



# Bijdrage tot de kennis van de gladde tong bij het rund (epitheliogenesis imperfecta linguae bovis)

<https://hdl.handle.net/1874/360131>

BIJDRAGE TOT DE  
KENNIS VAN DE GLADDE  
TONG BIJ HET RUND

(EPITHELIOGENESIS IMPERFECTA LINGUAE BOVIS)







BIJDRAGE TOT DE KENNIS VAN  
DE GLADDE TONG BIJ HET RUND  
(EPITHELIOGENESIS IMPERFECTA LINGUAE BOVIS)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3820 6334

*Diss. Utrecht 1942*

# BIJDRAGE TOT DE KENNIS VAN DE GLADDE TONG BIJ HET RUND

(EPITHELIOGENESIS IMPERFECTA LINGUAE BOVIS)

## PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR  
IN DE VEEARTSENIJKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVER-  
SITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN WAAR-  
NEMENDEN RECTOR MAGNIFICUS L. VAN VUUREN,  
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN  
EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN  
SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDEN-  
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER VEEARTSENIJ-  
KUNDE TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG  
29 JANUARI 1942, DES NAMIDDAGS 2 UUR

DOOR

## THOMAS DE GROOT

GEBOREN TE AKKRUM

BRANDENBURGH & CO. \* UITGEVERS \* SNEEK





Ta oantinken oan myn Mem,  
Oan myn Heit,  
Oan myn frou en famke.



De traditie getrouw, grijp ik deze, mij geboden gelegenheid gaarne aan om U, hoogleeraren, oud-hoogleeraren en docenten der Veeartsenijkundige faculteit bij het beëindigen van mijn universitaire studie, op deze plaats mijn oprechten dank te betuigen.

Vanzelfsprekend gaat deze dank in de eerste plaats uit naar U, hooggeleerde Van der Plank, hooggeachte promotor. De jaren, die ik onder Uw leiding, als assistent, aan de verrichte onderzoekingen op Zoötechnisch gebied, heb mogen meewerken, zijn voor mij van onschatbare waarde geweest. De belangstelling, waarmee U mijn werk steeds hebt gevolgd en de onmisbare raadgevingen, die U op „kritieke” oogenblikken wist te geven, zou ik moeilijk hebben kunnen missen. Ik stel een groote eer in, mij tot Uw leerlingen te mogen rekenen.

Zeergeleerde Hirschfeld, onafscheidelijk zijt Gij met de herinnering aan de onvergetelijke jaren van mijn assistentschap verbonden. De dagelijksche vriendschappelijke omgang met U heeft deze periode tot een der aangenaamste voor mij gemaakt. Uw interesse voor mijn werk en de belangrijke aanwijzingen welke U gegeven hebt, zal ik bij voortdoring blijven waardeeren.

Hooggeleerde Heringa, het enthousiasme, waarmee U zich mijn problemen tot de Uwe heeft gemaakt, stemt mij tot groote dankbaarheid. Moeilijk had ik op zooveel steun van U mogen rekenen.

Zeergeleerde Wassink, zonder Uw medewerking en de besprekingen, die ik met U heb mogen voeren, zou mijn werk zeer veel moeilijker zijn geweest. Uw belangstelling voor mijn werk heeft mij zeer aan U verplicht.

Weledelzeergeleerde Hoogwelgeboren Rengers, voor de medewerking en de gastvrijheid op uw bureau, die ik van U ondervond, ben ik U zeer veel dank verschuldigd.

Aan allen, die op eenigerlei wijze verder hebben geholpen bij het voltooiën van dit proefschrift, betuig ik hier mijn groote erkentelijkheid. Ik denk daarbij in het bijzonder aan de fokkers, die voor het nemen van experimenten hun stal voor mij openstelden en veel tijd wilden besteden. Zij hebben mij groote

diensten bewezen, door mij bij het verzamelen van mijn materiaal behulpzaam te zijn.

Een bijzonder woord van dank komt toe aan het personeel van het Zoötechnisch Instituut. De prettige sfeer, die er op „ons Instituut” heerschte, is vooral ook aan U te danken. Steeds hebt U voor mij klaar gestaan, wanneer ik Uw hulp noodig had. Moeilijk had ik iemand kunnen vinden, die het photo- en teekenwerk mooier had kunnen uitvoeren, dan U, hooggeachte Both.

Rjue eale Twerda, for it neisjen en forbetterjen fen de printkladden tige myn tank.

Great sires, then, have the power of passing on their recessive genes to the entire breed.

CHRISTIAN WRIEDT.

Bovenstaande uitspraak van den Scandinavischen kenner van fokkerijproblemen Wriedt, geldt misschien voor geen enkele eigenschap in zoo sterke mate als voor die, waarop dit onderzoek betrekking heeft. Immers de dragers van zoo'n recessief gen kunnen een geheel normaal phaenotype vertoonen, namelijk dan, wanneer het gen heterozygoot aanwezig is. Wanneer nu toevallig een heterozygote stier om de een of andere reden erg op den voorgrond treedt, zoodat hij enkele jaren aaneen honderd koeien bevrucht, dan geeft hij elk jaar dien factor mee aan vijftig van zijn nakomelingen. Wij hopen later op de gevolgen daarvan terug te komen. Het is echter zonder meer duidelijk, dat zóó in een betrekkelijk klein aantal jaren een gebrek door een geheele veestapel verspreid kan worden.



## INLEIDING.

De afwijking bij het rund, die het onderwerp van mijn onderzoek is, wordt eerst de laatste tien jaren door de veefokkers als een bekend gebrek beschouwd en..... gevreesd. Dit wil niet zeggen, dat voor 1930 het gebrek geheel onbekend was. Mij kwam bijvoorbeeld ter oore, dat wijlen collega H. Veenstra bij het veeteeltonderwijs aan de Landbouwwinterschool er omstreeks 1910 reeds over sprak. Toch is, met uitzondering van twee artikels (34, 35), nooit iets over dit gebrek gepubliceerd. Desniettemin mogen wij aannemen, dat de gladde tong vroeger, zij het dan misschien sporadisch, voorkwam. In den loop der jaren is de afwijking echter steeds frequenter gaan optreden. Dat de belangstelling ervoor niet eerder is gewekt, is waarschijnlijk, behalve aan het zelden voorkomen, bovendien nog toe te schrijven aan het feit, dat de uiterlijk waarneembare verschijnselen soms niet zoo erg opvallend zijn.

Hoe dit ook zij, het is in ieder geval zeker, dat deze afwijking pas de laatste jaren in het centrum der belangstelling is komen te staan. Voor de fokkerij beschouwt men de lijdensaan dit gebrek als minderwaardige dieren, en terecht, want hoewel het veelal gelukt de kalveren met een gladde tong normaal te doen opgroeien, bestaat er toch, vooral in de jeugd, een grootere gevoeligheid voor minder gunstige omstandigheden. De melkproductie behoeft echter in het geheel niet achter te staan bij die van normale dieren.

Het was dus van beteekenis deze afwijking nader te bestudeeren en de resultaten van dit onderzoek zijn in de volgende hoofdstukken neergelegd :

Hoofdstuk I. Het klinische beeld.

Hoofdstuk II. De gladde tong als ziekte van den mensch.

A. Door literatuurstudie en besprekingen, o.a. met Dr. Wassink, werd het mij duidelijk, dat bij den mensch



een ziektebeeld voorkomt, dat in sommige opzichten te vergelijken is met de afwijking bij runderen. Het werd mij bij het verdere onderzoek namelijk duidelijk, dat bij runderen het symptoom gladde tong slechts een enkel verschijnsel is van een symptomencomplex. Andere symptomen van dit geheele beeld vertoonen overeenkomst met overeenkomstige verschijnselen bij den mensch. Daarom leek het mij noodig, in dit hoofdstuk iets dieper in te gaan op dat, misschien soortgelijke, ziektebeeld.

- B. Vele onderzoekers wijzen op het familiare voorkomen van dit symptomencomplex bij den mensch. Vooral Lundholm heeft hierover zeer uitgebreid materiaal verzameld.

### Hoofdstuk III. Genetisch onderzoek van de afwijking (bij het rund.)

### Hoofdstuk IV. Andere morphologische en physiologische afwijkingen bij de lijdens aan Epitheliogenesis imperfecta linguae bovis.

De hypothese, dat er een zekere overeenkomst bestaat tusschen de ziektebeelden bij mensch en dier, was de aanleiding voor het uitvoeren van de volgende onderzoekingen bij runderen :

- A. Onderzoek van haren en tongslimvlies.
- B. Het bloedbeeld.
  - a. Het roode bloedbeeld (aantal erythrocyten, haemoglobine.)
  - b. Doorsnee der erythrocyten (Price-Jones curven.)
  - c. Het serumijzer.
  - d. Het witte bloedbeeld.
  - e. Is het een deficiëntieziekte ?
- C. De afscheiding van het maagsap (zuurgraad, pH en pepsinewerking van de lebmaaginhoud.)  
Daar over het serumijzergehalte en de erythrocytendoorsnee van normale runderen slechts weinig gegevens bestaan, over normale lebmaagwerking in de

literatuur slechts één publicatie was te vinden, die eenigszins ter vergelijking van mijn pathologisch materiaal zou kunnen dienen, en over de structuur van het tongslimvlies enz. bij normale dieren ook slechts weinig is gepubliceerd, was ik genoodzaakt een aantal normale runderen met betrekking tot A., B. en C. te onderzoeken.

#### Hoofdstuk V.

- A. Bespreking der resultaten.
- B. Conclusies.



## HOOFDSTUK I.

### Het Klinische Beeld.

#### 1. De tong.

Het grootste verschil tusschen normale dieren en lijders aan een „gladde tong” is, zooals de naam van het ziektebeeld ook reeds zegt, dat bij de lijders de bovenvlakte van de tong veel te glad aanvoelt. De papillae filiformes zijn kleiner en vooral ook veel slapper dan normaal. Wel blijft de verhouding in lengte van deze papillen, zooals die bij gezonde dieren gevonden wordt, bestaan: de lengte neemt caudaalwaarts af. Terwijl bij normale runderen de tong als een rasp aanvoelt, heeft die van een lijder een veel zachtere bovenvlakte, die haast met natgemaakt fluweel is te vergelijken. Er komen echter variaties voor: niet alle tongen van lijders zijn even glad en soms is het verschil met een normale tong vooral aan de punt nog niet eens zoo heel erg groot, zoodat het bij de beoordeeling aanbeveling verdient midden op den tongrug te voelen, wil men met zekerheid aan de tong een juiste diagnose stellen. Overigens levert het diagnostiseeren van het gebrek als regel niet de minste moeilijkheden op, daar de lijders nog een groep van andere verschijnselen vertoonen, zooals hieronder zal blijken, die bijna even markant zijn als de gladheid van den tongrug.

Het tonglijmvlies is ook meer vulnerabel dan normaal. Wanneer men de tong krachtig vastpakt om haar buiten den mond te trekken, dan treden niet zelden laesies met bloedingen op.

Het regeneratievermogen van het tonglijmvlies schijnt echter normaal te zijn, daar deze slijmvliesscheurtjes weer spoedig genezen. Hetzelfde zag ik na proefexcisies. Ook na mond- en klauwzeer ziet men, wat het herstel van het tonglijmvlies betreft, geen opvallende verschillen met normale dieren.

## 2. Het speekselen.

De dieren speekselen bijna voortdurend, maar vooral bij het eten van „kortvoer” (koekjes). De oorzaak daarvoor heb ik niet kunnen vinden. Het lijkt onwaarschijnlijk, dat het ontbreken van goede papillen daarvoor verantwoordelijk gesteld moet worden. De mechanische hindernis voor het uitvloeien is bij normale dieren niet zoo veel grooter, ook al zijn behalve de tong- ook de wangpapillen daar grooter dan bij de lijders.

Het ware denkbaar dat er slikbezwaren bestaan (zie hoofdstuk II A), aangezien het bekend is, dat een dier op moeilijk slikken met speekselen reageert. Daartegen pleit echter, dat de voedsel- en herkauwbrokken oogenschijnlijk normaal doorgeslikt worden. Wel is het opvallend, dat juist bij het herkauwen den dieren veel tot schuim geslagen en met voedselresten vermengd speeksel uit den mond loopt.

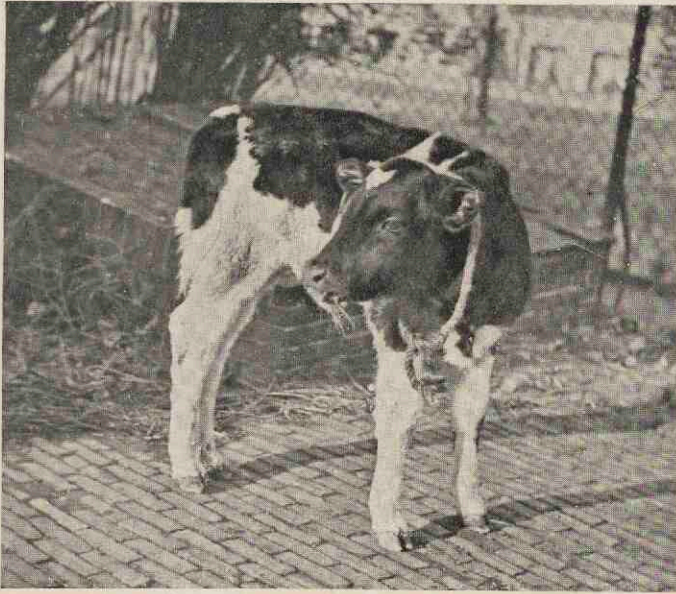
Ook bij exitatie is de speekselvloed rijkelijk en zeer veel grooter dan normaal, zoodat men aan nerveuze invloeden zou kunnen gaan denken.

Het is dus mogelijk, dat tot het symptomencomeplex van het ziektebeeld een overmatige speekselafscheiding behoort. Dan blijft het evenwel nog onverklaard, waarom deze overmaat niet ingeslikt wordt. Een afdoende verklaring voor het speekselen kan ik dus niet geven. Figuur 1 is een afbeelding van een speekseland kalf met een gladde tong.

## 3. Eczemen.

Niet zelden lijden de dieren aan eczemen. Deze kunnen ontstaan (vooral op den rug en de schoft), doordat bij het weggagen van de vliegen, die 's zomers nu eenmaal op elken koeienrug zitten, speeksel- en voedselresten aan de huid blijven kleven. Een normaal rund jaagt met den kop de vliegen weg en reinigt daarbij de huid met zijn ruwe tong; onze patienten kunnen dat niet: integendeel, bij de pogingen daartoe wordt de huid steeds vuiler. De jeukprikkel, tengevolge van vervuiling en vliegenplaag leidt tot schuren, waardoor oppervlakkige verwondingen en eczemen ontstaan. (fig. 2).

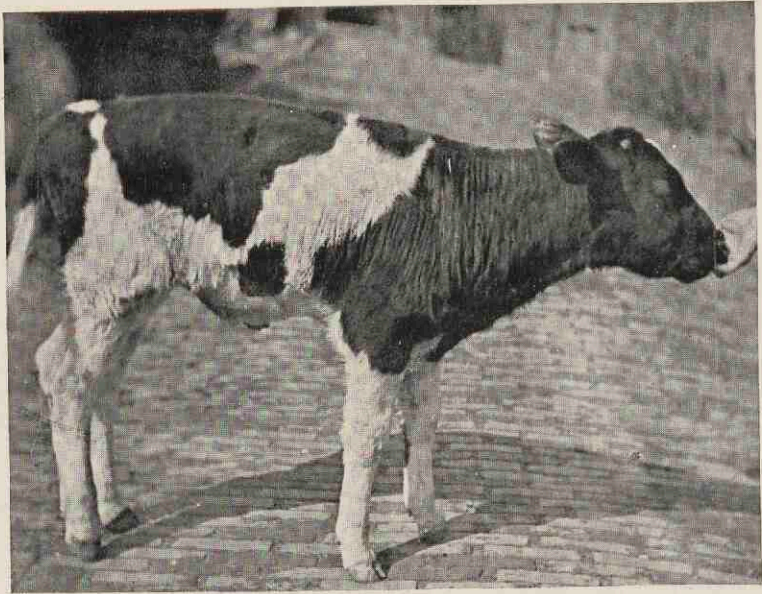
Bovendien kunnen echter nog eczemen ontstaan, welke



Figuur 1.

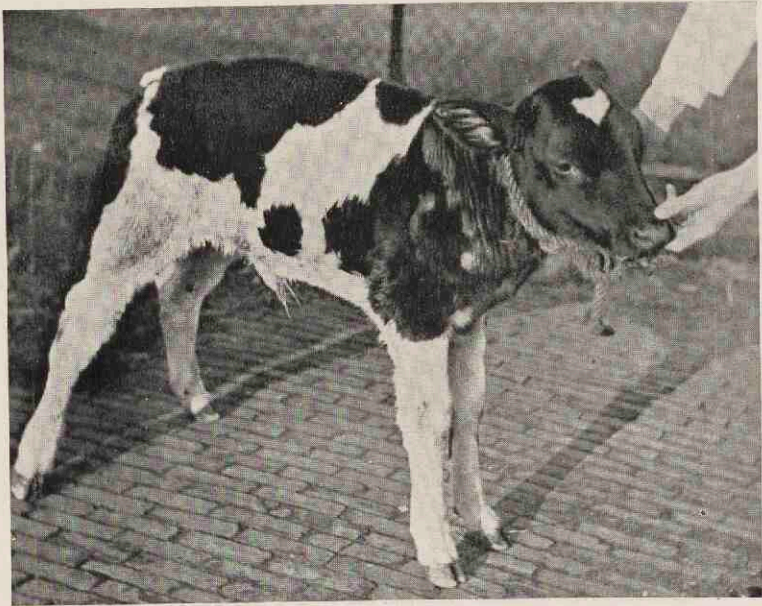
Figuur 2.

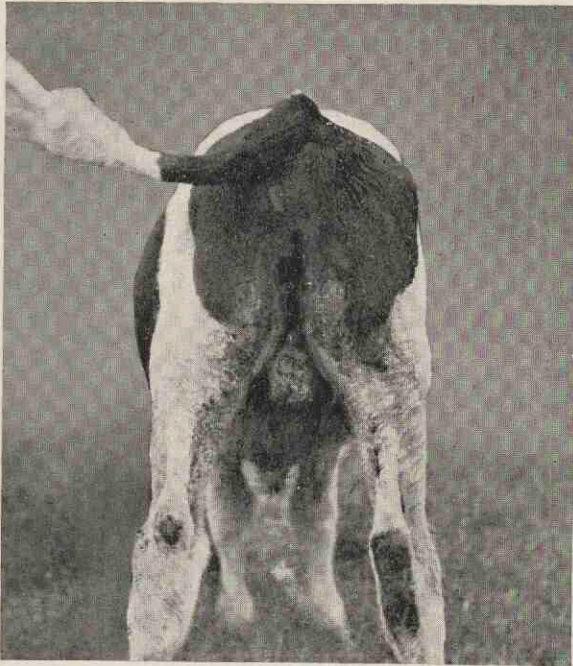




Figuur 3.

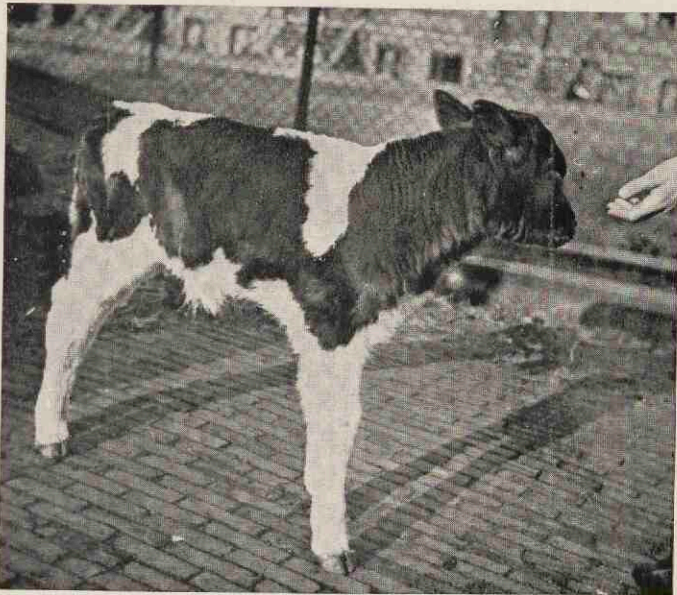
Figuur 4.



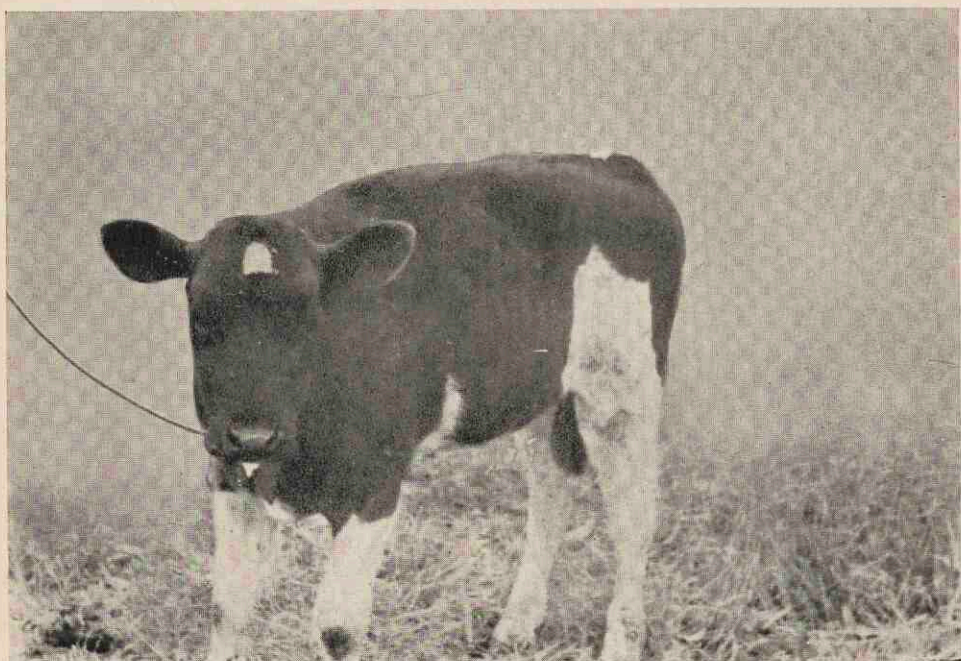


Figuur 5.

Figuur 6.







Figuur 7.



Figuur 8.

mêr in direct verband staan met de ziekte. Op plaatsen waar de dieren zich niet kunnen likken, zooals bijvoorbeeld op de beide halsvlakten, ontstaan vaak spontaan eigenaardige kale plekken en gaat de huid dikwijls in verticaal loopende plooiën liggen. (fig. 3 en 4.). Trouwens ook elders op het lichaam treedt vaak een min of meer uitgebreide alopecia op.

In sommige gevallen wordt pus onder de huid gevormd, waardoor soms groote stukken epidermis necrotiseeren. Fig. 5 geeft een afbeelding van een jong rund met een uitgebreide purulente dermatitis van de binnenzijde der beide achterbeenen en het scrotum. Op den rug en de schoft van dit dier waren een aantal kleinere plekken aangetast.

Dat deze eczemen, die dus een zeer verschillend aspect kunnen vertoonen, niet alleen een gevolg van vervuiling zijn, volgt ook uit het feit, dat zelfs bij een zeer goede verpleging, speciaal van de huid, deze nog zoodanig blijft schilferen op bepaalde plaatsen van het lichaam, dat van een seborrhoeisch eczeem gesproken zou kunnen worden.

#### 4. Het haarkleed.

Ook het haarkleed is niet normaal. De zwarte haren zijn nooit mooi diepzwart en glanzend, doch altijd min of meer dof en grauwgrijs tot bruin van kleur. De witte haren vertoonen, vooral aan de schoft door het er op gesmeerde speeksel, een groenbruine verkleuring, zoodat de dieren in een koppel koeien eigenlijk al van op een grooten afstand te onderkennen zijn. Bovendien liggen de haren niet mooi vlak en glad tegen het lichaam, doch ze staan overeind. Vooral op den rug en aan de halsvlakten is dat duidelijk te zien (fig. 6). Voor het dier staande en er over of er langs kijkende, maakt het haarkleed een min of meer dof-fluweelachtigen indruk (fig. 7), ook doordat de haren fijner zijn dan normale runderharen. Bij jonge, zelfs pasgeboren kalveren, ziet men de haren aan de mediale zijde van onderarm en carpus recht van het been afstaan; dit is zoo duidelijk, dat de fokkers hieraan direct na de geboorte vaak de lijders het eerst onderkennen.

Het niet vlak liggen der haren van het lichaam heeft tengevolge, dat bij regen de kalveren direct in letterlijken zin

tot op de huid nat worden: het regenwater loopt niet langs de haren af. Dit is waarschijnlijk een van de redenen, waarom de dieren zoo veel gevoeliger zijn voor kouvatten, dan normale runderen. Bij warm zonnig weer wordt door het open staan der haren de huidoppervlakte ook minder goed beschermd. De kalveren met een gladde tong hebben zoo doende spoedig last van de warmte, zoeken de slootkanter op en eten daar het lange vochtige gras. Door deze ruimere vochtopname drinken zij minder van wat de eigenaar ze aan vloeibaar voedsel geeft. Weliswaar zijn het niet alleen de kalveren met een gladde tong, die deze slechte gewoonte hebben, we zien het echter bij deze dieren frequenter. Misschien gaan de dieren echter niet alleen naar den slootkant om afkoeling te zoeken. Het is namelijk ook goed mogelijk, dat het lange slappe gras voor de dieren gemakkelijker opneembaar is. Hoe dit ook zij, een feit is, dat veel kalveren met een gladde tong daardoor in groei achterblijven.

#### 5. Andere verschijnselen.

Typeerend zijn het vaak smalle hoofd met een kleine afstand tusschen de bases der als regel weinig ontwikkelde horens. De neusspiegel is als regel ook smaller dan normaal. (Zie fig. 8).

De vaak geldende meening, dat de dieren met een gladde tong een fijnere huid zouden hebben dan normaal, heb ik door mijn onderzoek niet kunnen bevestigen. Dat ze alle van het „overdreven melktype” zouden zijn, is naar mijn meening beslist onjuist. Men treft dieren met een gladde tong aan, die zelfs zeer grof van huid en beenwerk zijn.

Aan de klauwen heb ik macroscopisch nooit eenige afwijking kunnen waarnemen. Deze zijn ook niet zachter dan normaal, dit in tegenstelling met de horens, die bij het afbeutelen van een schilfer veel minder weerstand bieden, dan bij normale runderen het geval is.

Pols, temperatuur en ademhaling zijn normaal. De afwijking aan ademhalingsorganen, zooals de bronchitis, zijn steeds als secundair te beschouwen. Waarschijnlijk speelt het kouvatten in dezen een groote rol. Storingen in de digestie staan misschien meer in direct verband met het lijden.

Zeer vaak wordt diarrhee waargenomen en steeds is de mest van dieren met een gladde tong meer vloeibaar dan die van andere runderen op dezelfde stal bij gelijke voeding (vergelijk hoofdstuk II). Hoe dit verband echter precies is, is mij niet bekend.

Voor het bloedonderzoek verwijs ik naar hoofdstuk IV B. Dit is namelijk meer uitvoerig geschied, omdat, toen bleek, dat het symptomencomplex, zooals dat hierboven is beschreven, als een erfelijk gebrek moest worden beschouwd, door mij een poging is gewaagd om iets dieper door te dringen in de werking van het gen. Dit onderzoek leidde ook in de richting van het bloed, mede op grond van de overeenkomst in verschijnselen met een ziektebeeld bij den mensch, zooals ik in de inleiding op bladzijde 11 reeds opmerkte. Hoofdstuk II moge dit nader verduidelijken.

## HOOFDSTUK II.

### De Gladde Tong bij den Mensch.

#### A. Het ziektebeeld.

De trophische stoornissen van de tong, en speciaal van het tongslimvlies, komen bij den mensch vooral voor in verband met afwijkingen in het bloed. Wanneer men probeert zich een oordeel te vormen over de literatuur van deze materie, dan stuit men op groote moeilijkheden, niet alleen wegens het buitengewoon groote aantal publicaties, die hierover den laatsten tijd verschenen, maar bovenal door de verwarring, die er in de medische literatuur heerscht inzake dit onderwerp. Voornamelijk is dit aan twee oorzaken te wijten. In de eerste plaats wel aan het feit, dat er een zoo groot aantal verschillende namen voor eenzelfde ziektebeeld gebezigd wordt. Lundholm (65) vond in de literatuur voor 1939 al 30 namen voor wat hij zelf noemt „hereditary hypochromic anemia”. De tweede oorzaak is, dat er klaarblijkelijk geen scherpe begrenzing van dit ziektebeeld is te geven.

Behalve bij deze chronische hypochrome anaemie wordt bij den mensch een gladde tong aangetroffen bij de pernicioze anaemie, die hyperchrom is en die uitvoerig door Groen (32) beschreven is. Nu komt, voorzoover bekend, bij huisdieren geen hyperchrome anaemie voor en ik wil deze dan ook verder buiten beschouwing laten. Alleen op de hypochrome anaemie met al zijn nevenverschijnselen zou ik hier graag iets nader in willen gaan.

Het was Knud Faber (23), die er in 1909 het eerst op wees, dat bij lijdens aan achylia gastrica vaak een anaemie voorkomt, die geen pernicioza is, omdat de kleurindex lager is dan 1, inplaats van hooger. Naderhand schijnt men, afgezien van een enkele mededeeling (Nolen 1926 (82)), pas na 1930 eigenlijk meer aandacht aan dit ziektebeeld te wijden. Voor een uitvoerig literatuuroverzicht verwijs ik naar Lund-

holm (65). Ik wil slechts de bij deze ziekte voorkomende verschijnselen, waarvan vele erg vaag zijn, en moeilijk te begrenzen, samenvatten. De eene auteur vindt dit nevensymptoom het belangrijkste, de andere dat, en laat zulks dan vaak weer in een door hemzelf verzonnen naam uitkomen. Vaak zullen in een bepaald geval een of meer der symptomen geheel ontbreken, Lundholm (65) zegt dan ook ergens: „No symptom is wholly pathognomonic, and it is obvious that a combination of symptoms together with the bloodpicture has justified the diagnosis in the cases described”.

Wat het bloedbeeld betreft, vindt men bij den mensch behalve een te lage kleurindex, een te laag aantal erythrocyten en een te lage hoeveelheid haemoglobine per 100 ccm bloed. Sommige auteurs geven op, dat de doorsnee der erythrocyten gemiddeld kleiner is dan normaal. (Dameshek (16), Vanderhoof (114)). Anderen daarentegen zijn van meening dat de doorsnee wel normaal is, doch dat de inhoudsverandering een gevolg is van een kleinere dikte. (Heilmeyer en Plötner (44)). Het aantal reticulocyten is normaal. Over de witte bloedlichaampjes loopen de meeningen weer uiteen. Thiele en Kühl (109) en anderen beweren, dat het aantal verlaagd is, Heilmeyer en Plötner (44) wijzen op een hyperlymphocytose, Schinz (97) is onder anderen van meening, dat het aantal normaal is. De bilirubinespiegel van het bloedserum is niet verhoogd, terwijl soms een te groote milt is te palpeeren. Wat de andere symptomen betreft, wijst Wassink <sup>1)</sup> (117) op het typische aspect, dat vele dezer patienten vertoonen, namelijk een betrekkelijk bleek en smal gezicht, met een zeer smallen neus, waardoor de oogen dicht bij elkaar komen. De mond is altijd erg klein, de haren zijn zeer dun en slap. De huid van de patienten vertoont vaak een verhoogde afschilfering en is dun en weinig elastisch. Wat de mondholte betreft, de tong is glad, door de atrophische papillen, die er zich op bevinden. Het tongslimvlies is zeer vulnerabel: door er met een gasje over te strijken, scheurt het gemakkelijk.

---

<sup>1)</sup> die, tengevolge van het feit, dat deze zieken veelvuldig lijden aan kanker van de aangetaste slijmvliezen, aan deze aandoening bijzondere aandacht heeft gewijd.

De patienten hebben dan ook bij voortduring wondjes aan de tong en aan de binnenzijde der wangen. Ook de mondhoeken vertoonen vaak rhagades en het gebit is als regel zeer slecht. Prothesen vóór het 30ste levensjaar komen zeer veelvuldig voor.

De nagels vertoonen een zeer typische afwijking : lepeltjesnagels is wel een zeer typeerende naam voor deze platte, vaak zelfs uitgeholde nagels, die zeer bros zijn en gemakkelijk scheuren of afbrokkelen. Derksen, Heringa en Weidinger (19) vonden in den nagel een regelmatige structuur van de micellen. Deze regelmaat bleek bij de coilonychie verstoord te zijn. (Wassink (118, 119)).

Zeer vaak komt bij deze patienten ook het Plummer-Vinson syndroom voor, zooals dat later o.a. beschreven is door Graham (29). De patienten hebben een gevoel alsof ze een vernauwing in de keel hebben, of hun iets „voor de keel schiet“, wanneer ze zullen slikken. Soms is deze vernauwing zoo sterk, dat de slokdarmsonde niet is in te brengen. Cameron (13) wijst er op, dat dit wel de oorzaak van de anaemie zou kunnen zijn, daar deze patienten zich bij een voortschrijdend proces steeds eenzijdiger gaan voeden, met melk, pap enz. Wassink is o.a. overtuigd, dat deze opvatting onjuist is. Welke theorie nu de juiste is, vermag ik niet te beoordeelen. Evenmin is dit het geval met de storing in de maagsecretie, al is het wel waarschijnlijk sinds de proeven bij dieren, waarbij maagresectie gedaan is (Bence, (6), Petri c.s. (88), en Hirschfeld c.s. (46)), dat de achylie een aetiologische rol speelt bij de hypochrome anaemie. Vooral ook de proeven van Starkenstein (107, 108), waaruit blijkt, dat het ijzer slechts als ferrozout geresorbeerd wordt, zijn in dezen van beteekenis, te meer als we bedenken, dat de ijzerstofwisseling bij deze patienten sterk gestoord is. Dit hebben Heilmeyer en Plötner (44) e.a. onweerlegbaar bewezen, toen zij vonden, dat het serumijzergehalte bovendien altijd zeer laag is. Hoe dit ook zij, een feit is, dat soms een hypochrome anaemie gevonden wordt, zonder dat er achylie of achloorhydrie bestaat, terwijl lang niet elke achylie tot een hypo- (of hyper-) chrome anaemie behoeft te leiden. (Groen, (32), Thiele en

Kühl (109) e.a.). Hieruit volgt, dat er, als de achylie een aetiologische rol speelt, nog andere oorzaken moeten zijn, wil het ziektebeeld tot volledige ontwikkeling komen.

Het bijna uitsluitend voorkomen bij vrouwen tusschen 30 en 50 jaar wijst er op, dat dit waarschijnlijk iets met de geslachtscyclus te maken zal hebben, en het ligt voor de hand in deze aan de menstruatie te denken, immers, daarbij gaat voortdurend een aanzienlijke hoeveelheid ijzer voor het individu verloren. Deze hypothese wordt versterkt door het feit, dat, wanneer het ziektebeeld bij een man of een vrouw op ouderen leeftijd wordt aangetroffen, er als regel op een andere wijze bloed verloren gaat (ulcus ventriculi of duodeni of carcinoma van de digestietractus).

Ook het dieet speelt ontegenzeggelijk een aetiologische rol, echter ook deze drie oorzaken tezamen zijn nog niet in staat het beeld van de hypochrome anaemie te doen ontstaan. Er schijnt daarnaast nog een bepaalde praedispositie noodig te zijn, waarop ik in het tweede deel van dit hoofdstuk terugkom.

Hoe deze vier oorzaken nu precies samenwerken, is niet bekend, evenmin als men weet, dat het phaenotypisch is waar te nemen, dat een individu de praedispositie heeft, wanneer niet tevens de andere factoren een zekere invloed hebben uitgeoefend (bij den man bijvoorbeeld). Men weet zelfs niet, waarin de praedispositie bestaat. Het is zeer goed mogelijk, dat in dezen aan een centraal orgaan gedacht moet worden, zooals bijvoorbeeld de hypophysis cerebri. Overbeek (84) meent namelijk te hebben bewezen, dat na hypophysectomie het serumijzergehalte van de muis daalt.

## **B. De erfelijkheid.**

Wanneer men wil bewijzen, dat een bepaalde, betrekkelijk zelden voorkomende eigenschap, erfelijk is, kan men volstaan met de verwantschap aan te toonen tusschen de verschillende individuen, die de eigenschap bezitten. Wanneer de omstandigheden, waaronder die individuen leven, verschillen, dan is het niet waarschijnlijk, dat de milieu-invloeden het kenmerk alleen veroorzaakt hebben. Zekerheid heeft men hieromtrent pas, wanneer men de wijze van overerven



heeft kunnen aangeven. Vaak stuit deze laatste voorwaarde bij den mensch echter op bezwaren. In de eerste plaats, omdat het aantal bekende gevallen te klein is en bovendien, omdat de mensch voor het experiment vanzelfsprekend ontoegankelijk is. Wanneer we dit bedenken, hoeft het niet te verwonderen, dat vele onderzoekers van erfelijke afwijkingen bij den mensch vaak niet verder zijn gekomen dan de erfelijkheidshypothese. Zoo is het vrijwel ook met het symptomencomplex, waarmee de gladde tong bij het rund hier wordt vergeleken, namelijk de in het begin van dit hoofdstuk beschreven hypochrome anaemie. De hierna te noemen auteurs duiden wel op de erfelijkheid, doch geven geen analyse: Barrow (4), Bickel (10), Britton (12), Faber en Gram (22), Gram (31), Hartfall en Witts (39), Heath (41), Lundholm (64), Mills (73), Meulengracht (72), Naegeli (80), Ridder (92), Salvesen (93), Schinz (97), Schulten (100), Schur (101), Sinkler en Eshner (103), Thiele en Kühl (109).

Daar in één gezin en soms ook in één familie de milieu-factoren (deficiente voeding enz.) van overwegende beteekenis kunnen zijn, geven de meeste van deze publicaties dan ook maar weinig houvast. De eenige tot nu toe bekende uitgebreide studie over de erfelijkheid van het symptomencomplex bij den mensch is die van Lundholm (65). Deze onderzoeker geeft meer dan een aantal losse waarnemingen van het voorkomen in één bepaald gezin of eenzelfde familie.

Zooals we in het begin van dit hoofdstuk reeds zagen, is het voor een volledige ontwikkeling van het ziektebeeld noodig, dat bloedingen optreden. Verder speelt de achloorhydrie waarschijnlijk een aetiologische rol (ofschoon het nooit met zekerheid bewezen is, dat deze geen gevolg is in plaats van oorzaak; een gevolg òf van de anaemie òf van het ijzergebrek). Ook het dieet is ontegenzeggelijk van beteekenis bij het ontstaan van deze ziekte, maar al deze drie oorzaken kunnen aanwezig zijn, zonder dat er een hypochrome anaemie behoeft op te treden. Er is daarnaast nog een vierde factor van belang, waaraan Lundholm den naam: erfelijke praedispositie geeft en hij bewijst, aan de hand van een uitgebreid materiaal, dat die praedispositie inderdaad erfelijk is.

Hij maakt de veronderstelling, dat, indien de afwijking dominant is over den normalen toestand, homozygote lijdens niet voorkomen, aangezien het aantal patienten daarvoor te gering is. (Het ware denkbaar, dat homozygoten niet geboren worden, doordat homozygotie tot vroeg afsterven van de vrucht zou leiden.) Om dezelfde reden neemt hij aan, dat, indien de eigenschap op een recessieven factor zou berusten, er onder de ouders der patienten geen homozygoten, dus patienten, zouden voorkomen. Deze laatste veronderstelling is moeilijk te onderschrijven. Het ziektebeeld zal naar mijn meening bij den man namelijk niet manifest worden door het ontbreken van bloedingen. De afwijking zal dus bijna tweemaal zoo vaak voorkomen als zij door den medicus geconstateerd wordt, omdat door den man slechts zelden medische hulp wordt ingeroepen. Het is mij bekend, dat Wassink deze meening is toegedaan. Dat deze omstandigheid een reusachtige belemmering vormt voor een analyse, behoeft geen nader betoog.

Er blijft dan ook steeds een belangrijk verschil bestaan tusschen verwacht en gevonden aantal lijdens. Voor een deel ligt dit aan den aard van het materiaal. Het is namelijk zoo, dat wanneer in een gezin theoretisch de helft van de kinderen lijder zou moeten zijn, het heel goed mogelijk is, dat ze allen gezond zijn (even goed als het voorkomt dat er gezinnen zijn met alleen zoons, terwijl men 50 % zoons en 50 % dochters zou verwachten) en wanneer men omgekeerd uit moet gaan van de kinderen om de ouders met de eigenschap op te sporen, dan zou zoo'n gezin aan de waarneming ontsnappen, zoodat men aldus tot geheel verkeerde conclusies zou kunnen komen, omdat het materiaal nu eenmaal niet oneindig groot kan zijn.

Teneinde nu toch tot een juiste conclusie te kunnen komen moet deze foutenbron geëlimineerd worden. Daarvoor zijn verschillende methodes uitgewerkt, waarvan Lundholm er twee gebruikt, namelijk de „spätere Geschwistermethode“ van Dahlberg (15) en de methode van Bernstein (7, 8).

Wanneer Lundholm werkt volgens de methode Dahlberg, vindt hij van de 224 kinderen boven de 15 jaar 93 lijdende

aan de hypochrome anaemie, dit is  $41.5\% \pm 3.3$ , hetgeen dus veel lager is dan de te verwachten  $50\%$  bij dominantie. Deze kinderen waren afkomstig uit 66 gezinnen. Hiervan werd in 5 gevallen de vader onderzocht; deze vaders waren allen gezond. Van de 25 onderzochte moeders waren er 8 ziek, hetgeen volgens Lundholm voldoende met de  $50\%$  overeenkomt, die men zou verwachten, wanneer het gebrek op een dominanten factor zou berusten. Mijns inziens kan hieruit met evenveel recht geconcludeerd worden, dat deze  $\pm 30\%$  zieke moeders, die bij recessiviteit dus homozygoot zouden zijn, de kans, dat er zieke kinderen geboren worden, belangrijk grooter maken dan  $25\%$ , terwijl ook uit dit cijfer blijkt, dat er waarschijnlijk uit gezonde ouders zieke kinderen geboren worden, hetgeen tevens voor recessiviteit pleit. Daar Lundholm echter nergens stamboom geeft en niet precies aangeeft, welke ouders wel en welke niet ziek waren, is dit nooit precies uit zijn materiaal na te gaan.

Van de 31 zieke ouders werden 18 zoons onderzocht, die allen gezond waren; van de 54 dochters waren er 20 ziek, of wel  $36\% \pm 6.5$ . Wanneer we het percentage uitrekenen voor alle kinderen, wordt dit  $27.78\%$ , wat wel vrij dicht bij het te verwachten percentage bij recessiviteit ligt! Lundholm is echter van meening hier met een toevallige overeenkomst door het kleine aantal, te doen te hebben, die niet tegen dominantie zou pleiten.

De controle volgens Bernstein (8) is alleen uitgevoerd voor vrouwen ouder dan 15 jaar. Ook hierbij wordt weer verondersteld, dat, indien de praedispositie berust op een recessieven factor,  $\frac{1}{4}$  der kinderen uit de zieke gezinnen verwacht wordt lijder te zijn, bij dominantie  $\frac{1}{2}$ . Vooral bij deze methode wordt het bezwaar gevoeld, dat Lundholm niet een omschrijving der gezinnen geeft, zoodat de gegeven getallen niet te controleeren of te verklaren zijn. Hij komt tot de conclusie, dat volgens Bernstein van zijn materiaal 72.1 vrouw ziek moest zijn bij recessiviteit en 89.1 bij dominantie. Deze getallen moeten echter waarschijnlijk iets hooger zijn, daar de te verwachten percentages van 25 en  $50\%$  te laag zijn, zooals ik hierboven reeds aantoonde. Gevonden werden 83 zieke

vrouwen. Een aantal dus, dat even goed bij een recessieve als dominante wijze van overerven past.

De bewering van Lundholm, dat de praedispositie voor het ontstaan van dit ziektebeeld dominant zou zijn, kan dus niet in alle opzichten worden onderschreven ; integendeel, het is zelfs waarschijnlijk, dat op grond van dit onderzoek tot een recessieve wijze van overerven geconcludeerd had kunnen worden zoowel uit de volgens Dahlberg of Bernstein gecorrigeerde getalsverhoudingen alsmede op grond van het feit, dat waarschijnlijk uit gezonde ouders toch afwijkende kinderen geboren werden. Dit laatste is bij dominantie niet wel verklaarbaar. Daar echter maar een zeer klein percentage der ouders onderzocht werd, is deze laatste conclusie niet met zekerheid te trekken.

### HOOFDSTUK III.

#### Genetisch onderzoek van de afwijking bij runderen.

Bij dit onderzoek had ik het voordeel uit te kunnen gaan van een groot aantal probanden, waarvan veel familieleden in een stamboek waren ingeschreven. Zodoende kon van meer dan 350 dieren met een gladde tong de afstamming worden nagegaan. Het bleek, dat in al de stamboomen, die opgemaakt werden tot ongeveer 1910, dat wil zeggen tot ongeveer 10 generaties terug, eenzelfde stier voorkwam, genummerd 37292. In vrijwel alle gevallen bovendien de zoon van dezen stier, no. 39131. Een enkele keer was het de zoon 39537; in dergelijke gevallen kwamen er dan tevens vrij veel register- (hulpboek-) koeien in de stamboomen voor, die, ook bij navraag bij den eigenaar, niet verder te vervolgen waren, zoodat niet uitgesloten is, dat het toch nog de stier 39131 was, die de afwijking in de familie had gebracht.

Op grond van deze stamboomstudie heb ik aanvankelijk geen beslissing kunnen nemen over de wijze van overerven van de gladde tong bij het rund. Er deden zich namelijk stamboomen voor, die, zoowel met dominantie als met recessiviteit te verklaren waren, zooals bijvoorbeeld :

#### STAMBOOM I.

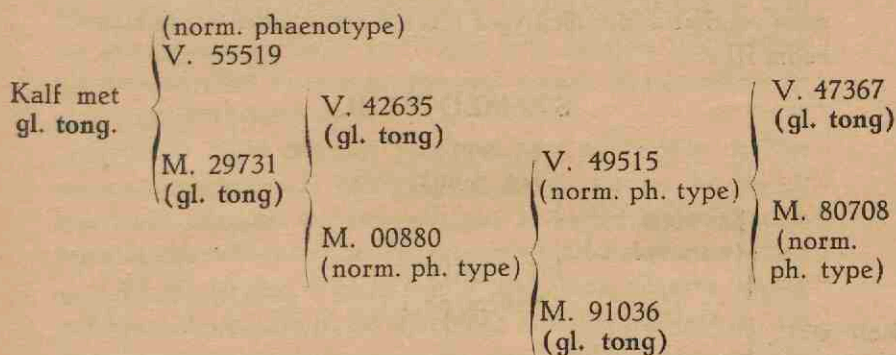
Stier No. 56762 (gladde tong)	}	V. 40732 (norm. phaenotype)	}	V. 49132 (gladde tong)
		M. 26367 (gladde tong)		M. 09736 (norm. phaenotype)

De stier 49132 zou immers, zoowel als hij homo- als wanneer hij heterozygoot was, met de koe 09736 een kalf kunnen

geven met een gladde tong, als we hier met een dominante eigenschap te doen hebben. Dat kalf zou dan in ieder geval heterozygoot zijn. Van dit kalf zou, wanneer het op lateren leeftijd met een stier met een normaal phaenotype gepaard werd, theoretisch 50% der nakomelingen een gladde tong hebben. De homozygotie van stier 49132 kon worden uitgesloten op grond van het feit, dat niet al zijn nakomelingen een gladde tong hadden.

Een ander voorbeeld is het volgende :

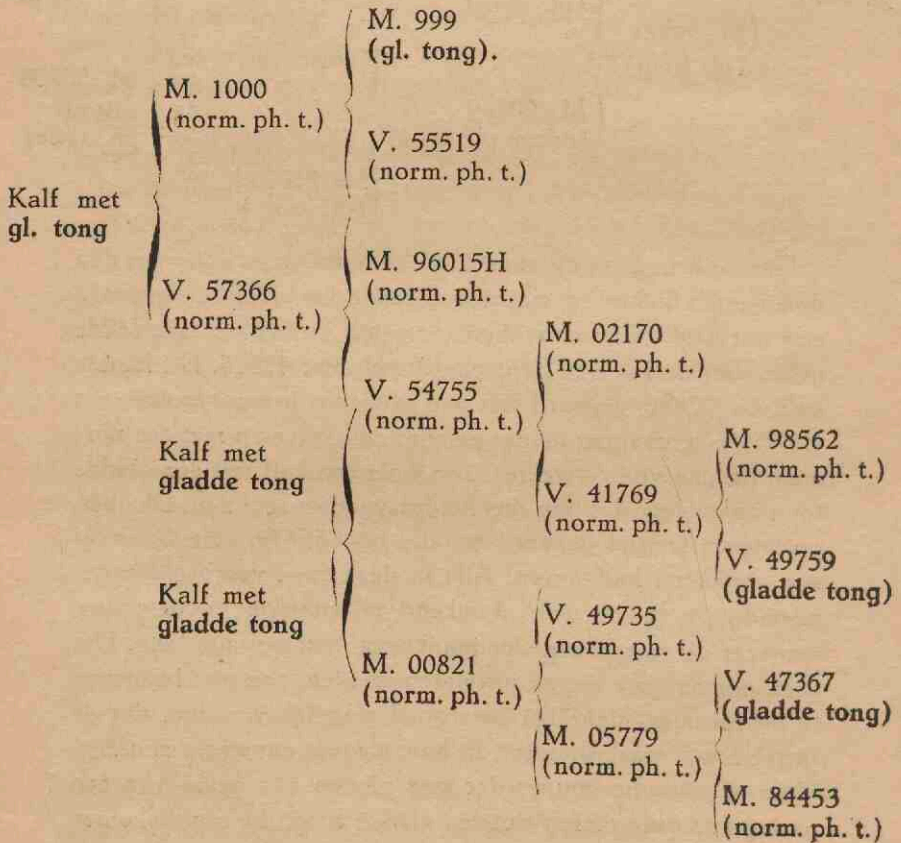
### STAMBOOM II.



Hier kon immers de stier 47367 heterozygoot zijn voor den dominanten factor en met een normale koe (80708) gepaard een normaal kalf verwekken, namelijk no. 49515. Hetzelfde geldt voor de koe 91036, gepaard met stier 49515. Dit laatste kalf, no. 00880, gepaard met den eveneens heterozygoten stier 42635 (heterozygoot omdat de stier ook kalveren met een normaal phaenotype verwekte), kon weer een kalf met een gladde tong opleveren, dat dan dus heterozygoot moest zijn. Dit dier, op lateren leeftijd gepaard met den stier 55519, kon dus weer een afwijkend kalf geven. Alle in deze twee voorbeelden genoemde dieren met een afwijkend phaenotype zouden dus, wanneer de eigenschap dominant was, heterozygoot zijn. Dat geen homozygote dieren gevonden werden, zou niet behoeven te bevreemden, daar het zeer goed mogelijk zou zijn, dat de factor letaal was, wanneer zij homozygoot aanwezig zou zijn. Voor dominantie zou verder nog pleiten één geval van een paring van twee dieren met een gladde tong, die een volkomen

normaal kalf opleverde, een geval, waar ik nog nader op terug zal komen. Een verder uitwerken van de beide bovenstaande stamboomen deed echter de dominantie reeds zeer onwaarschijnlijk worden, daar bleek, dat de ouders van de stieren 49132, 42635 en 47367 en van de koe 91036 een normaal phaenotype hadden. Het bleek dus voor te komen, dat twee normale dieren bij paring een kalf met een gladde tong konden geven. Dit laatste werd naderhand nog tallooze malen gevonden en wanneer dominantie aangenomen zou moeten worden, zou ik in een stamboom een onafgebroken reeks van lijders hebben moeten vinden, hetgeen dus niet het geval was. Een mooi voorbeeld, dat pleit voor recessiviteit, vinden we in stamboom III :

### STAMBOOM III.



Wanneer het gebrek of de praedispositie voor het gebrek werkelijk op een dominanten factor berustte, dan zou bijvoorbeeld niet alleen de koe 999 een afwijkend phaenotype gehad hebben, doch ook haar dochter 1000, daar deze anders de eigenschap niet op haar kalf zou kunnen overdragen. Wanneer we echter recessiviteit aannemen, dan zijn de lijders dus alle homozygoot, terwijl de heterozygoten een normaal phaenotype hebben. In bovengenoemd voorbeeld zijn dus de drie kalveren homozygoot voor den recessieven factor en verder de koe 999 en de twee stieren 49759 en 47367. Heterozygoot moeten dan zijn de koeien nr. 1000, 00821 en 05779 en de stieren 57366, 54755, 41769 alsmede de ouders van de koe nr. 999 en van de stieren 49759 en 47367. Ook de stier 55519 moet als heterozygoot worden beschouwd, omdat hij nakomelingen met het gebrek heeft verwekt.

Duidelijk blijkt uit deze stamboom, dat het gebrek op kan treden, wanneer twee verschillende lijnen, waarin het gebrek voorkomt, bijelkaar worden gebracht. Dit werd herhaalde malen aangetoond en is uit de verschillende stamboomen ook gemakkelijk te zien. Verschillende practische fokkers wezen mij hier ook op, terwijl het sommigen ook opgevallen was, dat het gebrek soms enkele generaties niet zichtbaar was, om dan plotseling weer op te duiken.

Deze mededeelingen, die later volkomen door het onderzoek bevestigd werden, deden ook reeds vermoeden, dat we hier met een gebrek te doen hebben, dat op een recessieven factor, of misschien een groep van recessieve factoren, moet berusten.

Om deze theorie te bevestigen heb ik geprobeerd in de  $F_2$ -generatie de 1 : 3 splitsing aan te toonen. Hierbij stuitte ik aanvankelijk op dezelfde moeilijkheid, die men bij de bestudeering van materiaal, dat op den mensch betrekking heeft, ondervindt, en waarmee ook Lundholm te kampen had, namelijk, dat twee ouders pas dan als dragers van een eigenschap ontdekt worden (althans bij een recessieven factor), wanneer minstens één hunner kinderen het gebrek vertoont. Dit heeft tot gevolg, dat men steeds een hooger percentage lijders vindt, dan men theoretisch zou verwachten, daar eenvoudig een aantal heterozygote dieren niet ontdekt worden, omdat zij geen afwijkende nakomelingen gegeven hebben. Wel zijn hier aller-



lei correctie methodes voor aangegeven, zooals in hoofdstuk II reeds bleek, doch daarbij zijn een aantal supposities noodig, die maken, dat al deze berekeningen minder betrouwbare uitkomsten geven, weshalve ik de voorkeur heb gegeven aan een omzeilen van deze moeilijkheid, wat door den aard van het materiaal ook mogelijk bleek. Ik was namelijk zoo gelukkig een tweetal stieren te ontdekken, die een gladde tong hadden, die veel voor de fokkerij gebruikt waren, en waarvan de dochters later een betrekkelijk groot aantal malen door heterozygote stieren waren bevrucht. De dochters van deze beide homozygote stieren, die alle een normaal phaenotype hadden, (de dochters met een gladde tong werden voor zoo ver aanwezig, buiten beschouwing gelaten) moesten dus alle heterozygoot zijn. Dat de stieren, waarmee deze dochters gepaard waren, heterozygoot waren, leidde ik af uit het feit, dat zij in de eerste plaats een normaal phaenotype hadden en in de tweede plaats nakomelingen hadden gegeven met een gladde tong. Van deze dieren vond ik 146 paringen, die dus overeenkomen met de paring  $F_1 \times F_1$ . Van 18 hiervan was het resultaat niet meer na te gaan, zoodat er in totaal 128  $F_2$ -dieren overbleven. Hiervan hadden 38 een gladde tong en 90 niet. Theoretisch had men verwacht een 1 : 3 verhouding, dus 32 wel een gladde tong en 96 niet. (Zie tabel I.)

TABEL I.

128 paringen van heterozygote dieren. ( $F_1 \times F_1$ )

	norm.ph.t.	gladde tong	totaal
gevonden	90	38	128
verwacht	96	32	128

De vraag is nu, of deze getallen geacht mogen worden overeen te stemmen met de door mij gevondene. Ik heb daartoe twee contrôleberekeningen toegepast. De eerste is die met de middelbare fout, zooals o.a. door Sirks (104) en Kronacher en Von Patow (57) is aangegeven, als contrôle op de betrouwbaarheid van splitsingsgetallen, waarbij de voor een variabiliteitskromme geldende beschouwingswijze op de splitsingsgetallen in de  $F_2$ -generatie wordt toegepast. Hierbij worden de twee phaenotypische groepen als twee klassen van een fre-

quentiekromme beschouwd, met als klassemaat 1, zoodat we hebben een 0-klasse en een 1-klasse, met in elke klasse respectievelijk  $p_0$  en  $p_1$  individuen, zoodat  $n = p_0 + p_1$ . Het gemiddelde  $M$  wordt dan natuurlijk :

$$\frac{p_0 \times 0 + p_1 \times 1}{p_0 + p_1} = \frac{p_1}{n}$$

Stellen we het voorloopige gemiddelde  $A=1$ , dan is  $b=1$  —

$$\frac{p_1}{n} = \frac{n - p_0}{n} = \frac{p_0}{n} \text{ en dus } \sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum p a^2}{n} - b^2} \text{ wordt } \pm$$

$$\sqrt{\frac{\sum p_0 \times 1}{n} - \frac{p_0^2}{n^2}} = \pm \sqrt{\frac{np_0 - p_0^2}{n^2}} = \pm \sqrt{\frac{(p_0 + p_1) p_0 - p_0^2}{n^2}}$$

$$\text{dus } \sigma = \pm \frac{1}{n} \sqrt{p_0 p_1}.$$

Hierbij is  $\sigma$  uitgedrukt in de klassemaat 1. De absolute waarde van de standaarddeviatie wordt dus :

$$\sigma_{abs} = \pm \sqrt{p_1 p_0}.$$

De middelbare fout :  $m_{abs}$  is dus :  $\pm \sqrt{\frac{p_0 p_1}{n}}$  (immers  $m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ ).

Voor een ideale monohybride splitsing bij een recessieven factor, is  $p_0 = \frac{1}{4}n$  en  $p_1 = \frac{3}{4}n$ , waaruit dus volgt, dat:

$$m_{abs} = \pm \sqrt{\frac{\frac{3}{4}n \times \frac{1}{4}n}{n}} = \pm \frac{1}{4} \sqrt{3n}.$$

Nu kan men door het gevonden verschil tusschen werkelijke en theoretische waarde der  $F_2$ -getallen :  $D$ , (in mijn geval 6) te deelen door  $m_{abs}$  (in mijn geval  $\frac{1}{4} \sqrt{3 \times 128} = 4.9$ ), de waargenomen getallen toetsen aan de theoretische. Immers volgens de waarschijnlijkheidsleer kan men vaststellen, dat practisch alle afwijkingen liggen tusschen  $+3m$  en  $-3m$ , zoodat dus  $D : m_{abs}$  steeds kleiner dan 3 moet zijn. Sirks zegt aan de hand van een aantal voorbeelden, dat wanneer  $D : m_{abs}$  een waarde oplevert, kleiner dan 1.5, zulks een volkomen normaal verloop der splitsing bewijst. Wanneer deze waarde ligt tusschen 1.5 en 3, dan moet men aan een storende invloed gaan denken. Boven de 3 moeten zulke invloeden met zekerheid worden aangenomen. Daar voor mijn materiaal de waarde  $D : m_{abs}$  wordt  $6 : 4.9 = 1.22$ , kunnen op grond van deze overweging de gevonden getallen beschouwd wor-

den als te voldoen aan het 1 : 3 splitsingsschema der  $F_2$ -generatie. Ook is nog op een andere wijze na te gaan of de gevonden getallen 38 wel- en 90 niet-lijders van de 128 individuen in de  $F_2$ -generatie overeenkomen met de theoretisch te verwachten getallen 32 en 96, namelijk volgens de  $\chi^2$ -methode van Pearson (87). Wanneer namelijk  $m$  de te verwachten waarde is en  $(m + x)$  de waargenomene, dan is  $\chi^2 = \xi \left( \frac{x^2}{m} \right)$

Voor mijn materiaal wordt dus  $x_1 = 6$ ,  $x_2 = 6$ ,  $m_1 = 32$  en  $m_2 = 96$ , dus  $\chi^2 = \frac{6^2}{32} + \frac{6^2}{96} = \frac{9}{8} + \frac{3}{8} = 1.5$ .

Het aantal vrijheidsgraden  $n = 1$ , zoodat volgens de tabel van Fisher (25) :  $0.30 > P > 0.20$ , dus grooter is dan 0.05, hetgeen bewijst, dat er overeenkomst bestaat tusschen de gevonden getallen en de theoretisch verwachte.

Uit deze twee berekeningen blijkt dus, dat wel mag worden aangenomen, dat het gebrek op een recessieven en niet op een dominanten factor berust, waaruit weer volgt, dat de lijders homozygoot zijn, terwijl de ouders van een dier met een gladde tong minstens beide heterozygoot zijn, evenals de nakomelingen van een lijder.

Wanneer dus met een homozygoot abnormalen stier gefokt wordt, kan dit voor de fokkerij zeer ernstige gevolgen hebben, vooral wanneer dit dier eventueel om zijn afstamming, exterieur of andere eigenschappen sterk op den voorgrond treedt, zoodat het aantal koeien, dat met hem gepaard wordt, groot is. Het is zeer goed mogelijk, dat een dergelijke homozygote stier geen of zoo goed als geen kalveren met een afwijkend phaenotype verwekt en dit heeft ook bij vooraanstaande fokkers wel eens de meening doen ontstaan, dat het gebrek niet erfelijk zou zijn. Het is op grond van het bovenstaande nu wel duidelijk, dat het uitblijven van de lijders in zoo'n geval eenvoudig een gevolg is van het niet gepaard worden met heterozygote of met homozygoot-abnormale koeien. Wanneer zoo'n fokker dan later echter een heterozygoten stier op zijn bedrijf gaat gebruiken of misschien gaat inteelen met zijn eigen vee, dan ondervindt hij de schadelijke gevolgen van het gebruik van zijn homozygoot abnormalen stier. Bij de volgende bespre-

king zullen een drietal voorbeelden uit de praktijk deze kwestie verduidelijken :

Zoo werd omstreeks 1925 bij een fokker K. de stier 47367 gebruikt, welk dier lijder was. Van dezen stier werden bij hem een zestigtal kalveren geboren, alle normaal. Deze fokker ging daarna o.a. de stieren 42782 (kleinzoon van 47367) en 54755 gebruiken, die achteraf heterozygoot bleken te zijn. Van deze stieren werden uit de dochters van 47367 bij K. een betrekkelijk groot aantal lijders geboren, namelijk resp. 6 en 8. Op overeenkomstige wijze verging het den fokker U., die den stier 49132 omstreeks 1930 langen tijd gebruikte. Ook dit dier had een gladde tong. Niet de erfelijkheid van dit gebrek vermoedende, ook al omdat er onder de kinderen vrijwel geen met een afwijkend phaenotype voorkwamen, ging deze eigenaar door met het fokken met 49132-bloed. Toen hij met een aantal kleinzoons ging fokken, vooral o.a. met 54680 en ook met 55333, begonnen de lijders in een betrekkelijk groot aantal te komen. Het zijn dan ook deze twee fokkerijen geweest, waaruit ik in hoofdzaak mijn materiaal voor de  $F_2$ -generatie heb geput. Iets minder ver is de fokker N., die nu nog steeds den stier 55039 gebruikt. Hij fokt zoo goed als geen kalveren met een gladde tong, (tot nu toe 3 of 4) klaarblijkelijk, doordat de meeste van zijn koeien een normaal genotype hebben. We kunnen hem echter voorspellen, dat hij na een gering aantal jaren bij inteelt of bij gebruik van een anderen stier, waarvan hij niet het genotype betreffende de gladde tong heeft kunnen nagaan, zeer veel met het gebrek te maken zal krijgen. Reeds heeft een zoon van dezen stier, namelijk no. 58382 bewezen heterozygoot te zijn, daar dit dier, met een volkomen normaal phaenotype, dit voorjaar de eerste kalveren met een gladde tong heeft verwekt. Al deze drie stieren, die nog met enkele andere, zooals bijvoorbeeld no. 49759, zeer uitgeblonken hebben door hun exterieur en daardoor nogal op den voorgrond getreden zijn, hebben een groot aantal nakomelingen geleverd, waarvan dus mag worden aangenomen, dat ze alle heterozygoot zijn. Het behoeft dan ook geen betoog, dat zij er in de eerste plaats toe hebben bijgedragen, dat de gladde tong momenteel onder het rundvee vrij sterk verbreid is. Het zijn echter niet alleen de homozygote lijders, die in dezen den fokkers

veel schade hebben berokkend, ook een aantal heterozygoten, zooals de nummers 45759, 94100, 48505, 41753 en 40608 zijn van beteekenis, wat dit betreft, daar deze stieren met homozygoot abnormale koeien gepaard, 50% lijders en 50% heterozygote nakomelingen verwekken, met heterozygote koeien, 25% lijders, 50% heterozygote en 25% normale en met normale koeien, 50% heterozygote en 50% normale kalveren geboren doen worden. Wanneer nu een stier als no. 48505, die vier jaar ongeveer honderd koeien per jaar bevrucht zal hebben, waarvan mag worden aangenomen, dat minstens 50 kalveren werden aangehouden, dan kan men zich een idee vormen van het kwaad, dat zoo'n stier verricht. Van dezen stier zijn bijvoorbeeld niet minder dan 80 zoons en 85 dochters in een stamboek opgenomen! Van den stier 40608 zelfs 95 zoons en 120 dochters! Wanneer hier nog bijgeteld worden de dieren, die ondanks het afgekeurd zijn, worden aangehouden, dan komt men tot een respectabel aantal. Nemen wij bijvoorbeeld aan, dat alle koeien, waarmee deze stier gepaard is, een normaal genotype hadden (wat zeker niet het geval is), en dat alleen de in het stamboek opgenomen zoons voor de fokkerij gebruikt zijn (wat ook niet het geval is), dan heeft deze stier 50 heterozygote zoons geleverd. Deze hebben naar schatting elk gemiddeld minstens 100 nakomelingen geleverd, die dus weer minstens tezamen 2500 heterozygoten gegeven hebben. Deze cijfers zijn echter nog veel te laag geschat, daar niet alle vrouwelijke dieren een normaal genotype hadden, terwijl ook nog met tal van stieren gefokt is, voordat ze gekeurd werden of na afkeuren. Naar mijn meening kan dit getal dan ook gevoegelijk verdubbeld worden. De juiste waarde ervan doet echter niet zoo erg veel terzake. Het was slechts mijn bedoeling een inzicht te geven in de verspreiding van een factor, wanneer met een heterozygoten stier gefokt wordt, ter staving van mijn bewering op bladzijde 9. Het nadeel, dat een homozygoot-abnormale stier in dezen aan de fokkerij berokkent, moet uiteraard nog veel aanzienlijker zijn, zoodat opname in een stamboek van de lijders ontraden moet worden. Het ware voor een snel elimineeren van het gebrek zelfs beter, dat ook de heterozygote dieren van de fokkerij werden uitgesloten, ofschoon dit bij de uitvoering op practische bezwaren zal stuiten.

Wel is preferentverklaring van heterozygote dieren natuurlijk verkeerd en dit zal naar mijn meening ook voorkomen moeten worden.

Op bladzijde 28 wees ik er reeds op, hoe mij spoedig bleek, dat alle stamboomen terugliepen op den stier 39131. Om dit duidelijk te maken heb ik in een aantal bijlagen (I tot en met IX) (zie pag. 40 t.m. 48) een schematische voorstelling van een aantal stamboomen gegeven. Het was uiteraard om praktische redenen niet mogelijk van alle 350 dieren met een gladde tong de afstamming aan te geven, ik heb slechts een keuze kunnen doen. <sup>1)</sup>

Duidelijkheidshalve zijn op deze bijlagen slechts die dieren aangegeven, die in rechte lijn afstammen van den stier 37292, vrijwel alle via den stier 39131. Op al deze bijlagen ziet men, dat van alle dieren met een gladde tong zoowel de vader als de moeder rechtstreeks afstammen van den stier 39131 (op een enkelen uitzondering na op bijlage I), of anders gezegd, er treden vaak gladde tongen op, wanneer twee lijnen, die op den stier 39131 teruggaan, samenkomen. Zeer mooi blijkt dit onder anderen op bijlage VI, wanneer 49132-bloed komt bij 54680-bloed. De verwantschap van de beide ouders van een lijder kan gering zijn, zooals bijvoorbeeld tusschen de koe 80857 en den stier 49100 (bijlage II), doch ook bij paring van halfbroer met halfzuster (bijlage V: stier 56432 en koe 28695) of van kleinzoon en dochter van een dier, zooals herhaaldelijk gevonden werd, bijvoorbeeld bij stier 43527 en de koeien 64291, 64292, 64298, 60461, 60460 (bijlage I), treedt het gebrek op. Uit de gegevens, die in deze bijlagen verwerkt zijn, mag wel worden afgeleid, dat de stier 39131 minstens heterozygoot geweest is. Sommige fokkers vertelden mij, dat hij achteraf beschouwd wel eens een gladde tong gehad zou kunnen hebben, omdat deze stier altijd erg ruw in zijn haar zat. Men zou er in dien tijd echter niet zoo veel

---

<sup>1)</sup> De niet verwerkte stamboomen zijn bij mij ten allen tijde ter inzage te bekomen. De bijlagen I tot en met III werden ook reeds gebruikt voor een mededeeling op het Int. Veeteeltcongres te Zürich (1939). Een aantal dieren werd bij verdere bestudeering van het materiaal nog gevonden heterozygoot te zijn. Dit is door de gebruikelijke harceering aan te brengen op deze bijlagen aangegeven.

aandacht aan hebben geschonken, omdat men het gebrek toen nog vrijwel nooit zag. Deze bewering kan ik thans echter met vrij groote zekerheid tegenspreken, daar hij een zoon verwekt heeft (no. 31825), die zeer waarschijnlijk een normaal genotype gehad moet hebben, daar bij geen zijner nakomelingen een gladde tong is geconstateerd, terwijl de kalveren der vrij talrijke dochters van dezen stier, ontstaan uit de paring met den heterozygoten stier 46660, eveneens allemaal een normaal phaenotype hadden. Van dezen laatsten stier, ook met andere koeien gepaard, zijn trouwens door mij geen kalveren met een gladde tong gevonden, waarschijnlijk, omdat hij niet met heterozygote koeien is gepaard. Wel echter zijn een tweetal dochters, namelijk de nrs. 95667 en 90742, door hun vader heterozygoot geworden, daar deze twee dieren van moederszijde de eigenschap niet gekregen zullen hebben, omdat deze geen van beiden 39131-bloed hadden.

Voor heterozygotie van den stier 39131 pleit verder nog het feit, dat tusschen 1910 en 1930 het gebrek nog betrekkelijk zelden voorkwam. Was deze stier homozygoot geweest, dan had men in die jaren het gebrek reeds veel frequenter aan moeten treffen. Pas na 1930 trad een zeer snelle verbreiding in, doordat toen tegelijk een vijftal heterozygote en een tweetal homozygote abnormale stieren om hun andere eigenschappen zeer op den voorgrond traden.

Paringen van twee lijders heb ik uiteraard slechts zeer zelden gevonden (zes maal). Hierbij was er één geval (bijlage III onderaan), waarvan het kalf beslist een normale tong had, terwijl het dier ook een normaal klinisch aspect vertoonde. Toch meen ik op grond van de stamboomstudie (het niet vinden van een opeenvolgende reeks van lijders en het geboren worden van een lijder uit twee phaenotypisch normale ouders), alsmede uit de door mij gevonden getalsverhouding in de  $F_2$ -generatie, te mogen vasthouden aan een enkelvoudig recessieven factor, zoodat ik tot de conclusie kom, dat dit uitzonderingsgeval berust op een foutieve aangifte. Deze meening is nog in belangrijke mate versterkt door het feit, dat ik in de gelegenheid ben geweest zelf zes maal de paring

van twee lijders uit te laten voeren en in al deze gevallen had het kalf een duidelijk gladde tong. (zie tabel II).

TABEL II

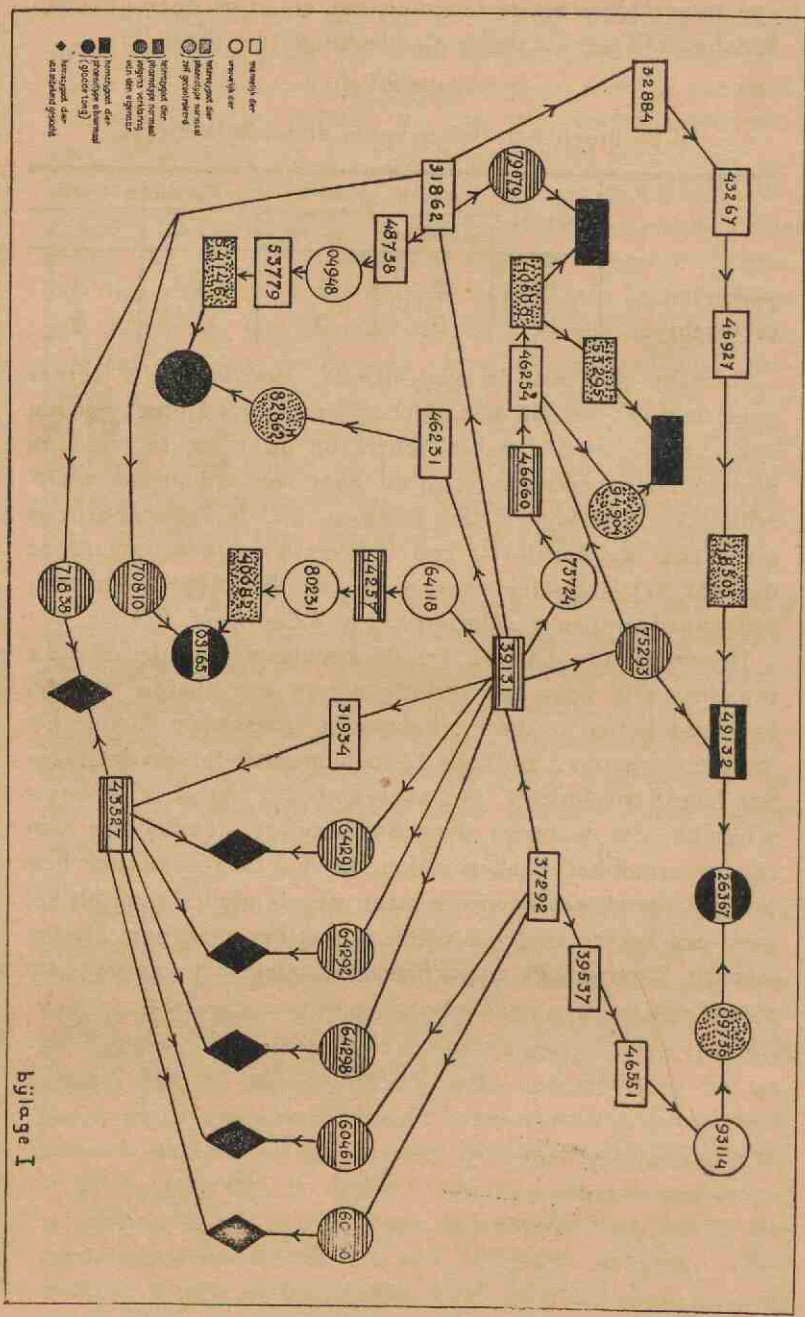
12 paringen van homozygoot abnormale dieren.

	totaal	norm. phaen.		gladde tong	
		experiment	practijk	experiment	practijk
gevonden . .	12	0	1	6	5
verwacht . .	12	0	0	6	6

Ik meen dan ook de mogelijkheid, die ik reeds eerder opperde (35), dat dit uitzonderingsgeval zou kunnen pleiten voor het berusten van het gebrek op meerdere factoren, te moeten laten vervallen, te meer, daar met vrij groote waarschijnlijkheid is komen vast te staan, dat de epitheliogenesis imperfecta linguae bovis een deficientieziekte is, waardoor dus ook het in graden voorkomen van de gladheid der tong een ongedwongen verklaring vindt. (Zie bladz. 91).

Resumeerende kom ik tot de conclusie, dat de erfelijke praedispositie voor het verkrijgen van een gladde tong bij het rund berust op een enkelvoudig recessieven factor. De gronden, waarop Lundholm bij den mensch tot een dominanten factor concludeert, zijn aanvechtbaar; het is zelfs waarschijnlijk, dat wanneer deze onderzoeker stamboomen van zijn materiaal had kunnen maken, hij ook tot recessiviteit had geconcludeerd, een bewijs te meer, dat de gladde tong bij het rund een zekere analogie vertoont met het syndroom bij den mensch, waarvan de hypochrome anaemie het voornaamste symptoom is.

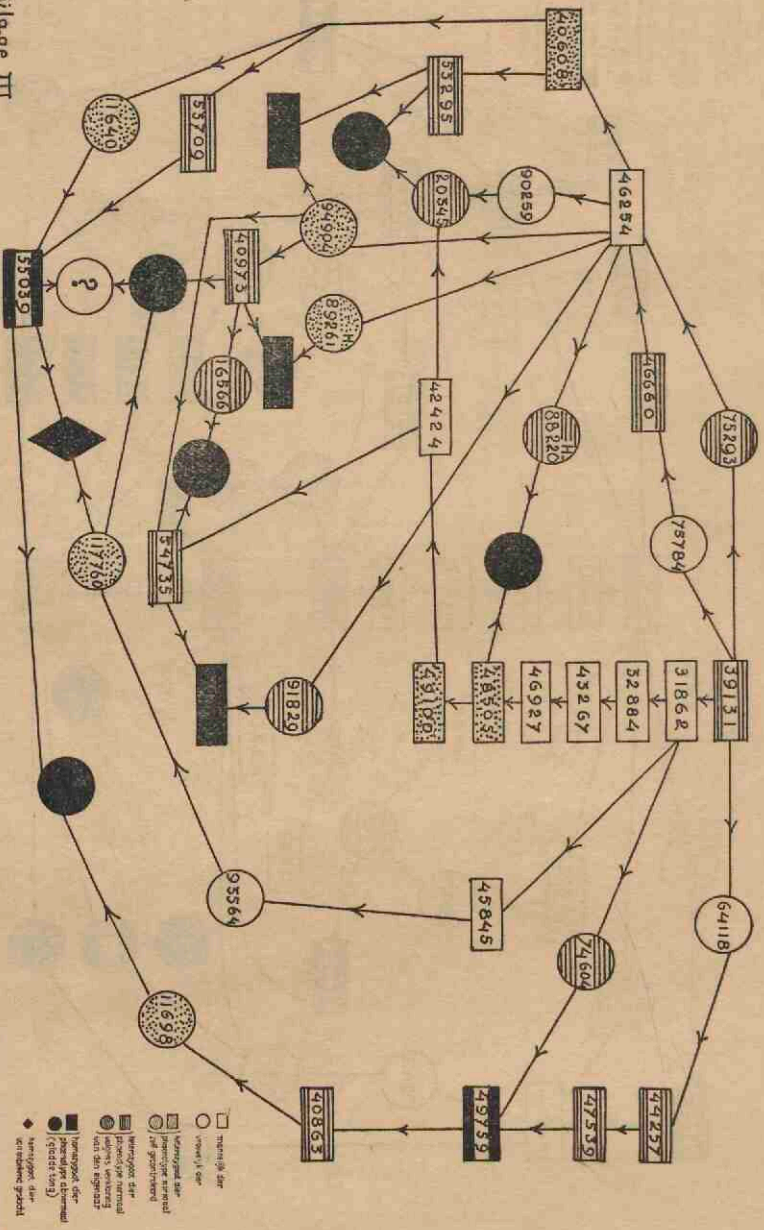


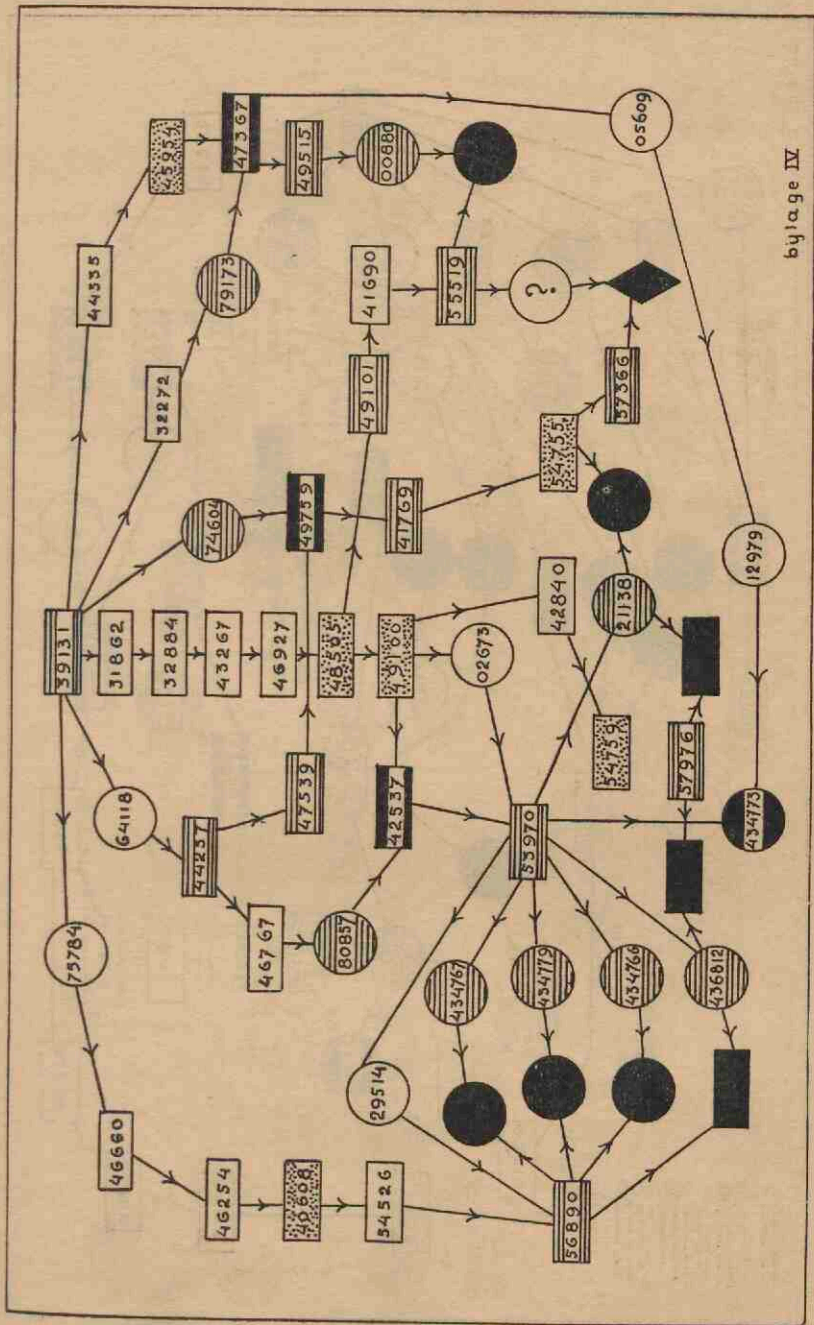


bylaige I



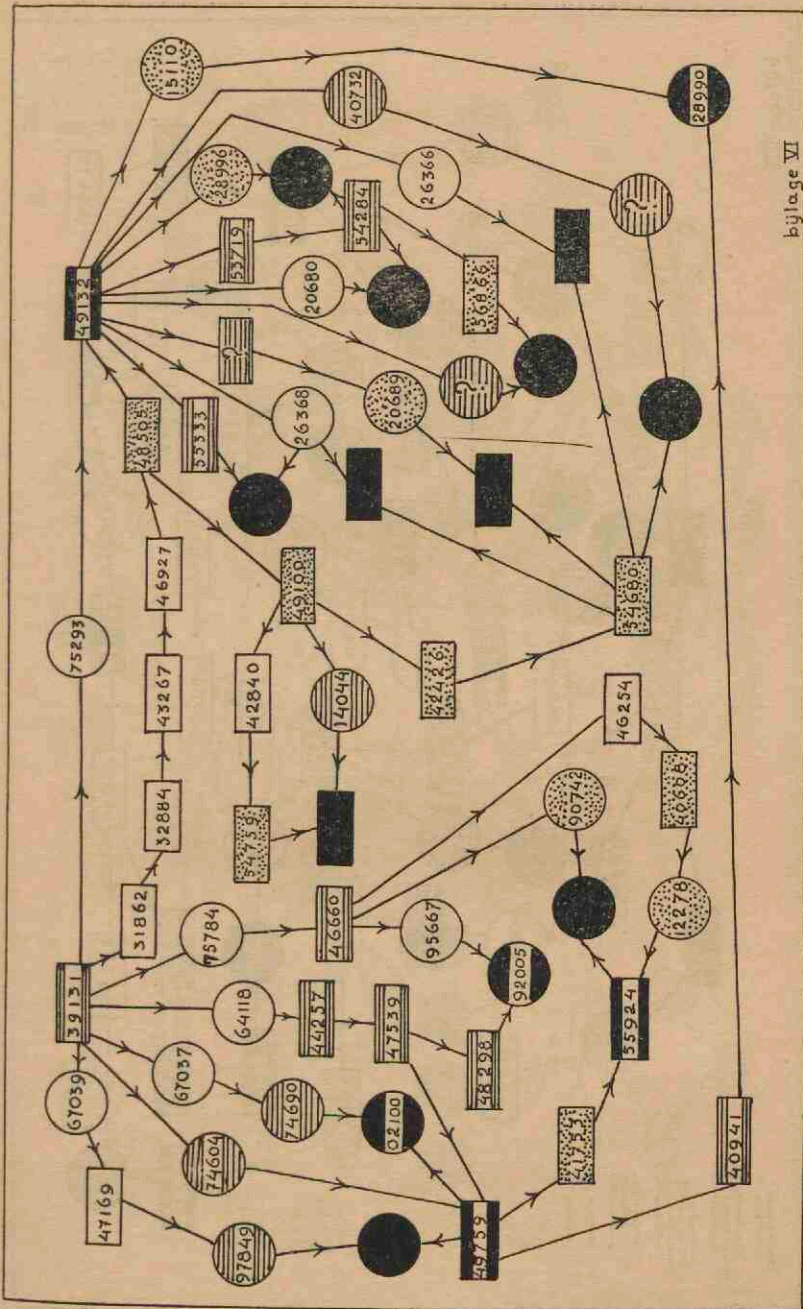
bylage III



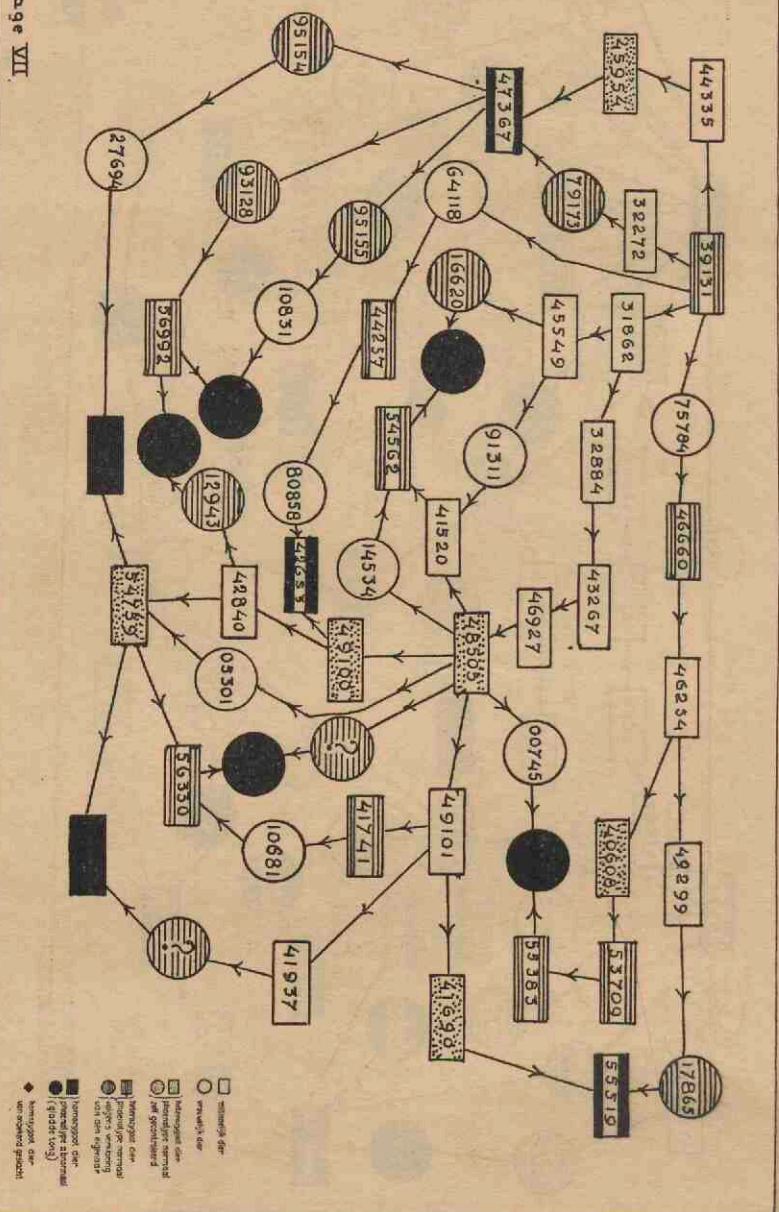


bylage IV





bijlage VI



- standaard
- aanvullend
- ▣ (horizontaal) standaard
- ▣ (verticaal) standaard
- ▣ (diagonaal) standaard
- ▣ (horizontaal) aanvullend
- ▣ (verticaal) aanvullend
- ▣ (diagonaal) aanvullend
- ▣ (horizontaal) standaard met aanvullend
- ▣ (verticaal) standaard met aanvullend
- ▣ (diagonaal) standaard met aanvullend
- ▣ (horizontaal) aanvullend met aanvullend
- ▣ (verticaal) aanvullend met aanvullend
- ▣ (diagonaal) aanvullend met aanvullend
- ▣ (horizontaal) standaard met aanvullend met aanvullend
- ▣ (verticaal) standaard met aanvullend met aanvullend
- ▣ (diagonaal) standaard met aanvullend met aanvullend
- ▣ (horizontaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (verticaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (diagonaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (horizontaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (verticaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (diagonaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (horizontaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (verticaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (diagonaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (horizontaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (verticaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (diagonaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (horizontaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (verticaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (diagonaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (horizontaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (verticaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (diagonaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (horizontaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (verticaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (diagonaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (horizontaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (verticaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (diagonaal) standaard met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (horizontaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (verticaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend
- ▣ (diagonaal) aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend met aanvullend







## HOOFDSTUK IV.

### Andere morphologische en physiologische afwijkingen bij de lijders aan *epitheliogenesis imperfecta linguae bovis.*

Aan het einde van hoofdstuk I gaf ik reeds aan, dat ik naar aanleiding van een zekere overeenkomst tusschen de ziektebeelden bij mensch en rund bij mijn pogingen om iets naders over de werking van het gen te weten te komen, onder anderen ook in de richting van het bloed verder heb gezocht, omdat bij den mensch, zooals uit hoofdstuk II blijkt, de gladde tong steeds gepaard gaat met enkele zeer typische veranderingen in het bloed, terwijl bovendien als regel tevens een achylia gastrica aanwezig is. Het ligt daarom in mijn bedoeling in dit hoofdstuk een overzicht te geven van mijn onderzoekingen, die eventueel meer licht zouden kunnen werpen op de aetiologie van het gebrek en ik wil daartoe achtereenvolgens bespreken :

#### A. Het onderzoek van haren en tongslimvlies.

#### B. Het bloedbeeld en daarvan respectievelijk in

- § a. Het roode bloedbeeld, namelijk de hoeveelheid haemoglobine en het aantal erythrocyten (hoeveelheid haemoglobine per erythrocyt).
- § b. De doorsnee der erythrocyten (Price-Jones curves)
- § c. Het serumijzergehalte.
- § d. Het witte bloedbeeld.
- § e. Enkele onderzoekingen over het al of niet aanwezig zijn van een deficiëntie. Dat dit tevens in dit hoofdstuk besproken wordt, vindt zijn oorzaak in het feit, dat speciaal de invloed van het toedienen van enkele vitaminen, alsmede van ferrosulfaat, op het roode bloedbeeld werd nagegaan.

C. De afscheiding van het maagsap, met bepalingen van pH, zuurgraad (totaalzuur en vrijzuur), chloorgehalte en pepsinewerking van de lebmaaginhoud.

A. Onderzoek van het tongslimvlies en de haren.

a. Het tongslimvlies.

In hoofdstuk I wees ik er reeds op, dat macroscopisch een groot verschil is waar te nemen tusschen de tongen van de lijders aan epitheliogenesis imperfecta linguae bovis en die van normale dieren. Daar ik wel vermoedde, dat deze verschillen in hoofdzaak op een verschil in verhoorning zouden berusten, of dat er althans bij de zieke dieren iets met de hoornvorming niet in orde was, heb ik mij onder anderen tot Prof. Heringa gewend, die zoo welwillend was eenige specimina voor mij te onderzoeken. Aan diens rapport zijn de gegevens, die op de eerstvolgende bladzijden zijn verwerkt, ontleend.<sup>1)</sup>

Derksen, Heringa en Weidinger (19) beschreven reeds, dat de verhoorning der papillen van de huid en de cutane slijmvliesen samenhangt met de uit keratine bestaande tonofibrillensystemen in de rest van het epitheel. Het was dus te verwachten, dat, als de verhoorning bij de zieke dieren afwijkend was (en er is immers reeds macroscopisch een verminderde papilvorming te constateeren), men dit verhoorningstekort terug zou vinden in de tonofibrillenteekening. Vooral met de polarisatiemicroscoop waren deze verschillen inderdaad zeer duidelijk waar te nemen, doch ook bij een gewone belichting zijn de verschillen zeer opvallend. Vergelijkt men namelijk het beeld, dat het normale tongslimvlies biedt (fig. 9, vergrooting 37 maal) met dat van een zieke tong (fig. 10, vergrooting 37 maal), dan blijkt, dat bij het gezonde dier de tonofibrillenteekening zich naar de oppervlakte toe duidelijk verdicht tot een zeer compacte laag, terwijl bij het afwijkende dier deze aaneensluiting veel minder dicht is. Tengevolge hiervan mag bij de laatste een veel grootere afslijting aan de oppervlakte worden aangenomen, en dit verklaart waarschijnlijk ook de grootere vulnerabiliteit van het slijmvlies,

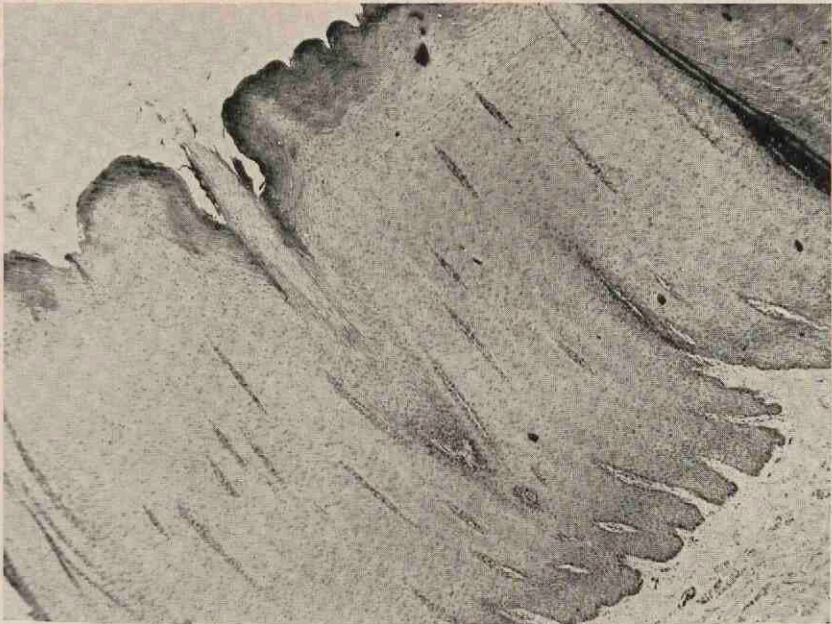
---

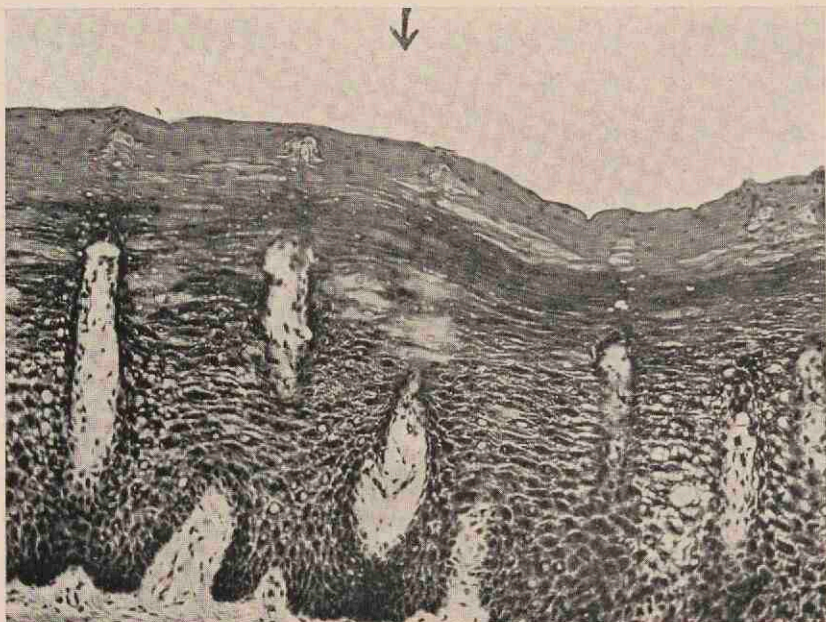
<sup>1)</sup> Voor deze medewerking zeg ik Prof. Heringa en zijn medewerkers op deze plaats nog gaarne hartelijk dank.



Figuur 9.

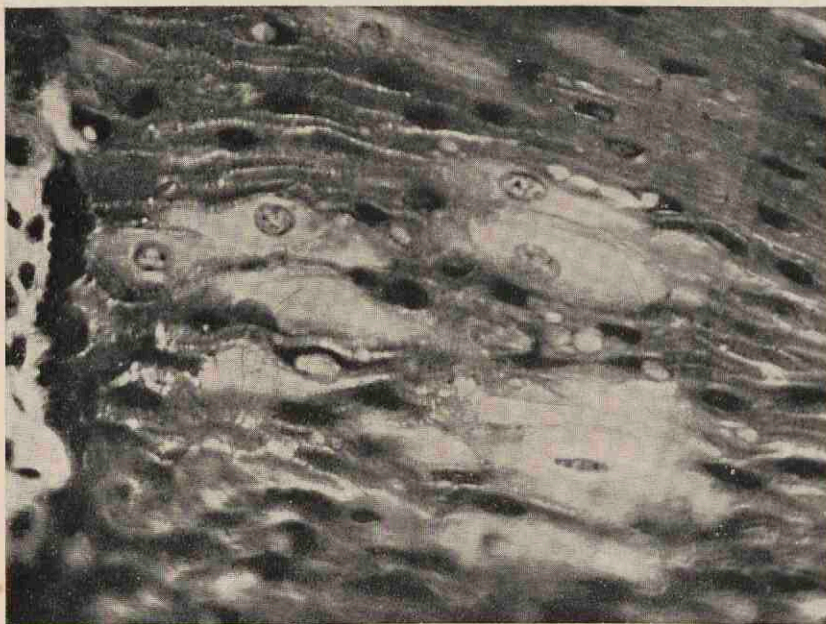
Figuur 10.





Figuur 11.

Figuur 12.



waar ik eveneens in hoofdstuk I reeds op wees. Om zich een quantitatief oordeel te vormen over de hoeveelheid tonofibrillen in de diepere lagen is niet eenvoudig, daar men moeilijk zeker kan zijn van een overal precies even dikke coupe. Vanzelfsprekend zijn de coupes, waar figuur 9 en 10 afbeeldingen van zijn, zoo nauwkeurig mogelijk van dezelfde plaats van de tong en in dezelfde snijrichting genomen van de tongen van twee ongeveer evenoude dieren.

Het epitheel is bij het zieke dier ook dikker dan bij het gezonde; ook dit is blijkbaar een gevolg van de minder snelle verhoorning.

In de tong van een neonatus (kalf uit twee ouders met een afwijkend phaenotype), vond Prof. Heringa eigenaardige, slecht kleurbare, gezwollen cellen in het epitheel (zie fig. 11, vergrooting 120 maal en fig. 12, vergrooting 520 maal). Bij oudere dieren is dit echter niet gevonden, zoodat niet is komen vast te staan, of deze afwijking iets met het gebrek alszoodanig te maken heeft. Zeker is echter, dat de „gladheid” van de tong dus samenhangt met een verhoorningstekort.

## b. De haren.

### 1. Het tellen der haren.

Door telling der haren, die aan de schoft werden afgeschoren, is komen vast te staan, dat bij de zieke dieren de verhouding tusschen geonduleerde (onderharen) en rechte (dekharen) verschoven is ten gunste van de geonduleerde, met andere woorden, dat bij de zieke dieren de ontwikkeling der dekharen achterblijft, wat het aantal betreft (zie tabel III.). Deze verhouding is doorgaans dezelfde bij witte en zwarte haren van eenzelfde dier. Wel wisselt de verhouding blijkbaar sterk bij de verschillende monsters. Zoo is bij zomerhaar (koe 2<sup>A</sup> en 7<sup>A</sup>) de verhouding omgekeerd, wat ook wel te verwachten was, wanneer men zich indenkt, hoe groot het verschil in aspect tusschen het haarkleed 's zomers en 's winters is.

Toch was het aantal bovenharen bij de zieke dieren 's zomers ook kleiner dan bij de gezonde.

TABEL III.

Omschrijving van het dier	Totaal aan getelde haren		Soort en aantal, waarin deze haren na telling zijn uiteengevallen.								Gemiddelde doorsnee (in $\mu$ ) bepaald over 50 haren.			
			WIT				ZWART							
	wit	zwart	recht	geond.	recht geond.	recht	geond.	recht geond.	recht	geond.	recht	geond.	recht	geond.
Koe 13 (norm. ph.type)	5121	3063	1304	3817	1:2.9	804	2259	1:2.8	89	54	84	52		
Kalveren (gladde tong)	3699	2189	864	2835	1:3.3	467	1722	1:3.7	74	51	73	51		
Koe 2A (norm. ph.type)	1069	—	825	244	1:0.3	—	—	—	76	57	—	—		
Koe 7A (gladde tong)	1145	—	459	686	1:1.5	—	—	—	59	44	—	—		
Koe X (norm. ph.type)	996	1223	384	612	1:1.6	566	657	1:1.2	93	61	93	70		
Koe 7 (gladde tong)	1118	1042	503	615	1:1.2	305	737	1:2.4	63	50	71	42		

## 2. Het meten der haardikte.

Het bleek (zie tabel III), dat de dikte der haren bij de gezonde dieren grooter is dan bij de zieke. Vooral bij de bovenharen is het verschil zeer opvallend, bij de onderharen minder. Over het algemeen schijnt dus het onderhaar bij de patienten niet geleden te hebben, terwijl de dekharen veel dunner zijn.

## 3. De physische eigenschappen.

Er is een onderzoek ingesteld naar de rekkingskromme in KOH. Hierbij traden regelmatig verschillen op tusschen de gezonde en de zieke dieren. Daar de spreiding echter betrekkelijk groot was, zijn de resultaten vooralsnog niet voor publicatie geschikt.

### c. Conclusies.

Samenvattende kan dus gezegd worden, dat het verschil in gladheid der tongen zich microscopisch zeer duidelijk laat verklaren. Er is een duidelijk vertraagde verhoorning waar te nemen; naar de oppervlakte toe is de aaneensluiting der tonofibrillen veel minder compact dan bij de gezonde dieren. In verband hiermee staat ook de grootere dikte van het totale tongslimvlies.

Wat de haren der lijdens betreft, vindt men niet alleen een verminderd aantal dekharen ten opzichte van de onderharen, doch zijn bovendien de dekharen aanzienlijk dunner dan normaal.

## B. Het bloedbeeld.

Bij de bestudeering van het bloedbeeld van dieren met een gladde tong werden in hoofdzaak 4 kalveren gebruikt, genummerd I, II, III en IV, die respectievelijk geboren waren in April, Maart, April en Maart 1938. Deze dieren werden den geheelen zomer normaal buiten gehouden en gevoerd, aanvankelijk met volle melk, terwijl dit later door ondermelk en kalvermeel van volledige samenstelling werd vervangen.

### § a. Het roode bloedbeeld.

#### 1. Methodes.

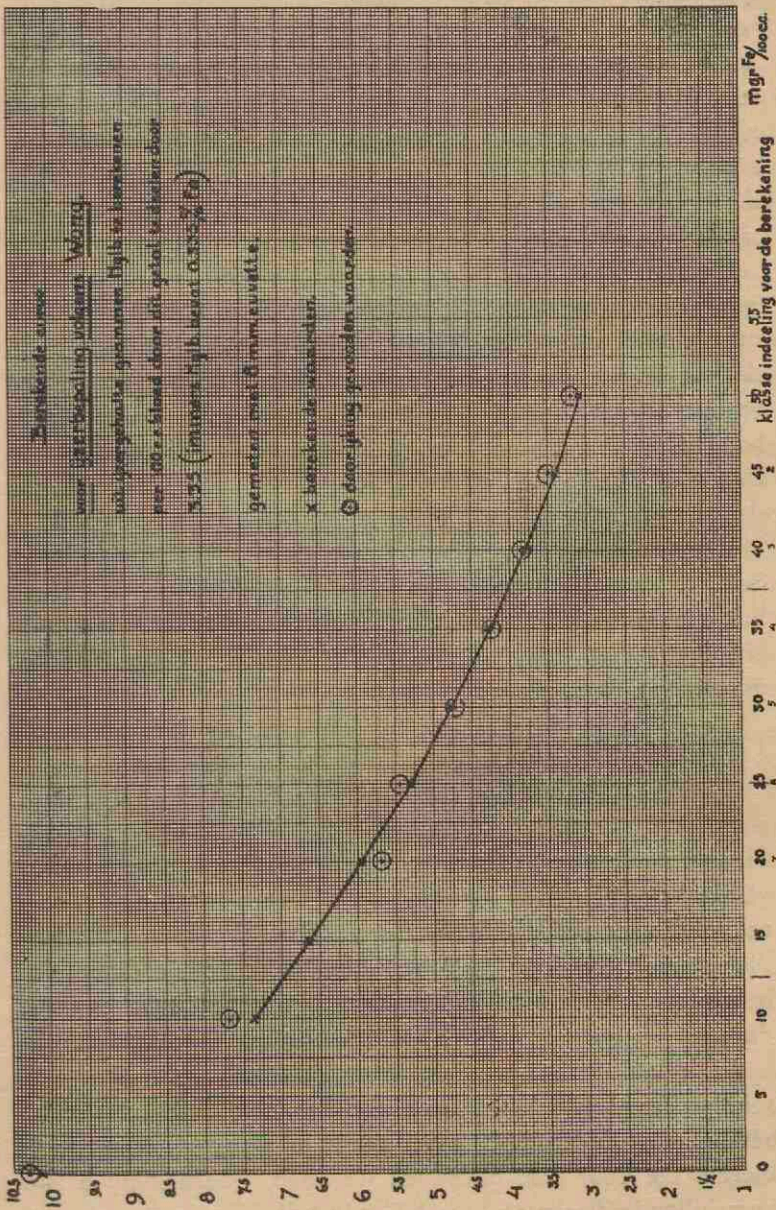
Het te onderzoeken bloed werd uit een oorvena genomen en daarna werd het aantal erythrocyten bepaald door 80 hokjes



te tellen van de telkamer volgens Bürker. De hoeveelheid haemoglobine werd aanvankelijk volgens de gewone methode van Sahli bepaald, door middel van het toestelletje met de twee gekleurde glazen vergelijkingsstaafjes. Ofschoon deze methode voor klinisch onderzoek wel bruikbaar is, ben ik later hiervan afgestapt, omdat toen de ijzerbepaling volgens Wong (128) in ons Instituut als seriebepaling werd uitgevoerd door middel van een photo-electrischen colorimeter, zooals deze beschreven is op pag. 73. Deze bepalingmethode is in het kort de volgende: bij 0.5 ccm bloed, dat uit de vena jugularis wordt opgevangen in een kolfje met enkele kaliumoxalaatkristallen, wordt in een maatkolfje van 50 ccm 2 ccm acidum sulfuricum concentratum gevoegd. Daarna wordt gezwenkt, totdat een homogene bruine massa is ontstaan (als regel na 2 tot 10 minuten). Dan wordt 2 ccm verzadigde kaliumpersulfaat oplossing toegevoegd en geschud, totdat de oplossing helder bruin is. Nu moet met aqua destillata tot ongeveer 25 ccm verdund worden, waarna 2 ccm wolframnatricus 10 % ter onteiwitiging wordt bijgepipetteerd. Zoo noodig nu afkoelen onder een waterstraal en dan aanvullen tot precies 50 ccm. Daarna wordt gefiltreerd door een droog filter in een droog kolfje en van de heldere vloeistof wordt 20 ccm genomen. Hierbij komt nogmaals 1 ccm verzadigde persulfas kalicus oplossing en tenslotte nog 4 ccm van een 3 normaal kaliumferrocyanide oplossing. De absorptie van de aldus verkregen gekleurde vloeistof werd in een 8 mm lange vloeistofzuil langs electrocolorimetriscchen weg gemeten.

De bepaling van de curve voor deze bepaling geschiedde op overeenkomstige wijze, als op pag. 75 voor de serumijzercurve is aangegeven. Uit figuur 13 blijkt, dat er een zeer mooie overeenkomst bestaat tusschen de theoretisch berekende en de door ijking gevonden getallen.

Deze methode heeft boven de methode van Sahli dus het voordeel, dat zij meer exact is, doch bovendien is het een volkomen objectieve bepaling. Dit was voor mij van beteekenis, daar ik voor het vaststellen (eventueel uitsluiten) van een anaemie de hoeveelheid haemoglobine per erythrocyt diende te bepalen, waarvoor een zeer exacte bepaling van het haemoglobinegehalte van het bloed noodzakelijk was. Daar het ijzer-



Figuur 13

gehalte van de haemoglobine precies bekend is (0.335% volgens Hüfner en Jaquet(50)), is uit het volgens Wong bepaalde ijzergehalte van het bloed de hoeveelheid haemoglobine precies te berekenen. Werkt men daarentegen met de Sahliwaarde, zoals onder anderen door Thijn (110) is gedaan, dan krijgt men niet alleen het bezwaar, dat van een betrekkelijk ruw getal wordt uitgegaan, maar bovendien is de 17.3 gram haemoglobine per 100 ccm bloed (anderen geven 16 op), een waarde, die alleen voor den mensch geldt en dan nog wel voor den mensch in de bergen, daar Sahli zijn onderzoekingen in Bern verrichtte, zoodat het zeker niet verantwoord is deze waarde zonder meer voor runderbloed toe te passen. Het behoeft dus geen nader betoog, dat de door Thijn gevonden waarden voor de hoeveelheid haemoglobine per 100 ccm bloed evenmin geschikt zijn om kleine verschillen te bepalen, als de opgegeven hoeveelheden haemoglobine per erythrocyt; te meer daar de Sahliwaarde zoo zeer afhankelijk is van den tijd van aflezen, daar de kleur de eerste 15 minuten steeds donkerder wordt.

Een ander bezwaar van de haemoglobine bepaling volgens Sahli is, dat alle Sahlibuisjes verschillen, zoodat men onderling niet-vergelijkbare waarden krijgt, wanneer men deze niet absoluut of op elkaar heeft geijkt. Dit zal uit de door mij gevonden cijfers ook wel blijken.

## 2. Literatuur.

Thijn (110) geeft een uitgebreid overzicht van de literatuur over het roode bloedbeeld bij jonge runderen. Buiten deze dissertatie blijkt hierover weinig gepubliceerd te zijn, terwijl bovendien de opgegeven waarden nogal uiteenloopen, wat waarschijnlijk voor een deel op rasverschillen zal berusten. Bovendien toonde Kerekes (54) aan, dat de voeding in dezen een belangrijke rol speelt. Wel zijn alle auteurs het er over eens, dat met het toenemen der leeftijd het aantal erythrocyten geleidelijk daalt tot op ongeveer 2 jarigen leeftijd. Om deze verschillende redenen lijken mij alleen de door Thijn opgegeven getallen eenige vergelijkingswaarde te hebben voor mijn proefdieren. De door hem gevonden waarden, waarnemingen aan verschillende dieren op verschillende leeftijden, variëren zeer sterk, zoowel wat het aantal erythrocyten, als wat de Sahli-

waarden betreft. Daar Thijn deze laatste direct aflas, hebben deze voor mij ook geen vergelijkingswaarde. Het aantal erythrocyten was volgens Thijn bij 18 kalveren van 5—12 weken 10.55 miljoen met een variatiebreedte van 8.03—13.03 miljoen (!). Wanneer men hierbij de spreiding berekent, dan blijkt dat  $\sigma = 1.31$  miljoen, terwijl de middelbare fout 0.31 miljoen bedraagt, zoodat de variatie van het aantal erythrocyten van normaal gevoede gezonde kalveren dus erg groot is.

Voor kalveren van 5 — 10 maanden vindt Thijn een dergelijke variatiebreedte, die om een lager gemiddelde schommelt : gemiddeld aantal erythrocyten 9.8 miljoen, met een variatiebreedte van 8.2 — 11.6 ( $\sigma = 0.307$  mill., terwijl  $m = 0.077$  mill.), voor runderen van 1—2 jaar geeft hij op : gemiddeld 8 miljoen met als grenswaarden 6.50 — 11.60 (!) ( $\sigma = 1.705$  mill. en  $m = 0.402$  miljoen) en voor oudere runderen gemiddeld 6.01 miljoen met als grenswaarden 4.44 — 7.55 miljoen ( $\sigma = 0.391$  miljoen en  $m = 0.087$  mill.) Het lijkt mij zeer twijfelachtig of deze laagste waarden nog tot „het normale” gerekend mogen worden. Wester geeft voor het volwassen rund op 6 — 8 miljoen, waarden, die dus aanzienlijk hooger liggen.

### 3. Resultaten eigen onderzoek.

TABEL IV.

Datum van onderzoek	Kalf I (m.)		Kalf II (v.)		Kalf III (v.)		Kalf IV (m.)	
	Sahli	Eryth.	Sahli	Eryth.	Sahli	Eryth.	Sahli	Eryth.
16—6—'38	76	10.24						
17—6—'38	82	10.21						
1—7—'38	?	10.62	83	9.93				
2—7—'38	85	9.87	85	9.57				
11—7—'38	80	10.30	79	8.68	75	10.35		
21—7—'38	80	10.26	77	8.68	74	9.88		
12—8—'38	80	10.26	76	8.70	73	9.59	84	9.44
22—8—'38	71	9.69	67	8.46	73	9.33	73	10.01

De Sahlbepalingen blijken dus vrij sterk te schommelen. Ik heb ze slechts volledigheidshalve gegeven zonder er al te groote waarde aan te willen hechten. Wat de aantallen erythrocyten betreft, deze vertoonen een zeer geleidelijke daling met het toenemen van den leeftijd. Het meest opvallende van tabel IV is wel het verschil tusschen de beide geslachten. De beide stierkalveren zijn voortdurend iets hooger dan de even oude vaarskalveren. Het is mij niet bekend of dit verschil bij kalveren inderdaad bestaat, of dat het een toevalligheid is. (Hofferber (48) vond bij volwassen stieren en koeien ongeveer gelijke waarden). Mogelijk zou het een gedeeltelijke verklaring kunnen zijn voor de groote variatie, die Thijn opgeeft. Hij deelt over het geslacht der door hem onderzochte dieren althans niets mee.

Overigens vallen de door mij gevonden aantallen erythrocyten geheel binnen de door hem opgegeven normale grenswaarden, zoodat vooralsnog niet van een anaemie bij de kalveren-met-een-gladde-tong gesproken kan worden.

Ook heb ik nog enkele haemoglobinebepalingen bij twee volwassen koeien (nrs. 7 en 8) gedaan. Deze gegevens zijn in tabel V verzameld. (Voor een deel worden deze cijfers ook aan het einde van dit hoofdstuk op pag. 95 en volgende verwerkt).

TABEL V.

Koe nr.	Datum	Gr. haemoglobine per 100 ccm bloed	millioenen erythrocyten	Gr. haemoglobine per erythrocyt ( $10^{-12}$ )
7	24-10-'40	9.54		
8	24-10-'40	9.60		
8	9-12-'40	8.96		
8	13-12-'40	8.66		
8	8- 3-'41	8.67	5.65	15.4
8	15- 5-'41	9.63	6.29	15.3

Gemiddeld wordt het voor deze twee dieren uit zes bepalingen  $9.18 \pm 0.23$  gram haemoglobine per 100 ccm bloed. ( $\sigma = 0.465$  gram) (vanzelfsprekend zijn hier slechts die gegevens genomen, die betrekking hadden op onbehandelde dieren).

Voor de normale koeien van het Zoötechnisch Instituut vond ik gedurende denzelfden staltijd uit elf waarnemingen een gemiddelde hoeveelheid haemoglobine van  $11.40 \pm 0.26$  gram ( $\sigma = 0.874$  gram). Het aantal erythrocyten bedroeg gemiddeld  $5.75 \pm 0.082$  millioen ( $\sigma = 0.274$  millioen) en de hoeveelheid haemoglobine per erythrocyt  $19.8 \pm 0.920 \times 10^{-12}$  gram ( $\sigma = 0.053 \times 10^{-12}$  gr.)

Hier kan van een reëel verschil gesproken worden, wanneer het verschil der beide gemiddelden grooter is dan drie maal den wortel uit de som van de quadraten der middelbare fouten, dus wanneer  $M_1 - M_2 > 3 \times \sqrt{m_1^2 + m_2^2}$ .

$$\begin{aligned} \text{Aangezien } 11.40 - 9.18 = 2.22 > 3 \times \sqrt{0.23^2 + 0.26^2} \\ 2.22 > 1.041, \end{aligned}$$

is het haemoglobine gehalte van de dieren met een gladde tong lager dan van de gelijk gehouden normale dieren.

Naar aanleiding hiervan en omdat het geven van gist zoowel als van ijzer (zie deel B § e van dit hoofdstuk) een verhoogende werking hadden op het haemoglobinegehalte, is bovendien uit een bedrijf in de provincie Friesland een onderzoek ingesteld naar den toestand van het bloed van 9 dieren, 5 normale en 4 met een gladde tong. Deze dieren waren allemaal onder gelijke omstandigheden gehouden. Tabel VI geeft de resultaten weer.

TABEL VI.

No. koe	Phaenotype	gr haemoglobine per 100 ccm bloed	aantal erythrocyten in millioenen	gr. haemoglobine per erythrocyt $10^{-12}$
1	norm.	9.32	4.71	19.8
2	norm.	8.54	5.06	16.9
3	norm.	11.34	5.59	20.3
4	gl. tong	10.97	6.34	17.3
5	gl. tong	13.44	7.07	19.0
6	gl. tong	9.63	6.48	14.9
7	gl. tong	13.44	9.24	14.5
8	norm.	12.31	8.70	14.1
9	norm.	12.015	8.40	14.3

Voor de normale dieren bedraagt de hoeveelheid haemoglobine gemiddeld:  $10.705 \pm 0.75$  gram ( $\sigma = 1.68$  gram), terwijl het aantal erythrocyten is  $6.49 \pm 0.85$  miljoen ( $\sigma = 1.91$  mill.) en de hoeveelheid haemoglobine per erythrocyt  $17.08 \pm 1.30$  bedraagt ( $\sigma = 2.93$ ). Voor de dieren met een gladde tong waren deze cijfers respectievelijk  $11.87 \pm 0.995$  gram haemoglobine ( $\sigma = 1.89$  gram),  $7.28 \pm 0.67$  miljoen erythrocyten ( $\sigma = 1.34$  miljoen) en  $16.42 \pm 1.05$  voor de hoeveelheid haemoglobine per erythrocyt ( $\sigma = 2.11$ ).

Hieruit blijkt, dat in het haemoglobine gehalte van de normale dieren en de dieren met een gladde tong geen verschil bestaat. Ook is er geen reëel verschil tusschen de hoeveelheden haemoglobine per erythrocyt. Dit bewijst echter nog niet, dat het eerder beschreven beeld niet met het tevoren reeds meermalen aangehaalde syndroom bij den mensch zou kunnen overeenkomen, immers alle onderzoekers wijzen er op, dat de hypochrome anaemie vrijwel uitsluitend bij de vrouw voorkomt en bijna nooit of althans zeer zelden bij den man. Ook ontwikkelt het beeld zich bij de vrouw pas na de puberteits jaren, dus wanneer de menstruatiebloedingen zijn opgetreden. Wanneer het gebrek bij den man voorkomt, is dit ook als regel in verband met geregeld bloedverlies, bijvoorbeeld door een maag- of duodenaalzweer. Daar echter bij het rund periodisch bloedverlies niet voorkomt, hoeft het dus niet te verwonderen, dat de anaemie bij dit dier niet kon worden aangetoond. De anaemie is bij de vrouw niet als primair te beschouwen, het is waarschijnlijk een „zich niet kunnen herstellen van, overigens physiologische, bloedingen“.

#### 4. Conclusie :

De dieren met een gladde tong vertoonen geen duidelijke anaemie, te meer ook daar het aantal reticulocyten niet verhoogd is. Hieruit mag echter niet de gevolgtrekking gemaakt worden, dat het ziektebeeld daarom met de hypochrome anaemie bij de vrouw, zooals die in hoofdstuk II beschreven is, niets te maken heeft, immers vele onderzoekers leggen er den klemtoon op, dat voor een volledige ontwikkeling van dit ziektebeeld het optreden van bloedingen noodzakelijk is. Daar deze bloedingen bij het rund niet aanwezig zijn, zou naar mijn mee-

ning de mogelijkheid bestaan, dat we hier als het ware met een voorstadium van dat ziektebeeld te maken hebben, zooals dat naar de meening van sommige medici ook bij den man voorkomt.

### § b. De doorsnee der erythrocyten.

Het feit, dat sommige auteurs aangeven hoe bij menschen lijdende aan het symptomencomplex, zooals dat in hoofdstuk II beschreven is, de doorsnee der erythrocyten kleiner is dan normaal (zie pag. 21), was voor mij aanleiding na te gaan, hoe dit bij de koeien met een gladde tong was. Wat de normale doorsnee der erythrocyten van het rund betreft, hiervoor liepen de opgaven in de literatuur sterk uiteen, zooals uit het volgende overzicht moge blijken.

Ik heb mij daardoor bovendien genoodzaakt gezien eerst nog een aantal metingen aan gezonde dieren te doen. Deze gezonde dieren zijn uit hetzelfde veebeslag, als de runderen met een gladde tong. De gevonden waarden zijn daardoor beter vergelijkbaar, omdat de uitwendige omstandigheden van de afwijkende en de normale dieren dezelfde waren.

#### 1. Literatuur.

De verschillende onderzoekers geven over de gemiddelde normale doorsnee van de erythrocyten van runderen zeer uiteenlopende waarden op. Ellenberger en Scheunert (21) vonden  $5.6 \mu$ , Hofferber (48)  $6.1-9.72 \mu$ , Kohanawa (56)  $5.1 \mu$ , Marek (69)  $5.6 \mu$ , Lenze (61)  $5.1 \mu$ , Kuhl (58)  $5.72 \mu$ , Schwanitz (95)  $4-7.8 \mu$  en Wester (123)  $4.5-5.5 \mu$ . Aangezien er zeer waarschijnlijk naast individueele variaties ook belangrijke rasverschillen kunnen bestaan, hebben voor mij eigenlijk alleen de door Wester voor Nederlandsch vee opgegeven grootten eenige vergelijkingswaarde. Daar Wester over de meetmethode geen bijzonderheden vermeldt, is deze vergelijking niet geheel moelijk. Thijn (110) beschrijft wel, hoe hij gemeten heeft. Van 10 normale runderen geeft hij op, dat de gemiddelde doorsnee der erythrocyten individueel varieerde tusschen  $5.3$  en  $5.9 \mu$  met als gemiddelde  $5.64 \mu$ . Aangezien hij echter een zeer onregelmatige klasseindeeling gebruikt, met uiteenlopende klassewaarden, is het



beeld der tabellen zeer moeilijk te beoordeelen en zijn ook geen middelbare fouten te berekenen. Helaas geeft Thijn ook slechts één Price-Jones curve van een normaal volwassen rund.

Deze curven toch zijn voor de vergelijking van verschillende grootten der erythrocyten moeilijk te ontberen. Mijn bezwaar tegen de meetmethode van Thijn is, dat hij met gefixeerde uitstrijkjes werkte. Weliswaar bleek door vergelijking met de Pijpersche methode, dat de uitkomsten klopten; echter de methode van Pijper is ook een vrij ruwe bepaling van een *gemiddelde* waarde. Bovendien zal men door het uitslijken en het fixeeren twee maal het bloedlichaampje iets in grootte doen veranderen. Deze twee veranderingen werken wel tegengesteld, maar daarom mag nog niet aangenomen worden, dat ze elkaar ook precies altijd op zullen heffen.

## 2. Eigen onderzoek.

### *x* Methode.

Ik heb er daarom de voorkeur aan gegeven de bloedlichaampjes in natiefpreparaten te meten en het meest ideaal leek mij daartoe het meten na verdunning met versch bereid serum van hetzelfde individu, zooals dat onder anderen is aangegeven door Jörgensen en Warburg (51), Gram (30) en Lottrupp (62). Dit leek mij het mooiste isotonische milieu. Ik ging daarbij als volgt te werk: Het bloed ter bereiding van het serum werd in een schoon bekersglasje opgevangen, waarna het ongeveer 6 à 8 uur in een met waterdamp verzadigde broedstoof ( $38^{\circ}$ ) werd geplaatst. Daarna werd het in de ijskast bewaard, totdat den volgenden morgen het serum gebruikt werd voor de verdunning. Deze verdunning geschiedde in een gewone roode bloed pipet, waarna één druppeltje gebracht werd op een vetvrij en goed schoon voorwerpglas, dat daarna werd afgedekt door een dito dekglasje.

Het eigenlijke meten geschiedde met een oculairschroefmicrometer van Zeiss met een dubbele verschuifbare instelstreep. Deze streep verschuift 1 schaaldeel, waarvan het gezichtsveld er 6 te zien geeft, wanneer een zijdelingsche schroef één keer rond (100 deelstrepen) wordt gedraaid. Door

ijking van het oculair op een in 1/100 mm. verdeeld object-glas bleek dat 1 schaaldeel van de schroeftrommel overeenkwam met 0.216  $\mu$ .

$\beta$  Resultaten en conclusie.

TABEL VII

Aantal deelstrepes v.h. schroefocul.	I. Aantal cellen (1000 gem.)	II. Aantal cellen (200 gem.) x5	III. Aantal cellen (200 gem.) x5	IV. Aantal cellen (200 gem.) x5
17—18	0	0	0	0
18—19	0	0	0	0
19—20	8	10	5	5
20—21	27	25	30	25
21—22	38	40	45	30
22—23	52	60	60	55
23—24	70	50	60	70
24—25	112	115	120	95
25—26	134	140	135	150
26—27	135	130	125	145
27—28	143	130	140	145
28—29	100	90	95	100
29—30	64	80	60	60
30—31	42	50	40	45
31—32	34	40	30	35
32—33	20	15	30	20
33—34	11	15	10	5
34—35	8   10	10	10	10
35—36	2	0	5	5
36—37	0	0	0	0

Gewoonlijk worden in de humane geneeskunde voor een Price-Jones curve 1000 cellen gemeten. Daar het uit den aard der zaak een zeer groote tijdsbesparing zou geven, wanneer met het meten van 200 cellen kon worden volstaan, heb ik eerst bij twee runderen drie maal 200 en één maal 1000 cellen gemeten en de uitkomsten vergeleken. De resultaten van deze metingen, die bij koe 6 en koe 8 uitgevoerd werden, vindt men respectievelijk in tabel VII en VIII verzameld.

De gemiddelden, standaardafwijking en middelbare foutberekening leverden voor Tabel VI voor de kolommen I tot en met IV op :

$$\begin{array}{l}
 \text{I } n = 1000 \\
 M = 26.466 \text{ streep of } 5.72 \mu \\
 \sigma = 2.88 \text{ streep of } 0.62 \mu \\
 m = 0.09 \text{ streep of } 0.019 \mu
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} \\ \\ \\ \end{array}} \right\} \begin{array}{l}
 \text{dus de gemiddelde door-} \\
 \text{snee der erythrocyten} \\
 5.7 \pm 0.019 \mu.
 \end{array}$$

$$\begin{array}{l}
 \text{II } n = 200 \\
 M = 26.505 \text{ streep of } 5.73 \mu \\
 \sigma = 3.05 \text{ streep of } 0.66 \mu \\
 m = 0.22 \text{ streep of } 0.046 \mu
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} \\ \\ \\ \end{array}} \right\} \begin{array}{l}
 \text{dus de gemiddelde door-} \\
 \text{snee der erythrocyten} \\
 5.7 \pm 0.046 \mu.
 \end{array}$$

$$\begin{array}{l}
 \text{III } n = 200 \\
 M = 26.455 \text{ streep of } 5.71 \mu \\
 \sigma = 3.03 \text{ streep of } 0.65 \mu \\
 m = 0.21 \text{ streep of } 0.045 \mu
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} \\ \\ \\ \end{array}} \right\} \begin{array}{l}
 \text{dus de gemiddelde door-} \\
 \text{snee der erythrocyten} \\
 5.7 \pm 0.045 \mu.
 \end{array}$$

$$\begin{array}{l}
 \text{IV } n = 200 \\
 M = 26.510 \text{ streep of } 5.73 \mu \\
 \sigma = 2.92 \text{ streep of } 0.63 \mu \\
 m = 0.21 \text{ streep of } 0.044 \mu
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} \\ \\ \\ \end{array}} \right\} \begin{array}{l}
 \text{dus de gemiddelde door-} \\
 \text{snee der erythrocyten} \\
 5.7 \pm 0.044 \mu.
 \end{array}$$

Afgezien van een kleinere middelbare fout in geval I (zooals te verwachten was) blijkt, dat voor koe 6 de uitkomsten zeer bevredigend kloppen en zijn de waarden, die ik bij het meten van 200 cellen krijg, als nauwkeurig te beschouwen, daar het meten niet veel nauwkeuriger dan tot op  $0.1 \mu$  mogelijk is.

Ik heb deze zelfde proef nu nog eens voor koe 8 herhaald, (zie tabel VIII)

Ofschoon hier evenals in het vorige geval moet worden toegegeven, dat de curve soms een eenigszins andere vorm krijgt, wanneer 200 cellen gemeten worden (overigens geen typische verandering), bleek ook hier, dat de gemiddelden in alle drie gevallen behoorlijk overeenkomen, zooals blijkt uit de voor kolom I tot en met IV van tabel VIII berekende gemiddelden, middelbare fout en standaardafwijking:

TABEL VIII.

Aantal deel- strepen v.h. schroefocul.	I. Aantal cellen (1000 gem.)	II. Aantal cellen (200 gem.)x5	III. Aantal cellen (200 gem ) x5	IV. Aantal cellen (200 gem.)x5
14-15	2	0	5	5
15-16	2	0	0	0
16-17	10	15	10	5
17-18	13	15	15	10
18-19	28	20	30	25
19-20	46	40	50	40
20-21	75	75	75	85
21-22	82	90	80	85
22-23	107	105	105	95
23-24	162	140	165	165
24-25	135	135	135	140
25-26	113	130	105	125
26-27	85	85	85	75
27-28	46	50	40	50
28-29	31	30	35	30
29-30	25	30	30	25
30-31	21	30	20	20
31-32	10	10	10	5
32-33	6	10	5	5
33-34	1	0	0	0
34-35	0	0	0	0
35-36	0	0	0	0
36-37	0	0	0	0

I n = 1000	} dus de gemiddelde door- snee der erythrocyten 5.1 ± 0.022 μ.
M = 23.895 streep of 5.06 μ	
σ = 3.10 streep of 0.67 μ	
m = 0.10 streep of 0.022 μ	
II n = 200	} dus de gemiddelde door- snee der erythrocyten 5.2 ± 0.046 μ.
M = 24.115 streep of 5.20 μ	
σ = 3.19 streep of 0.69 μ	
m = 0.22 streep of 0.046 μ	
III n = 200	} dus de gemiddelde door- snee der erythrocyten 5.1 ± 0.046 μ.
M = 23.585 streep of 5.09 μ	
σ = 3.08 streep of 0.67 μ	
m = 0.22 streep of 0.046 μ	

IV  $n = 200$

$M = 23.900$  streep of  $5.16 \mu$

$\sigma = 2.96$  streep of  $0.63 \mu$

$m = 0.21$  streep of  $0.045 \mu$

} dus de gemiddelde doorsnee der erythrocyten  $5.2 \pm 0.045 \mu$ .

Ook hier werd dus weer een goede overeenkomst tusschen de vier gemiddelde waarden gevonden, waaruit ik geconcludeerd heb, dat ik kon volstaan met 200 cellen per dier te meten, wat ik dan ook bij alle nu volgende gevallen heb gedaan. De resultaten hiervan vindt men in tabel IX.

TABEL IX

Aantal deelstrepen schroefocul.	Aantal erythrocyten koe 11	idem koe 10	idem koe 5	idem koe 7
14—15	0	0	0	0
15—16	0	0	0	0
16—17	0	1	0	0
17—18	0	1	0	0
18—19	1	4	0	1
19—20	2	6	2	2
20—21	3	11	3	6
21—22	6	12	6	7
22—23	8	16	12	14
23—24	15	23	20	16
24—25	20	28	25	20
25—26	28	34	27	27
26—27	38	28	29	29
27—28	25	14	27	22
28—29	18	11	20	22
29—30	14	6	14	15
30—31	9	3	8	7
31—32	7	1	4	6
32—33	4	1	3	5
33—34	2	0	0	1
34—35	0	0	0	0
35—36	0	0	0	0
$n = 200$	200	200	200	200
$M = 26.485$ str. of $5.72 \mu$	24.675 str. of $5.33 \mu$	26.160 str. of $5.65 \mu$	26.26 str. of $5.67 \mu$	
$\sigma = 2.81$ str. of $0.61 \mu$	3.36 str. of $0.73 \mu$	2.65 str. of $0.57 \mu$	2.96 str. of $0.64 \mu$	
$m = 0.20$ str. of $0.043 \mu$	0.24 str. of $0.051 \mu$	0.19 str. of $0.041 \mu$	0.21 str. of $0.045 \mu$	

Voor vier volwassen gezonde koeien krijg ik :

Koe 5	een gemiddelde E. doorsnee van	$5.65 \pm 0.041 \mu$
.. 6	.. .. .. ..	$5.7 \pm 0.019 \mu$
.. 10	.. .. .. ..	$5.3 \pm 0.051 \mu$
.. 11	.. .. .. ..	$5.7 \pm 0.043 \mu$

Deze vier metingen, die als contrôle bedoeld zijn (dieren, van éézelfden stal en met dezelfde voeding als de proefkoeien met een gladde tong), hebben een gemiddelde erythrocytendoorsnee opgeleverd van  $5.61 \pm 0.022 \mu$ , een waarde die belangrijk grooter is dan door Wester (122) is aangegeven en die goede overeenkomst vertoont met de door Thijn op een andere wijze verkregene. Dit bevestigt dus de bevindingen van Günther (37), Ohno (83), Wiechmann en Schürmeyer (124).

Koe 8 is een dier met een uitgesproken gladde tong, dat op onzen stal op volkomen dezelfde wijze gehouden is als bovenstaande 4 contrôles. Van dit dier was de erythrocytendoorsnee  $5.1 \pm 0.022 \mu$ , dus belangrijk lager dan het gemiddelde der contrôle dieren en zelfs nog lager dan de laagst gevondene normaalwaarde (koe 10).

Koe 7 heeft eveneens een gladde tong, doch dit dier heeft sinds ongeveer 4 maanden per dag 20 gram ferrosulfaat en 30 gram acidum hydrochloricum dilutum gehad. De gemiddelde doorsnee der erythrocyten was  $5.7 \pm 0.045 \mu$ , dus volkomen normaal en belangrijk hooger dan van koe 8, ofschoon deze twee dieren even oud waren, op denzelfden tijd gekalfd hadden en altijd gelijk gehouden zijn. De Price-Jones curves van figuur 14 geven één en ander duidelijk aan.

Uit deze gegevens zou men geneigd zijn te concludeeren, dat bij de dieren met een gladde tong de gemiddelde doorsnee der erythrocyten lager is dan normaal, terwijl dit verschil verdwijnt door het verstrekken van ijzersulfaat en zoutzuur. Om dit vermoeden te bevestigen heb ik koe 7 het ijzersulfaat en zoutzuur onthouden en heb ik in plaats daarvan koe 8 op overeenkomstige wijze laten behandelen als koe 7 tevoren. Na 10 dagen heb ik van deze beide dieren nog eens 200 roode bloedcellen gemeten en deze gegevens naast de eerder verkregene in tabel X bijeengebracht.

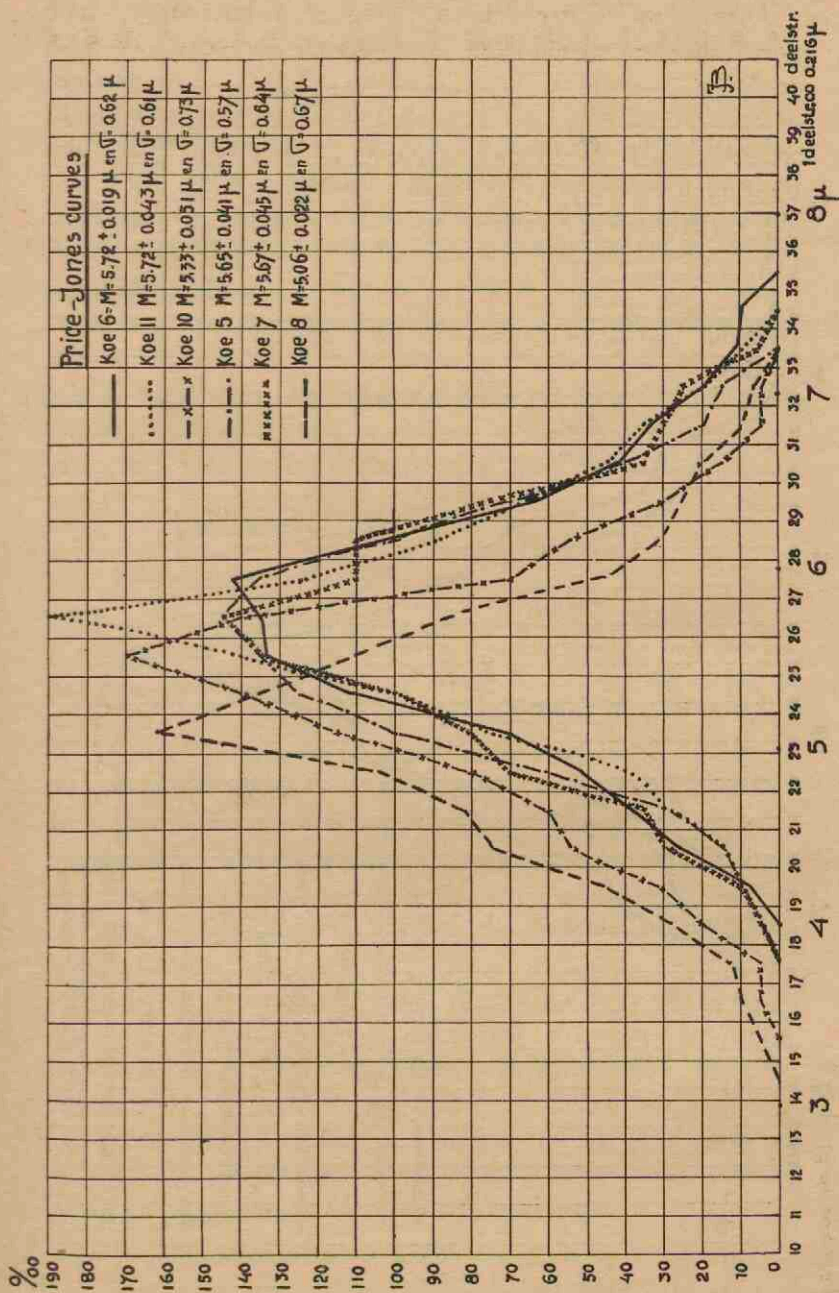
Tijdens het verstrekken van ferrosulfaat en zoutzuur had koe 7 dus een gemiddelde erythrocyten doorsnee van  $5.67 \pm 0.045 \mu$ , terwijl  $\sigma$   $0.64 \mu$  bedroeg. 10 dagen, nadat met het geven van ijzer was opgehouden, daalde het gemiddelde tot  $5.42 \pm 0.045 \mu$ , terwijl  $\sigma$  nu  $0.67 \mu$  bedroeg. Deze achteruitgang in doorsnee is reëel, wanneer:

$3 \times \sqrt{0.045^2 + 0.045^2} < 5.67 - 5.42$ , hetgeen inderdaad het geval is.

10 dagen, nadat koe 8 dagelijks 20 gram ferrosulfaat en zoutzuur had opgenomen, was de gemiddelde doorsnee der erythrocyten gestegen van  $5.06 \pm 0.022 \mu$  tot  $5.41 \pm 0.047 \mu$ . ( $\sigma$  was  $0.67 \mu$  gebleven). Ook deze toename is

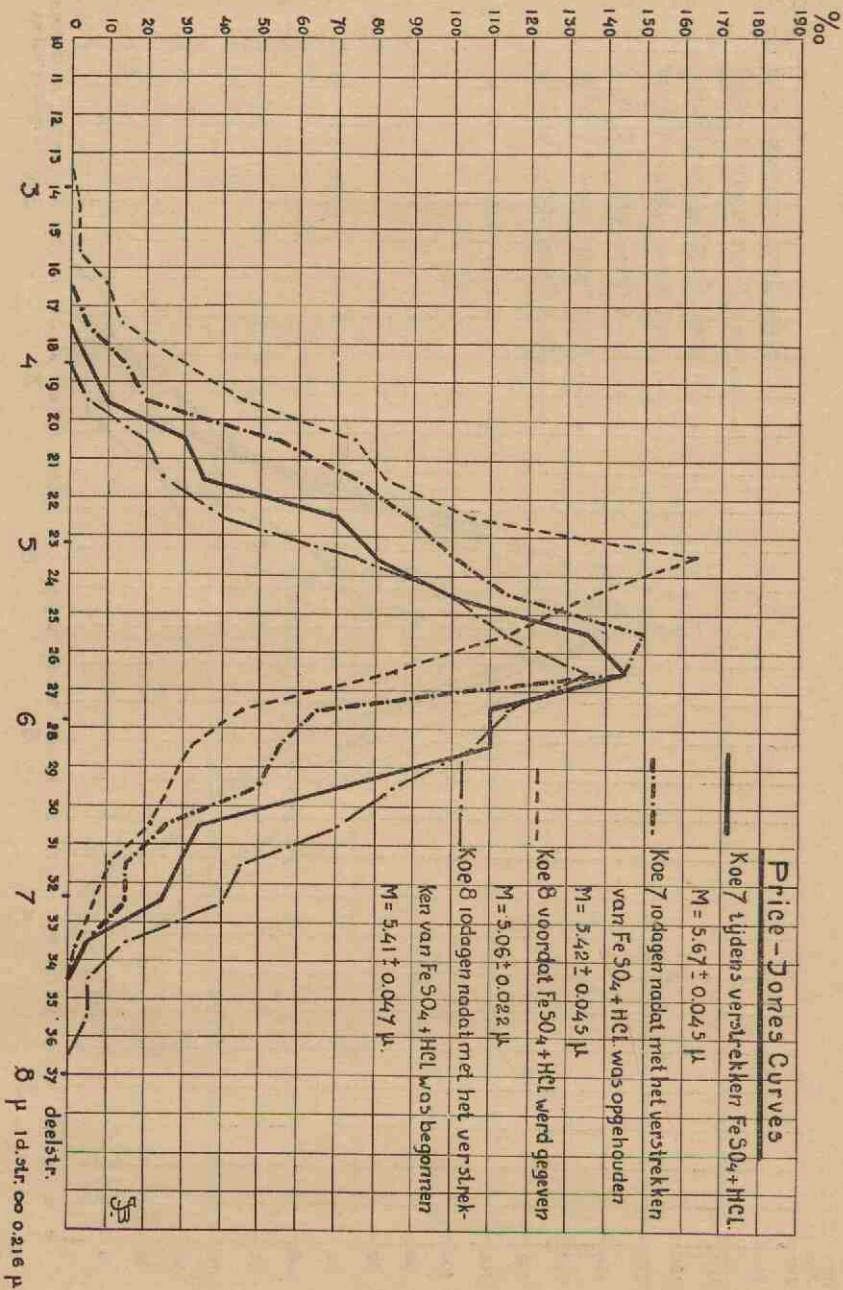
TABEL X.

Aantal deel- strepen van het schroefoculair	Koe 7		Koe 8	
	Tijdens het verstrekken van ijzer	Nadat 10 dgn. geen ijzer meer gegeven werd	Voordat ijzer gegeven werd	Nadat 10 dgn. ijzer verstrekt was.
14—15	0	0	$\frac{2}{5}$	0
15—16	0	0	$\frac{2}{5}$	0
16—17	0	0	2	0
17—18	0	1	$2\frac{3}{5}$	0
18—19	1	3	$5\frac{3}{5}$	0
19—20	2	4	$9\frac{1}{5}$	1
20—21	6	11	15	4
21—22	7	15	$16\frac{2}{5}$	5
22—23	14	18	$21\frac{2}{5}$	8
23—24	16	20	$32\frac{2}{5}$	15
24—25	20	23	27	20
25—26	27	30	$22\frac{3}{5}$	23
26—27	29	29	17	27
27—28	22	13	$9\frac{1}{5}$	23
28—29	22	11	$6\frac{1}{5}$	21
29—30	15	10	5	17
30—31	7	5	$4\frac{1}{5}$	14
31—32	6	3	2	9
32—33	5	3	$1\frac{1}{5}$	8
33—34	1	1	$\frac{1}{5}$	3
34—35	0	0	0	1
35—36	0	0	0	1
36—37	0	0	0	0



Figuur 14.





Figuur 15.

reëel aangezien  $3 \times \sqrt{0.022^2 + 0.047^2} < 5.41 - 5.06$ . De Price-Jones curves van figuur 15 geven deze veranderingen duidelijk weer.

Dat de daling van koe 7 geringer is dan de stijging van koe 8, was te verwachten, daar aangenomen mag worden, dat koe 7 wel iets van het ijzer in haar depôts achtergehouden zal hebben, al zal in de volgende paragraaf van dit hoofdstuk blijken, dat deze hoeveelheid toch wel betrekkelijk klein geweest moet zijn.

Ik meen dan ook gerechtigd te zijn te concludeeren, dat dieren, die lijdende zijn aan epitheliogenesis imperfecta linguae bovis, een kleine gemiddelde erythrocytendoorsnee hebben, welke binnen twee weken is te herstellen door het geven van een groote dosis ferrosulfaat en zoutzuur.

### § c. Het serumijzer.

#### 1. Inleiding en literatuur.

Na het voorgaande lag het voor de hand een onderzoek in te stellen naar het serumijzergehalte (s.ij.gehalte) van koeien met een gladde tong, te meer, daar, zooals in hoofdstuk II bleek, het s. ij. gehalte bij den mensch lijdende aan de daar beschreven hypochrome anaemie eveneens verlaagd is. Bovendien geeft de bepaling van het s. ij. gehalte een beter inzicht in de ijzerstofwisseling dan welke andere methode ook, een omstandigheid, die later van belang zou kunnen zijn, om een juist inzicht te verkrijgen in de werking van het gen, dat voor het complex van afwijkingen, waarop dit onderzoek betrekking heeft, verantwoordelijk is.

Mij is uit de literatuur maar 1 publicatie over het s. ij. bij runderen bekend geworden, namelijk van Lederer en Maeschalck (59), die bij twee dieren waarden vonden tusschen 144 en 163% , getallen, die, zooals zal blijken, veel lager zijn dan de door mij gevondene. De oorzaak hiervan kan liggen in de bepaling zelf, mogelijk is echter ook, dat hier aan verschil in ras en wijze van houden enz. gedacht moet worden.

#### 2. Eigen onderzoek.

##### a methode.

Mijn bepalingen geschieden in principe volgens Heilmeyer

en Plötner (44). Het bloed voor onderzoek werd meestal uit de melkader getapt (bij jonge dieren en stieren uit de vena jugularis) met een AV2 canule. Dit werd direct opgevangen in een wijde centrifugebuis, die van te voren absoluut ijzervrij was gemaakt door hem 24 uur in acidum sulfuricum conc. p. a. te laten liggen (zooals trouwens met alle voor de bepaling noodige glaswerk geschiedde). Deze centrifugebuis werd gedurende precies 6 uur in de broedstoof geplaatst bij 38° C. om het stollingsproces te versnellen (niet langer, aangezien dan soms haemolyse optrad, hetgeen natuurlijk voorkomen moest worden), ofschoon een betrekkelijk groote hoeveelheid haemoglobine zelfs nog geen storende invloed op de bepaling van het s. ij. gehalte heeft, zooals Heilmeyer en Plötner aantoonde. (Een feit, dat ik zelf heb kunnen bevestigen. Het leek mij echter toch juister de haemolyse te voorkomen). Daarna werd het bloed in de ijskast geplaatst en voor het onderzoek gecentrifugeerd.

Ik gebruikte voor de bepaling 4 ccm serum, dat dan volgens Heilmeyer en Plötner met evenredig vergroote hoeveelheden reagentia werd behandeld, zoodat de werkwijze in het kort de volgende wordt :

Bij de 4 ccm serum, die in een ijzervrije erlenmeyer kolf is gebracht, wordt eerst 2 ccm 6 n.HCl p.a. gevoegd. Na 10 minuten wachten, gedurende welken tijd af en toe gezwenkt is, wordt er 4 ccm 20% trichloorazijnzuur bijgepipetteerd. Na weer 10 minuten wachten wordt gefiltreerd door een ijzervrij filter van Schleicher und Schüll nr. 589<sup>2</sup> doorsnee 4 cm. Van de helder doorgelopen vloeistof wordt 5 ccm in een vrij nauwe gecalibreerde reageerbuis gepipetteerd. Hieraan wordt 1 druppel van een 1 % alcoholische paranitrophenoloplossing als indicator toegevoegd. Daarna druppelsgewijs zooveel 20 % ammoniak oplossing, totdat duidelijke geelkleuring optreedt. Daarna wordt aangezuurd met 1 à 2 druppels  $\frac{1}{2}$  n. zwavelzuur, zoodat juist de gele kleur weer verdwenen is. Dan volgt toevoeging van 5 druppels verschbereide 2 % hydrochinon oplossing om alle ferri- tot ferroionen te reduceeren en tenslotte 5 druppels van een 1 % o. phenantrolin hydrochloride oplossing, waardoor een roode verkleuring optreedt. Uiteindelijk werd de buis tot precies 7 ccm aangevuld met aqua bidestilla-

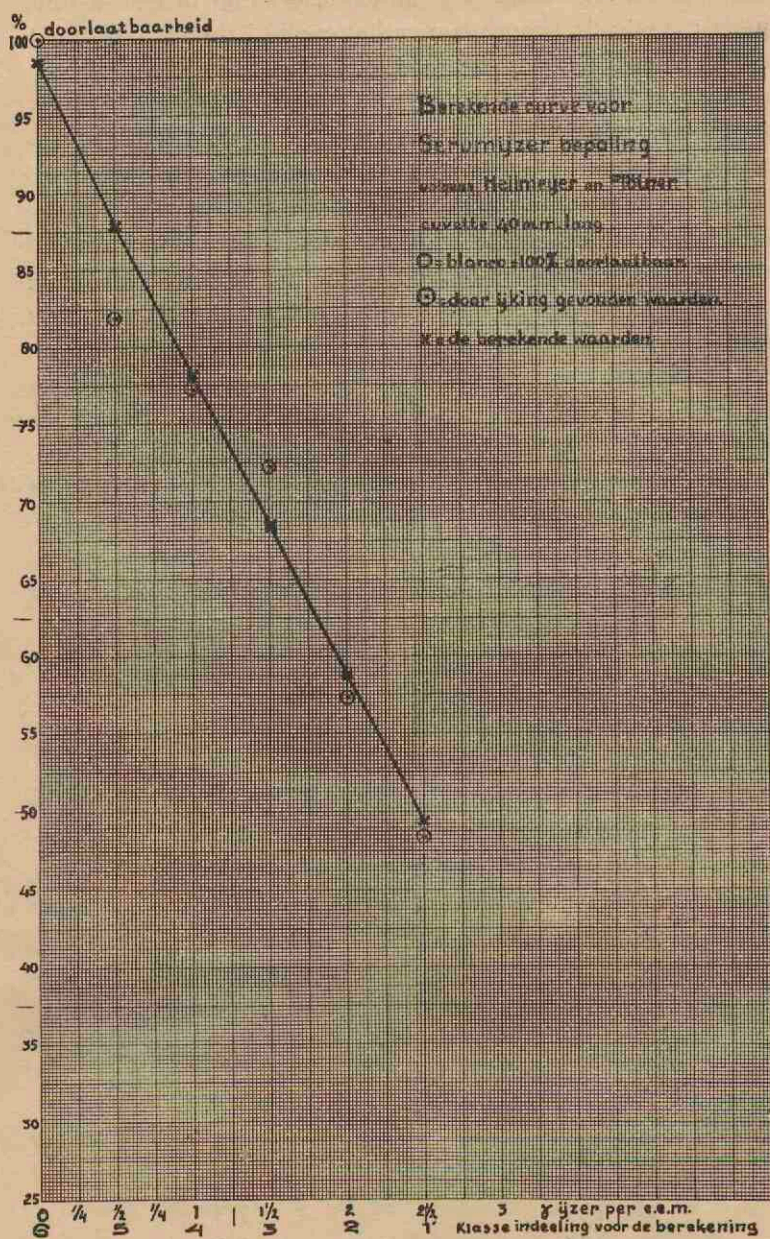
ta en nogmaals 10 minuten gewacht, waarna in een 40 mm lange cuvette de absorbtie van het roode licht ( $\lambda$  510  $\mu\mu$ ) werd gemeten met een electrocolorimeter.

Deze bestaat uit een cylinder met twee planparallelle wanden, welke cylinder gevuld is met een substantie, die de eigenschap heeft, om het witte licht monochromatisch te maken. Al naar de temperatuur van deze substantie verandert, wordt een ander deel van het spectrum doorgelaten. Deze monochromator van Zeiss is in een waterbad geplaatst, dat op een willekeurige constante temperatuur kan worden gehouden. Als lichtbron doet een wolfraamlamp dienst, die een witte lichtbundel via een condensor door de monochromator zendt. Dit monochromatische licht komt via een lenzenstelsel in de cuvette met de te onderzoeken vloeistof terecht. Deze cuvette is zoo geplaatst, dat het brandpunt van het lenzenstelsel ongeveer midden in de vloeistofzuil gelegen is. Het licht, dat uit de cuvette treedt, valt op een photoelectrische cel, die met een gevoeligen galvanometer is verbonden. Door den uitslag van den galvanometer af te lezen en deze te vergelijken met dien, welke men vindt, wanneer de cuvette met water is gevuld, kan men de absorbtie van het licht door de vloeistofzuil bepalen.

Bij elke bepaling werd een blancoproef gedaan om de reinheid van glaswerk en reagentia te toetsen. De voor deze bepaling noodzakelijke ijzerstandaard werd bereid uit gekristalliseerd ferroammoniumsulfaat door hiervan 700 mgr. op te lossen in 100 ccm aqua bidest. en deze oplossing 20 maal te verdunnen, waardoor een oplossing verkregen wordt, die 5  $\gamma$  per ccm bevat.

Van deze standaardoplossing werden de verschillende noodige hoeveelheden genomen om te komen tot een reeks bepalingen, waarbij de absorbtie werd bepaald door den galvanometerstand af te lezen. Het resultaat was :

Aantal $\gamma$ ijzer	0 (blanco)	Galvanometer-	10.1
per ccm vloeistof:	$\frac{1}{2}$	stand:	8.3
	1		7.8
	$1\frac{1}{2}$		7.3
	$1\frac{3}{4}$		5.8
	2		5.8
	$2\frac{1}{2}$		4.9



Figuur 16.

Daar de blancowaarde iets kan variëren, omdat de verschillende reagentia nooit absoluut ijzer vrij zijn, was het, om niet steeds weer een nieuwe curve te behoeven te maken, noodzakelijk deze gevonden waarden uit te drukken in de doorlaatbaarheid van de vloeistofkolom, waarbij  $10.1 = 100\%$  doorlaatbaar werd gesteld. Ik krijg dan bij

$\frac{1}{2}$ $\gamma$	ijzer per ccm een doorlaatbaarheid van	82.18 %
1 $\gamma$	" " " " " "	" 77,23 %
$1\frac{1}{2}$ $\gamma$	" " " " " "	" 72,28 %
$1\frac{3}{4}$ $\gamma$	" " " " " "	" 57,43 %
2 $\gamma$	" " " " " "	" 57,43 %
$2\frac{1}{2}$ $\gamma$	" " " " " "	" 48,51 %

Bij deze doorlaatbaarheidspercentages werd de theoretische curve berekend volgens Pearl (86), hetgeen als volgt geschiedde: (zie figuur 16.)

Voor $x = 6$ ( $=0 \gamma$ )	is $y = 100$
$x = 5$ ( $=\frac{1}{2} \gamma$ )	is $y = 82.18$
$x = 4$ ( $=1 \gamma$ )	is $y = 77.23$
$x = 3$ ( $=1\frac{1}{2} \gamma$ )	is $y = 72.28$
$x = 2$ ( $=2 \gamma$ )	is $y = 57.43$
$x = 1$ ( $=2\frac{1}{2} \gamma$ )	is $y = 48.41$

waarbij dus:

$n = 6$	$\leq x^4 = 2275$
$\leq x = 21$	$\leq y = 437.63$
$\leq x^2 = 91$	$\leq xy = 1700.03$
$\leq x^3 = 441$	$\leq x^2y = 7818.93$

De drie normaalvergelijkingen voor de parabolische curve worden dus:

$$\begin{aligned} 6a + 21b + 91c &= 437.63 \\ 21a + 91b + 441c &= 1700.03 \\ 91a + 441b + 2275c &= 7818.93 \end{aligned}$$

waaruit dan te berekenen is, dat:

$$\begin{aligned} a &= 39.74 \\ b &= 9.58 \\ c &= 0.008 \end{aligned}$$

In de vergelijking  $y = a + bx + cx^2$  wordt dus  
 $y = 39.74 + 9.58x + 0.008x^2$

Dus voor :  $x = 1$  wordt  $y = 49.33$   
 $x = 2$  „  $y = 58.93$   
 $x = 3$  „  $y = 68.55$   
 $x = 4$  „  $y = 78.19$   
 $x = 5$  „  $y = 87.84$   
 $x = 6$  „  $y = 98.51$ .

Vergelijken we deze waarden met de gevondene, dan blijkt er tusschen 1 en  $2\frac{1}{2} \gamma$  per ccm vooral een zeer goede overeenkomst te bestaan; daar beneden wordt het verschil iets grooter. Nu liggen de bepalingen bij het normale rund juist over het algemeen in dit gebied tusschen de 100 en 250  $\gamma$  %.

Zouden ze hooger liggen, dan kan toch door een juiste verdunning binnen dit gebied gemeten worden.

Alle voor dit onderzoek gebruikte dieren werden onder dezelfde omstandigheden gehouden, terwijl alle bloedmonsters tijdens de stalperiode in het voorjaar werden genomen. Niet alle bepalingen zijn in duplo uitgevoerd, omdat de daarvoor noodige hoeveelheid glaswerk vrij groot is en het schoonmaken daarvan zeer veel tijd vordert. Wanneer het wel gebeurde, bleken de duplo's altijd zeer goed overeen te komen. De verschillen bleken te liggen tusschen 0 en 10  $\gamma$  %.

### $\beta$ Resultaten.

Daar het normale serumijzergehalte bij het rund niet voldoende bekend was, heb ik eerst bij een aantal normale klinisch gezonde koeien enkele bepalingen gedaan. De resultaten hiervan op 7 Maart 1941 vindt men in tabel XI.

TABEL XI.

Koe nr	% doorlaatbaarheid	serumijzergehalte in $\gamma$ ‰
3	49.56*	250
5	51.33*	240
6	53.11	232.5
10	58.41	205
11	53.21	232.5
13	49.56	250
14	57.52	207.5
Kees (stier)	50.80*	242.5

(De met \* gemerkte uitkomsten zijn gemiddelden van goed kloppende duplobepalingen).

Uit deze cijfers blijkt wel, dat het s. ij. gehalte bij het normale rund hooger is dan bij den mensch; ook zijn deze door mij gevonden waarden belangrijk hooger dan de door Lederer en Maesschalck opgegevene.

Op 7 Maart is van den stier Kees nogmaals het s. ij. gehalte bepaald met volkomen hetzelfde resultaat als op 4 Maart, dus 242.5  $\gamma$  %.

De op 8 April gedane duplobepalingen bij twee koeien zijn in tabel XII aangegeven.

TABEL XII.

Koe nr.	% doorlaatbaarheid.	serumijzergehalte in $\gamma$ %.
5	55.23	220
10	59.30	200

Deze waarden komen dus practisch overeen met de op 4 Maart gevondene.

De bepaling bij twee andere koeien gedaan op 14 Mei is in tabel XIII te vinden. Deze waarden kloppen dus ook met de overeenkomstige van 4 Maart, ondanks het feit, dat dit bloed

TABEL XIII.

Koe nr.	% doorlaatbaarheid.	serumijzergehalte in $\gamma$ %.
6	50.7	245
14	56.0	217.5

in den namiddag getapt was, terwijl het alle vorige (en alle volgende) keeren 's morgens afgenomen werd. Het ziet er dus niet naar uit, dat er groote dagschommelingen zullen bestaan, zooals dat bij den mensch bekend is. Dit is ook wel verklaarbaar, als men bedenkt, dat de voedselopname door de darmen vanuit de lebmaag veel constanter geschiedt, dan bij den mensch, door het permanent gevuld zijn van de voormagen. Het is namelijk bij den mensch gebleken, dat het vooral de voedselopname (en speciaal de ijzeropname natuurlijk) is, die de dagschommelingen veroorzaakt.

Tenslotte werd op 28 Mei nog bij een 5-tal normale koeien



het s. ij. gehalte bepaald, waarvan ik de resultaten in tabel XIV verzamelde. Koe 2, die toen voor het eerst onderzocht

TABEL XIV.

Koe nr.	% doorlaatbaarheid.	serumijzergehalte in $\gamma$ %.
2	60.67	192.5
3	52.00	237.5
5	53.33	230
6	49.67	247.5
11	55.33	220

werd, had, vergeleken met de andere tot nu toe gevonden waarden, een laag s. ij. gehalte; de andere gehalten komen zeer goed overeen met de eerder door mij bij deze dieren gevonden waarden.

Wanneer ik alle tot nu toe verzamelde gegevens in één tabel samenbreng, krijg ik tabel XV, waaruit blijkt, dat het s. ij. ge-

TABEL XV.

Koe No.	D a t u m				
	4 Maart	7 Maart	8 April	14 Mei	28 Mei
2					192.5
3	250				237.5
5	240		220		230
6	232.5			245	247.5
10	205		200		
11	232.5				220
13	250				
14	207.5			217.5	
Kees	242.5	242.5			

halte bij het gezonde rund aan betrekkelijk nauwe grenzen gebonden schijnt te zijn, terwijl het belangrijk hooger ligt dan bij den gezonden mensch. Bovendien is de individueele waarde bij het rund zeer constant. Het gemiddelde uit deze 8 normale vrouwelijke dieren bleek op grond van 16 bepalingen te zijn  $226.72 \pm 4.625 \gamma$  %, terwijl de strooiing  $\sigma = 18.5 \gamma$  % is. Ook dit duidt al op een betrekkelijk geringe variatie. Of er bij het rund ook verschil bestaat tusschen de beide geslachten, is

niet bekend. De twee door mij bij een stier gedane bepalingen gaven weliswaar een resultaat, dat boven het gemiddelde der vrouwelijke dieren lag; echter er werden bij koeien waarden gevonden, die belangrijk hooger lagen dan dat van den stier „Kees”. Deze bevinding kan mijns inziens als een bevestiging worden beschouwd van de hypothese, dat het s. ij. gehalte bij de vrouw lager is dan bij den man tengevolge van het physiologische bloedverlies bij de eerste.

Tenslotte heb ik om mijn bepalingmethode te toetsen nog een monster serum van koe 11 kunnen laten onderzoeken door de Interne Kliniek der Medische Faculteit, voor welke bereidwilligheid ik op deze plaats gaarne mijn dank betuig. Terwijl ik in genoemd serummonster 207.5  $\gamma$  % gevonden had, bevatte het serum volgens genoemd instituut 199  $\gamma$  %, hetgeen ik als een zeer goede overeenkomst beschouw.

Na deze bevindingen bij gezonde dieren kan thans een bespreking volgen van de bij vier dieren met een gladde tong gevonden waarden. Deze betreffen in de eerste plaats 2 stiertjes van ongev. 1 jaar oud. De hierbij gevonden waarden zijn in tabel XVI verzameld. Van deze twee dieren had nr. 14 een

TABEL XVI.

Stier No.	D a t u m				
	4 Maart	7 Maart	8 April	14 Mei	28 Mei
13	147.5	135	247.5	240	206
14	155	142.5	230	252.5	200

zeer uitgebreid eczeem gehad, dat door toediening van een betrekkelijk groote hoeveelheid onuitgetrokken biergist (200 gram per dag) geheel hersteld is. (zie figuur 5 en 17). Deze gist werd verstrekt vanaf 18 Nov. en had dus blijkbaar geen merkbare invloed op het s.ij. gehalte gehad. De op 4 en 7 Maart gevonden waarden (beide duplo-bepalingen) zijn aanzienlijk lager dan het gemiddelde s.ij. gehalte der gezonde koeien. Merkwaardig was de groote stijging, die de dieren beide vertoonden tusschen 7 Maart en 8 April. Ik had hiervoor

aanvankelijk geen verklaring, daar ik meende, dat de voeding dezelfde was gebleven. Toch was er één belangrijk verschil in de wijze van houden gekomen. Toen namelijk op ongeveer 14 Maart de stroovoorraad tijdelijk was uitgeput, waren de dieren op turfmolm gezet, in plaats van op stroo en dit was sinds dien datum zoo gebleven. Nu was in het Zoötechnisch Instituut gebleken, dat dit turfmolm, doordat het in betrekkelijk groote hoeveelheid door de dieren wordt opgenomen, een belangrijke invloed uitoefent op de bloedvorming van kalveren. Het is wel waarschijnlijk dat dit een gevolg is van de soms aanzienlijke hoeveelheid ijzer, die dit materiaal bevat. Ik meen dan ook met vrij groote zekerheid te kunnen zeggen, dat dit de oorzaak is van de sinds dien datum gevonden hoo-ge waarden.

Een ander dier met een gladde tong was koe 8, waarbij ik de volgende waarden vond : in  $\gamma$  %

Koe No.	D a t u m				
	3 Maart	7 Maart	8 April	14 Mei	28 Mei
8	75	72.5	130	105	130

Deze waarden zijn dus ook allemaal zeer veel lager dan de contrôles. Ook in deze reeks waarnemingen is een merkwaardige stijging waar te nemen. Waarschijnlijk is deze te verklaren door het feit, dat dit dier op 28 Februarai gekalfd heeft. Het is namelijk zeer goed mogelijk, dat de dieren met een gladde tong, die blijkbaar weinig depôtijzer bezitten, gedurende de drachtigheid veel ijzer aan de vrucht afstaan, welk verlies zij niet zoo gauw kunnen aanvullen. De na 8 April gevonden waarden komen practisch met die van de stierkalveren voor 8 April overeen.

Ook koe 7 is lijdende aan het gebrek der gladde tong. Dit dier is even oud als koe 8 (4 jaar) en kalfde op ongeveer denzelfden tijd af dit jaar (25 Febr.). Zij is ook precies op dezelfde wijze gehouden en gevoerd, met dit verschil, dat dit dier sinds 26 October van het vorige jaar per dag 20 gram ferrosulfaat en 30 gram acidum hydrochloricum dilutum extra

kreeg boven het normale rantsoen. Ook bij deze koe werden een aantal bepalingen gedaan met als resultaat :

Koe No.	D a t u m				
	4 Maart	7 Maart	8 April	14 Mei	28 Mei
7	222.5	217.5	205	210	220

Deze waarden zijn dus als volkomen normaal te beschouwen.

Ofschoon het aantal proefdieren uit den aard der zaak klein is, meen ik toch uit het voorgaande al te kunnen besluiten, dat koeien, die lijdende zijn aan een gladde tong, een verlaagd s.i.j.gehalte hebben en dat dit gehalte stijgt door het verstrekken van ijzer. Teneinde deze conclusie te bevestigen heb ik vanaf 29 Mei koe 7 geen  $\text{FeSO}_4$  en HCl meer gegeven, doch in plaats daarvan dezelfde hoeveelheid, die dit dier kreeg, aan koe 8 verstrekt. Op 5 Juni, dus precies een week, nadat dit begonnen was, werd weer het s.i.j.gehalte bepaald. De resultaten van deze bepaling zijn in tabel XVII te vinden. Hieruit blijkt dus, dat in 7 dagen het s.i.j.gehalte van koe 7 gedaald is van 220 tot 175  $\gamma$  %, doordat het dier geen ijzer meer extra kreeg, terwijl gedurende dien tijd bij koe 8 een stijging optrad van ongeveer 130 tot 220  $\gamma$  %, alleen door het verstrekken van Ferrosulfaat en zoutzuur. Deze stijging is grooter dan de daling van koe 7, hetgeen ook te verwachten was, daar koe 7 gedurende de 7 maanden, dat zij ijzer kreeg, toch wel eenige reserve gemaakt zal hebben. Dat de stijging van koe 8 zoo groot is, komt overeen met de ervaringen bij den mensch opgedaan, waar in korten tijd zeer hooge stijgingen optreden, doordat het geresorbeerde ijzer meteen in het serum terecht komt.

Het lag in mijn voornemen deze proef nog eenigen tijd door te zetten, wat echter onmogelijk werd, aangezien koe 8 zich bij het ingeven op 9 Juni verslikte, hetgeen een lichte slikpneumonie tengevolge had, waardoor het dier eenigen tijd flink ziek werd. Zoo was op 12 Juni bijvoorbeeld de temperatuur 40.1, terwijl A. en P. respectievelijk 55 en 98 bedroegen.

TABEL XVII.

Datum	Koe no.	% doorlaatbaarheid	serumijzergehalte in $\gamma$ %
28-2	7	55.4	220
5-6	7) duplo	64.4	172.5)
5-6	7)	63.3	177.5) gem. 175
28-5	8	72.5	130
5-6	8) duplo	55.3	220 )
5-6	8)	55.6	220 ) gem. 220

Op 13 Juni, toen de toestand weer iets begon te verbeteren (P. 82, T. 39.2 en A. 50), heb ik nog eens het s.ij.-gehalte van het bloedserum bepaald. De resultaten zijn in tabel XVIII verzameld. Het blijkt, dat het gehalte van koe 7 nog weer verder is gedaald. Reeds nadat het dier 14 dagen geen ijzer extra meer heeft ontvangen blijkt het s.ij.-gehalte de waarden, die ik bij onbehandelde lijdens vond, te naderen.

TABEL XVIII.

Koe no.	% doorlaatbaarheid	serumijzergehalte $\gamma$ %
7	68.2	152.5
8	85.9	67.5

Bij koe 8 was het s.ij.-gehalte abnormaal laag. Dit kan niet alleen worden toegeschreven aan het feit, dat het dier sinds vier dagen geen ijzersulfaat en zoutzuur had gekregen, doch het is waarschijnlijk een gevolg van de met koorts gepaard gaande ziekte, die het dier doormaakte. Ook bij den mensch is namelijk beschreven, dat vooral bij met koorts gepaard gaande ziekten abnormaal lage s.ij. waarden optreden. (Thoenes en Aschaffenburg (111) vonden ook na pyrufer injectie een sterke verlaging van het s.ij.-gehalte. Deze schrijvers zijn van meening, dat dit verklaard moet worden door een remming van de bloedafbrekende werking van het R.E.S., hetgeen door Heilmeyer en Plötner wordt bestreden. Deze laatste auteurs zijn van meening, dat het juist een verhoogde behoefte is van het organisme, zooals dat bij het vitamine C eveneens het geval is.)

Mogelijk ligt hier een deel van de verklaring van het feit, dat de dieren met een gladde tong zoo erg „gevoelig” zijn voor allerlei ongunstige omstandigheden.

De oorzaak van het lage s.i.j. gehalte bij deze lijders is nog niet bekend. Er moet mijns inziens zoowel aan verminderde resorptie of verhoogde uitscheiding als aan verhoogd verbruik gedacht worden.

#### γ Conclusie.

Samenvattende kan dus gezegd worden, dat het normale serumijzergehalte van 8 gezonde volwassen vrouwlijke runderen op stal varieerde tusschen ongeveer 200 en 250  $\gamma$  %. Het gemiddelde bedroeg uit 16 bepalingen  $226.72 \pm 4.625 \gamma$  %. Er schijnt geen verschil in serumijzergehalte te zullen bestaan tusschen koeien en stieren.

Bij koeien met een gladde tong (*epitheliogenesis imperfecta linguae bovis*) is het serumijzergehalte lager dan normaal (100 tot 130  $\gamma$  %). Dit lage gehalte is binnen enkele dagen tot de normale hoogte op te voeren door voortdurend een groote hoeveelheid ferrosulfaat en verdund zoutzuur (respectievelijk 20 en 30 gram per dag) te geven. Wanneer men daarmee ophoudt, daalt het bij deze dieren spoedig tot de oorspronkelijke hoogte.

Bij een dier met een slikpneumonie werd een abnormaal laag serumijzergehalte gevonden.

### § d. Het witte bloedbeeld.

#### 1. Literatuur.

Voor een uitvoeriger overzicht van de literatuur over het normale witte bloedbeeld bij het rund verwijs ik evenals voor het roode bloedbeeld naar Thijn (110). Men heeft gevonden, dat bij jonge runderen aanmerkelijk meer witte bloedlichaampjes voorkomen dan bij oudere. Verder is, behalve bij zeer jonge kalveren, het beeld lymphatisch. Het aantal lymphocyten is bij jonge dieren grooter dan bij oudere. Zie onder anderen du Toit (112) en Thijn (110). Deze laatste geeft de normale waarden op, zooals die in tabel XIX zijn aangegeven.

TABEL XIX.

Leeftijd	Totaal aantal witte bloedlichaampjes		Basoph. gegran. w. bl. l. grensw. in %	Eosinoph. gegran. w. bl. l. grensw. in %	Neutroph. gegran. w. bl. l. grensw. in %	Lymphocyten grensw. in %	Monocyten grensw. in %
	grensw.	gemidd.					
4 — 48 u.	9620— 17760	14361	0—1 $\frac{1}{3}$	0—1	51 $\frac{1}{8}$ —86 $\frac{2}{8}$	12—45 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{8}$ —7 $\frac{3}{4}$
3 dgn.	4640— 13640	8477	$\frac{1}{3}$ —1 $\frac{1}{2}$	0—2 $\frac{1}{8}$	16—50 $\frac{2}{8}$	37 $\frac{1}{8}$ —66 $\frac{1}{8}$	4—22
8 — 14 dgn.	7260— 15960	11051	0—1 $\frac{1}{3}$	0—1 $\frac{2}{3}$	32 $\frac{2}{8}$ —54 $\frac{2}{8}$	40—63	3 $\frac{1}{8}$ —15 $\frac{2}{8}$
5 — 12 wkn.	4460— 16820	11600	0—2	0—8 $\frac{1}{3}$	15—38	58 $\frac{2}{8}$ —80	3—9 $\frac{1}{4}$
4 $\frac{1}{2}$ — 10 mnd.	8300— 15700	12400	0—1	$\frac{1}{3}$ —21	18 $\frac{2}{8}$ —39 $\frac{1}{8}$	45 $\frac{3}{4}$ —73 $\frac{2}{8}$	2—8 $\frac{1}{2}$
1 — 2 jr.	6420— 11700	8883	0—1	4 $\frac{1}{4}$ —15	23—39 $\frac{1}{8}$	47—66 $\frac{2}{8}$	1 $\frac{1}{8}$ —6 $\frac{2}{8}$
2 $\frac{1}{2}$ — 7 jr.	4600— 10960	6683	0—1	6 $\frac{1}{4}$ —23 $\frac{1}{8}$	32 $\frac{1}{8}$ —54	30 $\frac{2}{8}$ —48 $\frac{2}{8}$	1—7

De hooge waarde, die, na de physiologische leucopenie, die bij kalveren tot ongeveer 14 dagen oud gevonden wordt, optreedt, blijft volgens Thijn tot op ongeveer 1-jarigen leeftijd bestaan. Eerst daarna begint een geleidelijke daling in te treden. Deze daling is een gevolg van de vermindering van het aantal lymphocyten.

Wat den aard der cellen betreft, schrijft Thijn :

1e. Dat de basophiel gegranuleerde leucocyten in aantal zeer gering zijn ; in vele gevallen ontbreken ze.

2e. Dat de eosinophiel gegranuleerde leucocyten bij runderen van vier maanden steeds aanwezig zijn, waarna een geleidelijke vermeerdering optreedt, zoodat de dieren ouder dan twee jaar de hoogste aantallen bezitten. Thijn deelt dan ook niet de meening van Van Hooydonk (49), dat het ontbreken van eosinophile cellen nog wel „normaal" zou kunnen zijn. De enkele hooge waarden, die Thijn vond, schrijft hij toe aan een lichte infectie, die de dieren vermoedelijk zouden hebben doorgemaakt.

3e. Dat de neutrophiel gegranuleerde leucocyten na een leeftijd van ongeveer drie maanden vrij constant in aantal zijn.

4e. Dat de lymphocyten op een leeftijd van 5 tot 12 weken hun maximum aantal hebben bereikt, welk maximum tot  $\pm$  1-jarigen leeftijd blijft bestaan. Daarna treedt een sterke daling in, die ook na den tweejarigen leeftijd blijft voortgaan, zoodat na de leeftijd van 1 jaar het lymphatisch beeld steeds minder duidelijk wordt. Soms is bij oudere runderen het beeld zelfs weer neutrophyl, zooals ook Du Toit (112), Kuhl (58), Hof-ferber (48) en Schramm (99) af en toe hebben gevonden.

5e. Dat de monocyten, die op een leeftijd van 3—14 dagen een maximum bereikt hebben (tot 22 %), daarna geleidelijk in aantal blijven dalen.

## 2. Eigen onderzoek.

### a Methoden.

Het bloed werd weer als regel uit een oorvena afgenomen. Het aantal witte bloedlichaampjes werd na verdunning en kleuring met de vloeistof volgens Türk met de telkamer van Bürker bepaald door 50 hokjes te tellen. De uitstrijkjes maak-



te ik door een klein druppeltje bloed op een goed gereinigd voorwerp glas uit te strijken met een celluloidplaatje. Het fixeeren en kleuren geschiedde met de oplossing van May-Grünwald, daarna werd nagekleurd met een Giemsa-oplossing, (1 : 20), zooals dit ook door Thijn is aangegeven.

Wat de indeeling der witte bloedlichaampjes betreft, daarvoor onderscheidde ik : eosinophile cellen, basophile cellen, myelocyten, staaf- en segmentkernige neutrophiele cellen, groote en kleine lymphocyten en monocytten.

### β Resultaten.

De resultaten van de tellingen bij de kalveren I tot en met IV zijn in de tabellen XX tot en met XXIII verzameld. Wanneer we de totale gevonden aantallen witte bloedcellen ver-

TABEL XX (kalf I). \*

Datum	Totaal aantal witte bloedlichaampjes	Eosinoph.	Basoph.	Neutroph. gran. leucoc.			Lymphocyten		Monoc.
				Myeloc.	Stafk.	Segm.k.	Kleine	Groote	
16-6-'38	13200	$\frac{1}{2}$	0	0	6	22	$34\frac{1}{2}$	23	14
17-6-'38	3900	0	0	0	8	21	$35\frac{1}{2}$	20	$15\frac{1}{2}$
1-7-'38	12300	$\frac{2}{3}$	0	0	1	14	46	$20\frac{1}{3}$	18
2-7-'38	11500	$\frac{1}{2}$	0	0	5	$8\frac{1}{2}$	$54\frac{3}{4}$	$20\frac{1}{2}$	$10\frac{3}{4}$
11-8-'38	9600	$1\frac{3}{4}$	0	0	$3\frac{1}{4}$	$8\frac{1}{4}$	$68\frac{3}{4}$	$12\frac{3}{4}$	$5\frac{1}{4}$
19-12-'38	10300	$15\frac{2}{3}$	0	0	1	$9\frac{1}{3}$	54	15	5
10-3-'39	12000	$1\frac{1}{2}$	0	0	$2\frac{1}{2}$	$7\frac{3}{4}$	$62\frac{1}{2}$	$21\frac{1}{2}$	$4\frac{1}{4}$
31-5-'39	13400	$\frac{3}{4}$	0	0	5	$9\frac{1}{2}$	$63\frac{3}{4}$	$16\frac{1}{4}$	$4\frac{3}{4}$

\* Kalf I kreeg 4 October 1938 mond- en klauwzeer, dat echter vlot weer herstelde. Sinds 3 Januari 1939 werd boven het normale rantsoen 200 gram gist verstrekt.

gelijken met de aantallen die Thijn opgeeft (vergelijk Tabel XIX), dan blijkt, dat deze door mij gevonden waarden allemaal liggen tusschen de normale grenzen, behalve een enkele zeer hooge waarneming (tabel XXI, kalf II), waarvoor ik niet met zekerheid een verklaring kan geven. Mogelijk had het vervoer, dat denzelfden dag en den nacht voor het bloedafnemen had plaats gevonden, in dezen storend gewerkt.

Wel krijgt men uit de door mij gevonden getallen den indruk, dat deze als „hoog normaal” moeten worden beschouwd.

TABEL XXI (kalf II).

Datum.	Totaalaantal wite bloed- lichaampjes	Eosinoph.	Basoph.	Neutroph ge- gran. leucoc.			Lympho- cyten		Monoc.
				Myeloc.	Staaftk.	Segm.k.	Kleine	Groote	
1-7-'38	21700	1 $\frac{3}{4}$	0	$\frac{3}{4}$	22 $\frac{1}{2}$	30	23 $\frac{1}{4}$	13	8 $\frac{3}{4}$
12-8-'38	12300	1 $\frac{1}{4}$	0	0	7 $\frac{3}{4}$	16 $\frac{3}{4}$	58	9	7 $\frac{1}{4}$
22-8-'38	9900	2 $\frac{2}{3}$	$\frac{1}{6}$	0	5 $\frac{1}{2}$	17 $\frac{2}{3}$	57 $\frac{5}{6}$	11 $\frac{5}{6}$	4 $\frac{1}{3}$
19-12-'38	12700	1	0	0	2 $\frac{2}{3}$	10	66 $\frac{2}{3}$	13	6 $\frac{2}{3}$
10-3-'39	12900	1 $\frac{1}{2}$	0	0	3 $\frac{1}{4}$	9 $\frac{1}{2}$	64 $\frac{1}{4}$	15 $\frac{1}{4}$	6 $\frac{1}{4}$
31-5-'39	15300	0	0	0	2 $\frac{3}{4}$	11 $\frac{1}{4}$	64 $\frac{1}{4}$	18 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{2}$

TABEL XXII (kalf III). \*

11-7-'38	10000	1	0	0	20 $\frac{3}{4}$	20 $\frac{1}{2}$	42 $\frac{1}{4}$	8	7 $\frac{1}{2}$
12-8-'38	11600	$\frac{1}{4}$	0	0	3 $\frac{1}{4}$	8	76 $\frac{1}{4}$	9	3 $\frac{1}{4}$
22-8-'38	10500	2	0	0	4	12 $\frac{1}{2}$	63	12 $\frac{1}{4}$	6 $\frac{1}{4}$
19-12-'38	11800	1 $\frac{1}{2}$	0	0	2 $\frac{1}{4}$	10	67 $\frac{1}{4}$	14 $\frac{3}{4}$	4 $\frac{1}{4}$
10-3-'39	12100	$\frac{3}{4}$	0	0	3 $\frac{1}{2}$	8 $\frac{1}{4}$	73	10	4 $\frac{1}{2}$
31-5-'39	15600	1	0	0	5 $\frac{1}{2}$	11	70 $\frac{3}{4}$	8 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{4}$

\* Dit kalf kreeg 1 Oct. 1938 in hevige mate mond- en klauwzeer, waarvan het echter  $\pm$  15 Oct. weer volledig hersteld was. Sinds 1 Febr. 1939 werd twee maal dgs. 15 cem HCl dil. extra gegeven.

TABEL XXIII (kalf IV\*)

11-8-'38	12200	3	$\frac{1}{4}$	0	8 $\frac{1}{4}$	16	66	4 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$
22-8-'38	11500	$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{4}$	0	1	5 $\frac{1}{2}$	48	39 $\frac{1}{4}$	5 $\frac{1}{4}$
19-12-'38	12500	12	0	1	19	17 $\frac{1}{4}$	26	20 $\frac{1}{4}$	4 $\frac{1}{2}$

\* Het dier kreeg 3 Oct. 1938 mond- en klauwzeer, nadat het in September een bronchopneumonie had doorgemaakt, waarvan het vrij vlot was hersteld. 22 Dec. was het dier rechts-achter kreupel: er ontwikkelde zich een purulente arthritis van den rechter sprong. Daar hierdoor het witte bloedbeeld sterk veranderd was, hebben de verdere differentieel tellingen voor ons geen beteekenis meer.

Wat de verhouding tusschen de verschillende celsoorten onderling betreft, geven de aantallen eosinophiel en basophiel gegranuleerde leucocyten geen aanleiding tot eenige opmerking. Deze zijn, vergeleken bij de door Thijn opgegeven waarden, als normaal te beschouwen. De myelocyten waren

als regel afwezig. Het aantal staafkernige neutrophyl ge-granuleerde cellen was een enkele maal verhoogd. Soms was hiervoor een verklaring te geven (tabel XXIII onderaan), in andere gevallen niet (tabel XXI en XXII). Misschien dat hier een geringe infectie is doorgemaakt, welke klinisch niet waarneembaar was.

Het aantal segmentkernige neutrophielgegranuleerde leu-cocyten moet echter, vergeleken bij de door Thijn gevonden waarden, als verlaagd worden beschouwd. Hij geeft hier-voor op voor kalveren tusschen  $4\frac{1}{2}$  en 10 maanden oud een variatiebreedte van  $16\frac{2}{3}$ — $33\frac{1}{2}$  %. Wanneer men het ge-middelde hieruit berekent voor 23 gevallen, dan blijkt dat te zijn  $24.30 \pm 1.14$  ( $\sigma = 5.44$ ), terwijl dat voor mijn 23 waar-nemingen was  $13.24 \pm 1.26$  ( $\sigma = 5.99$ ).

$$\begin{aligned} \text{Nu is } 24.30 - 13.24 &> 3 \times \sqrt{1.14^2 + 1.26^2} \\ 11.06 &> 3 \times 1.70 \end{aligned}$$

Voor het aantal mononucleairen (lymphocyten en mono-cyten) geeft Thijn een variatiebreedte op van 54—77 %. Het gemiddelde wordt uit 23 waarnemingen  $67.58 \pm 1.43$  ( $\sigma = 6.79$ ). Voor mijn materiaal worden deze cijfers  $M = 77.24 \pm 2.46$  ( $\sigma = 11.68$ ).

$$\begin{aligned} \text{Hier is } 77.24 - 67.58 &> 3 \times \sqrt{1.43^2 + 2.46^2} \\ 9.68 &> 3 \times 2.84. \end{aligned}$$

Zoodat dus gezegd kan worden, dat het aantal mononu-cleairen hooger was, dan wat Thijn als normaal opgeeft. Voornamelijk ligt dit aan het verhoogde aantal lymphocyten, ofschoon in sommige gevallen het aantal monocyten grooter is dan normaal (de eerste drie waarnemingen bij kalf I).

Hoewel de verschillen betrekkelijk gering zijn, geven ze toch den indruk, dat de physiologische hyperlymphocytose bij de dieren met een gladde tong meer uitgesproken is dan bij de normale dieren. Of dit een gevolg is van een chronische prikkelingstoestand, kan ik niet beoordeelen. Wel is het merk-waardig, dat Heilmeyer en Plötner (44) hetzelfde gevonden hebben bij menschen lijdende aan de in hoofdstuk II be-schreven ziekte.

De tot nu toe opgegeven waarnemingen heb ik moeten ver-gelijken met uit de literatuur gevonden gegevens van Thijn.

Ook heb ik nog bij enkele volwassen runderen het aantal witte bloedlichaampjes vergeleken van dieren met een gladde tong met normale dieren van eenzelfde stal. Voor de koeien van het Zoötechnisch Instituut vond ik op 8 Maart 1941 de getallen, zooals die in tabel XXIV zijn bijeengebracht.

TABEL XXIV.

Koe nr.	phaeno- type	leef- tijd	aantal witte bloedlich.
7	gl. tong	4 jr.	9250
8	gl. tong	4 jr.	9800
Kees	normaal	3 jr.	8700
11	normaal	6 jr.	4650
10	normaal	6 jr.	5200
5	normaal	7 jr.	6500

Hieruit is zonder meer de conclusie te trekken, dat of-  
schoon alle getallen vallen binnen de normen, die Thijn op-  
geeft, (4600—10960), de dieren met een gladde tong een  
duidelijk hoger aantal hebben dan de normale, gemiddeld  
misschien iets oudere, contrôlekoeien.

De op 26 Mei 1941 gevonden waarden vindt men in tabel  
XXV. Ook hieruit is dezelfde conclusie te trekken als uit

TABEL XXV.

Koe nr.	phaeno- type	leef- tijd	aantal witte bloedlich.
2	normaal	6 jr.	6300
3	normaal	5 jr.	6800
5	normaal	7 jr.	6600
6	normaal	6 jr.	7500
7	gl. tong	4 jr.	8200
8	gl. tong	4 jr.	10100
10	normaal	6 jr.	6900
11	normaal	6 jr.	6400
14	normaal	4 jr.	6800

tabel XXIV. De daling, die koe 7 in deze 2½ maand heeft vertoond, zou mogelijk een gevolg van het ijzer kunnen zijn, dat het dier gedurende geruimen tijd heeft gehad.

Tevens heb ik bij een tweetal stiertjes met een gladde tong van ongeveer 1 jaar oud nog een paar maal het aantal witte bloedlichaampjes bepaald. Deze waren :

voor stier 13 op 8 Maart : 10400 en op 26 Mei : 12400

voor stier 14 op 8 Maart : 11100 en op 26 Mei : 13200, getallen, die ook weer als „hoog normaal” zijn te beschouwen.

Tenslotte zijn de aantallen witte bloedlichaampjes nog geteld van een 9-tal koeien van een stal uit Friesland, die allemaal gelijk gehouden waren. De resultaten van deze tellingen zijn in tabel XXVI bijeengebracht. Wat de normale dieren betreft, hiervan was het gemiddelde aantal witte bloedcellen  $6820 \pm 537$  ( $\sigma = 1084$ ) en voor de dieren met een gladde tong  $10525 \pm 1011$  ( $\sigma = 2022$ ).

TABEL XXVI.

Koe nr.	Phaenotype	Aantal witte bloedlich.
1	normaal	6400
2	normaal	5900
3	normaal	6600
8	normaal	8700
9	normaal	6500
4	gl. tong	7500
5	gl. tong	10000
6	gl. tong	11500
7	gl. tong	11900

$$\begin{aligned} \text{Daar } 10525 - 6820 &> 3 \times \sqrt{537^2 + 1011^2} \\ 3705 &> 3 \times 1144, \end{aligned}$$

mag aangenomen worden, dat het aantal witte bloedlichaampjes bij de dieren met een gladde tong hooger is dan bij de normale contrôles.

#### γ Conclusies.

Samenvattende kan dus gezegd worden, dat ofschoon volgens de normen van Thijn het aantal witte bloedlichaampjes bij de dieren met een gladde tong als normaal moet

worden beschouwd, het aantal toch wel „hoog normaal“ is, daar het steeds vergeleken met contrôles van eenzelfden stal vrij belangrijk hooger was.

Wat het witte bloedbeeld betreft, werd bij kalveren met een gladde tong een verhoogd aantal mononucleairen gevonden, zulks ten koste van het aantal staafkernige neutrophiel gegranuleerde leucocyten.

### § e. Is de *epitheliogenesis imperfecta linguae bovis* het gevolg van een deficiëntie?

Tenzij men met zekerheid, veelal toevallig, de stof ontdekt, die een bepaald symptomencomplex bij voortdurende toediening doet genezen, c.q. verhindert om op te treden, is nooit met zekerheid uit te maken of men met een deficiëntieziekte te maken heeft. Ik stel mij dan ook niet voor om in deze § een afdoend antwoord te geven op de vraag, die hierboven gesteld is. Ik wil slechts een overzicht geven van de gedane, grootendeels slechts oriënteerende onderzoekingen, opdat anderen daarmee misschien later hun voordeel zouden kunnen doen, wanneer zij eveneens de bestudeering van dit onderwerp, dat nog zeer veel onopgeloste problemen bevat, ter hand zouden willen nemen.

Ik wees er reeds eerder op, dat we omtrent de primaire aangrijpingsplaats van het gen nog volkomen in het duister tasten: waardoor de dieren een afwijkend phaenotype vertoonen, is niet bekend. Verschillende mogelijkheden zijn daarbij overwogen en onder anderen is ook gedacht aan een (al of niet voorwaardelijke) deficiëntie. Het zou mogelijk zijn, dat de dieren met een gladde tong een erfelijk grootere behoefte aan een bepaald vitamine of mineraal (of een combinatie van deze) hadden. Teneinde te probeeren meer inzicht in dit vraagstuk te krijgen zijn door mij een aantal meer of minder uitgebreide proeven genomen. Daarbij heb ik zoowel geprobeerd de embryonale ontwikkeling te beïnvloeden, als het dier na de geboorte te doen genezen.

Wat het eerste deel van deze proeven betreft, vond ik een fokker bereid een tiental heterozygote koeien, die door een eveneens heterozygoten stier gedekt waren, gedurende de laatste 3—5 maanden van de drachtigheid te behandelen met

een zoo volledig mogelijk mengsel van mineralen en vitaminen, bevattende :

- cacaodoppen
- onuitgetrokken biergist
- grasmeel
- algen vigorgeen (Fa. Bonda)
- mineralenmengsel.

Hiervan kregen deze koeien naast hun normale rantsoen 500 gram per dag. In het voorjaar bleek, dat van deze 10 koeien 3 een kalf met een gladde tong brachten, zoodat dus gezegd kan worden, dat het resultaat van deze proef nihil was. Immers wanneer geen invloed werd uitgeoefend, had 25% der koeien (d.i.  $2\frac{1}{2}$ ) een kalf met een gladde tong moeten geven.

Dit sluit uit den aard der zaak nog niet de mogelijkheid van een deficiëntie uit, daar we hier ook met een voorwaardelijke deficiëntie te doen kunnen hebben. Ook is het mogelijk, dat de erfelijke praedispositie voor het gebrek bestaat in een zeer groote behoefte van één of meer der toegediende bestanddeelen, terwijl het tenslotte nog kan zijn, dat ik te laat met het toedienen ben begonnen.

Tegelijk met deze proef heb ik enkele kalveren met verschillende vitaminen behandeld :

Kalf XI, ongeveer 3 maanden oud, met een uitgesproken gladde tong, dat ook zeer typisch de huidafwijkingen vertoonde, kreeg gedurende 3 weken 10 maal 200 mgr. ascorbinezuur subcutaan, zonder dat het eenige invloed op de huid of de tong uitoefende. Omdat het eczeem 's winters als regel verergert, was er reden om aan een vitamine A tekort te denken. Ik behandelde daarom kalf XII, dat een typische gladde tong had, met Vogan en spoot daartoe 2 keer 10 dagen na elkaar 250.000 I.E. vitamine A in. Nog 5 dagen later werden 500.000 I.E. per os toegediend. Ook dit bleef zonder eenig resultaat.

Wat het vitamine B-complex betreft, kon aan een lactoflavine tekort moeilijk gedacht worden, aangezien de kalveren steeds met melk gevoerd werden. Ook nicotinezuur subcutaan en per os gegeven aan de beide kalveren XI en XII kon geen verandering in den toestand teweegbrengen.

Anders was het echter met het verstrekken van onuitge-



Figuur 17.





trokken biergist. Aan kalf XIV, dat een zeer uitgebreid eczeem aan de achterhand hand (zei fig. 5), werd 200 gram gist per dag gegeven vanaf 18 November 1940. Reeds op 1 December daaraanvolgend was dit eczeem veel droger geworden, terwijl de uitbreiding vrijwel tot staan was gekomen, ondanks het feit dat een uitwendige behandeling geheel achterwege was gebleven. 12 Januari 1941 bedekte de nieuwe huid vrijwel geheel de wonde plek, terwijl de haren reeds weer mooi door kwamen. (Zie fig. 17). 1 Maart was het dier als genezen te beschouwen, de heele huid was veel soepeler dan van het contrôlekalf XIII, dat precies dezelfde behandeling had ondergaan, zonder dat het gist kreeg. (Om de gegeven hoeveelheid eiwit gelijk te houden werd de hoeveelheid toegediende ondermelkpoeder verminderd van 200 gram tot 100 gram; verder kreeg het dier nog 100 gram kalvermeel per dag). Ook de haren waren wat glanzender, speciaal aan de halsstreek viel het verschil op.

Eerder was met de kalveren I tot en met IV nog een proefje genomen. Deze vier dieren, die naast elkaar stonden en eenzelfde verzorging kregen, hadden op 3 Jan. 1939 alle vier het typische aspect van de huid en het haarkleed. Het meest glanzend was kalf II, dat daarom als contrôle voor de proef werd genomen. Aan kalf I werd vanaf 3 Jan. 200 gram gist per dag boven het normale rantsoen verstrekt. Kalf III kreeg 2 maal daags een eetlepel acid. hydrochloricum dil., terwijl aan kalf IV vanaf 2 Januari 2 maal per dag 200 gram gist en vanaf 5 Februari bovendien nog twee maal daags 1 eetlepel HCl dil. werd gegeven. De rest van het rantsoen werd hiermee in overeenstemming gebracht. Op 19 Mei 1939 liet ik deze dieren beoordeelen door iemand, die van de opzet der proef niet op de hoogte was. Deze deskundige was van oordeel dat de kalveren II en III er het minst glanzend uit zagen. Verreweg het best waren I en IV, ondanks het feit dat het laatste dier sinds het begin der proef aan een arthritis leed van het rechter spronggewricht, waardoor het zich moeilijk kon bewegen. De gladheid der tongen was echter gelijk gebleven. De resultaten van de haemoglobine-bepalingen van deze dieren zijn in tabel XXVII bijeengebracht. (Voor het witte bloedbeeld verwijs ik naar tabel XX tot en met XXII).

TABEL XXVII.

Datum van onderzoek	Kalf I gr.hglb. /100 ccm.	Kalf II gr.hglb. /100 ccm.	Kalf III gr.hglb. /100 ccm.	Kalf IV gr.hglb. /100 ccm.
11-10-'38	12.20	11.19	12.03	13.13
19-12-'38	10.45	10.15	8.66	10.45
10-3-'39	11.74	9.65	9.85	12.34

Vergelijken we de hoeveelheid haemoglobine, die gevonden werd op 19 December, met die van 11 October daaraan voorafgaande, dan blijkt, dat deze bij alle vier dieren belangrijk is gedaald. Voor een deel is dit een gevolg van het leeftijdsverschil, voor een ander grooter deel waarschijnlijk van het feit, dat de dieren gedurende dien tijd binnen waren gehouden, hetgeen blijkbaar ook verlagend werkt op de haemoglobine. Of dit een gevolg is van het minder volledige voer en het ontbreken van het zonlicht, van de mindere beweging, of van een andere oorzaak, kan ik niet beoordeelen. Waarschijnlijk is ook nog, dat het seizoen in dezen een rol speelt, zooals Starkenstein (106) dat bij konijnen gevonden heeft.

Op 10 Maart daaraanvolgend zou men nu een nog verdere daling verwacht hebben, daar alle bovengenoemde oorzaken nog waren blijven bestaan, en inderdaad vertoonde het controlekalf II ook nog eenige teruggang. Kalf III, dat alleen maar zoutzuur kreeg, vertoonde eenige stijging, doch was nog betrekkelijk laag; de op 19 December bij dit dier gevonden waarde was ook wel zeer laag; een speciale oorzaak heb ik daar niet voor gevonden. Geheel anders hebben echter de kalveren I en IV gereageerd. Deze dieren vertoonden alle twee een aanzienlijke stijging, die mijns inziens aan de toegediende hoeveelheden gist en zoutzuur moet worden toegeschreven. De gist en het zoutzuur hebben dus, behalve op de huid en het haarkleed, ook een belangrijke invloed op de hoeveelheid haemoglobine gehad, terwijl het zoutzuur alleen, bij kalf II geen duidelijke invloed had.

Een proefje met de twee stiertjes XIII en XIV had een dergelijk resultaat. De toediening van gist (zonder zoutzuur)

aan kalf XIV begon op 18 November 1940; het dier kreeg 200 gram per dag. Kalf XIII werd als contrôle gehouden. Helaas zijn door een vergissing de haemoglobine gehalten voor de proef niet bepaald. In December vond ik bij :

Kalf nr.	9 December 1940	13 December 1940
XIII	9.63	9.85
XIV	11.67	11.42

zoodat dus ook hier het dier, dat de gist kreeg, een belangrijk hooger haemoglobine gehalte had dan het contrôledier.

Tenslotte is nog bij twee koeien met een gladde tong (nrs. 7 en 8) een proef genomen met ijzer en zoutzuur, omdat dit bij den mensch voor het reeds meermalen aangehaalde symptomcomplex, dat in hoofdstuk II beschreven werd, een onfeilbaar therapeuticum vormt.

Deze twee dieren, die allebei ongeveer  $3\frac{1}{2}$  jaar oud waren, toen de proef begon, allebei tegelijk gedekt waren en gelijk werden gevoerd, stonden naast elkaar op stal. Koe 7 werd per dag 20 gram  $\text{FeSO}_4$  en 30 gram HCl dil. gegeven vanaf 26 October 1940 tot 28 Mei 1941, terwijl koe 8 niets extra kreeg als contrôle. Toen beide dieren einde Februari ongeveer tegelijk gekalfd hadden, was er een zeer verschillend aspect te constateeren. Terwijl koe 8 nog altijd het typische fluweelachtige haarkleed vertoonde (de haren stonden in hoofdzaak recht overeind), was koe 7 niet alleen in beter conditie, maar ook veel gladder en glimmender. Dit verschil was zoo frappant, dat het den leek zelfs opviel. Op het tongslimvlies had ook dit echter geen invloed gehad.

Op de hoeveelheid haemoglobine en het aantal erythrocyten was geen belangrijke invloed merkbaar; al was koe 8 iets verder gedaald dan koe 7, wat de hoeveelheid haemoglobine betreft (zie tabel XXVIII). Ook schijnt de hoeveelheid haemoglobine per erythrocyt bij koe 7 iets hooger dan bij koe 8. Meer invloed bleek het toedienen van ijzersulfaat en zoutzuur te hebben op serumijzergehalte en de doorsnee der erythrocyten, zooals eerder in dit hoofdstuk is gebleken. Hoe dit ook zij,

TABEL XXVIII.

Datum	KOE 7			KOE 8		
	gr.hglib./ 100 ccm bloed	Mill. erythr.	Hglib/ erythr. 10 <sup>-12</sup> gr.	gr.hglib. /100 ccm bloed	Mill. erythr.	Hglib./ erythr. 10 <sup>-12</sup> gr.
25-10-'40	9.60	5.77	16.6	9.54	6.00	15.9
9 12-'40	9.17	6.50	14.1	8.96	6.30	14.2
13-12-'40	9.85			8.66		
8-3-'41	10.87	6.47	17.0	8.67	5.65	15.4
15-5-'41	10.97	6.64	16.5	9.63	6.29	15.3

toch moet men al deze hoeveelheden haemoglobine, zooals die bij koe 7 en 8 gevonden zijn, als laag beschouwen.

#### Conclusies :

Ofschoon door het toedienen van gist al of niet in combinatie met zoutzuur en met ferrosulfaat en zoutzuur de hoeveelheid haemoglobine te verhoogen is, terwijl daardoor ook het aspect der dieren belangrijk in gunstigen zin veranderde, was het niet mogelijk daardoor eenige verandering in de gladheid der tong te bewerkstelligen.

Ascorbinezuur, Vogan en nicotinezuur gaven geen verandering, wat het klinische beeld betrof.

Een poging om tijdens de embryonale ontwikkeling invloed op het ontstaan van het ziektebeeld uit te oefenen door middel van een volledig vitaminen- en mineralenmengsel, dat aan de moeder gevoerd werd, viel negatief uit.

### C. ONDERZOEK NAAR DE FUNCTIE DER LEB- MAAG BIJ NORMALE KALVEREN EN BIJ KALVEREN MET EEN GLADDE TONG.

#### a. Inleiding :

Bij de pogingen om zoo mogelijk de primaire aangrijpingsplaats van den erfelijken factor, die het symptomencomplex veroorzaakt, waarvan de gladde tong het meest uitgesproken verschijnsel is, te vinden, werd, zooals boven ook reeds bleek, aan allerlei mogelijkheden gedacht en in verschillende richtingen gezocht.

De overeenkomst tusschen de koeien met een gladde tong en de menschen, die aan dat gebrek lijdende zijn (zie hoofdstuk I en II), maakte het plausibel een onderzoek in te stellen naar den toestand der lebmaag en de functie daarvan. Immers de vele vrouwen en enkele mannen, die aan de in Hoofdstuk II A beschreven ziekte lijdende zijn, hebben als regel, zooals daar bleek, ook een meer of minder duidelijk uitgesproken achylie en achloorhydrie (Heilmeyer, Groen, van Leeuwen, Wassink e.a.), ofschoon deze twee ook weer niet altijd samen behoeven te gaan. Soms was de achylie, al of niet toevalig, reeds eerder ontdekt en ontwikkelde zich later pas de hypochrome anaemie, met haar nevenverschijnselen.

Bij het onderzoek naar de lebmaagfunctie stuitte ik echter op het groote bezwaar, dat de lebmaag zoo moeilijk voor klinisch onderzoek bereikbaar is. Zonder een chirurgisch ingrijpen is het niet mogelijk lebmaaginhoud van levende herkauwers voor onderzoek te verkrijgen. Waarschijnlijk is dit een der oorzaken, dat in de literatuur slechts spaarzame gegevens zijn te vinden over de normale waarden van het zuurgehalte van de runderlebmaag. Bovendien zijn de auteurs op verscheidene plaatsen met elkaar in tegenspraak, zooals uit het volgende overzicht blijkt.

#### b. Literatuuroverzicht :

De oudste publicatie over dit onderwerp is van Ellenberger en Hofmeister (20) (1885), die een aantal schapen, na ze een bepaald proefdieet gegeven te hebben, doodden. Zij vonden bij een schaap, dat gedurende 4 dagen 1000 gram haverstroo per dag gegeten had en daarna 2 uur na het eten van 470 gram haver werd afgemaakt, in de lebmaag een zuurconcentratie overeenkomend met 0.05 % HCl, hetgeen dus neerkomt op een titer van 0.0137 normaal. HCl was niet aan te toonen, wel melkzuur. Een schaap, dat 6 dagen van cellulosevrij brood had geleefd, kreeg 12½ uur vóór het slachten 370 gram haverhout. In de lebmaag troffen de onderzoekers een zuurgehalte aan overeenkomend met 0.06 % HCl, terwijl weer geen vrij HCl kon worden aangetoond. Tenslotte werd nog een schaap opgeofferd, dat elf dagen uitsluitend stroo gegeten had en toen 13½ uur ante mortum 470 gram haver. Het zuur-

gehalte der lebmaag kwam overeen met 0.12 % HCl. De onderzoekers vonden een weinig HCl en veel melkzuur in de lebmaag.

Dat deze drie waarden zoo zeer verschillen, kan gedeeltelijk een gevolg zijn van de uiteenloopende rantsoenen en van het verschil in tijd na den laatsten maaltijd. De hoofdoorzaak is mijns inziens echter, dat de dieren werden afgemaakt en dat daarna pas de maaginhoud werd bemonsterd. Mij is namelijk gebleken, dat post mortum, althans bij kalveren, bijna altijd darminhoud in de lebmaag te vinden is. Het intreden van den dood schijnt met terugvloeiing van darminhoud gepaard te gaan.

Riansanrew (91) heeft in 1898 een onderzoek van den maaginhoud bij ossen gedaan. Deze publicatie bevat echter weinig exacte gegevens. Bickel (9) was de eerste, die naar Pawlows voorbeeld een kleine maag heeft aangelegd bij een herkauwer, namelijk een geit. Hij vond een voortdurende maagsapsecretie, welke naar zijn meening waarschijnlijk een gevolg is van het feit, dat een herkauwer nooit „nuchter” is. Zelfs na 48 uur vasten was de lebmaag niet leeg. Na lang vasten was het sap, dat in de kleine maag afgescheiden werd, tenslotte alkalisch. Als verschil met de carnivoren constateerde hij, dat de grootste afscheiding na een maaltijd later optrad; de curve van de maagsecretie, die op een lager niveau lag, strekte zich over een veel langeren tijd uit. Bickel kon na een bepaalden tijd wel vrij zoutzuur in het maagsap der kleine maag aantoonen; dat verdween echter weer na lang vasten. Hij vond bij een in volle digestie gedooide geit, geen vrij HCl in eenig deel der digestie-tractus. In de lebmaag heerschte een lagere zuurgraad dan in de pens, terwijl in de lebmaag naar de pilorus toe de pH steeg. Ook dit zou mijns inziens wel eens kunnen wijzen op teruggevloeide darminhoud. Het herkauwen zou volgens Bickel geen invloed hebben op de secretie van het maagsap. Daar het alkalische sap zoo goed als geen verteringswaarde heeft, raadt Bickel aan, de dieren bij voortduring te laten eten, iets wat ook in de natuur veelal geschiedt.

Grosser (36) heeft een Pawlowsche maag bij een bok aangelegd en het verloop der secretie van het maagsap gevolgd gedurende 18 uur na een maaltijd; ook hij vond, dat pas na

vrij langen tijd de hoogste zuurgraad is bereikt (namelijk drie uur na het eten, toen deze 84 ccm 0.1 normaal per 100 ccm bedroeg; de hoeveelheid vrij HCl was toen 78.4 ccm 0.1 n. per 100 ccm maaginhoud). Het vrij HCl was 12 uur na het eten weer uit het maagsap verdwenen. Een alkalische reactie heeft Grosser in deze 18 uur van waarnemen niet geconstateerd. Na 15 uur bleek de waarde tot ongeveer 4 ccm 0.1 n. te zijn gedaald en deze bleef daarna verder op dezelfde hoogte. De bok had 21½ uur gevast, voordat hij het voedsel kreeg, waarop de waarneming volgde. Volgens Grosser is de oorzaak van de hoge waarden, dat het dier zoo veel at, dat de pens te klein werd, waardoor het voedsel direct naar de volgende magen ging en zodoende ook meteen in de lebmaag terecht kwam. Hierdoor zou deze dan heftig gaan secerneeren. Bij geregeld eten vond Grosser een zuurgraad van hoogstens 12.8 ccm 0.1 n. per 100 ccm maagsap. Om echter conclusies te trekken uit deze twee waarnemingen lijkt erg voorbarig.

Sawitch en Tichomirow (94) bevestigen voor een deel deze proeven van Bickel en Grosser. Voor een ander deel geven zij nieuwe waarnemingen, onder anderen na prikkeling van het maagslijmvlies met een katheter. Deze proeven hebben echter voor ons doel geen beteekenis.

Belgowsky (5) heeft zeer uitvoerige proeven genomen met een drietal jonge kalveren, nadat zij eerst van 'n Pawlowsche kleine maag voorzien waren. Hij deed bij deze kalveren ruim honderd waarnemingen. Eén kalf had bovendien nog een lebmaag- en een pensfistel, om den invloed van het kauwen en het slikken bij de voeding te kunnen uitschakelen. Hij vond een voortdurende productie van maagsap, zelfs nog na 24 uur, ook wanneer de magen totaal leeg waren. Belgowsky gaf zeer uiteenlopende en gedeeltelijk ook zeer onphysiologische dieeten (vleesch) en vond daarbij sterk varieerende waarden. De maximum secretie trad, al naar het voer dat gegeven was, meer of minder spoedig op; bij melkvoeding bijvoorbeeld in het vierde uur na het drinken. Ook vond hij, dat de maagsapsecretie in verband staat met het al of niet verblijven van het voedsel in de voormagen. Komt het direct in de lebmaag, dan treedt sneller secretie op; ook de totale hoeveelheid maagsap is in dit geval grooter. Werd het voedsel via de fistel direct in de leb-



maag gebracht, dan trad een langzame, doch zeer hoge stijging van de zuurgraad op. Meestal vond Belgowsky waarden overeenkomend met 0.12 — 0.35 % HCl, tot maximaal 0.4635 %.

De eerste pH bepalingen in de lebmaag zijn gedaan door Kaplan (52) bij een aantal slachtdieren, die voor het slachten alleen hooi en stroo kregen. Hij vond steeds een zure reactie. De pH (bepaald volgens de methode van Poggendorff bij 20° C) schommelde van 2.036 — 4.141 (maximaal 4.6179), was dus hooger dan bij den mensch.

Ferber (24) vond bij een schaap in overeenstemming hiermee een pH van 3.8 in de lebmaag. Nimmer kon met congo-roodpapier of dimethylamidoazobenzol vrij HCl worden aangetoond. Alle auteurs vonden dus een stijging der maagsapsecretie na voedselopname. Verder werd steeds een parallel gevonden tusschen de zuurgraad en de eiwitverterende kracht. De lebwerking was bij zoetemelkvoeding het grootst.

Pawlowsky en Zaykowsky (85) hebben een lebmaagfistel aangelegd bij een drietal 10 — 12 uur oude kalveren. Bij een der kalveren gelukte de operatie niet, omdat, naar zij meedeelen, de lebmaag te ver onder de ribben lag. Het tweede kalf was van zoo zwakke constitutie, dat het vier dagen na de operatie stierf. Van dit dier werden een zestal monsters opgevangen, die gedeeltelijk met bloed vermengd waren; het zevende monster werd bij de sectie genomen. Bepaald werden de totale aciditeit in % HCl, de intensiteit van de eiwitverterende werking volgens Mett en de stollingscapaciteit. Daar de schrijvers echter niets zeggen omtrent het tijdstip van voeren en het diertje na de operatie niet gezond geweest is, hebben deze cijfers voor ons geen waarde. Het derde kalf bleef twee maanden leven, doch het is wederom de vraag of de in den maaginhoud gedane bepalingen van dit dier bruikbaar zijn. Drie dagen na de operatie scheurden namelijk de hechtigen van de operatiewond los en ontstond, naast de geplaatste tubus een fistel, waaruit voortdurend de maaginhoud wegvloede. Toch werden nog twee monsters maaginhoud uit de tubus genomen. In deze monsters was de aciditeit 0.035 % HCl vóór de voedselopname en 0.40 % HCl bij de sectie; het tijdstip van drenken werd echter niet vermeld.

Uit dit literatuuroverzicht blijkt, dat normale waarden van den zuurgraad feitelijk niet bekend zijn. Slechts de door Belgowsky gepubliceerde gegevens (3 gevallen) zouden als vergelijkingsmateriaal kunnen dienen. Aangezien deze kalveren echter gedeeltelijk onder zeer buitengewone omstandigheden zijn gehouden, zag ik mij genoodzaakt te beginnen met een lebmaagonderzoek van normale kalveren.

### c. Eigen onderzoek.

#### 1. normale kalveren.

*α* post mortum genomen monsters :

Prof. Van der Kaay was zoo vriendelijk een aantal van zijn proefkalveren beschikbaar te stellen. Bij deze kalveren, die ongeveer 8 uur, voordat zij werden afgemaakt, 1 liter melk te drinken hadden gekregen, werd onmiddellijk, nadat ze gedood waren, de lebmaag geopend en de inhoud er uit genomen. Deze werd onmiddellijk gefiltreerd, waarna in het filtraat de hoeveelheid vrij zuur werd bepaald met als indicator dimethylamidoazobenzol en daarna het totaalzuur met als indicator phenolphthaleïne. Tevens werd in de meeste gevallen de melkcoagulerende werking van den maaginhoud bepaald door 5 ccm versche melk (steeds van dezelfde koe) in een schoone reageerbuis in een broedstoof bij 38° C. te plaatsen. Als de melk op temperatuur gekomen was, werd 1/2 ccm maaginhoud toegevoegd, snel gemengd en om de 5 minuten nagegaan of de melk gestremd was. Indien dit na 5, 10 of 15 minuten het geval was, werd dit in de tabel XXIX door 3, 2 of 1 + teeken aangegeven. Bovendien werd de leeftijd der kalveren geschat. Tabel XXIX geeft de resultaten.

Deze gegevens loopen dus zeer sterk uiteen. Gedeeltelijk is dit waarschijnlijk te wijten aan het leeftijdsverschil der diertjes. Misschien heeft het vervoer dat plaats vond, kort voordat hun de laatste melk werd verstrekt, ook een rol gespeeld. Ook was niets bekend van hun voorlaatsten maaltijd. Er waren zeker kalveren bij, die lang tevoren gevestigd hadden, hetgeen misschien op de secretie van het maagslijmvlies van invloed geweest kan zijn, zooals ook Grosser gevonden heeft. De hoofdoorzaak lijkt mij echter te zijn, dat bij den dood de darminhoud soms terugvloeit in de lebmaag. Dit was duidelijk te zien bij de

TABEL XXIX.

Kalf	Leeftijd ongeveer	Vrij zuur 0.1 n. per 100 ccm.	Totaal zuur 0.1 n. per 100 ccm.	Leb- werking	Opmerking
100	1 week	2.115	38.71	+++	
101	1 week	3.205	113.90	+++	
102	1 week	48.80	91.07	+++	gal bijgemengd
103	2 weken	0	125.47		gal bijgemengd
104	1 week	11.29	101.63	++	
105	2 dagen	0	6.90		
106	2 dagen	0	37.64	+	
107	1 week	18.19	104.76	+	gal bijgemengd
108	2 dagen	18.82	81.55	+	gal bijgemengd

kalveren 102, 103, 107 en 108, omdat hier de maaginhoud met gal was gemengd; de afwezigheid van gal bij de andere kalveren sluit echter m.i. de vermenging met darminhoud niet uit. Daar deze resultaten zoo sterk uiteenliepen, bleef niet anders over dan het aanbrengen van een lebmaagfistel bij normale kalveren.

β monsters, genomen bij een normaal kalf met een lebmaagfistel :

Met medewerking van Prof. Hartog werd in de chirurgische kliniek bij een normaal kalf (nr. 20) deze operatie uitgevoerd. De operatie geschiedde, onder chloralhydraatnarcose, nadat het kalf (ongeveer 4 weken oud) 24 uur gevast had. In de linea alba werden huid en fascie gekliefd, ongeveer 10 cm achter het processus xyphoideus, waarna de lebmaag gedeeltelijk buiten de wond werd gebracht. Hierin werd na incisie met een tabakszakhechting een met een kurk afgesloten zilveren tubus bevestigd, waarna de wond zoo strak mogelijk werd gehecht. Het kalf vastte na de operatie nog 24 uur, waarna geleidelijk weer met het verstrekken der melk werd begonnen. Pas 10 dagen na de operatie werd met het bemonsteren der lebmaaginhoud begonnen. Het dier trok zich blijkbaar van de operatie weinig aan, daar het in goede conditie bleef verkeerend en voortdurend in gewicht toenam. Omdat 6 weken na de operatie de tubus uit de wond ging, werd het kalf afgemaakt. Bij de sectie werd een stevige vergroeiing van de lebmaag- en buikwand gevonden; de locale peritonitis was volkomen her-

steld. Overigens werden bij de sectie macroscopisch geen veranderingen waargenomen.

Het dier kreeg twee maal daags 2 liter volle melk te drinken. Op verschillende dagen werden op uiteenlopende tijden na het drinken monsters maaginhoud genomen door de kurk der tubus even los te maken. Om eventuele irritatie van het slijmvlies zooveel mogelijk te voorkomen werd niet in lebmaag gemanipuleerd. In den maaginhoud, die dus bestond uit melk en maagsap, werden bepaald:

De pH electrometrisch met de glaselectrode, de hoeveelheid vrij zuur (indicator dimethylamidoazobenzol), de hoeveelheid totaalzuur (indicator phenolphthaleïne), het chloorgehalte, (volgens Votocek (116), na onteiwitting met trichloorazijnzuur). In sommige monsters werd bovendien nog de eiwitverterende werking bepaald. Deze bepaling geschiedde volgens Mett (71), naar de modificatie van Nierenstein en Schiff(81).

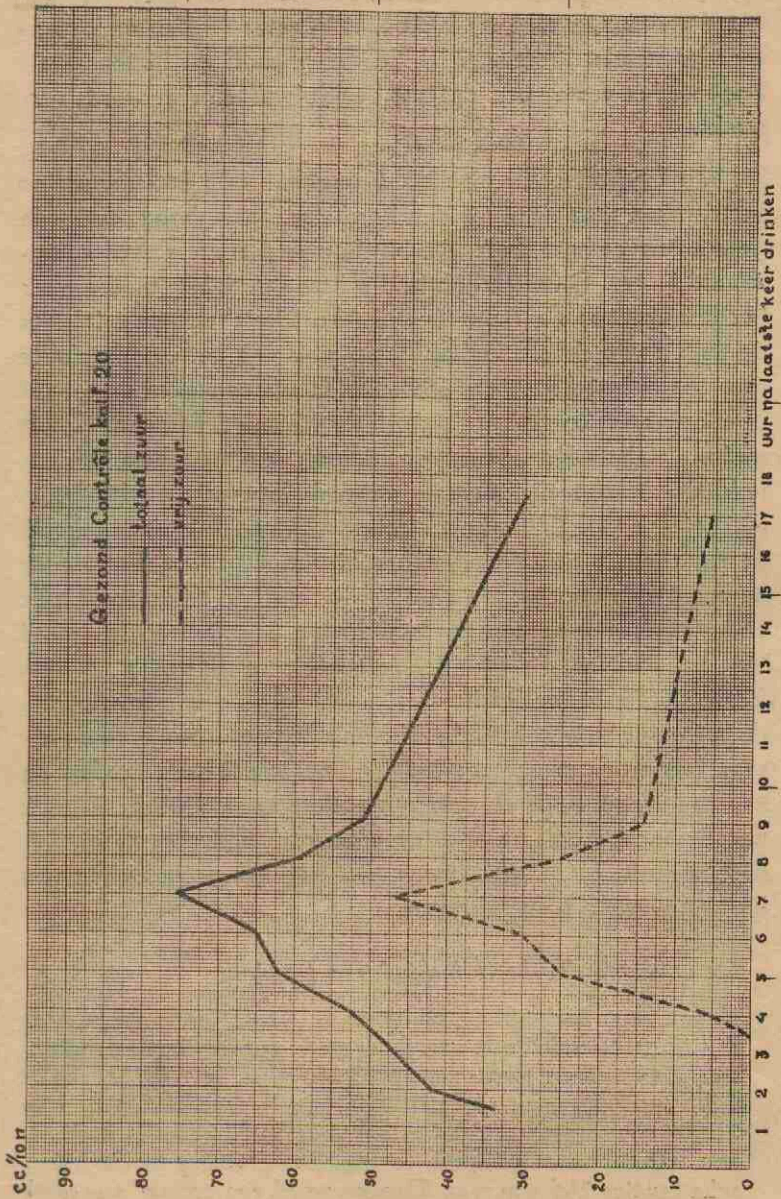
De noodige Mettsche buisjes werden gemaakt volgens Christiansen (14), hetwelk hierop neerkomt, dat van een paar kippeneieren het wit wordt verzameld en gefiltreerd door een stuk dubbel verbandgaas. Daarna wordt het in een luchtledig gezogen exsiccator geplaatst teneinde het vrij van luchtbelletjes te maken. Het aldus geprepareerde eiwit wordt opgezogen in een dun glazen buisje, dat overal even wijd is, en een diameter heeft van circa 1 mm. Het totaal gevulde buisje wordt horizontaal in een waterbad gelegd, waarvan het water vooraf is gekookt en dat nu is afgekoeld tot precies 85°. Hierin laat men de buisjes liggen, tot het water geheel afgekoeld is. Dan haalt men ze er uit en smelt ze dicht met een weinig paraffine. Voor het gebruik worden kleine stukjes afgesneden ter lengte van ongeveer 2½ cm en in een mengsel van 15 ccm 1/20 normaal HCl en 2ccm gefiltreerde maaginhoud gelegd, bij voorkeur 2 stuks, teneinde 4 bepalingen tegelijk te kunnen doen. Het geheel wordt dan 24 uur in een broedstoof gezet bij een temperatuur van 37°. Daarna wordt nauwkeurig de lengte van het verteerde stukje bepaald. Daar de verteerbaarheid van het eiwit van verschillende eieren nogal sterk uiteen kan lopen, werden steeds een vrij groot aantal buisjes tegelijk gemaakt, terwijl een nieuwe serie op de voorgaande geijkt werd om de verschillende resultaten te kunnen vergelijken.

De resultaten van deze bepalingen zijn in tabel XXX verzameld.

TABEL XXX.

Tijd na laatste keer drinken van 2 L. melk	mgr. Cl. per ccm. maaginh.	pH.	vrij zuur ccm. 0.1 n. per 100 ccm. maaginhoud	totaal zuur ccm. 0.1 n. per 100 ccm. maaginhoud	eiwitverteerende werking volgens Mett
1½ uur	2.68	4.77	0	34.13	1¾ mm
2 uur	2.88	4.38	0	41.86	1 mm
3 uur	3.19	3.76	0	46.83	1½ mm
4 uur	3.87	3.38	5.89	52.90	
5 uur	4.44	2.18	25.12	64.22	
6 uur	4.67	2.09	29.72	65.14	
7 uur	4.73	1.83	46.74	76.82	
8 uur	4.62	2.08	25.96	58.97	
9 uur	4.47	2.86	12.24	51.52	2¼ mm
17½ uur	4.57	3.50	6.07	29.99	
24 uur	4.35	2.50	16.93	51.15	

Grafisch voorgesteld krijgen we het beeld van figuur 18, waarop de X-as de tijd na den laatsten maaltijd, op de Y-as de hoeveelheid totaal- en vrij zuur werden afgezet in ccm 0.1 normaal per 100 ccm maaginhoud. Er werd zoo veel mogelijk voor gezorgd, dat het kalf niet abnormaal lang gevast had (hoogstens 15 uur), voordat de melk, waarop de monsternamen volgde, gegeven werd. Wanneer we de bepaling na 24 uur even buiten beschouwing laten—ik kom daar aanstonds op terug—dan zien we het vrij HCl 4 uur na het verstrekken der melk optreden. In maximale hoeveelheid is dit pas 7 uur na het drinken aanwezig, namelijk in een hoeveelheid van bijna 50 ccm 0.1 normaal per 100 ccm maaginhoud. Ook de hoeveelheid totaalzuur heeft dan pas haar maximum bereikt van bijna 80 ccm 0.1 normaal per 100 ccm. Ook zien we, dat na 17½ uur het vrij zuur nog niet uit de maaginhoud verdwenen is, hetgeen de waarneming van Grosser dus bevestigt. Dat de eerste drie uur geen vrij HCl kon worden aangetoond, is klaarblijkelijk een gevolg van de neutraliseerende werking van de melk, daar het dier voor het drinken niet zoo lang gevast had, dat de inhoud der leibmaag HCl-vrij geworden zou kunnen zijn. Dit laatste is trouwens bij één kalf één keer gevonden na 19 uur vasten. Een alkalische reactie werd, in tegenstelling met de waarnemingen van Bickel, nooit gevonden; na 28 uur vasten was de pH nog 5. Ook heb ik de waarneming van Grosser, dat vooraf lang vasten van invloed zou zijn, niet kunnen bevestigen. Dit wil niet zeggen, dat deze bewering niet juist zou kunnen zijn, daar



Figuur 18.

mijn proefdieren kalveren waren, die uitsluitend met melk gevoerd werden, welke melk, zooals Wester (122) reeds aantoonde, steeds direct naar de lebmaag gaat; dit in tegenstelling met het vaste voer, dat aan een volwassen dier wordt verstrekt.

De pH schommelde bij dit kalf tusschen 1.83 en 5. Direct na het drinken was deze uit den aard der zaak hoog door de groote hoeveelheid melk, die bij de nog geringe resten maaginhoud kwam. Onmiddellijk trad echter een daling in, die weer het grootst was na 7 uur (pH 1.83). Opvallend parallel met de daling van de pH verliep de stijging van het chloorgehalte van den maaginhoud, dat schommelde van ongeveer 2 mgr. per ccm, drie kwartier na het drinken, tot 4.73 mgr per ccm, 7 uur na het drinken. Dit bewijst, dat de daling per pH niet een gevolg is van de melkzuurvorming in de lebmaag, doch van de afscheiding van zoutzuur. Erg raadselachtig was aanvankelijk de waarde, die gevonden was na 24 uur. Daar het dier tijdens de proef zich toen nog in den stal bevond, en de koeien en de andere kalveren op tijd gevoerd waren, lag het voor de hand hier aan een voorwaardelijken reflex te denken, zooals Pawlow die bij honden gevonden heeft. Hoewel volgens de geraadpleegde literatuur bij herbivoren prikkeling der zintuigen geen maagsapsecretie tengevolge zou hebben, meende ik naar aanleiding van bovengenoemde en nog een andere waarneming, waar ik aanstonds op kom, na te moeten gaan in hoeverre de bijzondere waarde na 24 uur vasten aan psychische invloeden zou kunnen worden toegeschreven.

#### *De voorwaardelijke reflex volgens Pawlow.*

Negen uur, nadat het kalf voor het laatst gedronken had, dus in de tweede helft van de secretie curve, werd een monster maaginhoud genomen. Hiervan was het chloorgehalte 4.47 mgr. per ccm, de pH 2.86, de hoeveelheid vrij zuur 12.24 ccm, de hoeveelheid totaal zuur 51.52 ccm 0.1 normaal per 100 ccm maaginhoud, terwijl de vertering in de Mettsche buisjes  $2\frac{1}{4}$  mm was. Daarna werd een emmer met melk bij het kalf neergezet, zóó, dat het dier juist niet kon drinken, terwijl het naaststaande kalf te drinken werd gegeven. Na een kwartier werd wederom een monster maaginhoud genomen. Nu waren bovengenoemde waarden als volgt:

het chloorgehalte was gestegen tot 4.63 mgr per ccm, de pH gedaald tot 2.50, de hoeveelheid vrij zuur gestegen tot 17.76 ccm, de hoeveelheid totaal zuur tot 59.25 ccm 0.1 normaal per 100 ccm maaginhoud, terwijl de vertering in de Mettsche buisjes nu 3 mm bedroeg. Ditzelfde werd later herhaald bij kalf 12. Ook aan dit dier werd gedurende een kwartier het drinken voorgehouden, waardoor het kalf, dat een gladde tong had, een heftige speeksel secretie ging vertoonen, zich uitende in kwijlen en schuimbekken. Het chloorgehalte van den maaginhoud steeg (de bepalingen geschiedden weer na 9 en na  $9\frac{1}{4}$  uur vasten) van 4.98 tot 5.11 mgr per ccm, de pH daalde van 1.59 tot 1.56, de hoeveelheid vrij zuur steeg van 47.43 tot 55.33 ccm en de hoeveelheid totaalzuur van 86.95 tot 91.09 ccm 0.1 normaal per 100 ccm maaginhoud, veranderingen, die volkomen overeenstemmen met die, welke ik bij kalf 20 vond. Alleen de daling der pH is geringer, wat natuurlijk een gevolg is van het veel lagere niveau, waarop deze reeds vóór het experiment gedaald was. Uit deze bevindingen blijkt, dat er dus wel degelijk door zintuigprikkeling secretie van het maagslijmvlies is op te wekken, waarbij behalve zoutzuur ook pepsine wordt afgescheiden.

De hooge waarde van de bepaling na 24 uur vasten in tabel XXX is mijns inziens dan ook een gevolg van een voorwaardelijke reflex. Naderhand werd deze invloed vermeden, door de kalveren tijdens de proef apart te zetten.

#### *Proefdieet zonder melk.*

Teneinde de zuurvorming van de melk uit te schakelen werd aan dit kalf nog een proefdieet van havermoutpap gevoederd. Dit voedermiddel werd gekozen, omdat hiermee het best het normale kalvervoer wordt benaderd. Daar ook mij bleek, dat na lang vasten bij een kalf de lebmaag niet geheel leeg is te krijgen en ik toch voor een zuiver beeld de resten melken zoo veel mogelijk wilde verwijderen, werd voor het drinken de maag eerst leeg gespoeld met ongeveer 10 liter lauw water, dat het dier te drinken werd gegeven, terwijl de tubus open was, zoodat het kalf zijn maag als het ware irrigeerde. Daarna werd onmiddellijk 3 liter havermoutpap gegeven. De resultaten van dit onderzoek zijn in tabel XXXI samengevat. (Bij deze bepalingen werd de pH met de „universal Indikator” van Merck geschat, welke methode uitkomsten gaf, die met de door de glaselectrode gevondene goed overeen bleken te komen).



TABEL XXXI.

Tijd na het drinken van 3 ltr. havermoutpap.	mgr. Cl <sup>-</sup> per ccm maaginhoud	pH.	vrij zuur ccm 0.1 n. per 100 ccm maaginhoud.	totaal zuur ccm 0.1 n. per 100 ccm maaginhoud.
1 uur	0.75	5.5	0	0.54
2¼ uur	1.76	3.5	7.54	13.80

Daar het spoelen misschien van invloed zou kunnen zijn op de maagsecretie, werd ook nog geprobeerd twee maal achter elkaar met ongeveer 10 uur tusschenruimte 2 liter havermoutpap te geven, terwijl na den tweeden keer monsters werden genomen. Tabel XXXII geeft het resultaat van deze bepalingen.

TABEL XXXII.

Tijd na laatste keer drinken van 2 liter havermoutpap	mgr. Cl <sup>-</sup> per ccm maaginhoud	pH.	vrij zuur ccm 0.1 n. per 100 ccm maaginhoud.	totaal zuur ccm 0.1 n. per 100 ccm maaginhoud.
1¼ uur	1.69	4.5	0	10.67
2½ uur	3.52	4.25	0	18.40
3½ uur	4.01	4.25	0	17.85

Het meest opvallende verschil met de cijfers na irrigatie is het ontbreken van vrij zuur. Waarschijnlijk heeft dus de irrigatie in dezen wel invloed. Overigens valt over het geheel op, dat de hoeveelheid totaalzuur belangrijk lager is dan bij het geven van melk. Dat het chloorgehalte veel lager is, ligt voor de hand, daar de havermout geheel chloorvrij was.

## 2. Kalveren met een gladde tong.

Na de bovenstaande cijfers bij normale kalveren te hebben bepaald werd een lebmaagfistel aangelegd bij een kalf met een uitgesproken gladde tong, dat tevens de typische huidveranderingen vertoonde. De leeftijd was ongeveer drie maanden; de operatie werd uitgevoerd, zooals bij het contrôlekalf 20 is beschreven. Ook dit kalf nr. 11 bleef goed doorgroeien en onderzond dus blijkbaar weinig last van de fistel. Ook hier werden dezelfde voorzorgen genomen bij het nemen der monsters maaginhoud als bij kalf 20. De resultaten vindt men in tabel XXXIII.

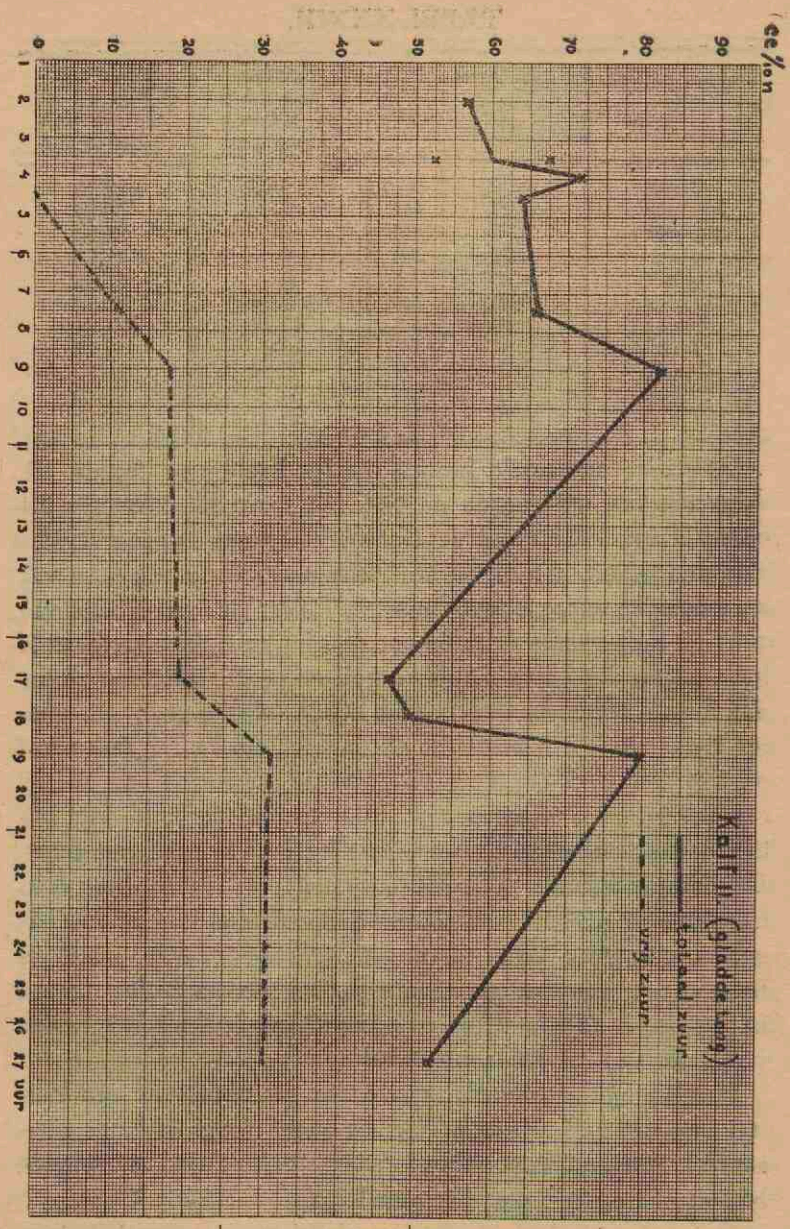
TABEL XXXIII.

Tijd na laatste keer drinken van 2 liter melk	mgr. Cl — per ccm maaginhoud	pH.	vrij zuur in ccm 0.1 n. per 100 ccm maaginhoud.	totaalzuur in ccm 0.1 n. per 100 ccm maaginhoud.
2 uur	0.00	2.96	0.63	56.46
3½ uur	3.07	4.0	0	52.56
3½ uur	2.45	4.2	0	68.10
4 uur	2.71	3.8	0	71.95
4½ uur	4.25	3.5	0	63.62
7½ uur	5.05	3.0	9.14	66.12
9 uur	5.10	3.5	18.22	81.81
17 uur	3.51	1.97	18.8	47.05
18 uur	3.78	—	25.39	49.73
19 uur	4.14	2.3	30.1	80.05
27 uur	4.90	2.8	30.36	52.27

Grafisch voorgesteld krijgen we het beeld van figuur 19. Afgezien van de waarde na twee uur, waarbij 0.63 ccm 0.1 normaal vrij HCl werd gevonden, waarvoor ik geen verklaring kan geven, kon bij dit kalf zelfs na 4½ uur nog geen vrij zuur worden aangetoond. Bovendien bleef de hoeveelheid vrij zuur na lang vasten veel hoger dan bij kalf 20. Overigens is het verloop der curve minder regelmatig; de gevonden waarden loopen iets meer uiteen. (De hoge waarde na 19 uur vasten heeft weer een zintuigprikkeling tot oorzaak). Zoo werd na 7½ uur zelfs één keer een waarde gevonden van 121.59 ccm 0.1 normaal totaalzuur per 100 ccm maaginhoud. Het bijbehorende chloorgetal was echter laag (3.29 mgr. per ccm). De paralleliteit tusschen het Cl-gehalte en de aciditeit was trouwens bij dit kalf veel minder duidelijk dan bij kalf 20. Afgezien van deze voor mij onverklaarbare waarde, werd de hoogste top van het totaalzuur pas bereikt na 9 uur, terwijl het vrij zuur zich na 18 uur nog in stijgende lijn bevond, dus veel later dan bij het contrôlekalf.

Het is mogelijk, dat dit verschil een gevolg is van den leeftijd van het kalf. Voordat met de proef werd begonnen bestond het rantsoen namelijk al eenigen tijd uit slobber, hetgeen bij het vorige kalf niet het geval was.

Ook werd bij dit kalf met een gladde tong een enkele keer havermoutpap als proefdieet gegeven, na eerst het kalf 18 uur te hebben laten vasten, waarna de maag met ongeveer 15 liter lauw water werd doorgespoeld op dezelfde wijze, als dat bij



Figuur 19.

TABEL XXXIV.

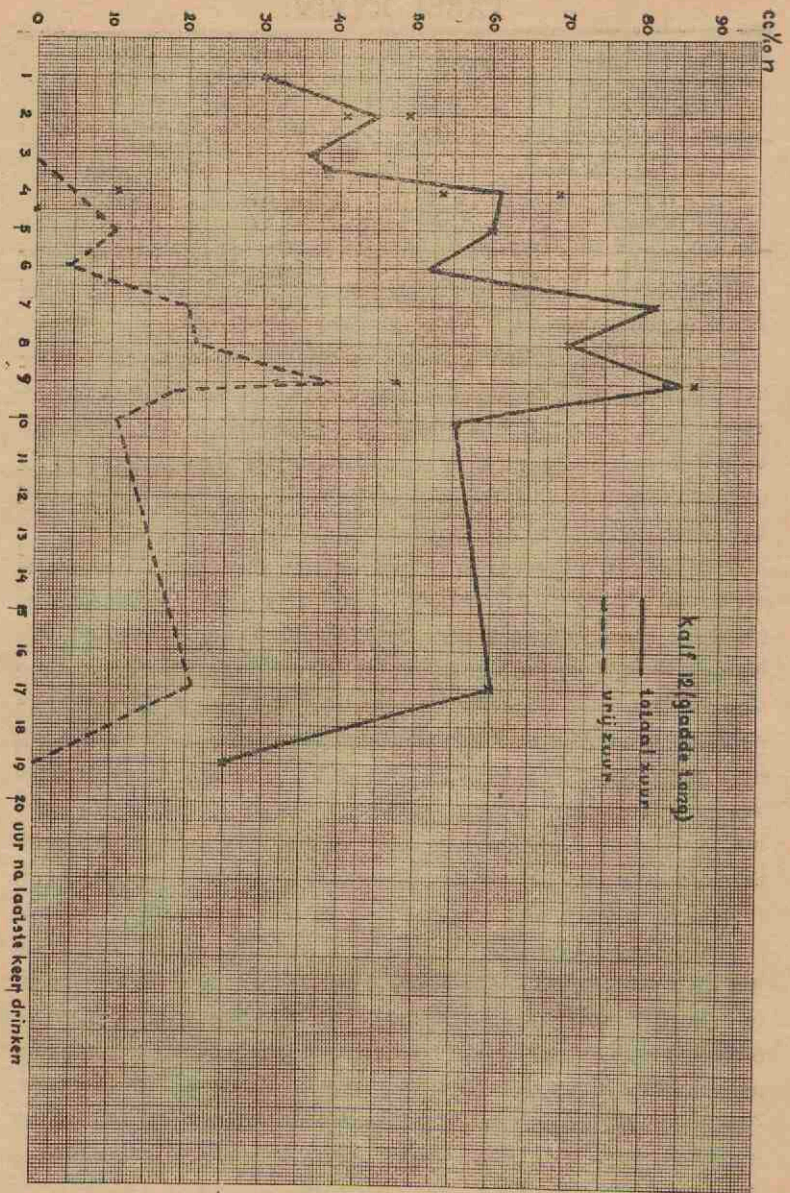
Tijd na laatste keer drinken van 3 ltr haverhoutp.	mgr. Cl <sup>-</sup> per ccm maaginhoud	vrij zuur in ccm 0.1 n. per 100 ccm maaginhoud.	totaal zuur in ccm 0.1 n. per 100 ccm maaginhoud.
1 uur	1.51	22.40	27.63
4 uur	4.46	37.64	94.10
5½ uur	0.00	18.82	51.755

kalf 20 gebeurde. De hierbij gevonden waarden zijn in tabel XXXIV aangegeven.

Het verschil met het geven van melk was, dat veel eerder vrij HCl na het drinken was aan te toonen en dat bovendien veel eerder de maximale hoogte bereikt werd. Dit zal een gevolg zijn van de irrigatie. Vergelijken we deze waarden met de overeenkomstige van het contrôlekalf, dan valt op, dat zowel het chloorgehalte als de zuurwaarden veel hoger zijn.

Het kalf is ongeveer 6 weken na het aanleggen der fistel afgemaakt, daar de tubus uit de fistel was gevallen. Bij de sectie werd macroscopisch zeer weinig afwijkends gevonden. Alleen de lymphklieren, voornamelijk de retropharyngeale, gaven den indruk, ook voor dit betrekkelijk nog jonge dier, wat te groot te zijn. De wond van den buikwand was mooi vergroeid, had alleen maar een locale peritonitis gegeven, zonder verdere verklevingen. Een weinig vrij vocht was in de buikholte aanwezig. Het peritoneum was glad glanzend en doorschijnend, evenals de pleura. In de trachea en de bronchien maaginhoud, terwijl de longen niet erg goed waren samengevallen. Er was echter niets, dat op een pneumonie of bronchitis wees, ofschoon het dier tijdens het leven nogal eens gehoest had. Het hart en het pericardium waren normaal. De lebmaag was sterk gestuwd, pens, netmaag en boekmaag vertoonden een normaal aspect. Het darmslijmvlies was overal normaal in digestie. Nieren lagen in een mooi nierbed en vertoonden eveneens macroscopisch geen afwijkingen. Over het geheel valt de goede conditie van het dier op.

Tenslotte werd nog bij een tweede stierkalf (nr. 12) met een uitgesproken gladde tong een lebmaagfistel aangelegd. Ook dit kalf, dat ruim 5 maanden oud was, toen het geopereerd werd, doorstond de operatie goed. Het bleef voortdu-



Figuur 20.

TABEL XXXV.

Tijd na laatste keer drinken van 3 liter melk.	mgr. Cl— per cem maaginhoud.	pH.	vrij zuur cem 0.1 n. per 100 cem maaginhoud.	totaal zuur cem 0.1 n. per 100 cem maaginhoud.
1 uur	2.06	4.49	0	30.11
2 "	—	4.30	0	40.78
2 "	2.73	3.25	0	49.56
3 "	2.86	3.52	0	35.54
3.20 "	2.49	4.04	0	38.27
4 "	3.88	3.17	0	53.58
4 "	3.93	2.75	11.86	68.96
4 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> "	2.83	3.56	0	106.65 (?)
5 "	4.31	2.70	10.54	59.86
6 "	3.25	3.36	4.51	52.21
7 "	5.23	2.27	20.075	81.55 (iets bloed)
8 "	4.71	2.22	21.08	70.01
9 "	5.00	1.96	31.62	82.81
9 "	4.98	1.59	47.43	86.95
9 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> "	—	2.21	18.82	75.28
10 "	4.51	2.80	11.29	54.95
17 "	—	1.97	20.70	59.60
19 "	4.92	4.20	0	25.10

rend en regelmatig in gewicht toenemen, terwijl ook het drinken der melk steeds met graagte geschiedde. De resultaten van een 18-tal bepalingen in monsters maaginhoud, gedaan op verschillende dagen na uiteenlopende tijden van vasten, zijn in tabel XXXV verzameld. In een curve bijeengebracht geven zij het beeld van fig. 20.

Ook hier blijkt den hoogsten top pas na 9 uur bereikt te zijn, terwijl ook het vrij zuur na 17 uur belangrijk lager is dan na 9 uur. Na 19 uur vasten bleek bij dit kalf het vrij zuur in het maagsap te ontbreken; dit in tegenstelling met de beide voorgaande gevallen, doch ook hier is van een alkalische reactie geen sprake. Het vrij zuur trad pas op 4 à 5 uur nadat het kalf den laatsten keer gedronken had.

De waarden, die gevonden werden, nadat voor de tweede keer havermoutpap verstrekt was, zijn bijeengebracht in tabel XXXVI. Vergelijken we deze waarden met de overeenkomstige waarden van kalf 20, dan blijkt, dat hier een belangrijk lagere pH gevonden werd, terwijl hier wel vrij zuur kon worden aangetoond en de hoeveelheid totaal zuur veel hoger was.

Bij de sectie van dit kalf, dat ruim 2 maanden in leven was

TABEL XXXVI.

Tijd na laatste keer drinken van 3 ltr haverhoutp	pH.	vrij zuur ccm 0.1 n. per 100 ccm maaginhoud.	totaal zuur ccm 0.1 n. per 100 ccm maaginhoud	eiwitvert. volgens Mett
1 uur	3.11	1.26	11.29	
2 uur	1.98	18.82	31.27	
2.15 uur	2.52	9.45	43.29	2.25 mm
3.20 uur	2.75	6.78	28.61	2.125 mm

gebleven, doch dat daarna werd afgemaakt, daar de tubus uit de fistel was gevallen, vond ik macroscopisch de volgende afwijkingen: Karakteristieke veranderingen van de huid, darmcatarrh, speciaal van den dunnen darm, bloedingen in de mesenteriale lymphklieren, geringe pasteuze miltzwellinq. De retropharyngeale lymphklieren waren niet gezwollen. In de linker flankstreek had het dier intramusculair een ongeveer vuistgroot afgekapseld abces, waarin een dikke roomkleurige etter aanwezig was. De longen waren slecht samengevallen; er was echter geen pneumonie of bronchitis vast te stellen. (Dit dier hoestte trouwens tijdens het leven haast nooit). De lebmaag was weer erg gestuwd, de andere magen hadden een normaal aspect (deze stuwing was evenals bij het kalf 11 een gevolg van het feit, dat de lebmaag uit de fistelopening geprolabeerd had, toen de tubus er uit gevallen was; op de secretie kan dit dus geen invloed hebben gehad). De nieren lagen in een mooi nierbed, de goede voedingstoestand van het dier viel op. Overigens vielen geen bijzonderheden op te merken.

#### d. Samenvatting:

Resumeerende kan dus gezegd worden, dat er wel enkele verschillen tusschen de 2 kalveren met de gladde tong en het contrôle kalf konden worden aangetoond. De voornaamste zijn: het later bereiken van de maximale totale zuurgraad en de maximale hoeveelheid vrij zuur, met een minder snelle daling na het bereiken van dezen top. Verder een sneller optreden van vrij zuur na het geven van een proefdieet, bestaande uit haverhoutpap, bij de kalveren met een gladde tong. Of deze verschillen in verband moeten worden gebracht met het gebrek alszoodanig, mag uit de cijfers niet worden geconcludeerd. Gezien de bevindingen van Wise, Miller en Anderson (127) mag

wel worden aangenomen, dat de overmatige speekselvloed, die bij de lijdens optreedt, geen merkbare invloed op de gevonden waarden heeft gehad, daar het speeksel den zuurgraad en de pH nauwelijks kan veranderen. Meer waarschijnlijk is dan ook, dat het verschil in leeftijd der proefdieren in dezen een rol heeft gespeeld. Met zekerheid kon in ieder geval worden aangetoond, dat er bij de kalveren met een gladde tong geen achylie of achloorhydrie aanwezig was. Dit behoeft echter niet als een verschil met het in hoofdstuk II beschreven lijden bij den mensch te worden beschouwd. Immers het is bekend, dat ook daar de achylie in de jeugd niet aanwezig is, doch zich pas op lateren leeftijd ontwikkelt. De moeilijkheden om bij een volwassen rund dezelfde bepalingen te doen waren echter te groot, zoodat dit onderzoek helaas achterwege moest blijven.

Dat er bij de herkauwers door zintuigprikkeling geen lebmaagsecretie zou zijn op te wekken, zooals men in de literatuur vindt aangegeven, is althans voor het kalf onjuist, zooals experimenteel kon worden aangetoond.



## HOOFDSTUK V.

### A. Bespreking der resultaten.

In de voorgaande hoofdstukken is een overzicht gegeven van eenige onderzoekingen, die verricht zijn om het gebrek bij runderen, dat door mij eerder (34) epitheliogenesis imperfecta linguae bovis genoemd is, en dat in fokkerskringen bekend is als „gladde tong”, beter te leeren kennen. De lijders aan dit gebrek vertoonen, behalve de afwijking aan het tongslimvlies, waarnaar het gebrek genoemd is, nog een aantal andere, niet minder typische afwijkingen, zooals in hoofdstuk I en IV getracht is uiteen te zetten. Deze afwijkingen blijken voor een deel neer te komen op een gestoorde hoornvorming. Het microscopisch onderzoek van de tong leverde dan ook een duidelijk verschil op in de tonofibrillensystemen van het epitheel.

Ook in het bloed werden enkele veranderingen geconstateerd, waarvan de voornaamste waren een verhoogd aantal mononucleaire witte bloedlichaampjes, hetgeen op een chronische prikkelingstoestand zou kunnen wijzen, een duidelijk verkleinde erythrocytendoorsnee en een verlaagd serumijzergehalte. Deze laatste twee verschijnselen waren duidelijk gunstig te beïnvloeden, door voortdurend een groote hoeveelheid ferrosulfaat en zoutzuur te geven. Zoodra echter met deze therapie werd opgehouden, trad de oude toestand weer in. Men zou geneigd zijn hieruit te concludeeren, dat de dieren aan een gebrekkige ijzerresorptie lijden, ofschoon het ook mogelijk is, dat de uitscheiding verhoogd is, dat de dieren dus niet tot een voldoende retentie van het ijzer in staat zijn. Hiervoor zou pleiten, dat het serumijzergehalte, spoedig nadat met het verstrekken van ferrosulfaat werd opgehouden, weer gedaald is tot het lage niveau der onbehandelde lijders. Hieruit is immers af te leiden, dat in de depôts, ondanks de rijkelijke toediening, slechts weinig ijzer wordt vastgehouden. Het feit, dat vlak na een partus het serumijzergehalte bij de lijders nog zeer veel

lager is dan gewoonlijk, pleit ook voor een geringe hoeveelheid depôtijzer.

Hoe dit ijzertekort dan echter in verband kan staan met de „gladheid van de tong”, dus met de gestoordé verhoorning, is moeilijk te zeggen.

Het bloedonderzoek gaf verder den indruk, dat de dieren in een subanaemischen toestand verkeerden. Ook hierop had het geven van  $\text{FeSO}_4$  een duidelijk gunstigen invloed. Echter ook het geven van onuitgetrokken biergist werkte verhoogend op de hoeveelheid haemoglobine bij de dieren. Beide hadden tevens een zeer gunstigen invloed op het aspect van de huid. Het was zelfs mogelijk alleen door het verstrekken van gist, de met het gebrek in verband staande heftige purulente eczemen te doen genezen, zonder dat daarbij eenige uitwendige therapie behoefde te worden toegepast.

Een en ander wijst er dus op, dat de lijders aan het gebrek behalve aan ijzer ook nog behoefte hebben aan een verhoogde toediening van een of andere fractie, die in onuitgetrokken biergist aanwezig is. In hoeverre deze overeenkomst vertoont met de „extrinsic factor”, is niet uitgemaakt, evenmin als ik weet, welke fractie(s) van de gist deze gunstige werking had(den). (Vgl. Groen (32)).

Mogelijk zal het dier nog meer afwijkingen in de stofwisseling van verschillende voedselbestanddeelen vertoonen, die tot nu toe nog onbekend zijn en het is mijns inziens waarschijnlijk, dat voor al deze stoornissen een centrale oorzaak verantwoordelijk moet worden gesteld. Ik heb daarbij aan de hypophysis cerebri gedacht, daar hypophysectomie bij muizen veranderingen schijnt op te wekken in het metabolisme, die zekere overeenkomst met de boven beschrevene vertoonen.

In hoofdstuk II gaf ik aan de hand van een literatuurstudie een overzicht van een ziekte bij den mensch, die in een aantal kenmerken gelijk op de afwijking bij runderen. Daarbij zijn een hypochrome anaemie en een gestoordé verhoorning vooral van tong- en andere slijmvliezen en van de nagels, alsmede een achylie, de meest opvallende symptomen. Tevens is het serumijzer gehalte verlaagd en is de gemiddelde doorsnee der erythrocyten als regel te klein. Deze ziekte heeft waarschijnlijk primair een tekort aan ijzer als oorzaak en het is merk-

waardig, dat toediening van ferrosulfaat en zoutzuur hier duidelijk de verhoorning verbetert. Hoe deze werking van het ijzer verklaard moet worden, is niet bekend. Een feit is echter, dat ik bij mijn proefdieren geen invloed van de ijzertoeediening op de verhoorning kon waarnemen. Dat ik bij mijn dieren geen uitgesproken anaemie kon waarnemen, kan naar mijn meening niet als een verschil tusschen de ziektebeelden bij mensch en rund worden aangemerkt, daar de medici als een der oorzaken voor het ontstaan van het volledige ziektebeeld het optreden van chronische bloedingen opgeven, bloedingen, die bij een rund zelden of nooit voorkomen. (Dit is de reden, waarom de ziekte vrijwel uitsluitend bij vrouwen tusschen 30 en 50 jaar voorkomt, daar hier bij de menstruatie voortdurend veel ijzer verloren gaat, welk physiologisch verlies blijkbaar door de patiënten niet kan worden aangevuld.)

Dat ik bij de door mij onderzochte proefdieren geen achylie kon aantoonen, een symptoom, dat bij de aan het gebrek lijdende vrouw als regel wel voorkomt, kan een kwestie van leeftijdsverschil zijn. Men heeft namelijk bij kinderen de achylie ook nooit aan kunnen toonen. Deze schijnt zich bij den mensch pas op ouderen leeftijd te ontwikkelen en bespoedigt dan het optreden der anaemie, doordat daardoor de ijzerresorptie onder anderen gestoord kan worden.

Een merkwaardig verschil tusschen het ziektebeeld bij den mensch en het rund is, dat het zich bij den eersten pas op ouderen leeftijd duidelijk schijnt te ontwikkelen, terwijl het bij het rund practisch reeds vanaf de geboorte waarneembaar is. Daarentegen bestaat er een opvallende overeenkomst in het geheele aspect, wat betreft het smalle hoofd, de kleine mond en het dunne slappe haar. (Vgl. Wassink (117)).

Verder is voor het ontstaan bij den mensch een erfelijke praedispositie noodig, waarvan Lundholm (65) meent te hebben aangetoond, dat zij op een enkelvoudig dominanten factor berust, een uitspraak, die ik meen op grond van de door hem gepubliceerde gegevens te moeten betwijfelen. Ik ben zelfs van meening, dat hij eerder tot een recessieve eigenschap had moeten besluiten. Ook dit kan dan als een punt van overeenkomst worden aangemerkt tusschen de ziekten bij mensch en rund, daar ik met zekerheid op grond van een uitgebreid stam-

boomonderzoek, alsmede door proefparingen en een 1 : 3 verhouding in de  $F_2$ -generatie heb kunnen bewijzen, dat het gebrek bij het rund op een recessieven factor berust. Hieruit volgt dat de heterozygote dieren een normaal phaenotype hebben, wat het uitroeien van dit erfelijke gebrek in de praktijk zeer bemoeilijkt. Immers nu zal men slechts door het laten verrichten van proefparingen uit kunnen maken of een dier homozygoot is voor de „normale tong”. Daar men hier met een kostbaar object te maken heeft, dat bovendien maar weinig nakomelingen kan leveren, zijn deze practisch bijna niet uitvoerbaar. Daardoor zal het uitschakelen van de fokkerij der heterozygote dieren in de praktijk op onoverkomelijke moeilijkheden stuiten. Men kan de heterozygote stieren derhalve ook niet van opname in het stamboek uitschakelen. Wel kan en moet dit naar mijn meening met de homozygote dieren gebeuren. Ook dient voorkomen te worden, dat men heterozygote stieren door preferentverklaring op den voorgrond schuift. Indien het genotype van een stier niet met zekerheid vaststaat, dient eveneens preferentverklaring achterwege te worden gelaten. In de praktijk is namelijk duidelijk gebleken, tot wat voor fatale gevolgen preferentverklaring van fokkonzuivere stieren kan leiden. (Zie hoofdstuk III).

## B. Conclusies.

1. Het gebrek, genaamd epitheliogenesis imperfecta linguae bovis (gladde tong bij het rund) of de praedispositie voor dat gebrek, berust op een enkelvoudig recessieven factor.

2. Het door mij beschreven ziektebeeld vertoont in vele opzichten veel overeenkomst met een ziektebeeld bij den mensch, waarvan een hypochrome anaemie gepaard gaande met achylie, gladde tong en coilonygie de hoofdsymptomen zijn. In hoeverre deze twee ziekten als identiek moeten worden beschouwd, is moeilijk te beoordeelen.

3. In het tongslimvlies van de aan dit gebrek lijdende runderen is microscopisch een duidelijk vertraagde verhoorning waar te nemen; naar de oppervlakte toe is de aaneensluiting der tonofibrillen veel minder compact dan normaal.

4. De dekharen zijn bij de lijders aan het gebrek dunner en minder in aantal, ten opzichte van de onderharen.

5. Het aantal erythrocyten ligt binnen de grenzen, die als normaal voor het rund worden opgegeven; toediening van sulfas-ferrosus of onuitgetrokken biergist had echter toch een duidelijk verhoogende werking op de hoeveelheid haemoglobine.

6. De gemiddelde doorsnee der erythrocyten is duidelijk verlaagd; toediening van  $\text{FeSO}_4$  doet de doorsnee aanzienlijk toenemen. Wanneer met de ijzertoediening wordt opgehouden, daalt de gemiddelde doorsnee weer spoedig.

7. Het serumijzer gehalte is bij de dieren met een „gladde tong” aanzienlijk lager dan bij normale runderen. Toediening van  $\text{FeSO}_4$  heeft een duidelijk verhoogende werking.

8. Het aantal witte bloedlichaampjes moet als „hoog normaal” worden beschouwd. Steeds werd een verhoogd aantal mononucleairen gevonden, terwijl het aantal neutrophiel gegranuleerde leucocyten laag is.

9. Toediening van  $\text{FeSO}_4$  heeft geen invloed op de gladheid van de tong, wel wordt het geheele aspect (conditie, haarkleed) van het dier er gunstig door beïnvloed.

10. Toediening van gist beïnvloedt eveneens de huid in gunstigen zin. Ook dit bracht echter geen verbetering in den toestand van het tongslimvlies.

11. Bij kalveren met een gladde tong was geen achylie of achloorhydrie aanwezig.

12. Om het gebrek bij het rundvee te elimineeren dienen alle homozygote dieren van de fokkerij te worden uitgesloten. Preferentverklaring van stieren dient slechts te geschieden, wanneer vast staat, dat zij homozygoot zijn voor de normale tong.

## GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

---

1. ANDRYEWSKI.  
Ueber das Vorkommen oxydierender Fermente im Verdauungsschlauch.  
Med. vet. Diss. Leipzig 1913.
2. BARKAN, Georg.  
Eisenstudien II. Ueber das leichtabspaltbare Bluteisen und sein Verhältnis zum Haemoglobin.  
Hoppe-Seylers Ztschr. f. physiol. Chem. 171, 179, (1927).
3. BARKAN, Georg.  
Eisenstudien III. Die Verteilung des leicht abspaltbaren Eisens zwischen Blutkörperchen und Plasma und sein Verhalten unter experimentellen Bedingungen.  
Hoppe-Seylers Ztschr. f. physiol. Chem. 171, 194, (1927).
4. BARROW, W. H.  
The hereditary and familial factor in hypochromic anemia with achlorhydria.  
Ann. int. med. 7, 1135, (1934).
5. BELGOWSKI, J.  
Ein Beitrag zur Lehre von der Labmagenverdauung der Wiederkäuer.  
Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 148, 319, (1912).
6. BENICE, J.  
Die Beziehungen der experimentellen agastrischen Anämie zur Perniciosa.  
Ztschr. klin. Med. 130, 275, (1936).
7. BERNSTEIN, Felix.  
Variations- und Erblichkeitsstatistik, in: Handbuch der Vererbungswissenschaft von E. Baur und M. Hartmann.  
Berlin 1929.
8. BERNSTEIN, Felix.  
Ueber die Ermittlung und Prüfung von Genhypothesen aus Vererbungsbeobachtungen am Menschen und über die Unzulässigkeit der Weinbergischen Geschwistermethode als Korrektur der Auslesewirkung.  
Arch. f. Rassen u. Gesellsch. biol. 22, 241, (1930).

9. BICKEL, Adolf.  
Experimentelle Untersuchungen über die Magensaftsekretion bei den Herbivoren.  
Berl. klin. Wschr. 42, 144, (1905).
10. BICKEL, Georges.  
Acquisitions récentes sur la pathogénie et la thérapeutique des anémies.  
Rev. méd. Suisse rom. 57, 257, (1937).  
Geref. naar Lundholm Acta med. Scand. Suppl. 102(1939).
11. BLEIL, Erwin.  
Erythrozytometrie bei kranken und gesunden Tieren (Hund, Pferd).  
Vet. med. Diss. Giessen 1936.
12. BRITTON, C. J. C.  
Achlorhydric and related anemias.  
New Zealand Med. J. 34, 220, (1935).  
Geref. naar Lundholm Acta med. Scand. Suppl. 102(1939).
13. CAMERON, J. A. M.  
Dysphagia and Anemia.  
The Quart J. Med. 22, 43, (1928).
14. CHRISTIANSEN, Johanne.  
Einige Bemerkungen über die Mettsche Methode nebst Versuchen über das Aciditätsoptimum der Pepsinwirkung.  
Biochem. Zeitschr. 46, 257, (1912).
15. DAHLBERG, Gunnar.  
Eine neue Methode zur familienstatistischen Analyse bei der Vererbungsforschung  
Hereditas 14, 73, (1930-'31).
16. DAMESHEK, William.  
Primary hypochromic anemia.  
Journ. Am. Med. Ass. 100, 540, (1933).
17. DAVIES, Daniel T. and T. G. Illyd James.  
An investigation into the gastric secretion of a hundred normal persons over the age of sixty.  
The Quart J. of Med. 24, 1, (1930-'31).
18. DAVIES, Daniel T.  
Studies on achlorhydria and anaemia.  
The Quart. J. of Med. 24, 447, (1930-'31).
19. DERKSEN, J. C., G. C. Heringa and A. Weidinger.  
On keratin and cornification.  
Acta Neerl. Morph. I, 31, (1937).
20. ELLENBERGER und Hofmeister.  
Beiträge zur Erforschung der Verdauungsvorgänge der wiederkauenden Haustiere.  
Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1885.

21. ELLENBERGER und Scheunert.  
Lehrbuch der vergleichende Physiologie der Haustiere.  
Berlin 1925.
22. FABER, H. K. and H. C. Gram.  
Relation between gastric achylia and simple and per-  
nicious anemia.  
Arch. int. med. 34, 658, (1924).
23. FABER, Knud.  
Achylia gastrica mit Anämie.  
Med. Klinik. 5, 1310, (1909).
24. FERBER, Karl Erich.  
Die Zahl und Masse der Infusorien im Pansen und ihre  
Bedeutung für der Eiweiszufbau beim Wiederkäuer.  
Ztschr. f. Tierz. u. Zücht. biol. 12, 31, (1928).
25. FISHER, R. A.  
Statistical methods for research workers.  
London 1930.
26. FONTÈS, Georges et Lucien Thivolle.  
Sur la teneur du sérum en fer non hémoglobinique et sur  
sa diminution au cours de l'anémie expérimentale.  
Comptes rendues de la Soc. biol. 93, 687, (1925).
27. FOWWEATHER, F. S.  
The determination of iron in bloodplasma.  
Biochem. Journ. 28, II. 1160, (1934).
28. FRANK, Heinz.  
Erblichkeit der Anaemia perniciosa und Beobachtungen  
an eineiligen Zwillingen.  
D. Arch. klin. Med. 175, 96, (1933).
29. GRAHAM.  
The Plummer-Vinson syndrome. Dysphagia associated  
with anemia.  
Irish J. med. Sci. 1937, I, 38.
30. GRAM, H. C.  
Acta med. Scand. 66, 295, (1927).  
Geref. naar O. Naegeli Blutkrankheiten und Blutdiagno-  
stik. Berlin 1931.
31. GRAM, H. C.  
Further observations on a family, showing many cases  
of pernicious anemia.  
Acta Med. Scand. suppl. 34, 107, (1930).
32. GROEN, Juda.  
Klinisch experimenteel onderzoek over anaemia perni-  
ciosa en voorwaardelijke deficientie.  
Diss. Amsterdam 1935.



33. GROEN, J.  
De kliniek der anaemieën door ijzergebrek.  
Jaarversl. Ned. Ver. Biochem. bladz. 54 (1939).
34. GROOT, Th. de.  
Epitheliogenesis imperfecta linguae bovis.  
Schluszber. 1Ve Int. Tierz. Kongres Zürich bladz. 248,  
(1939).
35. GROOT, Th. de.  
Gladde tongen bij runderen.  
Erf. in Praktijk 4, 185, (1939).
36. GROSSER, Paul.  
Untersuchungen über den Magensaft der Wiederkäuer.  
Zentralbl. f. Physiol. 19, 265, (1905).
37. GUENTHER, Hans.  
Formproblem an menschlichen Erythrozyten.  
Folia haematol. 35, 383, (1928).
38. HAHN, P. F., J. F. Ross, W. F. Bale and G. H. Whipple.  
The utilization of iron and the rapidity of hemoglobin  
formation in anemia due to bloodloss.  
J. of exp. Med. 71, 731, (1940)
39. HARTFALL, S. J. and L. J. Witts.  
Gastric secretion in simple achlorhydric and allied  
anemias.  
Guy's Hosp. Reports 83, 3, (1933).  
Geref. naar I. Lundholm : Acta med. Scand. suppl. 102,  
(1939).
40. HAWK, Philip B. and Olaf Bergeim.  
Practical physiological chemistry.  
London 1931.
41. HEATH, Clark. W.  
The interrelation of pernicious anemia and idiopathic  
hypochromic anemia. The study of a family in which  
both conditions occurred single and combined.  
Am. J. of med. sci. 185, 365, (1933).
42. HEDIN, S. G.  
Labfermente.  
Handb. der biol. Arbeitsmethoden, von Abderhalden  
Abt. IV, 1, 263.
43. HEFFTER, A. und W. Heubner.  
Handbuch der Experimentelle Pharmakologie, III  
Band, 2 Teil. (Berlin 1934).
44. HEILMEYER, Ludwig und K. Plötner.  
Das Serum Eisen und die Eisenmangelkrankheit.  
Jena 1937.

45. HEILMEYER, L. und Helmut Koch.  
Eisenstoffwechsel Untersuchungen. I. Untersuchungen  
über Eisenresorption unter normalen und pathologischen  
Verhältnissen.  
D. Arch. f. klin. Med. 185, 89, (1940).
46. HIRSCHFELD, W. K.  
Aenderungen im Blut nach teilweiser Magenresektion  
beim Schwein.  
Acta Brevia Neerl. 9, 80, (1939).
47. HOFF, Ferdinand.  
Blutpathologie und Magensekretion sowie ihre erbpatho-  
logischen Beziehungen.  
Münch. med. Wschr. 82, 531 en 580, (1935).
48. HOFFERBER, O.  
Ein Beitrag zur Hämatologie des Rinderblutes unter  
Berücksichtigung des Blutbildes tuberkulöser Tiere.  
Arch. f. wiss. und prakt. Tierheilk. 68, 50, (1934).
49. HOOYDONK, P. C. M. van.  
Overzicht van haematologische onderzoekingen bij enkele  
ziekten van paard en rund ; bijdrage tot de kennis van  
het normale witte bloedbeeld bij het varken.  
Diss. Utrecht 1935.
50. HUEFNER und Jaquet.  
Geref. E. Starckenstein : Eisen Handb. d. exp. Pharm.  
herausgeg. v. A. Heffter und W. Heubner III. 2.  
Berlin 1934.
51. JÖRGENSEN, St. und E. L. Warburg.  
Acta med. Scand. 66, 295, (1927).  
Geref. O. Naegeli : Blutkrankheiten und Blutdiag-  
nostik. (Berlin 1931).
52. KAPLAN.  
Die H-ionen Konzentration im Labmageninhalt des Rindes.  
Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 213, 592, (1926) .
53. KELLER, Karl.  
Kontraselektion.  
Deutsche Tierärztl. Wschr. 46, 753, (1938).
54. KEREKES, F.  
Ueber die Bestimmung der Erythrozytenzahl und des  
relativen Hb. gehaltes im Rinderblute.  
Ref. Berl. Tierärztl. Wschr. 1929, 370.
55. KLINKE, Karl.  
Der Mineralstoffwechsel. Physiologie und Pathologie.  
Leipzig, Wien 1931.

56. KOHANAWA, Ch.  
Beitrage zur vergleichenden Morphologie des Blutes der  
gesunden Haussäugetiere.  
Fol. haemat. 36, 174, (1928).
57. KRONACHER, C. und Patow, C. von  
Biometrik. Eine Einführung.  
Berlin 1930.
58. KUHL, P.  
Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht.  
Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol. 176, 263, (1919).
59. LEDERER, J. et. A. de Maesschalck.  
Le dosage du fer sérique.  
Arch. int. de méd. exp. 13, 385, (1938).
60. LEEUWEN, H. C. van  
Clinische waarnemingen bij hyper- en hypochrome anae-  
mieën.  
Diss. Leiden 1932.
61. LENZE, Paul.  
Ein Beitrag zur Form und Formveränderung der Ery-  
throcyten und ihr Verhältnis zu den Blutplättchen bei  
unseren Haustieren.  
Inaug. Diss. Bern 1909.
62. LOTTRUPP.  
Ueber Mikrometrie der roten Blutkörperchen nach Bunt-  
zer und Gram.  
Acta med. Scand. 72, 532, (1929).
63. LOTZE, Harald.  
Ueber den Wirkungsmechanismus oraler Eisenmedika-  
tion auf die Darmflora.  
D. Arch. f. klin. Med. 175, 505, (1933).
64. LUNDHOLM, I. L. H.  
Ueber den Erbgang bei Anaemia hypochromica essentia-  
lis. C. R. 3 ième conf. int. de pathol. géogr. p. 263. Hel-  
singfors.  
Geref. I. Lundholm Acta med. Scand. Suppl. 102 (1939).
65. LUNDHOLM, I.  
Hereditary hypochromic anemia.  
Acta med. Scand. suppl. 102, (1939).
66. LUSH, Jay L.  
Animal Breeding Plans.  
Iowa 1938.
67. MAHLO, A.  
Ueber präpellagröse Zustände.  
D. med. Wschr. 66, 126, (1940).

69. MANGOLD, Ernst.  
Handbuch der Ernährung und des Stoffwechsels der  
landwirtschaftlichen Nutztiere.  
Berlin 1929.
69. MAREK, J.  
Lehrbuch der klinischen Diagnostik der inneren Krank-  
heiten der Haustiere.  
Jena 1926.
70. MAYNARD, Leonard A.  
Animal nutrition.  
New-York, London (1937).
71. METT.  
Arch. f. Anat. u. Physiol. 1894, 68.  
geref. Philip. B. Hawk and Olaf Bergeim.  
Practical physiological chemistry, London 1931.
72. MEULENGRACHT, E.  
Simple achylic anemia.  
Acta med. Scand. 78, 387, (1932).
73. MILLES, Edward S.  
Idiopathic hypochromemia.  
Am. Journ. of med. Sci. 182, 554, (1931).
74. MOORE, C. V., A. Doan and Wm. R. Arrowsmith.  
Studies in iron transportation and metabolism. II. The  
mechanism of iron transportation: its significance in  
iron utilization in anemic states of varied etiology.  
Journ. of clin. invest. 16, 627, (1937).
75. MOORE, C. V., Wm. R. Arrowsmith, J. J. Quilligan and  
J. T. Read.  
Studies in iron transportation and metabolism. I Che-  
mical methods and normal values for plasma iron and  
„easily split-off“ blood iron.  
Journ. of clin. invest. 16, 613, (1937).
76. MOORE, C. V., Virginia Minnich and Jo Welch.  
Studies in iron transportation and metabolism. III. The  
normal fluctuations of serum-and „easily split-off“ blood  
iron in individual subjects.  
Journ. of clin. invest. 18, 543, (1939).
77. MOORE, C. V., Wm. R. Arrowsmith, Jo Welch and Virginia  
Minnich.  
Studies in iron transportation and metabolism. IV. Ob-  
servations on absorption of iron from the gastro-intesti-  
nal tract.  
Journ. of clin. invest. 18, 553, (1939) .

78. MULLER, P.  
Klinische methoden.  
Utrecht 1938.
79. NAEGELI, O.  
Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.  
Berlin 1931.
80. NAEGELI, O.  
Die Beziehungen des Magen-Darmkanals zur Blutbildung  
und zur Entstehung von Anämien.  
Helvet. Med. Acta 3, 581, (1936).
81. NIERENSTEIN en Schiff.  
Arch. F. Ankherungsseite 8, 559, (1902).  
Geref. Hawk and Bergeim :  
Practical physiological chemistry, London '31.
82. NOLEN, W.  
Chlorosis tarda, cum achylia gastrica.  
Geneesk. Bl. 24, 325, (1926).
83. OHNO, Masataka.  
Die Dimensionen und die Senkungsgeschwindigkeit der  
Erythrozyten des Menschen in Beziehung zum Hämoglo-  
bin Verteilungsgesetz.  
Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol. 201, 376, (1923).
84. OVERBEEK, G. A.  
The influence of thyroid and pituitary on the ironcon-  
tent of bloodserum.  
Acta Brevia Neerl. XI, 70, (1941).
85. PAWLOWSKY, N. M. und Zaykowsky, J.  
Die Einwirkung des chymosins auf die Eiweiszstoffe der  
Milch. Die Fermente bei den neugeborenen Kälbern.  
Fermentforschung 8, 547, (1926).
86. PEARL, Raymond.  
Introduction to medical biometry and statistics.  
London 1930.
87. PEARSON, K.  
On the criterion that a given system of deviations from  
the probable in the case of a correlated system of va-  
riables is such that it can be reasonably supposed to  
have arisen from random sampling.  
Phil. Mag. Series V, 157, (1900).
88. PETRI, S., D. Boggild, A. Seborg-Ohlsen und O. Wanscher.  
Experimentellen Untersuchungen über gastrogene Anä-  
mien und damit einhergehende Avitaminoseverände-  
rungen.  
Acta Path. et Microbiol. Scand. 14, 11, (1937).

89. QUERIDO, A.  
De invloed van vitamines en hormonen op de bloed-  
vorming.  
Jaarversl. Ned. Vereen. v. Bioch. 1939, 92.
90. REINERS, H.  
Frühformen der Biermerschen Krankheit und ihre kli-  
nische Abgrenzung.  
Münch. med. Wschr. 85, 1382, (1938).
91. RIANSANREW, W. N.  
Sitzungsber. des X. Kongr. russ. Naturforscher und  
Aerzte Nr. 9, 343. (Russisch).  
Geref. Belgowsky: Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol. 148,  
319, (1912).
92. RIDDER, O.  
Achyilia gastrica und familiäres Vorkommen von Bluter-  
krankungen, ins besondere Anaemia perniciosa.  
Münch. med. Wschr. 83, I, 138, (1936).
93. SALVASAN, Harald A.  
Om simpel achylisk anemi.  
Norsk mag. for laegevidensk 93, 817, (1932).  
Geref. I. Lundholm Acta med. Scand. Suppl. 102, (1939).
94. SAWITSCH, W. und N. Tichomirow.  
Arbeiten der Gesellsch. russ. Aertze. S. 155, St. Peters-  
burg 1910—1911. (Russisch).  
Geref. Belgowsky: Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol. 148,  
319, (1912).
95. SCHWANITZ, Alfred.  
Das Blutbild des Rindes bei Lungenseuche, Tuberkulose  
und septischen Erkrankungen.  
Inaug. Diss. Berlin 1920.
96. SCHEUNERT, Trautmann und Krzywanek.  
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie. 1939.
97. SCHINZ, Emmi.  
Achyilische Chloranämie (Kaznelson).  
Fol. Haemat. 54, 33, (1935).
98. SCHMIDT, M. B.  
Einfluss eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut  
und Körper.  
Jena 1928.
99. SCHRAMM, W.  
Untersuchungen über das neutrophile Blutbild beim  
Pferd und Rind.  
Inaug. Diss. Hannover 1935.

100. SCHULTEN, Hans.  
Zur Klinik der essentiellen hypochromen Anämie.  
Münch. med. Wschr. 82, I, 697. (1935).
101. SCHUR, Max.  
Ueber Eisenmangelanämien.  
Wien. Arch. inn. Med. 25, 321, (1934).
102. SCHWARZ und Kaplan.  
Die H-ionen Konzentration im Labmageninhalt des Rindes.  
Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol. 213, 592, (1926).
103. SINKLER, Wharton and A. A. Esher.  
Three cases of essential anaemia in one family, father  
and two daughters.  
Am. J. of med. Sci 112, 287, (1896).
104. SIRKS, M. J.  
Handboek der algemeene erfelijkheidsleer.  
's-Gravenhage 1933.
105. SNAPPER, I.  
Het verband tusschen de hypophyse eenerzijds en de  
functie van maag en beenmerg anderzijds.  
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 81, I, 265. (1937).
106. STARKENSTEIN, Emil.  
Periodische Schwankungen der Knochenmarksfunktion  
und der Blutbildung und ihre Abhängigkeit von der  
Jahreszeit.  
Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacol. 172, 36, (1933).
107. STARKENSTEIN, Emil.  
Eisen.  
Handb. der exp. Pharmakologie, herausgegeben von  
A. Heffter und W. Heubner III, 2. Berlin 1934.
108. STARKENSTEIN, E.  
Schwermetalle und Blutbildung.  
Jaarversl. Ned. Vereen. v. Bioch. 1939.
109. THIELE, W. und H. Kühl.  
Ueber die essentielle hypochrome Anämie.  
Klin. Wschr. 17, 1137, 1191 en 1219, (1938).
110. THIJN, J. W.  
Over een, naar aanleiding van likzucht, ingesteld mor-  
phologisch bloedonderzoek bij het gezonde en het zieke  
rond.  
Diss. Utrecht 1936.
111. THOENES, F. und R. Aschaffenburg.  
Abhandlungen a. d. Kinderheilk. und ihren Grenzgeb.  
Heft 35. Berlin 1934.  
Geref. Heilmeyer und Plötner : Das Serumeisen und die  
Eisenmangelkrankheit. Jena 1937.

112. TOIT, F. J. du.  
 Beitrag zur Morphologie des normalen und des leukämischen Rinderblutes.  
 Fol. haematol. 21, 1, (1916).  
 (Inaug. Diss. Berlin 1916).
113. URBACH, Carl.  
 Stufen photometrische Absorptionsbestimmungen in der medizinischen Chemie.  
 Wien, Leipzig 1932.
114. VANDERHOOF, Douglas.  
 Anemia of the microcytic type in middleaged women.  
 Journ. Am. Med. Ass. 96, 2152, (1931).
115. VOIT, K. und P. Arnold.  
 Untersuchungen über den Einfluss von B<sub>1</sub> auf die Säurewerte des Magens.  
 Klin. Wschr. 18, 98, (1939).
116. VOTOČEK, Emil.  
 Ueber ein neues Titrierverfahren für Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, CN<sup>-</sup> und Hg<sup>\*\*</sup>  
 Chemiker Ztng. 42, 257 und 271, (1918).
117. WASSINK, W. F.  
 Slokdarmkanker bij de vrouw.  
 Geneesk. Bl. 31, 37, (1934).
118. WASSINK, W. F.  
 Observations sur le cancer à la base d'anémie hypochrome achlorhydrique.  
 Leeuwenkoek-Vereen. 5ième Conférence à Paris '37.
119. WASSINK, W. F.  
 Clinische toepassing van het onderzoek over verhooring en nagelvorming in enkele gevallen van coilonychie.  
 Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 82, 1796, (1938).
120. WEINBERG, W.  
 Ueber Methode und Fehlerquellen der Untersuchung auf Mendelsche Zahlen beim Menschen.  
 Arch. f. Rassen u. Gesellschaftsbiologie 9, 165, (1912).
121. WEINBERG, W.  
 Zur Vererbung der Anlage zur Bluterkrankheit mit methodologischen Ergänzungen meiner Geschwistermethode.  
 Arch. f. Rassen u. Gesellschaftsbiologie 9, 194, (1912).
122. WESTER, J.  
 Die Physiologie und Pathologie der Vormägen beim Rinde.  
 Berlin 1926.



123. WESTER, J.  
 Orgaanziekten bij de groote huisdieren.  
 Utrecht 1935.
124. WIECHMANN, Ernst und Albert Schürmeyer.  
 Untersuchungen über den Durchmesser der roten Blutkörperchen.  
 D. Arch. f. klin. Med. 146, 362, (1925).
125. WILKINSON, John F. and William Brockbank.  
 The importance of familial achlorhydria in the aetiology of pernicious anaemia.  
 The Quart J. of Med. 24, 219, (1930-'31).
126. WIRTH, D.  
 Grundlagen einer klinischen Hämatologie der Haustiere.  
 Berlin, Wien 1931.
127. WISE, G. H., P. G. Miller, and G. W. Anderson.  
 Changes, observed in milk „sham fed” to dairly calves.  
 Journ. of Dairry Sci. 23, 997, (1940).
128. WONG, San Yin.  
 Colorimetric determination of iron and hemoglobin in blood II.  
 Journ. of biol. chem. 77, 409, (1928).
129. WRIEDT, Chr.  
 Heredity in livestock.  
 London 1930.
130. ZAYKOWSKY, J., Federova und Iwankin.  
 Der Einfluss des Chymosins auf die Eiweiszstoffe der Milch. Fermente im Mageninhalt verschieden alter Kälber.  
 Fermentforschung 10, 83, (1929).

## INHOUD.

	bladzijde
INLEIDING . . . . .	11
HOOFDSTUK I.	
<b>Het klinische beeld</b> . . . . .	15
1. De tong . . . . .	15
2. Het speekselen . . . . .	16
3. Eczemen . . . . .	16
4. Het haarkleed . . . . .	17
5. Andere verschijnselen . . . . .	18
HOOFDSTUK II.	
<b>De gladde tong bij den mensch.</b>	
A. Het ziektebeeld . . . . .	20
B. De erfelijkheid . . . . .	23
HOOFDSTUK III.	
<b>Genetisch onderzoek van de afwijking bij runderen</b>	28
HOOFDSTUK IV.	
<b>Andere morphologische en physiologische afwijkingen bij de lijders aan epitheliogenesis imperfecta linguae bovis</b> . . . . .	49
A. Onderzoek van het tongslimvlies en de haren	50
a. Het tongslimvlies . . . . .	50
b. De haren . . . . .	51
1. Het tellen der haren . . . . .	51
2. Het meten der haardikte . . . . .	53
3. De physische eigenschappen . . . . .	53
c. Conclusies . . . . .	53
B. Het bloedbeeld . . . . .	53
§ a. Het roode bloedbeeld . . . . .	53
1. Methoden . . . . .	53
2. Literatuur . . . . .	56
3. Resultaten eigen onderzoek . . . . .	57
4. Conclusie . . . . .	60

§ b. De doorsnee der erythrocyten . . . . .	61
1. Literatuur . . . . .	61
2. Eigen onderzoek . . . . .	62
$\alpha$ Methode . . . . .	62
$\beta$ Resultaten en conclusie . . . . .	63
§ c. Het serumijzer . . . . .	71
1. Inleiding en literatuur . . . . .	71
2. Eigen onderzoek . . . . .	71
$\alpha$ Methode . . . . .	71
$\beta$ Resultaten . . . . .	76
$\gamma$ Conclusie . . . . .	83
§ d. Het witte bloedbeeld . . . . .	83
1. Literatuur . . . . .	83
2. Eigen onderzoek . . . . .	85
$\alpha$ Methoden . . . . .	85
$\beta$ Resultaten . . . . .	86
$\gamma$ Conclusies . . . . .	90
§ e. Is de epitheliogenesis imperfecta linguae bovis het gevolg van een deficientie? . . . . .	91
Conclusies . . . . .	96
C. Onderzoek naar de functie der lebmaag bij normale kalveren en bij kalveren met een gladde tong . . . . .	96
a. Inleiding . . . . .	96
b. Literatuuroverzicht . . . . .	97
c. Eigen onderzoek . . . . .	101
1. Normale kalveren . . . . .	101
$\alpha$ Post mortum genomen monsters . . . . .	101
$\beta$ Monsters genomen bij een kalf met een lebmaagfistel . . . . .	102
2. Kalveren met een gladde tong . . . . .	108
d. Samenvatting . . . . .	114
HOOFDSTUK V.	
A. Bespreking der resultaten . . . . .	116
B. Conclusies . . . . .	119
GERAADPLEEGDE LITERATUUR . . . . .	121
INHOUD . . . . .	133





## STELLINGEN.

### I.

Voor het snel elimineeren van een ongewenschte erfelijke eigenschap bij onze groote huisdieren is het uitschakelen van alle heterozygote mannelijke fokdieren noodzakelijk.

### II.

Ter genezing van infectieziekten is toediening van een groote hoeveelheid ascorbinezuur (vitamine C) nuttig.

### III.

Het bepalen van het serumijzergehalte van onze huisdieren kan voor de differentieel-diagnose van bloedziekten van groote beteekenis worden.

### IV.

De vitamine A uitscheiding in de urine is van den toestand van het reticulo-endotheliale systeem afhankelijk.

### V.

De afstervingstemperaturen van tuberkelbacillen, voorgesteld door de kromme van North en Park (*Americ. Journ. Hyg.* 7, 147—173, (1927)), zijn niet beslissend voor de beoordeeling van het resultaat van de pasteurisatie-toestellen, welke werken volgens het doorstromingsprincipe.

### VI.

De kennis van „het normale” vertoont zeer veel lacunes in de veterinaire wetenschap. Meer aandacht te besteden aan de bestudeering van de „basac knowledge” verdient derhalve aanbeveling.

### VII.

Voor het stellen van de diagnose: open tuberculose, kan aan de auscultatie geen groote waarde worden toegekend.



### VIII.

De theorie van Gallée, dat het Friesche boerenhuis uit de zoogenaamde blokschuur is ontstaan, is, althans voor de provincie Friesland, onjuist.

### IX.

De vitamine C therapie bij steriliteit van stieren belooft goede resultaten.

### X.

De resectie van de musculus retractor penis bij stieren, lijdende aan impotentia coeundië, dient om foktechnische redenen achterwege te worden gelaten.

### XI.

In de praktijk wordt bij de beoordeeling van het rund te groote waarde aan het exterieur gehecht.

### XII.

Naast melkcontrôle als foktechnische waardemeter, dient voedercontrôle te worden uitgeoefend.





