippen is in proefexcisies van de huid, waarmede niets gedaan is, ook niets te vinden.

Met een ander experiment werd nagegaan, wat er gebeurt, wanneer men aan een prikkel tengevolge van mierenzuur een Röntgenprikkel toevoegt.

De proef werd als volgt gedaan.

Op den rug van een konijn werden weer 3 rijen van 8 huidvelden ter grootte van een cent van haar ontdaan.

In de eerste rij 8 velden werd $^1/_{10}$ cc $^3/_4$ % waterige mierenzuuroplossing ingespoten.

Met de middelste rij werd wederom voor contrôle niets gedaan.

In de derde rij huidvelden werd eveneens $^1/_{10}$ cc $^3/_4$ % waterige mierenzuuroplossing ingespoten, waarna deze huidvelden onmiddellijk met $^1/_5$ E Röntgen werden bestraald.

In deze gebieden van de huid werd dus een dubbele prikkel toegediend.

In soortgelijke series van deze praeparaten kan het volgende worden waargenomen.

In de eerste rij huidvelden treedt de gewone reactie op, zooals dit het geval is na Röntgenbestraling of na injectie van de mierenzuuroplossing.

In de tweede of middelste rij vindt men in de huidexcisies geen afwijkingen.

In de praeparaten van de derde rij daarentegen zijn de reacties sterker dan in de overeenkomstige praeparaten van de eerste rij. Het maakt den indruk, dat de reactie niet alleen heftiger verloopt, maar ook sneller afloopt.

In de praeparaten na 24 en 48 uur vindt men in die van de eerste rij nog duidelijk afwijkingen, terwijl deze op dezelfde tijden in de overeenkomstige praeparaten der 3e rij practisch reeds verdwenen zijn. Een en ander volgt uit de beschrijving der praeparaten. (Zie hiernaast).

Alle 24 proefexcisies zijn gemaakt bij hetzelfde konijn. Bij het vergelijken van de praeparaten kan men derhalve verschillen tengevolge van andere constellaties buiten beschouwing laten.

Uit de bovenstaande serie blijkt, dat tengevolge van de inspuiting van mierenzuuroplossing met opvolgende Röntgenbestraling een sterkere reactie optreedt, dan na mierenzuurinspuiting alleen. Men kan derhalve spreken van een cumulatie van prikkels.

Opgemerkt zij hier, dat men bij de beoordeeling van de histologische praeparaten is aangewezen op den indruk, dien men van de hoeveelheid leucocyten krijgt, aangezien het niet mogelijk is deze te tellen. Hierop heeft ook Schaefer de aandacht gevestigd. (Es ist natürlich ganz unmöglich, die Zellen in den Präparaten auszuzählen, man kann jedoch aus dem ganzen Bilde erkennen, ob eine Entzündung in dem einen oder dem anderen Teile stärker oder schwächer ist, oder ob der Heilungsvorgang weiter vorgeschritten ist. Walter Schaefer:

Injectie $^1/_{10}$ cc. $^3/_4$ % waterige mierenzuuroplossing:	Contrôle-praeparaten: niets mede gedaan	Injectie $^1/_{10}$ cc. $^3/_4$ % waterige mierenzuuropl., waarna bestraling met $^1/_5$ E Röntgenstralen:
A. Na 1 uur: geen afw.	B. Na 1 uur: geen afw.	C. Na 1 uur: zeer sporadisch een leucocyt.
D. Na 2 uur: Een hoogst enkele leucocyt; leucocyten in bloedvaten.	E. Na 2 uur: geen afw.	F. Na 2 uur: sterk gevulde bloedvaten; leucocyten om capillairen.
G. Na 3 uur: wat meer leucocyten dan bij D.	H. Na 3 uur: geen afw.	I. Na 3 uur: meer leucocyten dan bij F en ook meer dan bij G.
J. Na 5 uur: meer leucocyten dan bij G.	K. Na 5 uur: geen afw.	L. Na 5 uur: meer leucocyten dan bij I. Duidelijke diapedese. Ook meer leucocyten dan bij J.
M. Na 7 uur: meer leucocyten dan bij J.	N. Na 7 uur: geen afw.	O. Na 7 uur: ongeveer evenveel leucocyten dan bij L. Meer leucocyten dan bij M.
P. Na 12 uur: leucocyten meer diffuus verspreid.	Q. Na 12 uur: geen afw.	R. Na 12 uur: minder leucocyten dan bij O. Ook iets minder dan bij P.
S. Na 24 uur: nog diffuus leucocyten. Enkele plasmacel.	T. Na 24 uur: geen afw.	U. Na 24 uur: minder leucocyten dan bij R. Ook minder dan bij S. Plasmacellen.
V. Na 48 uur: nog hoogst enkele leucocyt en een enkele plasmacel.	W. Na 48 uur: geen afw.	X. Na 48 uur: plasmacellen.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf bakterielle Entzündungen. Strahlenth. 25:370).

Een sterkere leucocytose van het weefsel kan men ook waarnemen na bestraling van weefsel, waarin een sterkere mierenzuuroplossing is gespoten.

Een proef werd genomen met inspuiting van een ongeveer 2% waterige mierenzuuroplossing. Tengevolge van deze inspuiting treedt in den loop van eenige uren necrose op in de directe omgeving van de plaats, waar het mierenzuur terecht is gekomen. Onmiddellijk na de inspuiting werd de helft van het aantal injectieplaatsen bestraald met $^1/_5$ E. Proefexcisies werden gemaakt na 5, 7, 9, 12, 24, 48, 72 en 96 uur. Wanneer men de overeenkomstige praeparaten van dezelfde tijdstippen na de injectie met elkaar vergelijkt, kan men duidelijk waarnemen, dat de leucocytenhoeveelheden van de bestraalde weefsels grooter zijn dan van de onbestraalde. Dit verschil is niet twijfelachtig, ook al kan men de leucocyten niet tellen. Na 24 uur is in de bestraalde praeparaten reeds „organisatie" van het necrotische weefsel waar te nemen. Dit kan men in het onbestraalde praeparaat eerst na 96 uur zien. Op dit tijdstip is het bestraalde praeparaat reeds vrij „rustig". Het maakt den indruk, dat ook hier het bestraalde proces wel is waar heftiger verloopt, doch sneller afloopt.

Wat betreft de klinische waarneming van de wondjes van de proefexcisies kon worden opgemerkt, dat die van de met Röntgen bestraalde gebieden duidelijk sneller geheeld waren dan bij de overeenkomstige niet bestraalde.

Bij de proeven met drie rijen van 8 proefexcisies (eerste rij mierenzuurinspuiting, tweede rij niets mede gedaan, derde rij Röntgenbestraling alleen of mierenzuur inspuiting met opvolgende Röntgenbestraling) kon zonder uitzondering worden vastgesteld, dat de wonden van de bestraalde gebieden het eerste geheeld waren.

Samenvatting:

Onderzocht werd, wat er gebeurt bij bestraling van konijnenhuid met $^1/_5$ E.

Hierdoor treedt een reactie op, welke zich kenbaar maakt door het uittreden van gelobdkernige leucocyten in het weefsel. Het hoogtepunt van dit verschijnsel ligt ongeveer 7 uur na de Röntgenbestraling. Het maakt den indruk, dat dit een lichte cellige ontsteking is.

Uitgaande van de gedachte, dat iedere ontsteking bepaald wordt door de verhouding van een prikkel ten opzichte van de prikkelbaarheid van het organisme, werd getracht dezelfde reactie als na Röntgenbestraling, te verwekken door een anderen prikkel, waarvan het niet twijfelachtig is, dat deze een ontstekingsprikkel is. Hiervoor werd mierenzuur gebruikt. Door systematische verdunningsproeven kon worden aangetoond, dat Röntgenbestraling met $^1/_5$ E en inspuiting van $^3/_4$ % waterige mierenzuuroplossing in het weefsel dezelfde reactie teweeg brengen, op dezelfde tijdstippen na de toediening. Indirect is hiermede aangetoond, dat ook Röntgenstralen moeten worden beschouwd als een ontstekingsprikkel. De reactie op de Röntgenbestraling kan wat betreft de histologische verschijnselen niet worden beschouwd als een „specifieke".

Verder werd onderzocht, wat men histologisch kan waarnemen, indien er $^3/_4$ % mierenzuur in de huid wordt gespoten, waarna bovendien Röntgenbestraling wordt toegepast.

Het blijkt, dat de beide ontstekingsprikkels samen een sterkere reactie teweeg brengen dan mierenzuur alleen. Men kan derhalve spreken van een cumulatieve werking van de beide ontstekingsprikkels. Men krijgt den indruk, dat de sterkere reactie sneller afloopt. Klinisch bleek onomstootelijk, dat de wonden der proefexcisies van met Röntgen bestraalde gebieden in het algemeen het snelst genazen.

De onderzoekingen werden verricht met een nieuw uitgedachte methode van inspuiting en proefexcisie.

SLOTBESCHOUWINGEN

In de reeks der experimenteele onderzoekingen betreffende Röntgenbestraling ontbrak een schakel: de invloed van kleine doses op normaal weefsel en op zeer lichte ontstekingen, welke doses geen blijvende veranderingen geven, dus reversibel zijn. De ontbrekende schakel vindt men in dit proefschrift.

Aangetoond is, dat Röntgenbestraling van normaal weefsel in kleine doses een ontstekingsproces teweeg brengt, welk proces niet „specifiek" voor Röntgenstralen mag worden genoemd, terwijl Röntgenbestraling van een zeer lichte ontsteking een verergering van dit proces veroorzaakt.

Hiermede is dus de meening van Schaefer, Dyes en Glauner bevestigd, die Röntgenstralen beschouwen als een ontstekingverwekkenden factor. Zij hebben ook de aandacht gevestigd op het feit, dat er bij Röntgenbestraling van een ontsteking een summatie optreedt van ontstekingsprikkels (bladz. 41 en 42), hetgeen ook in overeenstemming is met de uitkomsten van mijn histologisch onderzoek. Ook de resultaten van de theoretisch zoo bij uitstek belangrijke experimenten van Butz, Tannenberg en Bayer, welke een inzicht geven omtrent het gedrag der leucocyten in de eerste 24 uur volgende op de bestraling van een ontsteking (bladz. 29), zijn in volkomen overeenstemming met hetgeen bij mijn histologisch onderzoek is gevonden. Gedurende dit tijdsverloop neemt het aantal leucocyten toe. Het hoogtepunt van dit verschijnsel vond ik 7 uur na Röntgenbestraling van normaal en van licht ontstoken weefsel.

Mijn onderzoek heeft mij niet nader gebracht tot de oplossing van het vraagstuk hoe men zich de gunstige werking van Röntgenbestraling van een ontsteking, welke een vaststaand

feit is (statistieken, Klin. Wschr. 31:1462), door vele experimenteele onderzoekingen gestaafd (hoofdstukken 2 en 3) en na jarenlange ervaringen in de Kliniek te Utrecht steeds opnieuw bevestigd, als mechanisme moet denken.

Men kan zich hieromtrent slechts in gissingen verdiepen. In de eerste plaats doet zich de veronderstelling voor, dat de verergering van de ontsteking tengevolge van de bestraling een snelleren afloop van het ontstekingsproces bewerkstelligt. Deze veronderstelling is in overeenstemming met hetgeen men waarneemt bij experimenteele onderzoekingen, terwijl zij ook klinisch is bevestigd, hoewel dit niet opgaat voor Röntgenbestraling van alle ontstekingen, hetgeen al blijkt uit de oneenigheid, die nog op dit gebied heerscht. (Zie mijn Voorwoord en Inleiding).

Omtrent het mechanisme moet men echter grootendeels het antwoord schuldig blijven. Het eenigste wat ons hieromtrent bekend is, ligt op chemisch gebied. (Hoofdstuk 2: invloed van de z.g. tweede of alcalotische phase).

Het feit, dat Röntgenbestraling gelijk staat met de toediening van een ontstekingsprikkel, dus met een zekere schadelijkheid, brengt de consequentie met zich mede, dat men er zoowel bij de toepassing van Röntgenstralen als therapeutisch-, maar ook als diagnostisch hulpmiddel rekening mede moet houden. Men moet zich bewust zijn van het feit, dat men door het maken van een longfoto, bijv. in een voor den patiënt beslissend stadium, een nadeeligen afloop teweeg kan brengen. Bij navraag is mij door verschillende klinici mededeeling gedaan van „toevallige" ervaringen, welke dit bevestigden. Het lijkt mij van belang, dat hier de aandacht op gevestigd wordt.[1])

Freund gaf in 1927 als zijn meening te kennen, dat bij de behandeling van ontstekingen door middel van Röntgenstralen alleen nog maar „*de wijze waarop*" een probleem kon

---

[1]) In de literatuur treft men wel op meerdere plaatsen aan, dat na het vervaardigen van een Röntgenfoto een verbetering in een ontstekingsproces optrad!

vormen. Ik zou hieraan willen toevoegen, dat „*het stadium waarin*" men de Röntgenbestraling bij een ontsteking toepast, van principieel belang is voor het welslagen van deze behandeling. (Zie ook bladz. 35).

Nogmaals vestig ik hier de aandacht op de uitspraak van Schaefer (bladz. 44), welke de werking van Röntgenstralen gelijk stelt aan die van andere „conservatieve" middelen, met dien verstande, dat men met Röntgenstralen de doseering meer exact kan toepassen en met de stralen een betere dieptewerking kan bereiken.

Voor de practische toepassing der Röntgenstralen is deze uitspraak van groote beteekenis. De theoretische vraag blijft echter bestaan, of men ook voor wat betreft de chemische reacties mag besluiten tot een gelijkstelling van de z.g. „conservatieve" methodes en de Röntgenbestraling.

De resultaten van mijn onderzoek doen besluiten, dat de reactie tengevolge van Röntgenbestraling voor wat betreft de histologische veranderingen niet als „specifiek" kunnen worden aangemerkt. Het is echter nog een open vraag, in hoeverre het chemisch gebeuren bij Röntgenbestraling kan worden beschouwd als „specifiek" voor deze therapie.

In de eerste plaats moet men zich deze vraag stellen voor de tweede of alcalotische phase na de bestraling. (Bladz. 26).

Zooals reeds in den aanvang van dit proefschrift werd opgemerkt, zullen verschillende problemen, welke zich voordoen bij de Röntgenbestraling van een ontstekingsproces, eerst dan tot klaarheid gebracht kunnen worden, wanneer de ontwikkeling der chemie verder zal zijn voortgeschreden.

Ten slotte moge hier worden gewezen op de mogelijkheid van verder onderzoek, welke geopend is door toepassing van de door mij uitgedachte onderzoekingsmethode. Het komt mij voor, dat deze mogelijkheid van beteekenis kan zijn voor het verkrijgen van een beter inzicht inzake het belang van „*het stadium waarin*" men Röntgenbestraling toepast bij een ontstekingsproces.

Bij een levend organisme zal men bij elken therapeutischen maatregel te maken hebben met een gecompliceerde constellatie van plaatselijke en algemeene factoren, die men nooit in zijn geheel zal kunnen omvatten en overzien. Hetzelfde zal ook steeds blijven gelden voor de behandeling met Röntgenstralen, zelfs indien men omtrent het mechanisme volkomen op de hoogte zal zijn.

LIJST DER AANGEHAALDE LITERATUUR [1])

Ado: Zschr. exper. Med. 79 : 752, bladz. 40.
Baensch: Strahlenther. 47 : 188, bladz. 13.
Baensch: Arch. klin. Chir. 135: 567, bladz. 13.
Bauer: Münch. Med. Wschr. 1925 : 646, bladz. 40.
Belluci: Strahlenther. 65 : 647, bladz. 40.
Buhtz: Frank. Z. Path. 44 : 57, bladz. 29.
Busineo en Milani: Strahlenther. 47 : 160, blaz. 46.
Busineo en Milani: Strahlenther. 43 : 401, bladz. 46.
David en Gabriel: Strahlenther. 15 : 125, bladz. 41.
Dessauer: Arch. Zellforch. 11 : 65, bladz. 40.
Deyes: Strahlenther. 47 : 160, bladz. 41.
Ellinger: Die biologischen Grundlagen der Strahlenbehandlung 1935, bladz. 20.
Fischer: Strahlenther. 40 : 466, bladz. 41.
Freund: Klin. Wschr. 31 : 1462, bladz. 36.
Freund: Virch. Arch. 273 : 794, bladz. 41.
Freund: Strahlenther. 62 : 156, bladz. 41.
Freund en Fukase: Strahlenther. 33 : 375, bladz. 31.
Freund en Fukase: Strahlenther. 36 : 102, bladz. 31.
Freund en Fukase: Strahlenther. 40 : 333, bladz. 31.
Freund en Fukase: Strahlenther. 60 : 19, bladz. 31.
Fukase: Strahlenther. 36 : 102, bladz. 41.
v. Gaza en Brandi: Klin. Wsch. 1926: 1123, bladz. 22.
v. Gaza en Brandi: Klin. Wschr. 1927 : 11, bladz. 22.
Glauner: Die Entzündungsbestrahlung 1940, bladz. 32, 34, 38, 41, 46.
Gudzent: Strahlenther. 4 : 666, bladz. 33.
Heidenhain en Fried: Klin. Wschr. 25 : 1121, bladz. 41.
Heidenhain en Fried: Zschr. Chir. 1924: 1312, bladz. 33.
Heidenhain en Fried: Strahlenther. 24 : 37.
Holthusen: Strahlenther. 2 : 403, bladz. 22.
Holthusen: Strahlenther. 4: 203, bladz. 41.

---

[1]) Voor volledige literatuuropgave zie men „*Die Entzündungsbestrahlung*" van *R. Glauner* (Georg Thieme/Verlag/Leipzig, 1940).

Holzknecht: Strahlenther. 24: 722, bladz. 30, 41.
Jolly en Lacasagne: C. r. Biol. 91: 351 en 354, bladz. 41.
Kapansky en Soloweitschik: Z. exper. Med. 55:111, bladz. 20, 41.
Kaznelson en Lorant: Münch. med. Wschr. 1921:132, blad. 41.
Kohler: Biochem. Zschr. 151:146 en 449, bladz. 21.
Kroetz: Klin. Wschr. 1925:631, bladz. 20, 21 en 41.
Lacasagne en Vincent: Strahlenther. 47:160, bladz. 47.
Lewis: The blood vessels of human skin and their reponses, 1927, bladz. 28.
Liechti: Klin. Wschr. 1927: 11, bladz. 20.
Lubarch en Wätjen: Handbuch der ges. Strahlenheilk. van Lazarus, 1:345, bladz. 35.
Meltzer: Arch. klin. Chir. 184:191, 219 en 229, bladz. 23.
Meltzer en Küthz, Strahlenther. 62:406 en 425, bladz. 24.
Mittermaier: Dtsch. Z. Chir. 204:557, bladz. 46, 31.
Mittermaier: Dtsch. Z. Chir. 205:197, bladz. 42.
Mittermaier: Zschr. Hals- und. Heilk. 18:260, bladz. 42.
Mischtschenko, enz.: 25:370, bladz. 30.
Milani: Strahlenther. 43:401, bladz. 42.
Motojima: Strahlenther. 29:30, bladz. 32, 42, 47.
Nathanson: Strahlenther. 55:524, bladz. 42.
Pannewitz: Arch. klin. Chir. 143:697, bladz. 21.
Pfalz: Münch. klin. Wschr. 1929:617 en 637, bladz. 42.
Pordes: Strahlenther. 24:37, bladz. 30.
Pordes: Strahlenther. 33:147, bladz. 30, 42.
Riecker: Ebenda 5:679, bladz. 42.
Riecker: Strahlenther. 5:107, bladz. 42.
Schade: Zschr. exper. Med. 79:752, bladz. 42.
Schade: Verh. Ges. Pathol. Bd. 19, bladz. 42.
Schade, Neukirch en Halpert: Z. exper. Med. 24:11, bladz. 19.
Schaefer: Arch. klin. Chir. 146:394, bladz. 31, 32, 42, 44, 48.
Schaefer: Strahlenthr. 25:370, bladz. 31, 32, 62.
Spinella en Talia: Zbl. Radiol. 12:601, bladz. 46.
Tannenberg en Bayer: Strahlenther. 47:408, bladz. 29 en 42.
Tannenberg en Heeren: Klin. Wschr. 1931:2208, bladz. 42.
Tendeloo: Grondbeginselen der Algemeene Ziektekunde 1928, bladz. 15, 17, 55, 56.
Wagner: Verh. dtsch. Röntgen-Ges. 1926: 22, bladz. 42.
Wagner en Bauer: Strahlenther. 24:1, bladz. 40 en 42.
Westman: Acta radiol. 2:57, bladz. 33.

STELLINGEN

1

Alvorens bij vrouwen Röntgenbestraling toe te passen, hetzij voor diagnostische, hetzij voor therapeutische doeleinden, overwege men de mogelijkheid van een bestaande zwangerschap, in welk geval men de bestraling vooral in de eerste maanden moet nalaten.

2

Een normale of een vertraagde bezinkingssnelheid der chromocyten sluit het bestaan van een of ander ziekteproces geenszins uit.

3

Bij klachten, welke het vermoeden wekken van het bestaan van een ulcus duodeni, moet in geval van twijfel de anamnese- en niet de Röntgenfoto den doorslag geven voor de te volgen gedragslijn inzake de behandeling.

4

Bij de behandeling van impetigo vulgaris is de techniek hoofdzaak.

5

De Röntgenepilatie behoort slechts gedaan te worden door hen, die hiertoe geregeld in de gelegenheid zijn.

6

Het recht tot het verrichten van obducties aan Universiteitsklinieken moet (beter) geregeld worden.

7

Tegenover het beginsel „algemeen belang gaat voor eigenbelang" kan het medisch beroepsgeheim, in zooverre als het gebaseerd is op het persoonlijk belang van den patiënt, niet ongewijzigd gehandhaafd worden.

8

Het zou van groot wetenschappelijk en sociaal belang geacht moeten worden, indien van ieder mensch aanteekening werd gehouden van de ziekten, welke hij doormaakt van zijn geboorte tot zijn dood.

9

Iedere misdadiger is in zekeren zin te verontschuldigen wegens „abnormale geestesgesteldheid".

10

Medische artikelen in dagbladen en radiovoordrachten de geneeskunde betreffende, zijn over het algemeen af te keuren.