

Indrukken van een studiereis naar America : personen, nieuwe onderzoeken, medische laboratoria en klinieken / Door dr. W. Storm van Leeuwen.

Contributors

Storm van Leeuwen, Willem, 1882-1933.

Publication/Creation

Groningen [etc.] : J.B Wolters, 1920.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/gwwhv4ez>

License and attribution

This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>





ACCESSION NUMBER

306880

PRESS MARK

AD.AA9(2)



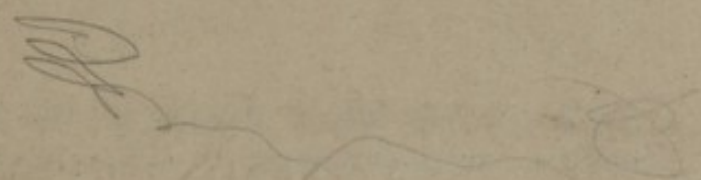
22101524098



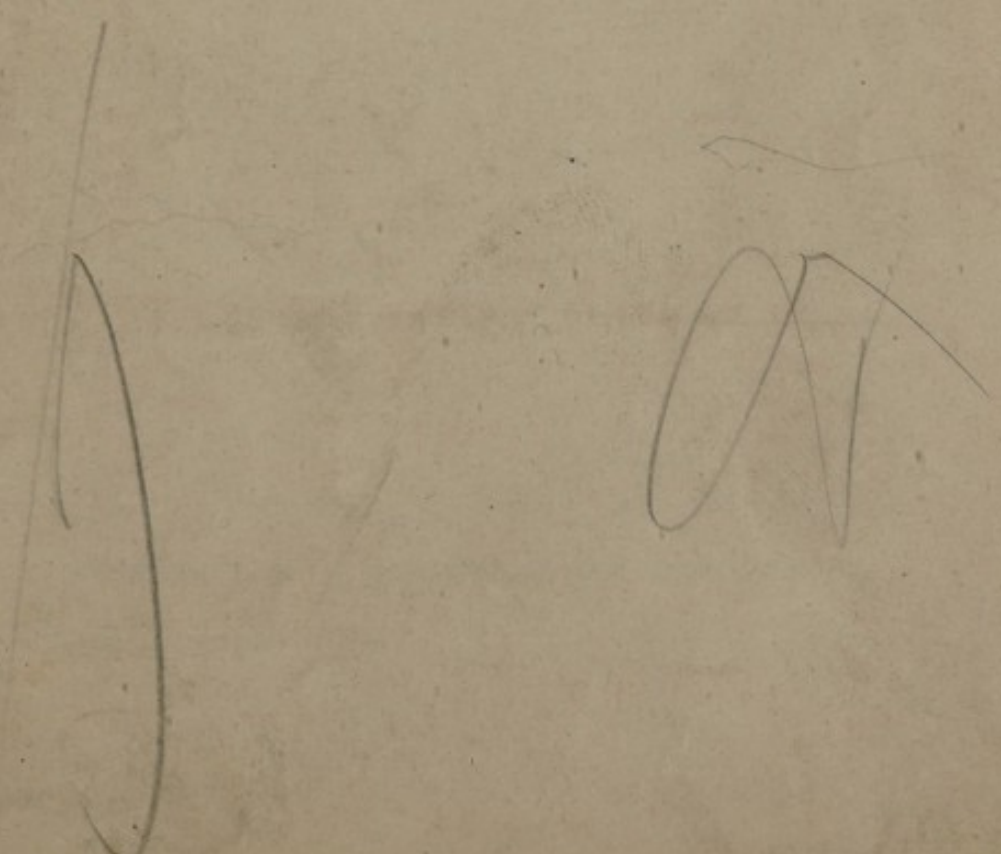


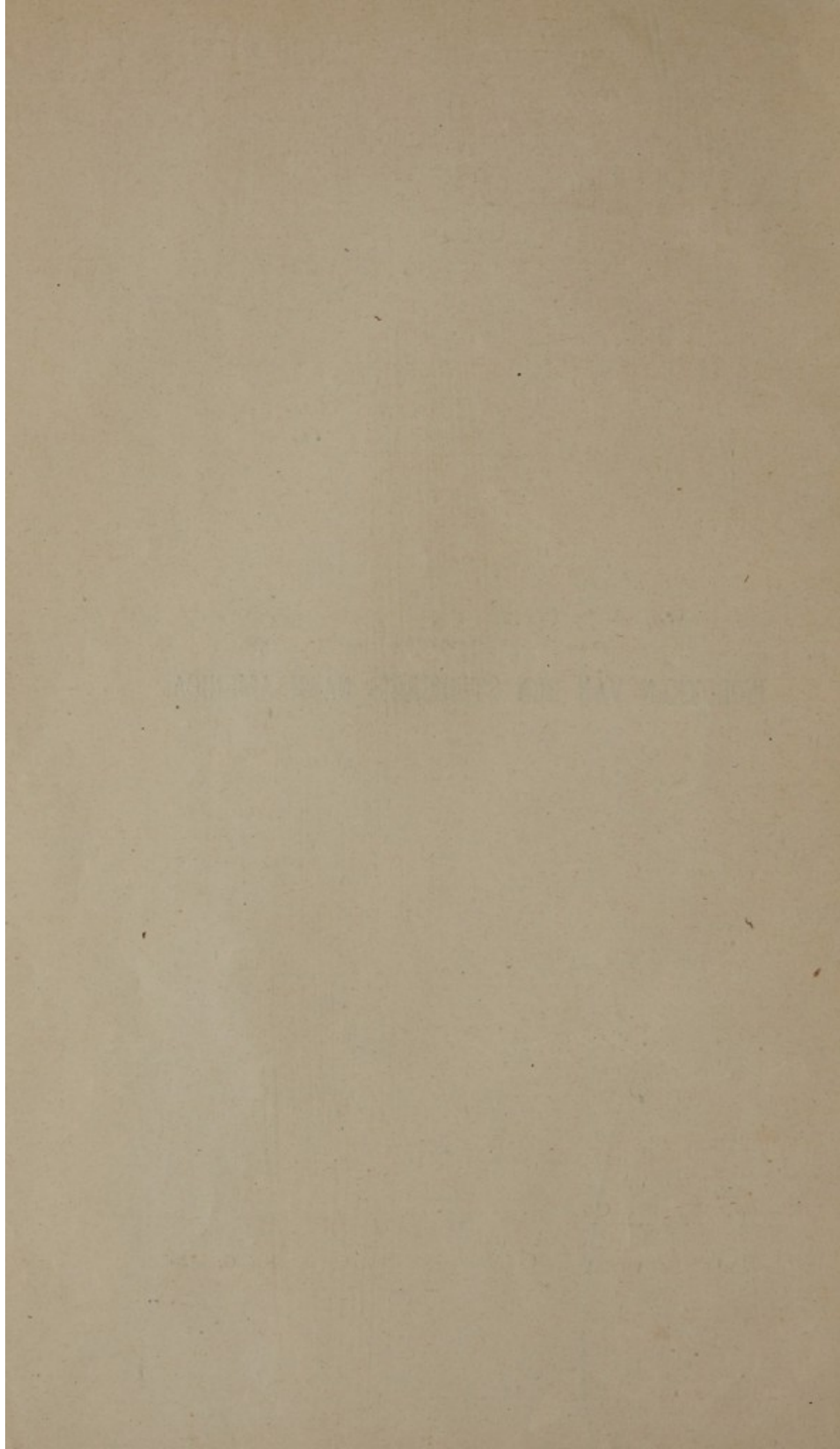






INDRUKKEN VAN EEN STUDIÉREIS NAAR AMERICA.





INDRUKKEN VAN EEN STUDIEREIS NAAR AMERICA.

PERSONEN, NIEUWE ONDERZOEKINGEN,
MEDISCHE LABORATORIA EN KLINIEKEN

DOOR

DR. W. STORM VAN LEEUWEN,
HOOGLEERAAR IN DE GENEESMIDDELLEER TE LEIDEN.



BIJ J. B. WOLTERS' U. M. — GRONINGEN, DEN HAAG, 1920.

AA1

U.S.A. : Biology : 20 cent.

BIOLOGY : U.S.A. : 20 cent.

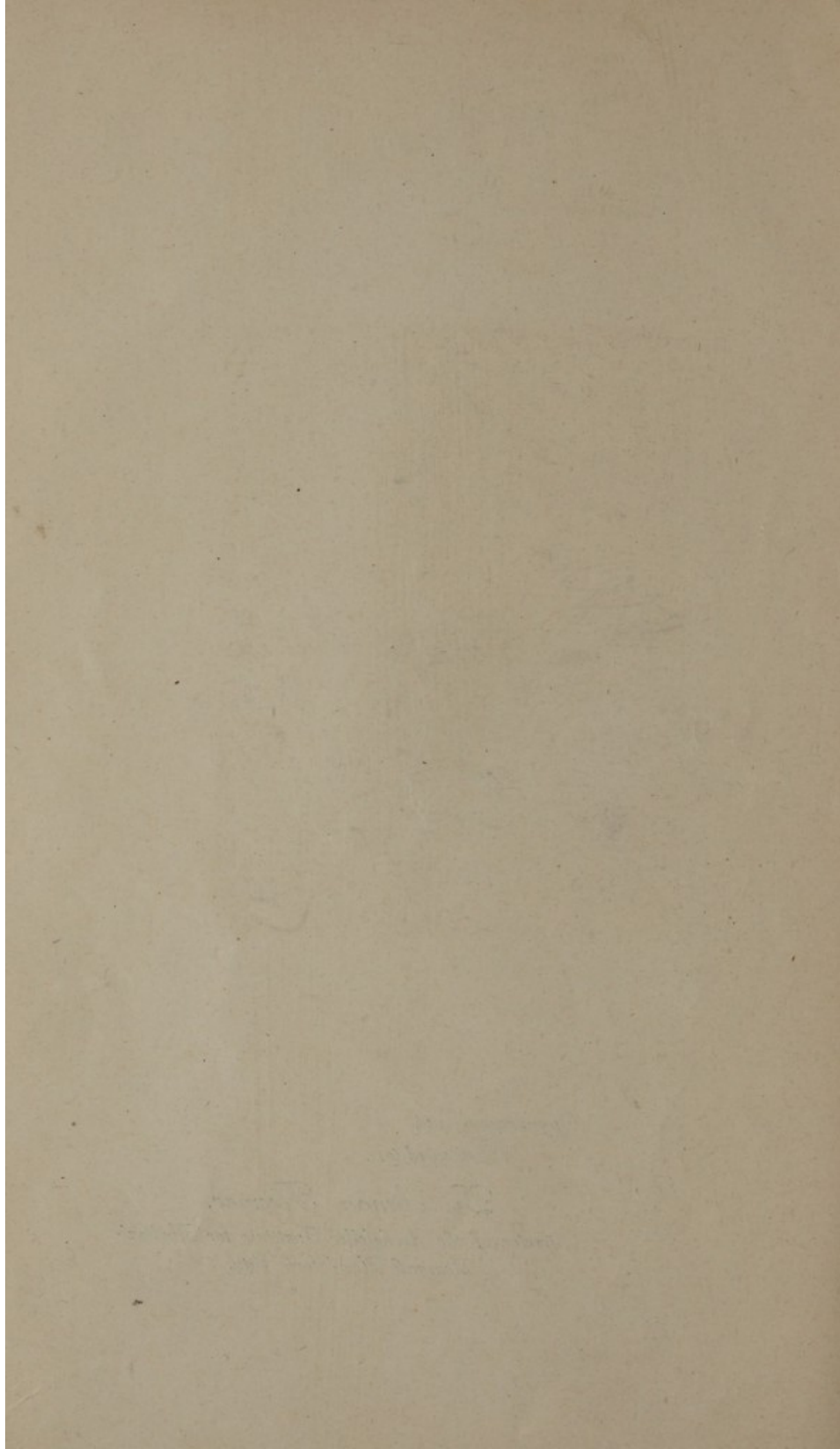
A0.AA9(2)

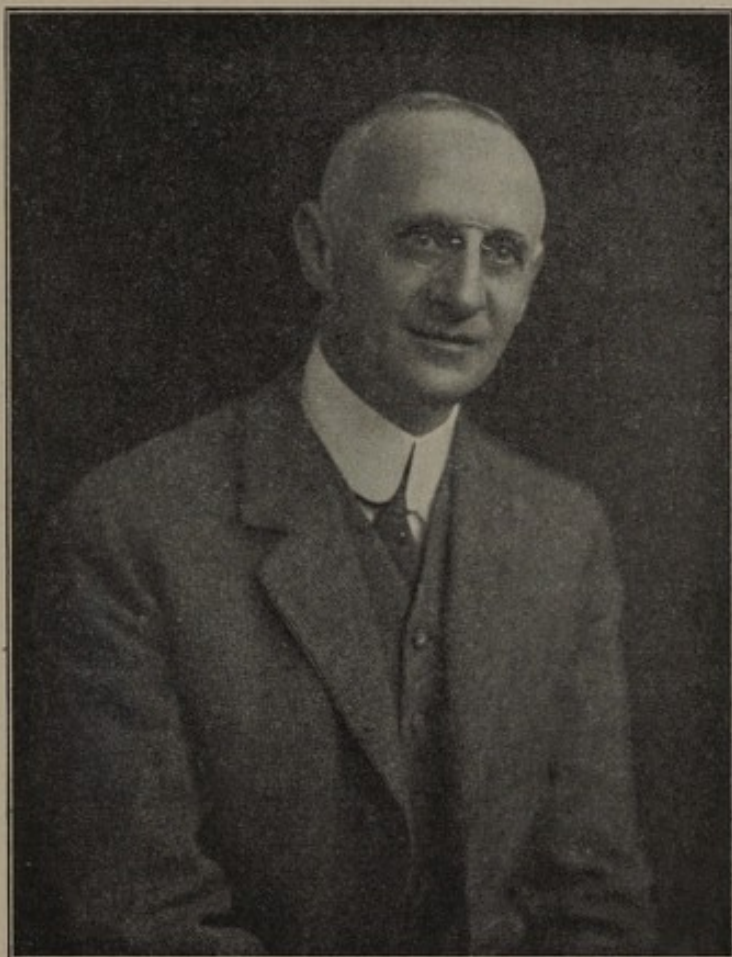
306880



Opgedragen aan
(Dedicated to)

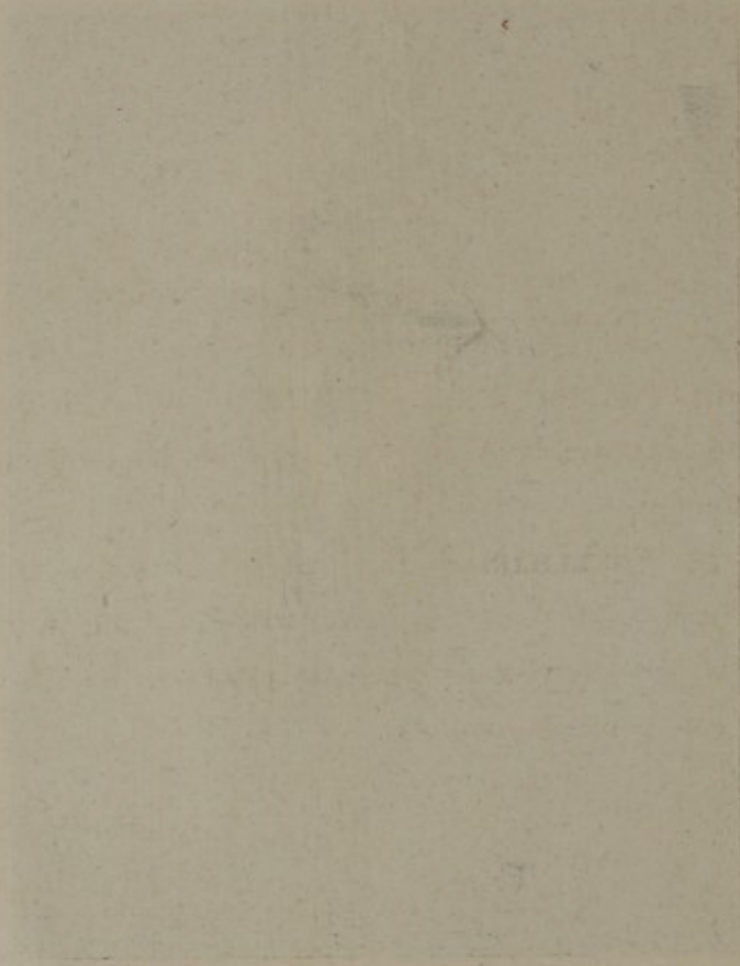
Dr. Simon Flexner,
Director of the Rockefeller Institute for Medical
Research New-York City.





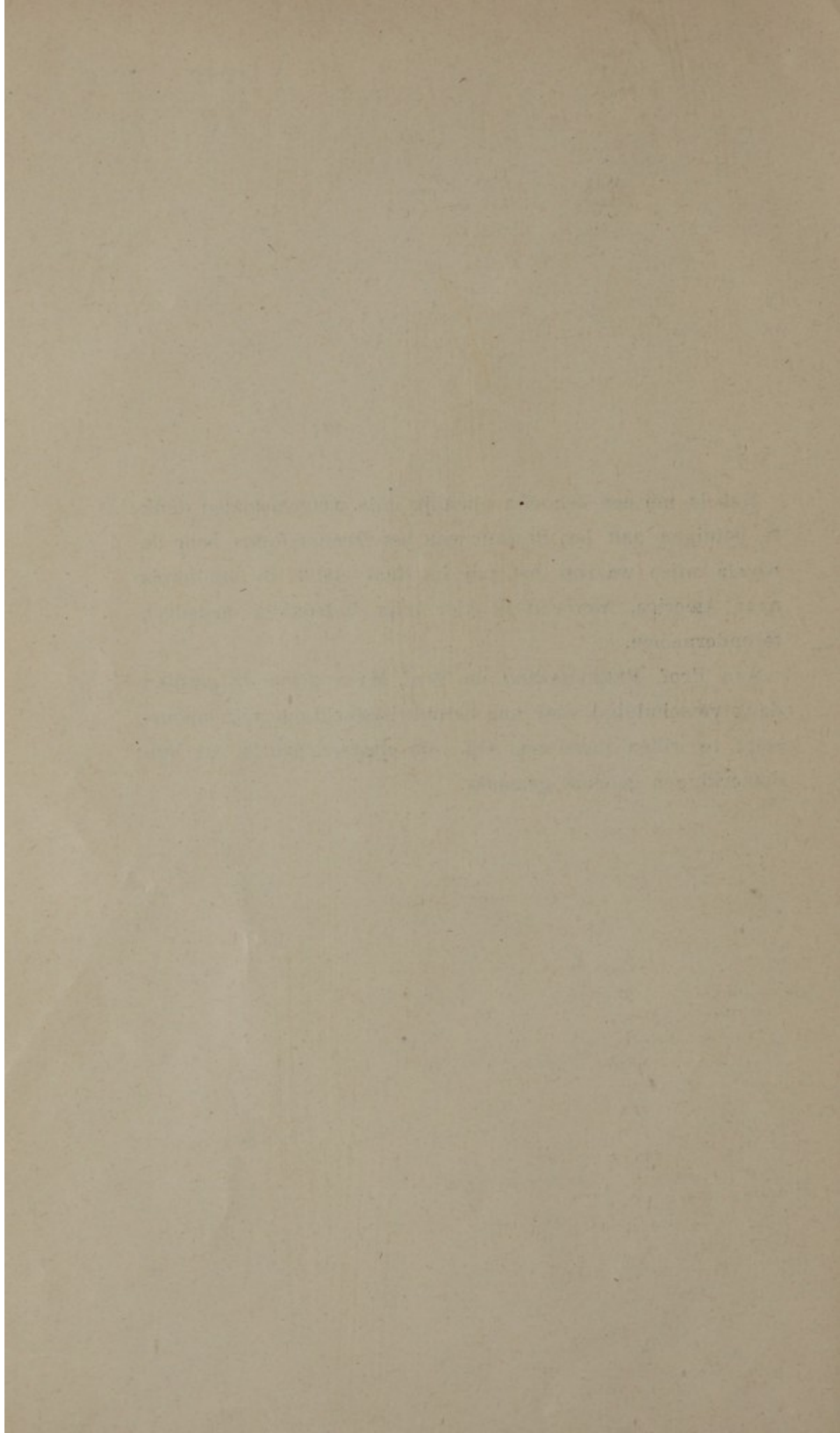
Simon S. Llewellyn

Directeur van het Rockefeller Institute te New-York City.



Het is mij een behoefte openlijk mijn welgemeenden dank te betuigen aan het Bestuur van het Dondersfonds voor de royale wijze waarop het mij in staat stelde de studiereis naar America, waarvan ik hier mijn indrukken mededeel, te ondernemen.

Aan Prof. PEKELHARING en Prof. MAGNUS ben ik grooten dank verschuldigd voor hun bereidwilligheid om mijn manuscript te willen doorlezen. Op vele plaatsen heb ik van hun opmerkingen gebruik gemaakt.



I N H O U D.

	Blz.
Preface	1
HOOFDSTUK I.	
Het Rockefeller Instituut te New-York	7
HOOFDSTUK II.	
Het hospitaal van het Rockefeller Instituut	15
De therapie der croupeuze pneumonie	18
De afdeeling van Dr. van Slyke	29
De diabetes	42
Dr. Cohn	50
Het bereiden van voedingsbodems voor bacteriologisch onderzoek	54
HOOFDSTUK III.	
Dr. Carrel (Rockefeller Instituut)	59
De wet van de wondgenezing	59
HOOFDSTUK IV.	
Dr. Levene (Rockefeller Instituut)	72
HOOFDSTUK V.	
Dr. Peyton Rous (Rockefeller Instituut)	77
Het bereiden van sera tegen ziekten met onbekende verwekkers	77
De experimenteele haemachromatose	82
Het verrichten van bloed„tests” bij het zoeken van een geschikten donor voor bloedtransfusie	84
HOOFDSTUK VI.	
Dr. Jacques Loeb (Rockefeller Instituut)	85
Amphotere colloïden	87
Proeven over de „duration of life”	88
HOOFDSTUK VII.	
Chemotherapeutisch onderzoek in het Rockefeller Instituut	91
Het werk van Dr. Brown en Pearce	91
Het werk van Dr. Jacobs en Heidelberger	97
HOOFDSTUK VIII.	
De jaarlijksche vergadering van de „Federation of American societies for experimental biology” te Baltimore, April 1919	100
HOOFDSTUK IX.	
De nieuwe „School of Hygiene and Public Health” te Baltimore	113
HOOFDSTUK X.	
The newer knowledge of nutrition by E. V. McCollum	123

HOOFDSTUK XI.	Blz.
Dr. Abel en zijne medewerkers	134
Dr. Abel	134
Dr. Macht	136
Dr. Marshall	141
Dr. Lamson	144
HOOFDSTUK XII.	
Het „Full-time system”	147
HOOFDSTUK XIII.	
De bloedtransfusie	154
Bezoek aan Dr. Bernheim te Baltimore en aan Dr. Lewisohn te New-York	154
Het zoeken van een geschikten donor voor bloedtransfusie . . .	160
HOOFDSTUK XIV.	
Dr. Voegtlin te Washington	170
Dr. Alsberg	174
HOOFDSTUK XV.	
Dr. Yandell Henderson (Yale University, New Haven)	176
Het geneeskundig onderzoek der vliegeniers	176
De veneuze druk	184
HOOFDSTUK XVI.	
Air Service Medical	186
Bezoek aan het physiologisch laboratorium van het vliegkamp Mineola L. I.	186
HOOFDSTUK XVII.	
Het morphinisme (cocaïnisme, heroïnisme)	195
Bezoek aan Dr. Alexander Lambert te New-York	196
De kliniek van Mr. Charles Towns te New-York	201
„Traffic in Narcotic Drugs. Report of special committee of investi- gation”	211
HOOFDSTUK XVIII.	
De Harvard Medical school te Boston	213
Dr. Reid Hunt en Dr. Worth Hale	213
The council on pharmacy and chemistry of the American Medical Association	216
Dr. Forbes	220
Dr. Benedict en Dr. Miles	221
Dr. Edsall, Dr. Folin en Dr. Drinker	224
Dr. Cannon	226
Dr. Bronfenbrenner	226
HOOFDSTUK XIX.	
Dr. Cushing te Boston	230
HOOFDSTUK XX.	
Dr. Osborne en Mendel te New Haven	236
HOOFDSTUK XXI.	
Ziekenhuizen en Laboratoria	242

PREFACE.

The publication of this small volume affords me the valued opportunity of acknowledging my deep indebtedness to the governing body of the Donders Foundation for the liberal manner in which they enabled me to make, between the months of April and June of the present year, a journey to America for biological research.

It has for many years been the custom in Holland and in other countries to make journeys with a similar object to Germany, and with good reason, for the enormous influence which Germany in the last decennia has had on the development of biological science, cannot be denied. Those however who in these latter times have given a somewhat closer attention to the international literature of our branch of study, will have gained the impression (and older men than I am gained it fifteen or twenty years ago) that America, while founding as we did, her biological knowledge on the German basis, has advanced so rapidly on her own lines that original ideas have come to light in various departments and a new manner of research has been established. This alone would be sufficient reason for us to travel West after having travelled East. Moreover the methods of which the Americans make use are so entirely different from ours and their equipment so utterly unlike that we are accustomed to here, that a Dutch medical man going to America may be sure of coming into a quite new sphere, and of gathering a number of new impressions, so that a stay in America, albeit short, must prove of great value to him. For a considerable time it had been a cherished wish of mine to visit America, and I cannot sufficiently express my gratitude to the Board of the Donders Foundation for affording me the exceptional facilities which brought about the realization of my desire.

Even when the necessary means were furnished me for a visit to the United States, and when I at last saw the (not easily obtained) visum of the American consul on my passport, the success of my journey was in no way assured. That must entirely depend on the reception I would receive in America. I had set myself the task of getting in a very limited time an idea of the stage of development our branch of science had reached in America, I wished to visit a number of laboratories, and further I hoped to talk with the prominent men of several branches of research, to exchange ideas with them, to hear their views, and to see how they went to work.

Would they make it possible for an unknown Hollander to carry out the object of his visit?

After having talked for a little while to Dr. FLEXNER, shortly after my arrival in America, I knew that they would. From that very first visit it was clear to me, and my subsequent experiences corroborated the impression, that American biologists as a whole are ready to explain their work most generously to an interested enquirer, even though he be as yet among the unknown younger men. It is thanks to Dr. FLEXNER that I personally was able, in so short a time, to do so much. By the conclusion of our talk he had grasped the purpose of my visit and assured me that I might reckon on his whole hearted support, that I could spend a considerable time as guest in his Institute, and that he would ask his co-workers to render me every assistance in their power. Dr. VAN SLYKE who was present at this interview, then and there took me under his charge, and the way he acquitted himself of this charge contributed in no small degree to the pleasantness of my stay at the Rockefeller Institute. I was given a writing desk in his office and there took up my headquarters. With unfailing kindness he introduced me to a number of people whom I wished to meet, taking me to the laboratory of the one, telephoning for me to another, bringing me in contact too with several men unconnected with the Institute, in fact doing for me all that it was possible to do.

Even with the support of Dr. FLEXNER and of Dr. VAN SLYKE I should not have accomplished as much as I did if I had not experienced from the further members of the staff of the

Institute a similar willingness to be of assistance and a readiness to show me their work and, what was more important, to talk to me about it.

Through the introductions of the Rockefeller Institute I made the acquaintance of various biologists of other cities, always finding some one to render me further assistance.

Dr. ABEL, Dr. BROWN, Dr. SNIJDER and others — it is impossible to name them all — were of great service to me in Baltimore, and thanks to their help I had the occasion of meeting many interesting men of the John Hopkins-Hospital, and of seeing there many interesting things. Through the introduction of Dr. BROWN I enjoyed the hospitality of the Baltimore club which adds much to the delightful recollections I have of my stay in Baltimore.

Later, in Washington, it was Dr. VOEGTLIN who was of invaluable assistance to me, putting his whole day at my disposal, showing me everything, taking me to lunch at his club and to stay in his house, making me regret in fact that I had allotted so short a time for my visit to Washington.

A few weeks later Dr. REID HUNT did for me in Boston what Dr. VOEGTLIN had done in Washington. When I recall the three or four days during which he so readily and cheerfully, and with unlimited patience, in a temperature of nearly 90°, took me to one building after the other and from department to department, up and down stairs, nor resting till I had actually met all the men with whom I wished to speak and whom it was in any way possible to reach, I cannot refrain from tendering him once more my special thanks.

And since I have begun to mention the names of those who were especially helpful to me, it becomes difficult to draw the limit. I certainly cannot omit to mention in particular Dr. CUSHING who provided me with such delightful hours and who arranged things so that I could attend one of his famous brain operations, the removal of a tumor of the acusticus. Nor can I leave unrecorded how Dr. EDSALL showed to Dr. REID HUNT and myself the entire Massachusetts Hospital, nor how Dr. PEABODY did the same with the Peter Bent Brigham Hospital. I do not hesitate to say that those days in Boston were among the very pleasantest I spent in America,

although in ten years I had not suffered such intense heat.

Where so many names have been mentioned a few more may be added and here I would first thank Dr. YANDELL HENDERSON for his hearty welcome at New Haven. I shall long remember with what heated interest we discussed, for more than an hour while sitting on one of the huge leather couches of the Graduates club after lunch, the venous pressure and what appertains to it. Four days later I sat on the same couch when besides YANDELL HENDERSON, Dr. OSBORNE, Dr. MENDEL and Dr. PRINCE were present, and for this gathering I have again to thank HENDERSON, who had arranged the meeting with OSBORNE and MENDEL for me, who had further obtained for me the privilege of making CHITTENDEN's acquaintance, who gave us a lunch in the Graduates club and who finally took me to the station in his motor car, after having provided me with as delightful a day as I could wish to spend.

Before I left New Haven HENDERSON gave me an introduction to Dr. GREENE, by means of which I was enabled a few days later to see some exceptionally interesting things at the laboratory of the flying-camp at Mineola. I am very grateful to Dr. GREENE for the hospitality he extended to me and for the readiness with which he showed me the apparatus used for the examination of aviators. When I took leave of Dr. GREENE he advised me to ask the chief surgeon of the United States Army for a copy of the "Air Service Medical". I followed this advice and within a few weeks I received this very interesting work at home in Utrecht.

And so I experienced on all sides, from the highest to the lowest, great kindness and good will, for which I once more tender my hearty thanks.

* * *

America is the land of extremes. Things are done either badly or extraordinarily well. In the middle of 1917 the medical examination of flying men was either not, or not sufficiently, regulated. This matter was taken in hand and within a year it was splendidly organised. The abuse of drink increased with enormous strides, prohibition is the result. America had no army of significance, the war broke out and within a very short while they had an army which brought the decision.

At present biological science is having its turn.

"Formerly" said one of the Americans with whom I spoke on this question "the only criterion of the value of our scientific investigations was the estimate of Germany. That period is past."

Whether, as some people think, America will become the chief centre of biological science, I do not know. There are two ways in which a nation can contribute to the growth of science. It can produce a number of first class workers, endowed with intellect, energy and enthusiasm, capable of an enormous output of good work; or it can bring forth a few great men, a few geniuses, a PASTEUR, a HELMHOLZ.

Personally I do not doubt that America will in any case follow the first of these two ways. I have spoken to a number of learned men, men of mark, whose names are well known in and beyond America; and I have seen besides this, not a few, but numbers of younger men at work with such ardour and perseverance as one can only expect of Americans when they are once on the go. Seeing this convinced me, more perhaps than anything else, that America has now started in very real earnest.

Will America, over and above that, produce a PASTEUR or a HELMHOLZ? If it is necessary for the rise of a genius that the ground be prepared by a number of talented men, America certainly complies with that condition.

The manner in which they are at work there has made a very deep impression on me. I am now, more than prior to my journey, convinced that the study of biological science is no longer possible without consideration of the work of the Americans.

Holland and America have many points in common. There is a great divergence of character in the two nationalities, but the Americans appreciate us and we appreciate them. They understand our peculiarities and we understand theirs. The work of Dutch biologists, as far as it is known in America, is valued highly, we set an equal value on the work of the Americans. I maintain we should mutually give more extended consideration to one another's work and seek a closer connection the one with the other.

My chief reasons for writing down the impressions of my

American journey and for having them published is to promote in Holland a knowledge of the stage that biological research has reached in America.

* * *

The book which is the outcome of this is without any pretensions. Least of all is it "A book about America". It is not even a "Short Summary of the Position of Medical Science etc."

It is incomplete in every respect, and purposely so. It was not my intention to treat single subjects thoroughly, but simply to endeavour to give an impression of the way in which Americans go to work and of the trend of the subjects that interest them.

Incomplete I have been in the discussion of each separate subject, and incomplete is the list of subjects brought under discussion. There was of course far more to see in America than I could manage and of the much that I saw I have only been able to grasp here and there a little. That I have moreover mentioned the subjects which interested me most and which impressed me most goes without saying.

Besides which I have thought it better only to write on such matters as I became acquainted with either by personal observation or in course of conversations held with American investigators.

What I wish to attain by this book has already been told: to arouse among the Dutch interest in the scientific research of the Americans.

HOOFDSTUK I.

HET ROCKEFELLER INSTITUTE IN NEW-YORK CITY.

Wanneer men te New-York van de eerste avenue af de 66e straat in oostelijke richting afloopt, ziet men, bij de kruising met avenue A gekomen, het „Rockefeller institute for medical research” als een statige groep van gebouwen voor zich liggen (fig. 1). Voor het instituut is thans een groot „war demonstration hospital” opgeslagen, maar dat is slechts een tijdelijke inrichting.

Niet altijd is het instituut zoo ruim behuisd geweest als thans. In de eerste jaren kon het slechts over een eenvoudig smal huis van 6 verdiepingen beschikken; na korten tijd werd het tegenwoordige hoofdgebouw betrokken en spoedig werd de aanbouw van de beide zijgebouwen, waarvan het rechter het hospitaal is, noodig.

Het ligt geenszins in mijn bedoeling een complete beschrijving te geven van het instituut en van zijn geheele ontwikkeling, dat zou veel te uitvoerig worden en bovendien bestaat een boekje, waarin dat alles nauwkeurig is aangegeven. Ik bepaal mij dus tot enkele algemeene zaken.

Reeds bij een oppervlakkig bezoek, valt het op hoe solide en mooi de inrichting gebouwd is, en wat een massa ruimte er is, in de eerste plaats voor het eigenlijk wetenschappelijke werk, maar daarnaast ook voor administratie, voor allerlei technische doeleinden, voor dierhokken enz. Maar wanneer men dan een ochtend er aan besteedt, om onder geleide van een der technici, die overal den weg weet, alles te bezichtigen, dan pas beseft men, welk een reusachtige organisatie noodig is, om te maken, dat de wetenschappelijke staf van het instituut werken kan, zooals hij thans doet.

Beneden in het sousterrain der gebouwen vindt men ondergebracht een groot gedeelte van wat men den technischen dienst zou kunnen noemen. Een kolossaal groote machinekamer; keukens; ijskasten; een inrichting tot verbranden van doode dieren; een groote waschinrichting, waar tal van waschvrouwen werkzaam zijn, waar men waschmachines, strijkmachines vindt; groote sterilisatiekamers enz.

Door het sousterrain komt men in het diergebouw, dat achter tegen een der hoofdgebouwen is opgetrokken en waarin men

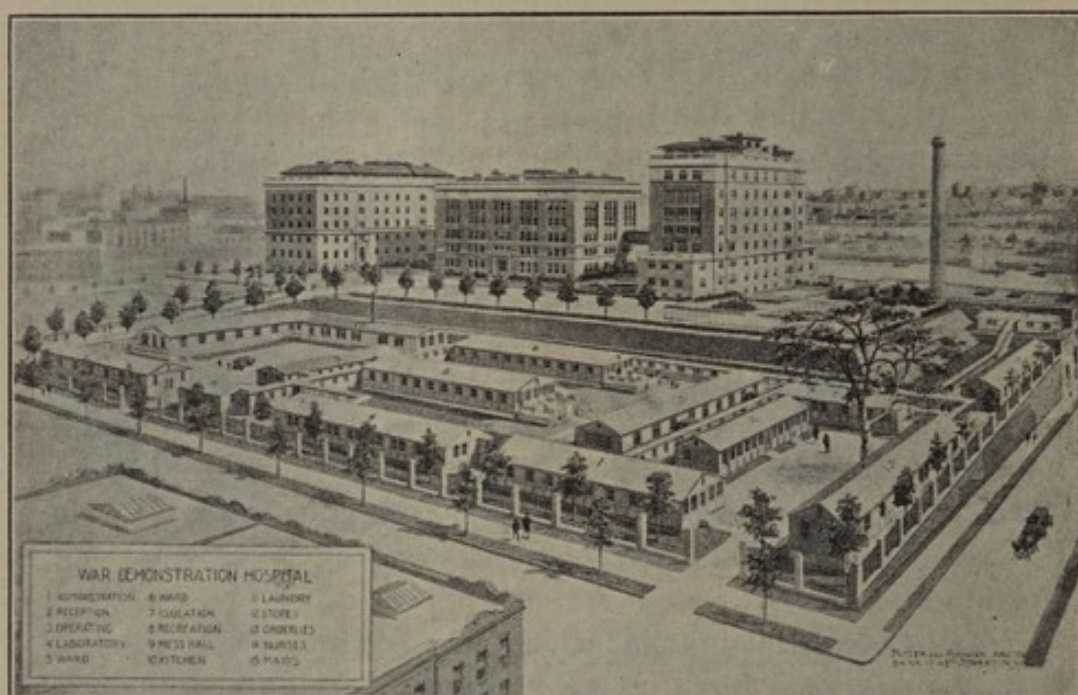


Fig. 1. Het Rockefeller Institute te New-York.

in de benedenverdieping stallen vindt voor paarden, ik meen 12, voor geiten, schapen, enz. Op een hoogere verdieping komt men aan de kooien voor apen — ik telde er een 20-tal —, dan hokken voor konijnen, vele honderden, ratten, muizen enz., die in verschillende kamers zijn ondergebracht. Behalve dat bevindt zich op het dak van het middengebouw nog een groot aantal honden- en kattenhokken en als ik mij wel herinner ook kippenhokken. De hondenhokken zijn in complexen van 10 of 12 kooien vereenigd en elk complex heeft een aparten uitloop, zoodat de dieren frissche lucht kunnen krijgen. Het stallen van de honden op het dak, heeft het groote voordeel,

dat men nooit last van blaffen heeft, wat een belangrijke zaak is, als men bedenkt, dat daar als regel een honderdtal honden gehuisvest worden. Op het dak van het middengebouw, dus dicht in de buurt van de hondenhokken, zijn tevens de operatiekamers voor Carrel gebouwd. Deze voldoen echter niet meer aan de eischen, die Carrel moet stellen, zoodat een geheele nieuwe inrichting daarvoor in de plaats zal komen.

Behalve het genoemde kan men tot den technischen dienst nog rekenen de geheele administratie, waarvoor een aantal vertrekken bestemd zijn, verder een groote zaal waar geluncht wordt met bijbehorend buffet, maar behalve dit alles heeft het Rockefeller instituut nog als groote hulpmiddelen voor de wetenschappelijke afdeelingen 3 inrichtingen, te weten: de bibliotheek, het „illustrationdepartment” en het „publication-department”.

De bibliotheek is zeer volledig en uiterst practisch georganiseerd. Een bibliothecaresse met een of twee assistenten zorgt voor den geregelden gang van zaken en het geheel is zoo ingericht, dat het raadplegen van werken uit de bibliotheek voor de leden van den staf van het instituut zoo gemakkelijk wordt gemaakt als maar eenigszins mogelijk is, en dat zoo min mogelijk administratief gedoe daarbij wordt verricht.

Het „illustrationdepartment” staat onder leiding van den Heer Schmidt, die zeer goed op de hoogte is van alles wat photographie betreft, microphotographie, kleurenphotographie enz. Wil een van de werkers van het Rockefeller instituut iets gefotographeerd of geteekend hebben, hetzij om een bepaald gegeven vast te leggen, hetzij voor een publicatie of voor een lezing, dan gaat hij naar Mr. Schmidt en bespreekt de zaak met hem. Hij brengt dan zijn object zoo mogelijk naar de photographiekamer en Mr. Schmidt zorgt, dat een goede opname ervan voor hem gemaakt wordt. Dat het illustration-department met succes zijn arbeid verricht, weet ieder, die de publicaties uit het Rockefeller instituut regelmatig ziet. Buitengewoon mooie opnamen zag ik gedurende een lezing over kleurenphotographie, die Mr. Schmidt hield voor de stafmeeting van het instituut en later zag ik nog een cinematographische opname van moderne methoden van wondbehandeling, die bijzonder mooi was.

Een goed ding in het illustrationdepartment is nog, dat van alle opnamen of teekeningen, die gemaakt worden een eenvoudig register wordt aangelegd, wat o.a. het voordeel heeft, dat voor het maken van een nieuwe photo onmiddellijk kan worden nagezien wat voor soort plaat, wat voor belichting enz. bij een vorige gelegenheid voor denzelfden onderzoeker is gebruikt, zoodat zooveel mogelijk uniformiteit van de photographieën uit eenzelfde departement wordt verkregen.

Het illustrationdepartment, waar behalve Mr. Schmidt nog 4 of 5 technici werken, verschaft dus aan de onderzoekers alle mogelijke hulp, die zij op dit gebied bij het in orde maken van hun publicaties noodig hebben. Nog op een andere wijze wordt hun het publiceeren van hun mededeelingen gemakkelijk gemaakt. Elke publicatie komt, op haar weg van schrijver, via redactie, naar de drukkerij eerst terecht in het publicationdepartment. Daar wordt de mededeeling gelezen — en zoo noodig gecorrigeerd door Miss Campbell, die chef van dat departement is. Alle drukproeven worden, behalve door den schrijver van de mededeeling, ook in het publicationdepartment gecorrigeerd, waarvoor Miss Campbell weer een 4-tal vrouwelijke assistenten heeft en daarbij worden niet alleen de drukfouten verbeterd, de tabellen vergeleken enz., maar tevens worden, door vergelijking in de bibliotheek met de origineele mededeelingen, alle citaten gecontroleerd. De kans op technische fouten in de publicaties uit het instituut wordt daardoor natuurlijk tot een minimum teruggebracht. Trouwens niet alleen voor de mededeelingen uit het instituut, maar ook voor de publicaties die van buitenaf worden ingezonden en in een van de door het instituut uitgegeven tijdschriften worden geplaatst, wordt dit werk verricht.

Al het mogelijke wordt dus gedaan om het den onderzoekers bij het publiceeren van hun mededeelingen gemakkelijk te maken en dit is niet een op zichzelf staande omstandigheid, maar het is een uitvloeisel van de geheele grondgedachte, die de organisatie van het instituut beheerscht. Die grondgedachte is, — dat was een van de dingen, waarop Dr. Flexner mij bij mijn eerste bezoek aan hem al dadelijk wees — om aan den wetenschappelijken werker, zooveel mogelijk alle zuiver technische arbeid, vooral ook alle routinewerk, te ontnemen, zoodat

hij al zijn tijd en werkkraft aan zijn wetenschappelijke problemen kan wijden.

Het werk van het publicationdepartment is, zooals ik zeide, een uitvloeisel van die grondgedachte, maar in alle stadia van het wetenschappelijk werk vindt men datzelfde terug. Ik heb reeds vermeld, dat de bibliotheek, behalve dat ze zeer volledig is, bizonder practisch is ingericht en dat het aantal formaliteiten, dat noodig is om een boek te verkrijgen werkelijk tot op een minimum is beperkt. Men begrijpt in het Rockefeller instituut, dat de bedoeling van een bibliotheek niet is om alle boeken zooveel mogelijk netjes op een rij te hebben, maar om zooveel mogelijk boeken in circulatie te hebben, mits men weet waar zij zijn.

Hoe gemakkelijk het voor de leden van den staf is om een boek uit de bibliotheek te krijgen, trof mij reeds een der eerste dagen. Dr. van Slyke zat in zijn „office” aan zijn schrijftafel te lezen en wilde blijkbaar plotseling iets naslaan in een of ander boek uit de bibliotheek. Hij behoefde nu niet anders te doen dan zijn hand uit te strekken naar het telephoontoestel, aansluiting met de bibliotheek te vragen, den titel van het boek op te geven en vier minuten later werd het boek hem in zijn kamer gebracht.

Zoo gaat het, wanneer men boeken noodig heeft en zoo gaat het ook, wanneer men experimenteel werk wil doen. Zal b.v. een chemische proef gedaan worden en heeft men daarvoor pipetten, bekerglazen enz. noodig, dan vraagt men maar even aan een van de werkvrouwen en alles wat men noodig heeft wordt dan door haar op een schoonen handdoek klaargelegd. Voor het schoonmaken van pipetten en ander glaswerk zijn alleen reeds in de afdeeling van Dr. van Slyke voortdurend 2 werkvrouwen bezig (ik weet niet, of de titel „werkvrouw” juist is; haar maatschappelijke welstand is in ieder geval een graad hooger, dan die van een Hollandsche werkster). Bovendien zijn dan nog voortdurend 2 of 3 „technicians” beschikbaar, die routinewerk verrichten.

Moeten brieven worden geschreven, of een wetenschappelijke verhandeling, dan wordt de hulp van de secretaressen ingeroepen. Want 2 dingen vindt men in de „office” van elken afdeelingsschef: een secretaresse en een rekenlineaal. De secre-

taresse neemt brieven en ander schrijfwerk in stenogram op en werkt het op de schrijfmachine uit, zij houdt registers van proeven aan, ontvangt bezoekers en houdt die van den chef verwijderd, indien hij geen zin heeft ze te ontvangen, in het kort zij ontnemt aan haar chef het grootste gedeelte van het werk, dat hem het onaangenaamste is.

De rekenlineaal is ook een merkwaardigheid. Ik heb in America geen enkele schrijftafel gezien, waarop niet een rekenlineaal lag en alle zijn ze van hetzelfde type. Alles wordt met een lineaal uitgerekend. Eenige overdrijving zag ik op dit punt ook nog al eens. Zoo herinner ik me een geval, waarin uitgerekend moest worden, hoeveel $36 : 4$ was en dadelijk greep de persoon in kwestie naar de rekenlineaal en zat ijverig te schuiven.

Het principe om aan de wetenschappelijke onderzoekers zooveel mogelijk het vervelende routinewerk te ontnemen vindt men overigens niet alleen in het Rockefeller instituut, maar ook in andere klinieken en laboratoria in America op groote schaal toegepast, maar in het Rockefeller instituut ziet men het in zijn meest volmaaktten vorm.

Wat in het Rockefeller instituut bovendien nog treft is de groote samenwerking tusschen de verschillende afdeelingen. Zoo bestaat bij het bestudeeren der vraagstukken betreffende chemotherapie een volledige samenwerking tusschen de afdeeling van Dr. Brown (bacteriologie en pathologie) en die van Dr. Jacobs (chemie). Maar het meest komt deze samenwerking tot zijn recht in het hospitaal van het instituut, waar zooals later nog uitvoeriger besproken wordt, een complete chemische afdeeling aanwezig is in het hospitaal, van welke afdeeling Dr. van Slyke de chef is. Bovendien vindt men in het hospitaal een afzonderlijke bacteriologische afdeeling en dan een afdeeling voor electro-cardiographie, waarvan Dr. Cohn, die een zeer groot kenner is van de physiologie en de pathologie van het hart, chef is.

Voorbeeldelooze organisatie en een ver gaande verdeeling van arbeid, dat zijn de beide dingen, die het aan het instituut mogelijk maken om zulk werk te leveren. Verdeeling van arbeid vooral is een voornaam punt. De clinicus behoeft niet te liefhebben in de chemie, hij heeft een vakchemicus naast

zich. De vakchemicus behoeft niet te liefhebben in de bacteriologie, hij heeft een bacterioloog naast zich. De wetenschappelijke werker verdoet niet zijn tijd met pipetten schoonmaken, hij behoeft geen series van 100 keukenzoutbepalingen te doen, hij schrijft niet zijn vingers blauw, wanneer er gepubliceerd moet worden, dat alles doet goed geoefend technisch personeel voor hem.

Maar èn de organisatie èn de verdeeling van arbeid zouden — ook al werd de uitvoering mogelijk gemaakt door de zeer ruime hulpmiddelen, waarover het instituut beschikt — nog niet veel tot stand kunnen brengen, indien niet de leiding van het instituut in handen was van iemand met een zeer ruimen blik, iemand die inderdaad leiding geven kan zonder het initiatief van het individu te beperken, die zonder bindende voorschriften te geven, hoofdlijnen kan aangeven en die tenslotte kans ziet, om een zoo groot aantal wetenschappelijke onderzoekers van den eersten rang om zich heen te verzamelen als Dr. Flexner dat gedaan heeft.

Dr. Flexner is van den beginne af directeur van het Rockefeller instituut geweest. Hij heeft indertijd, toen het instituut nog opgericht moest worden, zijn professoraat aan de John Hopkins Medical school opgegeven en al zijn tijd en werkracht ter beschikking van het instituut gesteld en hij heeft het groot gemaakt.

Dr. Flexner heeft een buitengewoon organisatorisch talent en hij blijkt de gave te hebben gehad om te overzien in welke richting en op welke wijze een kolossale inrichting, als het Rockefeller instituut is, het best tot de ontwikkeling van de biologische wetenschap kon bijdragen en hij heeft er zorg voor gedragen, dat niet alleen de zuiver theoretische weg werd gevolgd, maar dat ook — en dat is iets wat men in America veel meer naar voren ziet gebracht dan hier — de wetenschap dienstbaar werd gemaakt aan de praktijk, in dit geval aan het behandelen van zieken.

Dr. Flexner heeft met onvermoeiden ijver aan den bloei van het instituut gewerkt en de geheele inrichting van dit instituut draagt den stempel van zijn persoonlijkheid. Wanneer men dan ook den persoon van Dr. Flexner beschrijven wil, kan men niet beter doen dan een beschrijving te geven van zijn instituut.

De organisatie en het beheer van deze groote inrichting moet ongetwijfeld een geweldige massa werk van Flexner gevergd hebben en nog dagelijks vergen. En ik gevoel mij tot bewondering voor dezen man gedwongen, wanneer ik realiseer, wat hij naast dat werk, nog aan zuiver wetenschappelijken arbeid zelf produceerde. Want wat hij op het gebied van experimenteele therapie verrichtte is zeker niet gering. Alleen reeds zijn onderzoek over de poliomyelitis, dat leidde tot het vinden van een serum tegen deze ziekte, is voldoende om hem onder de beste werkers te rangschikken. In den laatsten tijd heeft hij zijn aandacht gewijd aan het influenza-vraagstuk en gedurende mijn verblijf in het instituut had ik het voorrecht hem voor de staff-meeting van het instituut een voordracht te hooren houden over „encephalitis lethargica”, waarin hij de resultaten van zijn pathologisch anatomisch onderzoek over deze ziekte mededeelde.

Zooals ik reeds zeide, het is niet noodig een verdere beschrijving van Flexner's persoon te geven, want hij is gekarakteriseerd door zijn instituut.

Weinig personen in America hebben zooveel tot de ontwikkeling van de biologische wetenschappen in dat land kunnen bijdragen als Dr. Flexner deed, zoowel door zijn eigen werk, als door de leiding, die hij aan het Rockefeller instituut gaf en door den grooten invloed die hij ook daarbuiten uitoefent.

Ik was daarom zeer verheugd, dat hij mij toestond dit boek, dat de indrukken van mijn Americaansche reis bevat, aan hem op te dragen.

HOOFDSTUK II.

HET HOSPITAAL VAN HET ROCKEFELLER INSTITUTE.

Toen in 1903 het Rockefeller instituut werd opgericht, beschikte men slechts over een op beperkte schaal ingericht laboratorium. Van het tegenwoordig instituut werd het hoofdgebouw in 1905 in gebruik genomen en langzamerhand deed zich toen de behoefte gevoelen, om aan het laboratorium een kliniek te verbinden. Het hoofddoel, dat men daarbij had, was — om het zoo eens uit te drukken — het moderniseeren van de interne kliniek. Men was — zoowel in het Rockefeller instituut als daarbuiten, in de voornaamste medical schools — tot de overtuiging gekomen, dat de tijd, waarin de kliniek in hoofdzaak van z.g. „bedside clinical methods” gebruik maakte, voorbij is, en dat de kliniek op ruimere schaal moet profiteeren van de groote vooruitgangen, die de physiologie, vooral de physiologische chemie, de bacteriologie, pharmacologie enz. in den laatsten tijd hebben gemaakt. De John Hopkins medical school trachtte toen o.a. haar doel te bereiken door bij de eerstvolgende vacature voor een hoogleeraar voor de interne kliniek iemand té benoemen, die over een groote laboratoriumervaring beschikte. Het Rockefeller instituut begon aan de andere zijde en bouwde naast het laboratorium een eigen kliniek. Beide instellingen wilden dus intensievere samenwerking tusschen kliniek en laboratorium. Beide wilden de kliniek vooruit brengen door de moderne laboratoriummethoden te hulp te roepen en zoo noodig te verbeteren en beide zijn er in geslaagd. Een van de wegen, die men daarbij gevolgd heeft, is, dat men in de klinieken beroepschemici gebracht heeft. Zoo is Van Slyke chef van een chemische afdeeling van het hospitaal van het Rockefeller instituut en in Boston heeft

de bekende physiologische chemicus Folin het toezicht op het chemisch laboratorium van het Massachusetts hospital en wordt het werk daar geleid door zijn assistente Denis. Bovendien heeft men in het Rockefeller instituut — en in vele medical schools doet men hetzelfde — voor al dit personeel full-time men genomen (over de voor- en nadeelen daarvan, zie hoofdstuk 12).

Als uiting van het streven om aan de behandeling van zieken de hulpmiddelen van de moderne wetenschappelijke laboratoria op zoo ruim mogelijke schaal dienstbaar te maken, werd in 1910 het hospitaal van het Rockefeller instituut gebouwd. Aan het hoofd daarvan kwam Dr. Cole te staan, die een groote ervaring had, vooral op het gebied van infectieziekten en naast hem kwam een staf van onderzoekers, die klinische- of laboratorium-ervaring bezaten.

Sedert 1910 is nu in het hospitaal van het Rockefeller instituut een groote hoeveelheid voortreffelijk werk gedaan en zeer interesseerde het mij te zien, op welke wijze men dat tot stand bracht. Ik had het voorrecht om reeds bij mijn eerste bezoek aan het instituut van Dr. Flexner zelf te hooren, wat volgens hem de grondslagen van het werk in het hospitaal zijn.

In de meeste klinieken, zei hij, wordt het laboratoriumwerk het chemisch-, het physiologisch-, het bacteriologisch- en serologisch onderzoek verricht door artsen, die zich meer of minder in die richting hebben bekwaamd. Dezen weg volgt het hospitaal van het Rockefeller instituut niet. Voor elk der genoemde onderdeelen is een specialist aanwezig; voor de chemie een beroeps-chemicus, voor de bacteriologie een beroepsbacterioloog enz. Deze medewerkers nu — en daarop legt Dr. Flexner zeer den nadruk — zijn *niet* de „servants” van den clinicus. Aan hen kan geen werk worden *opgedragen*, zij zijn geheel zelfstandig, hebben een eigen afdeeling, eigen medewerkers, assistenten enz. Maar te zamen met den clinicus beramen zij, wat in een bepaald geval kan worden gedaan. De clinicus kan aan den chemicus vragen om een zekere reactie of een zekere methode voor hem uit te werken, maar het is aan den chemicus om te beslissen of dit mogelijk en wenschelijk is. Het geheele systeem berust dus op een vrijwillige samenwerking van feitelijk onafhankelijke medewerkers en dit is de groote kracht van het instituut. Deze vrijwillige

samenwerking heeft tot nu toe althans voortreffelijke resultaten gegeven. Behalve aan het systeem is dit natuurlijk in hoofdzaak hieraan te danken, dat aan het hoofd van de verschillende afdelingen werkelijk eerste klas werkkrachten staan, maar daarnevens is zeker de bijzonder aangename wijze van omgang tusschen de chefs en hun medewerkers een belangrijke factor. Want deze omgang is — voorzoover een buitenstaander dat beoordeelen kan — een haast ideale. Wanneer men een bijeenkomst van een twintigtal medewerkers bijwoont en de namen van de verschillende sprekers niet kent, kan men uit hun manier van spreken en uit hun wijze van optreden onmogelijk een diagnose van hun plaats op den hiërarchieken weg maken. Dit is trouwens een verschijnsel, dat men algemeen in America aantreft, de volkomen gemoedsrust waarmee een mindere zijn meerdere behandelt en dit is tevens wel een van de meest aangename uitingen van de „democracy”, waarover men in America zooveel hoort spreken en waarvan men overigens zoo weinig bemerkt.

Na het openen van het hospitaal van het Rockefeller instituut werd besloten om niet allerlei willekeurige patiënten op te nemen, maar men besloot zich te beperken tot bepaalde groepen van ziekten. In de eerste plaats zou een infectieziekte worden ter hand genomen om aan de bacteriologen en serologen een gelegenheid tot onderzoek te geven. Uitgekozen werd de croupeuze pneumonie, die in America wegens haar hoge mortaliteit een zeer belangrijke ziekte is en later werden ook andere vormen van longontsteking in studie genomen. Bovendien werden voortdurend — in verband met de onderzoekingen van Flexner, die reeds te voren in gang waren — gevallen van poliomyelitis opgenomen. Met het oog op den arbeid der chemici werden bovendien eenige stofwisselingsziekten aangevat en wél in het bijzonder de diabetes, later ook de nephritis. Terwille van het physiologisch onderzoek met snaargalvanometer enz., dus voor de afdeling van Dr. Cohn, nam men hartpatiënten op. Dit is de hoofdzaak, natuurlijk kwamen bij bijzondere gelegenheden ook andere patiënten het hospitaal binnen. Volledigheidshalve moet nog vermeld worden, dat, toen met het uitbreken van den oorlog, een deel van het wetenschappelijk werk moest worden gestaakt, omdat een

aantal onderzoekers naar Frankrijk gingen, de overblijvenden veel van hun tijd gaven aan cursussen voor militaire artsen. Op het terrein vóór het instituut werd bovendien voor tijdelijk gebruik het „War demonstration hospital” gebouwd (zie fig. 1), waar o.a. Carrel's methode van wondbehandeling uitvoerig kon worden toegepast en aan groote groepen van personen kon worden gedemonstreerd.

Van het werk, dat door de vertegenwoordigers van de verschillende arbeidsrichtingen werd gedaan, zal ik thans het een en ander mededeelen. Natuurlijk is daarbij van volledigheid geen sprake; wel wil ik trachten, eenigszins een beeld te geven van den *omvang* van het werk, dat is verricht, juist om aan te toonen, wat met het systeem van het Rockefeller instituut kon worden bereikt.

* . *

De therapie der croupeuze pneumonie.

Het werk over de croupeuze pneumonie is geschied onder leiding van Dr. Cole, den directeur van het hospitaal, terwijl zeer intensief hieraan medewerkten Dr. Chickering, Dr. Dochez en Dr. Avery, die hoofdzakelijk de bacteriologische en serologische zijde van het vraagstuk ter hand namen. Tevens heeft Dr. Meltzer, chef van de pharmacologische afdeling, een onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om bij dieren experimenteel lobaire pneumonieën op te wekken en heeft hij o.a. te zamen met Dr. Martha Wollstein de verschillende vraagstukken, die zich daarbij voordoen, bestudeerd. Natuurlijk hebben ook, behalve de genoemden, nog tal van anderen hun krachten aan dit werk gegeven.

Het is niet verwonderlijk, dat — waar men een infectieziekte in studie wilde nemen — de aandacht op de longontsteking viel, want, zooals boven ook reeds is vermeld, de longontsteking is in America een zeer kwaadaardige ziekte. In New-York alleen heeft men per jaar 60000 gevallen van croupeuze pneumonie, hiervan sterven er 15000, dat is dus 25 %; in enkele perioden is het sterftcijfer nog hooger en er zijn ziekenhuizen, die in sommige jaren een mortaliteit van 50 % te boeken hebben. Wat ernst en frequentie der ziekte betreft

was er dus alle reden om haar in studie te nemen en het hoofddoel, dat Dr. Cole en Dochez zich van den aanvang stelden, was een serum tegen de lobaire pneumonie te vinden. Zooals bekend is, bestond toen een erkend werkzaam serum tegen deze ziekte nog niet. Wel waren tal van pogingen gedaan, wel had men verschillende sera bereid, maar de resultaten, die men ermee kreeg bij de behandeling van lijders aan pneumonie, waren zeer gering.

De zaak stond zoo. Men kon in een bepaald geval van longontsteking den verwekker van de ziekte uit bloed of sputum of uit de long kweeken. Men kon met die cultuur dieren immuniseeren en een werkzaam immuunserum tegen dien bepaalden pneumococcenstam krijgen. Ging men dan patiënten met dat serum behandelen, dan was een hoogst enkele maal het resultaat goed, maar over het geheel was het zoo gering, dat de serumbehandeling weinig ingang vond. Men wist ook wel, wat de reden was, dat een bepaald immuunserum in de meeste gevallen niet hielp, want Neufeld had al aangetoond, dat niet alle pneumococcen tot dezelfde soort behooren, maar dat een aantal zeer verschillende soorten bestaat.

Cole en Dochez begrepen nu, dat het vervaardigen van het immuunserum niet met vrucht kon geschieden voordat het gelukt was, de verwekkers van de verschillende gevallen van pneumonie biologisch te classificeeren, d.w.z. er moest worden getracht de pneumococcen in groepen in te deelen, om dan voor elke groep een afzonderlijk immuunserum te bereiden. Het vraagstuk van de biologische classificeering van de pneumococcen werd dus allereerst in studie genomen. Hiertoe werd van elk geval van croupeuze pneumonie, dat binnen kwam, een cultuur gemaakt. Van deze cultuur werden dan bepaalde hoeveelheden bij konijnen (later, toen zich duidelijk groepen begonnen af te teekenen ook bij paarden) ingespoten en zoo deze dieren geimmuniseerd. Voor elk nieuw geval van pneumonie werd dan onderzocht, hoe de verwekker ervan zich gedroeg tegenover de inmuunsera, die door inspuiten met vorige pneumococcenstammen waren verkregen, d.w.z. er werd nagegaan of de nieuwe pneumococcen al dan niet agglutinatie, praecipitatie en complementbindingsreacties gaven met de verschillende immuunsera, die men reeds had. Op deze wijze

werden 454 pneumococcenstammen onderzocht en deze konden al dadelijk in twee hoofdgroepen verdeeld worden. Tot de eerste hoofdgroep behoren 80 % der pneumococcenstammen, deze vallen, wat immuniteitsreacties betreft, weer in 3 groepen, die elk geheel karakteristieke reacties geven. Deze 3 groepen worden groep I, II en III genoemd. Van groep II bestaat een eenigszins afwijkende vorm, dat is groep II (atypisch).

De tweede hoofdgroep, die de 20 overige % der stammen bevat, wordt groep IV genoemd. Deze stammen kunnen niet in verschillende klassen worden ingedeeld. Daarmede kan dus voorloopig niets worden bereikt en men heeft ze bij de verdere bestudeering van het serumvraagstuk voorloopig buiten beschouwing gelaten.

De frequentie, waarin de 4 groepen van pneumococcen als ziekteverwekkers in de 454 onderzochte gevallen optraden, kan worden beoordeeld uit tabel I. Deze Tabel is ontleend aan een monographie (1) over de pneumonie, die kort geleden uit het Rockefeller instituut verschenen is ¹⁾ en waarin men ook de andere hier te vermelden feiten vindt.

Tabel I.

Occurrence of Various Types of Pneumococcus in
Lobar Pneumonia.

Pneumococcus type.	Incidence.	Percent.
I	151	33.3
II	133	29.3
II atypical	19	4.2
III	59	13.0
IV	92	20.3

Groep I, II en III werden nu bij paarden ingespoten (uitvoerige uiteenzetting over de techniek hieromtrent vindt men in de monographie) en op die wijze werden immuunsera bereid.

¹⁾ Deze monographieën zijn na toezending van \$ 1.— verkrijgbaar. Aanvragen richt men aan: Publication Department of the Rockefeller Institute for medical research. 66th Street and avenue A New York.

Deze immuunsera zijn in aanzienlijke mate specifiek, d. w. z. het serum van I geeft agglutinatie, praecipitatie enz. met pneumococcus I, maar niet of veel minder met II en III. Van deze sera werd nu onderzocht de beschermende kracht d. w. z. er werd nagegaan in hoeverre en in welke verdunning zij de werking van de pneumococcen op muizen konden remmen of voorkomen. Men spuit daartoe bij verschillende muizen de doodelijke — tot vele malen doodelijke — dosis van een levende cultuur van pneumococcen intraperitoneaal in en voegt daaraan toe 0,2 c.c. van het te onderzoeken serum. Dit onderzoek gaf de volgende uitkomsten: Serum I beschermt tegen een infectie met groep I, maar niet tegen een infectie met groep II of III. Serum II beschermt alleen tegen II en niet tegen I en III enz.

Zonder al te veel in bijzonderheden af te dalen moet nog een enkel punt naar voren worden gebracht. In de eerste plaats het feit, dat weliswaar al deze drie sera tegen een infectie met coccen uit de gelijknamige groep beschermen, maar dat groote quantitatieve verschillen bestaan in de mate van beschermende werking van de drie sera. Zoo zal als regel 0.2 c.c. van serum I beschermen tegen 0.1 c.c. van een bouilloncultuur van I (dat is vele malen de doodelijke dosis voor de muis). 0.2 c.c. van serum II echter beschermt slechts tegen 0.01 c.c. van bouillonecultuur II en 0.2 c.c. van serum III slechts tegen 0.001 c.c. van bouilloncultuur III. Dit is nu zeker niet *uitsluitend* hieraan te wijten, dat serum II of III te weinig immuunstoffen bevatten, want als men serum II concentreert (het instituut heeft daarvoor een methode) zoodat het — in vitro gemeten — 60 maal meer immuunstoffen bevat dan te voren, dan nog beschermt 0.2 c.c. van dit serum slechts tegen 0.01 c.c. van cultuur II en niet tegen een grootere hoeveelheid, zooals te verwachten was geweest. Een theoretische verklaring hiervoor is niet gemakkelijk te geven; vermoedelijk moet men aannemen, dat het immuunserum niet alleen als zoodanig werkt, maar dat de tusschenkomst van een stof van het lichaam van het proefdier er bij noodig is. In ieder geval kan dit kleine voorbeeld toonen, hoe ingewikkeld deze vraagstukken zijn. En nog ingewikkelder wordt de zaak, wanneer [nu het serum in de kliniek moet worden ingevoerd. Ik meen, dat het nuttig kan zijn met een enkel woord te

wijzen op de groote moeilijkheden, waarmede de seroloog dan heeft te kampen, moeilijkheden, die bij vakmensen natuurlijk bekend zijn, maar die door hen, die evenals ik een leek op dat gebied zijn, allicht worden onderschat. Wanneer een immuunserum is vervaardigd, wanneer de beschermende werking van het serum voor muizen is bepaald, wanneer agglutinatie, praecipitatie en al die dingen zijn onderzocht dan moet het serum — voordat het dan tenslotte in gebruik zal worden genomen — natuurlijk worden gestandaardiseerd, omdat men anders de dosis, die bij een patiënt zal worden ingespoten, niet kan bepalen. Dit alles klinkt heel eenvoudig, maar in werkelijkheid doen zich groote technische moeilijkheden voor. Zoo is het, om een voorbeeld te noemen, voor quantitatief werk absoluut noodig, om een bacteriecultuur van constante virulentie te hebben, anders kan men nooit de werking van verschillende agentia op dezen stam bestudeeren. Nu weet elk bacterioloog, dat een pneumococcenstam, die in cultuur wordt gehouden, buitengemeen snel zijn virulentie verliest, zoodat herhaalde passages door dieren noodig zijn, om hem weer virulent te maken. Om toch met een dergelijke bacterie te kunnen werken, moet men bepaalde kunstgrepen toepassen, die uiterst eenvoudig zijn indien men ze weet en die elk laboratorium natuurlijk op zijn eigen wijze toepast. In het Rockefeller instituut gaat men uit van een virulenten stam, gekweekt uit de long van een aan longontsteking overleden patiënt. Deze stam wordt in cultuur gebracht en nu wordt deze cultuur precies 18 uur na de enting in de ijskast geplaatst; dan blijft ze maanden lang virulent. Heeft men nu een virulenten stam, dan komen nieuwe moeilijkheden bij het beoordeelen van de sterkte van het immuunserum. Het antidiphterieserum wordt gestandaardiseerd op een door Ehrlich aangegeven wijze, die overigens ook niet zoo heel eenvoudig is en men heeft daar nog het voordeel, dat de reactie toxine-antitoxine wordt onderzocht, waarbij men een antitoxine van constante werking kan in voorraad houden. Maar bij de pneumococcen kan men niet met het *toxine* werken. Er zijn wel verschillende schadelijke producten bekend, die op een of andere wijze van een pneumococcus afkomstig zijn, maar die komen in aard niet overeen met het diphterietoxine en

zijn niet bruikbaar voor een standaardisatie en men moet dus standaardiseeren tegen de *levende* culturen, waarbij in de eerste plaats het vraagstuk van de constante virulentie dus naar voren komt en in de tweede plaats de zaak zeer gecompliceerd wordt door het feit, dat bij deze immuniteitsreacties de wet der multiple proporties slechts in geringe mate geldt. Hiermee wordt het volgende bedoeld. Wanneer 10 c.c. van een bepaald zuur 5 c.c. van een bepaalde base neutraliseert, dan zal 100 c.c. van dat zuur ook 50 c.c. van de base neutraliseeren, maar aldus gaat het bij de immuniteitsreacties *niet*. Het komt wel voor, dat binnen bepaalde grenzen de wet geldt, maar men kan de verrassing beleven, dat 0.2 c.c. van een serum beschermt tegen 0.1 c.c. van een vergiftoplossing, terwijl 0.02 c.c. van hetzelfde serum absoluut onvoldoende is, om tegen 0.01 c.c. van het vergift te beschermen.

Theoretisch zeer merkwaardig is ook het volgende:

Wanneer 0.2 c.c. serum I beschermt tegen injectie van 0.1 c.c. van cultuur I bij een muis van 20 gr., dan zou men verwachten, dat men voor de beschermende kracht van ditzelfde serum bij den rat dezelfde verhoudingen zou vinden, maar dit is niet zoo. 0.2 c.c. van hetzelfde serum beschermt n.l. bij een rat van 75 gr. tegen 1.0 c.c. cultuur. Ook hier dus weer een aanwijzing, dat het niet alleen het serum zelf is, dat werkt, maar dat ook het lichaam van het geïnfecteerde dier er een rol bij vervult.

Hoe men nu, ondanks het bestaan dezer moeilijkheden, in het Rockefeller instituut toch een methode heeft gevonden, waardoor de doseering van het serum kan worden geregeld, kan men in de genoemde monographie beschreven vinden. Ik wilde hier slechts op enkele van de moeilijkheden wijzen; op de verdere techniek van het geval kan ik natuurlijk niet ingaan.

Terugkerende nu naar het vraagstuk der serumtherapie bij infecties met stammen I, II en III moet helaas worden vermeld, dat hoewel men voor alle drie de stammen sera kon bereiden, die bij onderzoek in vitro en bij inspuiting bij muizen antistoffen bleken te bevatten, men bij de praktische toepassing bij menschen een teleurstelling beleefde. Serum II en III waren n.l. niet in staat om ook maar eenigen invloed uit te oefenen op het verloop der longontsteking type II of III bij den mensch. Gelukkig kon daar tegenover worden geboekt, dat serum I

wel een gunstigen invloed had bij de pneumonieën van type I.

De mortaliteit van de pneumonieën, verwekt door de pneumococcen uit de verschillende groepen, is blijkens het onderzoek van Cole en zijn medewerkers als volgt (zie tabel II):

Tabel II.

Incidence of Various Types of Pneumococcus and
Resulting Mortality.

Type of Pneumococcus.	Incidence.	Mortality. percent.
I	33	25
II	31	32
III	12	45
IV	24	16

De pneumococcus type IV is, zooals uit de tabel blijkt, de minst gevaarlijke; type III, die gelukkig het minst voorkomt, is verreweg het gevaarlijkst.

Type I, dat in 33 % van alle gevallen de oorzaak van de pneumonie is, is middelmatig gevaarlijk en heeft een mortaliteit van 25 %. Belangrijk is nu te vernemen, dat in 107 gevallen van longontsteking, verwekt door type I, die met serum behandeld werden, slechts 8 personen stierven. Dit is dus een mortaliteit van 7.5 %. In gevallen buiten het instituut, die behandeld werden met hetzelfde serum en volgens de aanwijzingen van het Rockefeller instituut kreeg men hetzelfde resultaat, n.l. 63 gevallen type I werden met serum behandeld, daarvan stierven er 5, dus een mortaliteit van 8 %. In dienzelfden tijd werden 18 gevallen van type I niet behandeld met serum; hiervan stierven er 7, dus een mortaliteit van 39 %.

In het kort komt dus het resultaat van de onderzoekingen van Cole en zijn medewerkers hierop neer, dat bij pneumonieën, die verwekt worden door type II, III en IV met serum niets te bereiken is, maar dat bij de pneumonie type I het serum met groot voordeel kan worden benut. Wel had men in het Rockefeller instituut op de 107 met serum I behandelde gevallen nog 8 sterfgevallen, maar van deze kwamen er 3 zoo

laat binnen, dat het serum hun eerst eenige uren voor hun dood kon worden toegediend. Één patiënt genas van de pneumonie, maar stierf 16 dagen later aan longembolie, één patiënt had allerlei complicaties en stierf na 54 dagen aan streptococcenpyaemie, en één patiënt had behalve de croupeuze pneumonie nog een longtuberculose. Feitelijk bleven dus slechts twee gevallen over, waarin de serumbehandeling — voor zoover dat na te gaan was — had kunnen helpen, maar faalde. Gezien het hoge sterftecijfer dat anderen bij de pneumonie type I vonden (25 à 30 %) moet men dus het resultaat van de serumbehandeling bij type I buitengemeen gunstig noemen.

Belangwekkend is nu te vernemen welke indicaties men in het Rockefeller instituut voor de serumbehandeling heeft opgesteld. Ik zal daarover hier wat uitvoeriger schrijven, omdat de zaak mij van groot belang toeschijnt en omdat — voor zoover ik te weten kon komen — in Holland deze specifieke therapie nog niet wordt toegepast en zelfs de geheele kwestie — naar ik meen — nog niet in de Hollandsche literatuur is overgegaan. In een proefschrift, dat onlangs uit de kliniek van wijlen prof. Pel verscheen (2) en waarin de optochinetherapie van de longontsteking besproken werd, zag ik nog geen groepeerings der gevallen aangegeven en geen aanwijzingen omtrent specifieke therapie. Ook in een samenvattend referaat over de behandeling der pneumonie, dat in een der laatste nummers van de therapeutische Monatshefte verscheen (3), zag ik de specifieke serumtherapie bij type I pneumonieën nog niet genoemd, zoodat ik aan moet nemen, dat de zaak in Europa nog niet bekend is. Ik meen dus gerechtigd te zijn, wat meer in den breede er over uit te weiden, en dit te meer, omdat ik door de welwillendheid van Dr. Martha Wollstein en van Dr. Avery in de gelegenheid ben gesteld een cultuur van pneumonieën I en tevens immuunserum I, II en III mee te brengen, zoodat men in Holland, zoodra men maar wil, met de groepeerings der pneumonieën kan beginnen. Ik heb de bacteriëncultuur en de immuumsera aan Dr. Van Hoogenhuyze te Amsterdam gegeven, die ongetwijfeld bereid is ook anderen, die zich voor het vraagstuk interesseeren, materiaal te verschaffen.

Indicaties voor de serumbehandeling.

Het staat vast, dat alleen gevallen van type I met serum zijn te helpen. De eerste vraag, die zich nu voordoet, is: Moet men elk binnenkomend geval van pneumonie (aangezien er toch 30 % kans is, dat het type I is) maar dadelijk het serum geven of moet men eerst afwachten, tot het geval gegroepeerd is. Men staat in het Rockefeller instituut op het standpunt, dat het laatste moet geschieden, omdat men wanneer men over voldoende oefening beschikt, 6—18 uur, nadat de patiënt is opgenomen, de specifieke diagnose kan hebben gesteld. Voor wat betreft de techniek daarvan, zie men de geciteerde monographie en O. T. Avery, Determination of types of Pneumococcus in lobar pneumonia. A rapid cultural method. Verder vindt men nog een korte beschrijving van de techniek in medical war manual no. 6 Laboration methods of the U. S. Army.

Bovendien is deze 6—18 uur niet geheel verloren, want men kan ze benutten om de gevoeligheid van den patiënt tegen paardeserum na te gaan en den patiënt zoo noodig te désensibiliseeren. Blijkt, dat de pneumococcus I de verwekker is, dan wordt in *elk* geval het serum gegeven, behalve wanneer het zeer kleine kinderen betreft en weinig intoxicatieverschijnselen aanwezig zijn.

Techniek der serumtoediening.

De techniek der serumtoediening is een zeer belangrijke kwestie. Men geeft in het Rockefeller instituut groote doses serum intraveneus en men kan dit ongestraft doen *mits men de noodige voorzorgen in acht neemt*. Bekend is, dat er personen zijn, die paardeserum slecht verdragen en er op reageeren met verschijnselen, die op anaphylaxie gelijken; bovendien heeft men de kans, dat de lijder vroeger al eens met paardeserum is ingespoten, dus gesensibiliseerd is. Daarom wordt bij elken pneumonielijder, die binnenkomt een gevoeligheidsproef gedaan, d. w. z. 0.02 c.c. steriel paardeserum — opgelost in physiologisch water 1 : 10 — wordt *intracutaan* ingespoten. De meeste personen verdragen deze injectie zonder eenig bijzonder verschijnsel te vertoonen, maar sommigen reageeren, en dan al binnen eenige minuten, met locale prikkelingsverschijnselen. Bij deze personen, die dus een positieve

serumreactie geven, moet men zeer voorzichtig zijn; zij moeten — voor zij hun dosis immuunserum krijgen — eerst geleidelijk worden gedésensibiliseerd. De techniek hiervan is in de geciteerde monographie aangegeven. Wanneer de daar beschreven voorzorgen in acht genomen worden, is de intraveneuze serumtherapie — zooals in het Rockefeller instituut en ook daarbuiten in honderden gevallen is gebleken — absoluut gevaarloos.

Doseering.

Het doel van de serumtherapie is, voortdurend — d. w. z. zoolang de patiënt nog niet als buiten gevaar zijnde kan worden beschouwd — de concentratie der antistoffen in het bloed van den patiënt op een bepaalde hoogte te houden. Daarom geeft men groote Dosen intraveneus. Men begint met 90—100 c.c. en geeft daarna naar behoefte, om de 8 uur opnieuw een intraveneuze injectie. Gemiddeld wordt per patiënt 250 c.c. gegeven.

Als regel volgt binnen 20 minuten na de injectie van de eerste dosis een stijging van de lichaamstemperatuur en dan daarna een snelle daling. Blijft de temperatuur laag, dan wordt geen nieuwe injectie gegeven, maar stijgt de temperatuur weer tot 102° F. (38,9° C.) dan geeft men opnieuw een injectie en daarmee gaat men door (elke 8 uur) tot men zijn doel heeft bereikt.

Reactie van den patiënt op de seruminjectie.

Deze reactie kan drieërlei zijn: 1e. anaphylactische shock, 2e. temperatuurreactie, 3e. serumziekte.

ad 1. De anaphylactische shock komt, wanneer zorgvuldig gedésensibiliseerd is, zoo goed als nooit voor. Heeft men toch verschijnselen, dan gaan die snel voorbij na subcutane injectie van 0.6 c.c. adrenaline (1 : 1000) of 0.5 mgr. atropine.

ad 2. De temperatuur stijgt (met een rilling) soms 1° à 3° F. (0,55° à 1,65° C.) en daalt daarna snel, soms tot normale waarde. Nadeel van de temperatuurstijging heeft men nooit gezien.

ad 3. De serumziekte, die eenigen tijd na de injectie optreden kan, is zeer onaangenaam, kan niet worden voorkomen, maar is gelukkig ongevaarlijk. Volgens het oordeel van Dr. Cole en zijn medewerkers wordt in den regel als resultaat van de serumbehandeling het longproces tot stilstand gebracht, want:

1e. ziet men in haast alle gevallen *geen* uitbreiding van het locale proces na de injectie.

2e. vindt na de seruminjectie geen invasie van 'pneumococcus in het bloed plaats en als de bloedculturen te voren positief waren, worden ze daarna negatief.

3e. kunnen in het bloed, dat na de seruminjectie aan den pneumonielijder wordt ontnomen in vitro immuunlichamen worden aangetoond, terwijl die anders pas na de crisis in het bloed voorkomen. *Geen* invloed oefent de serumtherapie uit op de snelheid, waarmede het locale longproces geneest en evenmin op de complicaties, zooals longempyeem, otitis enz.

In de reeds meermalen besproken monographie wordt ook een hoofdstuk gewijd aan de epidemiologie van de longontsteking, want ook in deze richting heeft men in het Rockefeller instituut zeer belangrijk werk gedaan. Ik moet mij — omdat ik toch reeds al te lang bij een enkel onderwerp heb stilgestaan — het genoegen ontzeggen van ook dit onderwerp te behandelen en zal dus volstaan met mede te deelen, dat men na uitgebreid onderzoek in het Rockefeller instituut tot de overtuiging is gekomen, dat de croupeuze pneumonie een besmettelijke ziekte is, die in de meeste gevallen van persoon op persoon overgaat. Wel vindt men in het sputum van zeer veel gezonde personen pneumococcen, maar die behooren in 81 % van de gevallen tot type III en IV, die te zamen maar in 33 % van de gevallen de verwekkers der longontsteking zijn. Bovendien vindt men bij lijders aan longontsteking in 62.6 % der gevallen type I en II en deze typen vindt men bij gezonde personen in het sputum zoo goed als nooit, (slechts in 0.8 % der gevallen). *Wel* vindt men dezen pneumococcus I en II in het sputum van gezonde personen, die kort geleden met pneumonielijders in aanraking zijn geweest; dan n.l. in 25 % der gevallen. Deze laatste personen moeten dus als bacillendragers worden beschouwd en voor een deel verantwoordelijk worden gesteld voor de verspreiding der pneumonie. Dat de pneumococcus, die in het sputum van normale personen die *niet* met pneumonielijders in aanraking zijn geweest gevonden wordt, niet veel met het ontstaan eener longontsteking te maken heeft, blijkt uit het feit, dat her-

haaldelijk personen, die b.v. type IV als normalen mondbewoner hebben, een pneumonie krijgen van type I of II. Dit type overheerscht dan in hun sputum tot eenige weken na hun genezing en later vindt men het oorspronkelijke type terug.

Het spreekt vanzelf, dat deze opvattingen leiden tot nieuwe gezichtspunten bij de bestrijding van de epidemisch optredende pneumonie.

Tenslotte zij nog vermeld, dat men bij een groot aantal personen een prophylactische immunisatie met type I, II en III heeft verricht. Een afdoend oordeel over het resultaat dezer *actieve* immunisatie kan nog niet gegeven worden, maar het schijnt dat het resultaat gunstig is. Lister heeft in het South african institute for medical research een groot aantal prophylactische entingen verricht en Cecil en Austin hebben 12.000 soldaten in een kamp in America ingeënt met type I, II en III. Van deze menschen heeft geen enkele een pneumonie I, II of III gekregen, terwijl bij de niet ingeënte een groot aantal pneumonieën voorkwamen. Dit klinkt dus bemoedigend, maar in de jongste publicatie, die ik over dit onderwerp las (4) ken nog geen afdoend oordeel hieromtrent worden gegeven en in den afgelopen winter zijn onderzoekingen als deze natuurlijk onmogelijk gemaakt, door de Spaansche griep, die alle statistieken en vooral die van de longontsteking, in de war stuurde. Dit zal dus later moeten worden uitgemaakt.

Ik mag dit overzicht, dat langer geworden is, dan oorspronkelijk in mijn bedoeling lag, niet eindigen zonder aan elkeen, die zich voor de croupeuze pneumonie interesseert de lezing van de monographie No. 7 uit het Rockefeller instituut, nog eens warm aan te bevelen.

* . *

Dr. Donald van Slyke.

Van Slyke, het hoofd van de chemische afdeling van het Rockefeller instituut is van huis uit chemicus en een leerling van Emil Fischer, bij wien hij jarenlang werkte. Na zijn terugkomst in America heeft hij eerst samengewerkt met Dr. Levene en daarna een zelfstandige afdeling in het hospitaal van het Rockefeller instituut gekregen.

Hoewel Van Slyke nog jong is (ca. 38 jaar) behoort hij zeker

reeds tot de meest bekende physiologische chemici. Vooral kent men zijn methoden. „He is a genius in methods”, zei Levene van hem, en inderdaad als één man geschikt is, om mede te werken aan het dienstbaar maken van de chemie aan de kliniek dan is hij het.

Wanneer de clinicus stofwisselingsvraagstukken wil onderzoeken of in het algemeen onderzoekingen wil doen, waarbij chemische processen in het lichaam worden bestudeerd, dan zijn methoden noodig en deze methoden moeten zijn nauwkeurig en eenvoudig. De clinici in het Rockefeller instituut behoeven nu slechts de zaak met van Slyke te bespreken en deze vindt de voor het doel geschikte methode. Dat is de gewone gang van zaken.

Een van de eerste dingen, die ik in van Slyke's laboratorium zag, was zijn nieuwe bloedgas-apparaat ¹⁾. Dit toestel is thans in America in de klinieken zoo algemeen in gebruik, is zoo practisch en voor zooveel doeleinden geschikt, dat ik het met een enkel woord beschrijven zal.

Van Slyke's apparaat kan dienen voor het bepalen van het CO₂-gehalte en het O₂-gehalte van vloeistoffen (serum, bloed, enz.). Een methode, waarbij ook het koolmonoxyde van het bloed met het toestel kan worden bepaald, wordt thans uitgewerkt.

Bepaling van het CO₂-gehalte van bloedplasma.

De methode berust in principe hierop, dat door toevoeging van een sterk zuur aan het bloed alle CO₂ uit het plasma verdreven wordt. De extractie van de CO₂ geschiedt — om haar compleet te doen zijn — in vacuo. De uitgedreven hoeveelheid gas wordt dan in een gecalibreerd gedeelte van het apparaat gedreven en de hoeveelheid daar afgelezen. Het toestel is afgebeeld in fig. 2, die aan een mededeeling van Van Slyke is ontleend (5).

Voordat met een bepaling kan worden begonnen, wordt de trechter A, die door middel van een caoutchouc slang met het overige deel van het apparaat is verbonden, gevuld met kwik.

¹⁾ Het apparaat wordt vervaardigd door de Emil Greiner Company 55 Fultonstr. New York, die zoo vriendelijk was, mij een toestel ten geschenke te geven, dat ik gelukkig veilig en wel in Holland kreeg. De prijs is, naar ik meen, ca. 12 dollar.

Kraan *e* wordt in den stand gebracht, die hij in fig. 2 heeft

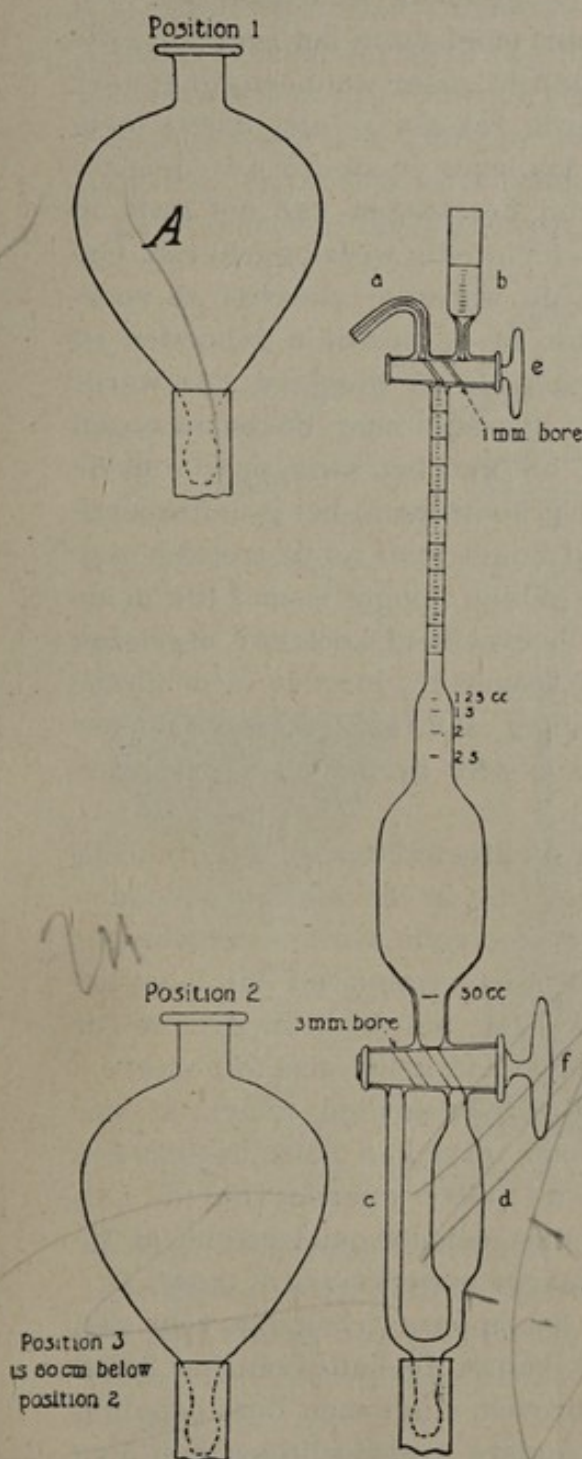


Fig. 2. Toestel van VAN SLYKE voor het bepalen der bloedgassen. (Ontleend aan D. v. SLYKE, Studies of Acidosis II. Journ. of biol. chemistry. Vol. 30, p. 347, 1917.)

en de trechter in positie 1. Het geheele toestel, uitgezonderd het reservoir *b*, wordt hierdoor met kwik gevuld en wanneer nu daarna de trechter in positie 2 gebracht wordt en tevens kraan *e* voorzichtig bijna 180° gedraaid wordt, kunnen vloeistoffen uit het reservoir *b* in het toestel worden gezogen. Men brengt nu in *b* 1 c.c. plasma en laat die voorzichtig in de buret binnen, waarbij er voor gezorgd wordt, dat geen lucht mee gaat, dan wordt tweemaal met $\frac{1}{2}$ c.c. water nagewasschen, dan volgt een druppel octylalcohol om later schuimen te voorkomen en dan zooveel zwavelzuur (5%), dat het kwik in de buret bij de merkstreep 2.5 komt te staan. Tenslotte wordt in het reservoir een paar druppels kwik gedaan en daarvan zooveel naar binnen gezogen, dat het kanaal in de kraan *e* juist met kwik gevuld is, waardoor men zeker is, dat hier luchtdichte afsluiting verkregen is.

De trechter wordt nu in positie 3 gebracht, waardoor het kwik in de buret daalt en daar een luchtledig ontstaat. Zoodra de meniscus van het kwik bij de merkstreep 50

is gekomen, wordt kraan *f* gesloten. Het geheele toestel wordt nu van het statief genomen en geschud, waardoor alle CO_2 wordt uitgedreven. Dit koolzuur moet nu in het gecalibreerde deel van de buret worden gebracht, maar wanneer dat zonder eenige voorzorgen gedaan wordt, zal een — niet nauwkeurig te berekenen — deel van het koolzuur in de 2.5 c.c. vloeistof weer kunnen oplossen, want bij het stijgen van het kwik in de buret wordt natuurlijk het luchtledig weer opgeheven. Om dit oplossen van koolzuur in de waterige vloeistof te voorkomen, wordt eerst de trechter in de positie 3 gehouden en nu bijna alle water in *d* gebracht. Is dit geschied, dan wordt *f* 180° gedraaid en als nu de trechter naar boven bewogen wordt, blijft het water in *d* en kan het kwik door *c* in de buret komen. Hierdoor wordt het koolzuur in het gecalibreerde deel van de buret gebracht en houdt men nu de trechter zoo, dat de kwikspiegel daarin op gelijke hoogte is met die in de buret (zie fig. 3), dan kan de hoeveelheid koolzuur afgelezen worden. Een kleine fout wordt gemaakt, doordat in de kleine hoeveelheid water, die altijd nog aanwezig is, iets van het koolzuur oplost, maar die fout is zeer gering en kan worden verwaarloosd.

Het aantal c.c. koolzuur, dat nu afgelezen is, geeft natuurlijk nog niet de juiste hoeveelheid, die in het plasma gebonden was. In de eerste plaats moet een correctie worden aangebracht voor den barometerstand en de temperatuur en dan bevatten de vloeistoffen, die gebruikt worden, alle lucht en deze wordt bij extractie van de CO_2 in vacuo natuurlijk mee uitgedreven. Van Slyke heeft echter een tabel vervaardigd, waarin al deze correcties zijn aangegeven, zoodat men kan volstaan met één extractie en één aflezing en de juiste waarde voor de CO_2 in de tabel kan aflezen, mits men den barometerstand en de temperatuur van de kamer, waarin gewerkt wordt, weet.

Zooals is medegedeeld, kan het apparaat behalve voor CO_2 ook voor de bepaling van het zuurstofgehalte van het bloed worden benut. Uitvoerig beschreven vindt men deze bepaling in het geciteerde stuk en in andere mededeelingen van Van Slyke. Bovendien zijn de methoden aangegeven in „Medical War Manuel” No. 6. Laboratory Methods of the United States Army, 2de druk 1919. Dit boekje behoort tot een serie buiten-

gewoon practische werkjes, die gedurende den oorlog door den geneeskundigen dienst van het leger zijn uitgegeven en in den handel verkrijgbaar zijn (uitgave Lea and Febiger Philadelphia and New-York). No. 6 bevat een groot aantal aanwijzingen en methoden voor laboratoriumwerk in chemie, bacteriologie, serologie enz., en is voorzover ik het beoordeelen kan, voortreffelijk.

De beschreven bloedgasmethoden hebben o.a. aan Van Slyke

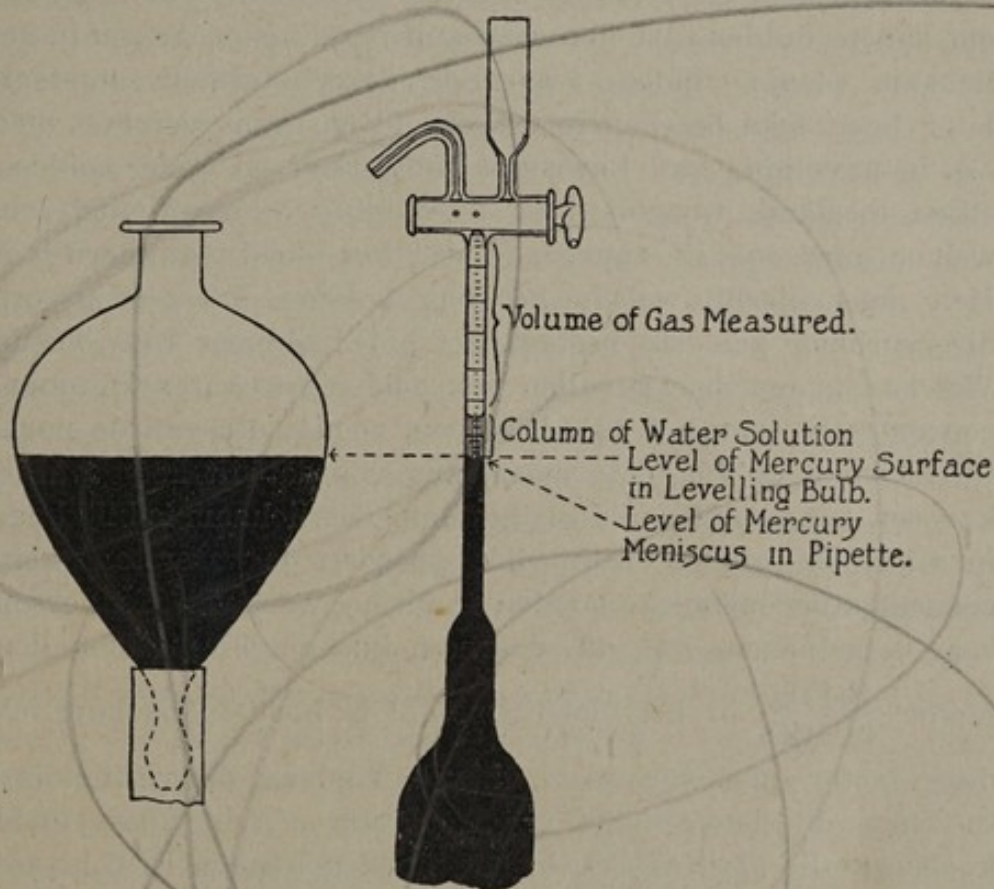


Fig. 3. (Ontleend aan D. VAN SLYKE.)

en zijn medewerkers goede diensten bewezen bij een onderzoek over acidosis, dat zij in de laatste jaren verricht hebben. Hierbij zijn een aantal nieuwe gezichtspunten voor den dag gekomen, zoodat er reden is aan dit werk eenige bladzijden te wijden.

Acidosis.

Het werk van Van Slyke over acidosis is voor een groot deel een practische toepassing van de door Lawrence Henderson e.a. opgestelde theoretische grondslagen. Hoe het mogelijk is,

dat door een bepaling van het koolzuurgehalte in het plasma (dat wil dus zeggen door de bepaling van de hoeveelheid koolzuur, die bij een CO_2 -spanning, zooals die in de long-alveoli bestaat, in het plasma kan aanwezig zijn) de acidosis kan worden bestudeerd, kan duidelijk worden, wanneer even mag worden gememoreerd, wat eigenlijk in dit verband onder acidosis moet worden verstaan.

De term acidosis is oorspronkelijk door Naunyn aangegeven om aan te duiden, dat abnorme stofwisselingsprocessen in het lichaam plaats vinden, waardoor β -oxyboterzuur ontstaat; later heeft men het begrip uitgebreid en thans verstaat men o.a. in navolging van Lawrence Henderson (6) onder acidosis elken toestand, waarbij door toevoeging van een zuur, van welken aard ook, de zuurgraad van het bloed veranderd is¹⁾. Men moet hierbij wel in het oog houden, dat ook als een uitgesproken acidosis bestaat, het bloed nimmer *zuur* wordt. Wel kan in extreme gevallen van acidosis de waterstof-ionenconcentratie van het bloed stijgen, zoodat die van de norm Ph 7,4 komt op Ph 7,2²⁾, maar lang voordat dit het geval is, kan een aanzienlijke acidosis bestaan. Het lichaam is blijkbaar in staat om binnen zeer wijde grenzen de waterstof-ionenconcentratie constant te houden en uit het werk van Henderson e. a. is gebleken, dat dit voornamelijk geschiedt door den factor $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$ in het bloed constant te houden. Zoolang n.l. deze factor niet verandert, d. w. z. zoolang de verhouding tusschen de hoeveelheid vrij koolzuur en de hoeveelheid koolzuur, die als NaHCO_3 in het bloed gebonden is, constant blijft, zoolang is ook de waterstof-ionen concentratie (Ph)

¹⁾ Om niet den schijn te verwekken alsof ik zou meenen, dat het werk over acidosis geheel door Henderson en Van Slyke zou zijn verricht, vermeld ik hier terloops de namen van Höber van Sörensen, van Michaelis en Rona van Hasselbalch, die allen pionierarbeid in deze richting hebben gedaan. Dit neemt niet weg dat Van Slyke's werk voor een groot deel de practische uitwerking is van Henderson's theoretische beschouwingen. En waar ik vooral door Van Slyke van deze zaken hoorde, werden door mij Henderson's opvattingen natuurlijk ook meer naar voren gebracht.

²⁾ Volgens de nomenclatuur van Sörensen duidt Ph aan het cijfer tot de negatieve macht waarvan 10 moet worden verheven om de H-ionenconcentratie aan te geven. Ph 7.4 geeft dus aan een H-ionenconcentratie $10^{-7.4}$.

constant. Dreigt een verandering in deze verhouding die als regel 1 : 20 is, op te treden, in den zin van een te groote hoeveelheid vrij koolzuur in het bloed, dan wordt door die grootere hoeveelheid koolzuur onmiddellijk een prikkeling op het ademhalingscentrum uitgeoefend en door de vermeerderde respiratie, die hierdoor ontstaat, wordt de overmaat koolzuur uit het lichaam verwijderd. Deze regulatie is zoo fijn, dat alleen bij een zeer hooge graad van acidosis, zooals die kort voor den dood b.v. optreden kan, de waterstof-ionenconcentratie van het bloed inderdaad aanmerkelijk daalt.

Uit deze beschouwingen volgt, dat de waterstof-ionen concentratie van het bloed geen zuiver beeld geeft van de werkelijke verhoudingen, die tusschen zuur en base in het bloed bestaan, d. w. z. er kan reeds een zeer gevaarlijke acidosis aanwezig zijn, voordat de Ph merkbaar veranderd is. Een juist oordeel omtrent den alkali-voorraad van het lichaam (die *wel* een aanwijzing omtrent de mate van acidosis geeft) kan men verkrijgen door te bepalen de hoeveelheid NaHCO_3 , die in het bloed voorkomt. In het lichaam is n.l. steeds zooveel koolzuur aanwezig, dat alle basen, die niet door niet-vluchtige zuren gebonden zijn, worden omgezet in bicarbonaat. De hoeveelheid NaHCO_3 (er is niet alleen *natrium* bicarbonaat in het lichaam aanwezig, maar het natrium overweegt zoo zeer, dat gemakshalve steeds van natriumbicarbonaat gesproken wordt), die in het bloed wordt gevonden is dus een maatstaf voor de hoeveelheid base, die nog beschikbaar is om andere (niet-vluchtige) zuren te binden. Zoodra nu zooveel niet-vluchtig zuur aan het lichaam wordt toegevoegd, dat de NaHCO_3 voorraad daalt beneden de norm, spreekt men van acidosis.

Acidosis is dus een toestand, waarbij de concentratie van het bicarbonaat in het bloed beneden de norm daalt (7).

Het NaHCO_3 -gehalte van het bloed kan op verschillende wijzen worden bepaald. Twee methoden zijn in het Rockefeller instituut uitgewerkt, n.l.:

I. Het bepalen van het CO_2 -gehalte van het plasma.

II. De directie titratie van het NaHCO_3 in het plasma.

De eerstgenoemde methode is boven beschreven. Wat men zou *willen* bepalen is het CO_2 -gehalte van het arterieele bloed, daar dit, wat CO_2 betreft, in evenwicht is met de alveolair-

lucht. Uit verschillende onderzoeken is nu gebleken, dat de waarden, die men verkrijgt, door veneus bloed te gebruiken, slechts zeer weinig van die in het arterieele bloed afwijken, onder voorwaarde dat men bij het ontnemen van het bloed geen stuwning heeft en het bloed onder parafine opvangt, (zoodat het niet in aanraking met de lucht komt). Bovendien moet het bloed onmiddellijk worden gecentrifugeerd, omdat anders een uitwisseling van ionen tusschen bloedcellen en plasma tot stand kan komen (Hamburger).

Om het bloed uit een vene direct, zonder dat het eerst in aanraking met de lucht is, onder parafine te kunnen opvangen, kan men gebruik maken van een bepaald soort pipet, die tot dat doel in het hospitaal van het Rockefeller instituut gebruikt wordt (8).

Men kan ook een bepaling van het koolzuur-gehalte van het plasma doen, wanneer dit reeds langen tijd aan de lucht is blootgesteld geweest. Dan moet men echter het plasma eerst met lucht in aanraking brengen, die evenveel koolzuur bevat als de alveolair-lucht. Dit kan men doen door een paar c.c. plasma in een grooten schei-trechter te brengen en daarover lucht, die 5.5 % CO_2 bevat, te laten strijken. Dit geschiedt op de eenvoudigste wijze, indien de experimentator zijn eigen uitademingslucht door den schei-trechter blaast. Door schudden moet men dan zorgen, dat zich een evenwicht instelt tusschen het koolzuurgehalte van het plasma en dat van de lucht in den trechter (voor bijzonderheden zie men (9)).

De laatst genoemde methode is natuurlijk niet geheel juist voor het geval, dat de alveolair lucht van den experimentator in koolzuurgehalte verschilt van die van den patiënt, waarvan het plasma stamt. Eigenlijk zou dan dus de uitademingslucht van den patiënt met het plasma in den schei-trechter moeten worden in aanraking gebracht. Practisch telt dit bezwaar niet, omdat ten eerste de fout, die op deze wijze gemaakt wordt, zeer gering is en ten tweede een afwijking van het normale koolzuurgehalte van de alveolairlucht — wanneer personen in rust en bij normale atmospherischen druk onderzocht worden — slechts zelden voorkomt, n.l. alleen dan, wanneer de H-ionen concentratie van het bloed daalt en in die gevallen wordt — tenzij de patiënt behandeld wordt met bicarbonaat —

een zoo laag CO_2 -gehalte van het plasma gevonden dat één of meer volumpercenten verschil daarbij niet van belang zijn. Bij een diabetispatiënt b.v. met een zeer duidelijke acidosis werd met de boven beschreven methode een koolzuurspanning in het bloed gevonden van 23 %, wanneer evenwicht werd gemaakt met de uitademingslucht van den patiënt, terwijl een spanning van 26 % gevonden werd, wanneer de uitademingslucht van den experimentator gebruikt werd. Het verschil in deze beide bepalingen is gering, als men in aanmerking neemt, dat de normale koolzuurspanning ca. 60 % bedraagt (bij een groot aantal normale personen werd als onderste grens 55 % CO_2 in het plasma gevonden).

Waar dus op deze wijze een nauwkeurige — en theoretisch juiste — methode was verkregen, waarmede de mate van acidosis in getallen kan worden uitgedrukt, werd onderzocht in hoeverre verband bestaat tusschen de klinische symptomen van acidosis bij diabeteslijders en het koolzuurgehalte van het plasma. Bij dit onderzoek werden tevens eenige der andere thans gebruikelijke methoden voor het beoordeelen van den graad van acidosis aangewend o.a. het bepalen van de hoeveelheid zuur in de urine, zoodat de verschillende resultaten onderling konden worden vergeleken. Bij dit onderzoek bleek nu, dat in gevallen van diabetes, waar *geen* bicarbonaat als geneesmiddel wordt toegediend, een vrij goede overeenstemming bestaat tusschen de CO_2 waarde in het plasma en de waarden voor de acidosis, zooals die gevonden worden door gebruik te maken van de uitkomsten van het urine-onderzoek (10).

De uitscheiding van de NH_3 met de urine en de titreerbare aciditeit, die te zamen een indruk geven van den alkalivoorraad in het lichaam, worden door Van Slyke en zijn medewerkers

(11) uitgedrukt door de empirische formule $\sqrt{\frac{D}{W}} \sqrt{C}$, waarin

D de NH_3 + titreerbare alcaliteit is, C de concentratie daarvan en W het lichaamsgewicht van den patiënt. Later is naar aanleiding van een kritiek van Barnett de formule veranderd

in $5 \sqrt{\frac{D}{W}}$ (12).

Hoewel nu bij normale personen en bij lichte en middelmatig ernstige gevallen van diabetes een goede overeenstemming

gevonden werd tusschen de beide methoden, waarmede de graad van acidosis bepaald kan worden, (CO_2 -gehalte van plasma en urineonderzoek) bleek dit bij ernstige gevallen van acidosis niet het geval te zijn; daar geeft een bepaling van het koolzuurgehalte van het plasma een meer nauwkeurige indicatie voor het aanwezig zijn van acidosis dan de urinebepaling. De CO_2 -bepaling heeft bovendien nog het voordeel, dat zij ook kan worden benut, als bicarbonaat als geneesmiddel wordt toegediend en dat zij bovendien theoretisch juist is.

Bij dit onderzoek van diabeteslijders werd eveneens bepaald de koolzuurspanning in de alveolairlucht volgens de methode van Fridericia (13). Er kan worden verwacht, dat deze methode dezelfde resultaten zal geven als die, waarbij het koolzuurgehalte van het plasma bepaald wordt. Dit was bij normale personen ook inderdaad het geval (14). Bij diabetespatiënten echter gaf de alveolairlucht-bepaling volgens Fridericia in $\frac{1}{3}$ der gevallen onjuiste waarden, zoodat de bepaling van het koolzuurgehalte in het plasma ook boven deze bepaling de voorkeur verdient.

Het was nu voor een onderzoek over den invloed van verschillende diëten op het verloop der diabetes, dat in het hospitaal van het Rockefeller instituut door Allen, Stillman e. a. werd verricht, van groot belang, een juiste maat voor de aanwezigheid van acidosis te bezitten en vooral was dit nuttig, toen men begon met daar — op grond van ervaringen, die Allen had opgedaan bij de behandeling van experimenteele diabetes bij honden — de hongerkuur op groote schaal toe te passen. Zooals men weet, wordt de acidosis bij lijders aan suikerziekte hoofdzakelijk veroorzaakt door de aanwezigheid van producten van onvolledige verbranding van vet (en proteïnen). Deze producten, aceton, oxyboterzuur, aceetazijnzuur, worden met de urine uitgescheiden en men spreekt van acetonurie of ketosis. Wanneer een normaal persoon honger lijdt, ontstaat ketosis; de alkali-voorraad van het lichaam daalt, er is acidosis. Het lag nu voor de hand te vermoeden, dat bij een diabeteslijder met acidosis een al te sterke beperking van het voedsel de acidosis zou doen toenemen en inderdaad is dit een van de redenen, waarom men voor een al te bruusk ontsuikeren van een diabeteslijder door hongerdagen of

groentedagen bevreesd is geweest. Door Allen worden echter hongerkuren bij de behandeling van diabeteslijders stelselmatig toegepast. Hij had gevonden, bij honden met experimenteele pancreasdiabetes, dat hij het leven der dieren aanzienlijk verlengen kon, indien hij slechts zorgde, dat de dieren weinig aten, zoodat zij sterk vermagerden. *Allen* heeft nu dit principe ook in de therapie der diabeteslijders toegepast en inderdaad wordt nu als regel aan elken diabetiker alle voedsel onthouden, totdat de urine suikervrij is, ook al moet deze hongerperiode 6 of meer dagen duren. Is de urine suikervrij, dan wordt onderzocht, hoeveel van de verschillende voedselsoorten kan worden gegeven, voordat weer suiker optreedt. Er wordt dus afzonderlijk de tolerantie voor eiwit, vet en koolhydraten bepaald. Natuurlijk was het daarbij van groot belang, te weten hoe het gedurende deze intensieve hongerperiode zou staan met de acidosis. Te verwachten was, op grond van de ervaringen bij *gezonde* mensen, dat de acidosis zou stijgen, terwijl op grond van de ervaringen bij diabeteshonden een daling moest worden verwacht. Uit de curven, die in het Rockefeller instituut werden verkregen, blijkt nu, dat weliswaar in enkele gevallen door het inlasschen van hongerdagen de acidosis bij diabeteslijders toeneemt, maar dat in verreweg de meeste gevallen de acidose gedurende de hongerperiode *daalt*. Als voorbeeld van een dergelijk geval geef ik fig. 4, die aan een mededeeling uit het Rockefeller instituut ontleend is (15). In deze figuur is op de abcis de tijd uitgezet en op den ordinaat de koolzuurspanning van het bloed als maat voor de acidosis. In herinnering wordt gebracht, dat 55 % CO_2 de laagst waargenomen waarde bij een normaal persoon is en dat een waarde van 33 %, zooals die in het begin van de curve aanwezig is, steeds gepaard gaat met ernstige acidosis-verschijnselen. Deze lage waarde had een week lang bestaan toen bij $\dagger$ een hongerperiode werd ingeschakeld. In zeer korten tijd steeg de curve tot bij 55 en bereikte gedurende de 8 daagsche hongerperiode normale waarden.

Zooals reeds is vermeld, niet in alle gevallen werkt de hongerperiode gunstig op de acidosis, maar in zeer veel gevallen is dit wel zoo. Dit bleek mij in de eerste plaats uit een aantal curven uit mededeelingen uit het Rockefeller instituut,

maar bovendien was Dr. Stillman zoo vriendelijk mij een groot aantal curven te toonen, die nog niet gepubliceerd zijn en die grootendeels zullen worden opgenomen in een monographie over de diabetes, die binnenkort uit het Rockefeller instituut verschijnen zal.

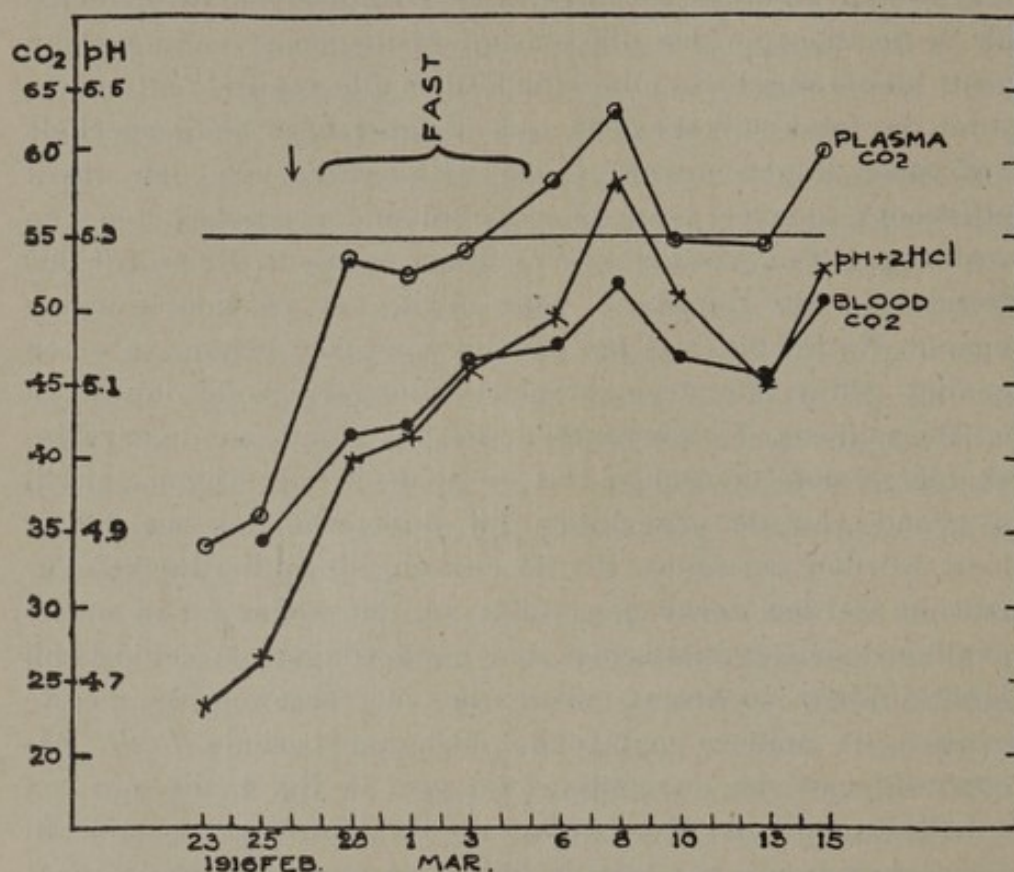


Fig. 4. Invloed van hongerdagen op de acidosis bij een diabetes lijdere, oud 19 jaar. — Gedurende de eerste 7 dagen wordt een gemengd dieet gegeven met 100 gram koolhydraten; er is een ernstige acidosis, die na het inschakelen van 7 hongerdagen verdwijnt. Ook gedurende de daarop volgende periode, waarin een matig dieet met kleine hoeveelheid koolhydraten wordt gegeven, blijft het CO₂-gehalte van het plasma op normale waarde (de horizontale lijn bij 55 geeft de grens voor het normale aan).

(Ontleend aan E. STILLMAN, D. VAN SLYKE, G. CULLEN and R. FITZ, Studies of Acidosis VI. Journ. of biol. chem. Vol. 30, p. 417, 1917.)

Al werkt nu in vele gevallen, en zelfs in de meeste gevallen, de hongerperiode gunstig op de acidosis, toch blijft deze therapie altijd gevaarlijk, als men niet voortdurend den graad van acidosis nauwkeurig controleeren kan en hiertoe is Van Slyke's methode tot bepaling van het CO₂-gehalte van het

plasma bij uitstek geschikt, en zij levert, zooals boven reeds is uiteengezet een fijneren indicator op acidosis, dan urine-onderzoek dit doen kan.

Opgemerkt moet nog worden, dat ook in het Rockefeller instituut gedurende de hongerperiode en ook bij de verdere

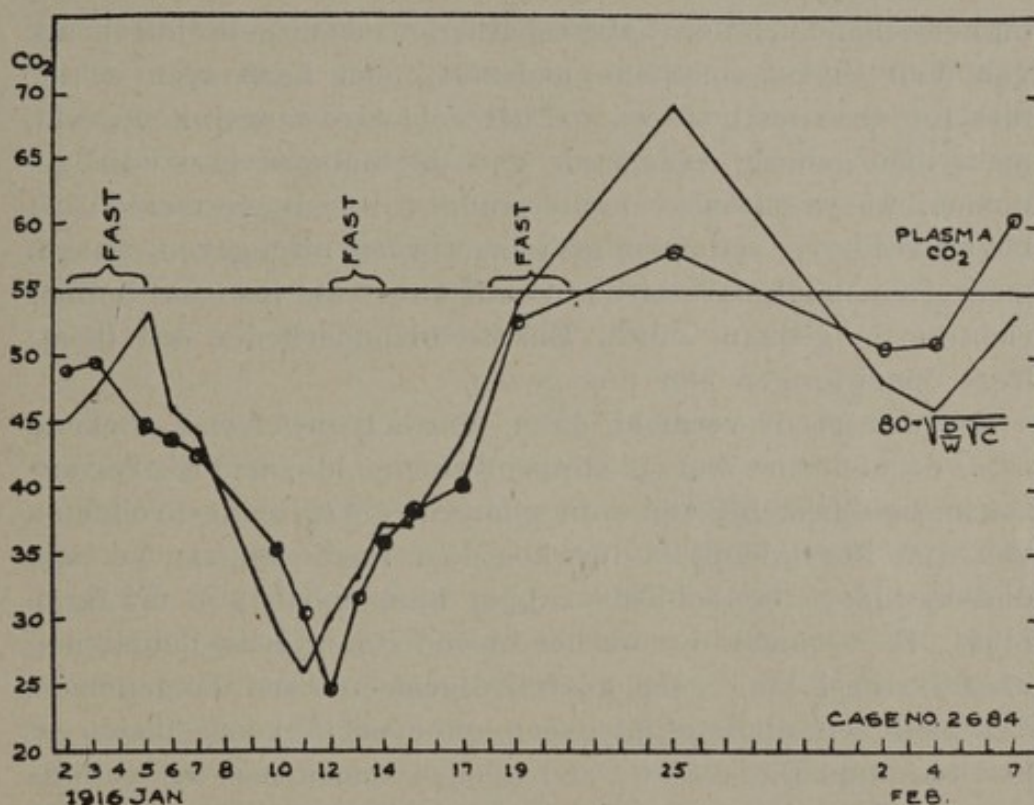


Fig. 5. Deze figuur heeft betrekking op een vrouwelijke patiënt van 43 jaar, die 1 Jan. 1916 binnenkwam met een matige acidosis [CO₂-gehalte van plasma was 45, dus lager dan normaal]. Gedurende een hongerperiode van 2—4 Jan., gevolgd door een zeer beperkt dieet van 5—7 Jan., verminderde de acidosis. Daarna werd van 7—11 Jan. gegeven per dag 60 à 70 gram eiwit + 90 gram en later 150 gram vet. Op dit dieet daalde de curve van het CO₂-gehalte in het plasma zeer sterk, er was ernstige acidose. Op 12 Jan. werd weer een hongerperiode begonnen, die gevolgd werd door een periode van streng dieet en op 20 Jan. was het CO₂-gehalte van het plasma weer normaal. De nadeelige invloed van het toedienen van vet is hier zeer duidelijk. (Ontleend aan STILLMAN, VAN SLYKE, CULLEN and FITZ.)

behandeling van de acidosis bicarbonas als geneesmiddel wordt toegediend (niet in het geval van fig. 4), maar slechts in matige dosen tot hoogstens 30 gr. daags. De zeer hoge dosen 100 of 200 gr. daags, die men anders soms moet geven om

de acidosis te bekampen, heeft men bij de hongertherapie niet noodig.

* * *

Diabetes.

Men heeft dus in het hospitaal van het Rockefeller instituut bij het behandelen der diabetespatiënten een uitgebreid gebruik van Van Slyke's methode gemaakt; men heeft zich echter niet tot deze methode en tot het acidosis-vraagstuk beperkt, maar het geheele vraagstuk van de diabetes in studie genomen. Als resultaat van die studie zal — ik vermeldde het boven reeds — een monographie worden uitgegeven, waarin men een volledig overzicht over al wat in het instituut in deze richting is gedaan, vindt. Enkele bijzonderheden wil ik als losse opmerkingen hier nog geven.

Boven is reeds vermeld, dat — zooals trouwens lang bekend is — de abnorme stofwisselingsproducten, die acidosis veroorzaken, hoofdzakelijk zijn te beschouwen als splitsingsproducten van vet. Begrijpelijk is dus, hoe door toedienen van vet aan diabeteslijders de acidosis stijgen kan, zooals o.a. uit fig. 5 blijkt. Ik vermeld dit in het bijzonder nog eens, omdat nog niet zoo heel lang geleden, vrij algemeen werd aangenomen, dat men een diabeteslijder een onbeperkte hoeveelheid vet kon toestaan. Dat dit niet zoo is en dat men met het vet dus zeer voorzichtig moet zijn, is in de laatste jaren duidelijk gebleken en wordt door de curve van fig. 5 nog eens duidelijk gedemonstreerd.

Bepaling bloedsuikergehalte.

Hierbij wordt in het Rockefeller instituut de methode van Benedict gebruikt. Men is met deze methode, die heel eenvoudig is, zeer tevreden. Ze berust op het volgende principe: Picrinezuur wordt door suiker omgezet in picraminezuur, dit laatste heeft een roode kleur en de intensiteit van die kleur kan vergeleken worden met die van een standaardoplossing van picraminezuur. Bij het uitvoeren van de methode wordt bloed verdund met water en dan picrinezuur in substantie toegevoegd. Dit picrinezuur slaat in de eerste plaats de proteïnen neer en de rest vormt met de in het bloed aanwezige glucose picraminezuur.

Bepaling van β -oxyboterzuur, diaceetzuur en aceton in urine en bloed.

Van Slyke heeft zeer eenvoudige methoden uitgewerkt, waarmee zoowel de som dezer zuren in bloed of urine, als elke fractie afzonderlijk kan worden bepaald. Wil men de totale hoeveelheid der ketonen in de urine weten, wat in de praktijk het meest voor zal komen, dan wordt aan de urine eerst toegevoegd kopersulfaat om suiker en andere hinderlijke bestanddeelen te verwijderen. Dan wordt zwavelzuur + kwik-sulfaat toegevoegd. Hierdoor wordt ten eerste de hydroxyboterzuur omgezet in aceton en ten tweede alle acetonlichamen neergeslagen. Men krijgt een mooi kristallijn praecipitaat, dat of kan worden gewogen of op een door Van Slyke aangegeven wijze kan worden getitreerd (16; 17).

Het toedienen van alkali aan diabeteslijders tot de urine alcalisch wordt.

Sellards (18), Palmer en Henderson (19) hebben aangetoond, dat bij normale personen de urine alcalisch wordt, indien aan hen 4 à 10 gr. bicarbonas per os wordt toegediend. In gevallen van acidosis zijn veel grootere hoeveelheden, tot 100 gr. en meer, daarvoor noodig. Men heeft hieruit de gevolgtrekking gemaakt, dat de nier alleen dan alcalische urine secerneert, indien het bicarbonaatgehalte van het bloed boven een zekeren drempel stijgt en men heeft veelal in de hoeveelheid bicarbonaat, die aan patiënten moet worden gegeven, om de urine juist alcalisch te maken een — approximatieve — maat gezien voor den graad van acidosis.

Palmer en Van Slyke hebben deze zaak in studie genomen en hebben eerst nagegaan of, indien aan normale personen stijgende hoeveelheden bicarbonaat per os gegeven worden, inderdaad de urine dan alcalisch wordt, indien het bicarbonaatgehalte van het plasma een bepaalde drempelwaarde bereikt heeft, en zij vonden, dat dit werkelijk het geval is en dat deze drempelwaarde 71 volum % CO_2 bedraagt, (min. 66 max. 76). Dit onderzoek werd nu herhaald bij lijders aan suikerziekte en nierlijders en hierbij werd de merkwaardige uitkomst verkregen, dat bij de meeste van deze patiënten (waarbij acidosis bestond) de urine eerst alcalisch wordt,

indien het bicarbonaatgehalte van het plasma *hooger* is dan 71 vol. %. Hieruit kan men twee belangrijke conclusies trekken.

Ten eerste mag men na dit onderzoek niet meer als maat voor de bestaande acidosis aannemen, de hoeveelheid bicarbonaat, die noodig is om de urine alcalisch te maken. Wanneer op deze wijze blijkt, dat *geen* acidosis bestaat, mag de uitkomst als betrouwbaar worden beschouwd, maar als *wel* acidosis aanwezig is, vindt men te hoge waarden.

Ten tweede. Herhaaldelijk geeft men aan diabetespatiënten de opdracht, dagelijks zooveel bicarbonaat te nemen, dat de urine voortdurend alcalisch is, d. w. z. rood lakmoespapier blauw kleurt. Deze wijze van alkali toedienen is zeer gemakkelijk vooral wanneer het loopende patiënten betreft. Men mag echter, na kennisname van het onderzoek van Palmer en Van Slyke deze werkwijze niet meer toepassen, althans niet in de meer zware gevallen van diabetes, waar men het dikwijls juist zoo gaarne zou willen doen. Men loopt n.l. op deze wijze het gevaar, dat de patiënten te veel bicarbonas nemen en men heeft de kans, dat men bij het bestrijden van de acidosis een *alcalosis* van het bloed te voorschijn roept, wat zeer ongewenscht is en wat in een der gevallen van Palmer en Van Slyke inderdaad gebeurde. Bij ernstige graden van acidosis moet dus de hoeveelheid alkali, die toegediend zal worden, afhankelijk worden gesteld van de uitkomst van de bepaling van het bicarbonaat-gehalte van het plasma en men zal de hoeveelheid bicarbonaat, die de patiënt nemen moet, doen stijgen, *niet* tot de urine alcalisch is, maar tot het bicarbonaatgehalte van het bloedplasma een normale waarde bereikt heeft.

Zonder in bijzonderheden te treden, kan nog worden vermeld, dat Palmer en Van Slyke tevens een eenvoudige formule aangeven, waardoor men — rekening houdende met het lichaamsgewicht van den patiënt, en met het bij hem gevondene bicarbonaatgehalte van het plasma — berekenen kan, hoeveel bicarbonaat *vermoedelijk* per os zal moeten worden gegeven, om normale waarden in het plasma te verkrijgen. Natuurlijk moet dan daarna het resultaat nog door werkelijke bepalingen worden gecontroleerd (20).

Titratiemethode tot het bepalen van het bicarbonaatgehalte van het bloed.

Herhaaldelijk is in het voorgaande ter sprake gekomen, dat bij de behandeling van lijders aan acidosis een bepaling van het alkali gehalte van het bloed noodzakelijk is en op blz. 30 is ook een eenvoudige methode hiervoor aangegeven. Van Slyke en zijn medewerkers hebben echter nog een tweede methode uitgewerkt, die wellicht nog eenvoudiger is dan de eerste. Deze methode is nog niet gepubliceerd, maar Dr. van Slyke was zoo bereidwillig ze mij te leeren en gaf mij tevens het manuscript ter inzage, zoodat ik in staat ben een beschrijving ervan te geven. Het principe van de methode is geenszins nieuw, want het bestaat in een eenvoudige titratie van het plasma en dat is al door verscheidene vroegere onderzoekers verricht. Nieuw alleen is de wijze van uitvoering. De moeilijkheid van een titratie als deze is altijd, dat het plasma proteïnen bevat, die zoowel zuur als alkali kunnen binden, dus die als „buffer” optreden. Door deze bufferstoffen wordt bij een titratie het eindpunt steeds verschoven, want is te veel zuur aanwezig, dan binden de proteïnen zuur en is te veel alkali aanwezig, dan binden de proteïnen alkali. Deze moeilijkheid heeft Van Slyke ontgaan door als eindpunt van de titratie te nemen het punt, waar de waterstof-ionen concentratie van het plasma juist weer gelijk wordt aan de normale. Bij een bepaling wordt n.l. eerst door het toevoegen van zwavelzuur alle koolzuur uit het plasma verdreven en dan wordt teruggetitreerd tot weer een normale waterstof-ionen concentratie wordt verkregen, en daarbij wordt dan uit een fijne buret alkali toegevoegd tot de aan het plasma toegevoegde indicator juist dezelfde kleur heeft als een standaard-phosphaatoplossing, die juist een waterstof-ionen concentratie 7.4 ¹⁾ heeft en waaraan evenveel indicator is toegevoegd als aan het plasma. Dit alles zou nu eenvoudig genoeg zijn, indien men over een indicator beschikte, die niet op zichzelf ook den invloed van de proteïnen uit het plasma onderging. Nu had juist kort tevoren Miss Homer een groot aantal indicatoren in die richting onderzocht en zij had gevonden, dat neutraal-

¹⁾ Zie de noot op bladzijde 34.

rood een indicator is, die *niet* in dezen zin door de proteïnen wordt beïnvloed. Daarmee was de mogelijkheid voor een nauwkeurige titratie geschapen.

Een bepaling geschiedt nu als volgt:

2 c.c. plasma worden in een groote kolf gedaan en 5 c.c. 1/50 N zwavelzuur daaraan toegevoegd. Door gedurende 1 minuut aan de kolf een snelle ronddraaiende beweging te geven, zoodat het plasma zich in een dunne laag langs den glaswand legt, wordt alle CO_2 uitgedreven. Hiertoe is een deel van het toegevoegde zuur verbruikt en door titratie met 1/50 N NaOH bepaalt men, hoeveel zuur nog over is. Men weet dan tevens, hoeveel zuur verbruikt was en hoeveel CO_2 dus was uitgedreven en daarmee is natuurlijk het bicarbonaatgehalte van het bloed bekend, omdat practisch alle alkali in het bloed door CO_2 in bicarbonaat wordt omgezet. Voor de eigenlijke titratie begint, wordt het plasma + het zuur in een kleine kolf overgebracht en met 20 c.c. gedistilleerd water nagespoeld. Dan wordt in een tweede kolfje 30 c.c. van een fosphaat-oplossing, die juist een Ph 7.4 heeft gedaan en in beide kolfjes eenzelfde hoeveelheid neutraalrood gebracht. Men laat dan uit een fijne buret zooveel NaOH toevloeien, totdat de kleur in beide kolfjes gelijk wordt. Verdere bijzonderheden kan men later in de publicatie vinden. Alleen wil ik hier nog vermelden, dat de methode, evenals de vroeger reeds beschrevene, zeer eenvoudig is en vlug kan worden uitgevoerd, ook door iemand, die geen oefening hierin bezit. Ik zelf heb, nadat beide bepalingen mij tweemaal waren voorgedaan, in hetzelfde plasma op beide wijzen een bepaling van het CO_2 -gehalte verricht. Met de titratie-methode vond ik 65.6 vol. % CO_2 en met de andere methode 62.3 vol. %. Een volgend maal vond ik in ander plasma met beide methoden 65 %.

Hoewel de theoretische overwegingen, die tot het uitwerken dezer methoden hebben geleid eenigszins ingewikkeld zijn, zoodat het begrijpen ervan eenige studie vereischt, zijn beide methoden zoo eenvoudig, dat zij door iedereen, die over eenige laboratorium-ervaring beschikt, zeer gemakkelijk kunnen worden geleerd. En wat de methoden voor het practisch gebruik zoo aanlokkelijk maakt, is, dat het trekken van een practische consequentie uit de verkregene getallen, zoo voor

de hand liggend en zoo gemakkelijk is. Vindt men waarden boven de normale, dan bestaat acidosis en dan geeft men den patiënt een behandeling — regeling van dieet, hongerkuur, toedienen van alkali — totdat de waarde weer normaal wordt.

Cyanose en „unsaturation” van het veneuze bloed.

Boven is reeds medegedeeld, dat met hetzelfde apparaat, waarmee het CO_2 -gehalte van het plasma kan worden bepaald, ook het O_2 -gehalte kan worden gemeten. Het spreekt vanzelf, dat bepalingen van het zuurstofgehalte van verschillende bloedporties en ook de bepaling van het zuurstofbindend vermogen (maximum hoeveelheid zuurstof, die een bepaalde hoeveelheid bloed kan binden) voor verschillende physiologische en klinische vraagstukken van groot belang zijn. In het Rockefeller instituut heeft men in den laatsten tijd in studie genomen het vraagstuk van de „unsaturation” van het veneuze bloed en hierbij zijn eenige belangwekkende zaken aan het licht gekomen.

Onder „unsaturation” van het veneuze bloed wordt verstaan het verschil tusschen de hoeveelheid zuurstof, die door 1 c.c. van dat bloed als maximum kan worden opgenomen en de hoeveelheid zuurstof, die zich inderdaad in 1 c.c. van dat bloed bevindt. Om de „unsaturation” te bepalen, neemt men van den betrokken patiënt eenige c.c. bloed uit een armvene en zorgt er voor — hiervoor bestaat een speciale pipet (zie blz. 36) — dat het bloed, zonder met de lucht in aanraking te komen, onder parafine wordt opgevangen. In 2 c.c. van dit bloed wordt nu met Van Slyke's toestel het zuurstofgehalte bepaald. Een ander deel van het bloed wordt in een grooten scheitrechter gebracht en deze wordt gedurende eenige minuten gedraaid en geschud, zoodat het bloed zich geheel met zuurstof verzadigt. Dan wordt van dit bloed eveneens het zuurstofgehalte bepaald. Het verschil der beide bepalingen geeft de „unsaturation” van het veneuze bloed, d.w.z. de hoeveelheid O_2 , die het bloed minder bevat, dan de maximum-hoeveelheid bedraagt.

Het spreekt vanzelf, dat de maximum-hoeveelheid zuurstof, die 2 c.c. bloed bevatten kan, alleen afhankelijk is van de hoeveelheid haemoglobine, aangenomen, dat elk haemoglobine evenveel zuurstof binden kan, wat inderdaad het geval schijnt

te zijn. Men kan dus — inplaats van de maximum-hoeveelheid zuurstof met Van Slyke's apparaat te bepalen — volstaan met het verrichten van een nauwkeurige bepaling van het haemoglobinegehalte van het bloed. De meeste haemoglobine-bepalingen zijn voor dat doel niet nauwkeurig genoeg. Palmer heeft echter een methode aangegeven, waarmee het gehalte tot op 1 % nauwkeurig kan worden nagegaan (21). Om de waarden, die met de beide methoden verkregen worden, te kunnen vergelijken, moet men weten, wat Palmer als standaardsolutie heeft aangenomen, een door Haldane aangegeven oplossing, die een zuurstofcapaciteit van 18.5 % bezit. Het haemoglobinegehalte van die oplossing wordt aangegeven door het getal 100. Vindt men dus in een latere haemoglobinegehalte-bepaling 50, dan is de maximum-hoeveelheid zuurstof, die dat bloed kan binden (de zuurstofcapaciteit dus) $18.5 : 2 = 9.25$ %.

Nadat nu Palmer zijn haemoglobine-methode had uitgewerkt en Van Slyke zijn methode tot bepaling van het zuurstofgehalte had gegeven, heeft — eveneens in het Rockefeller instituut — Lundsgaard bij een aantal personen de „unsaturation” van het veneuze bloed onderzocht (22).

Bij normale personen vond hij het volgende:

De zuurstofcapaciteit (berekend uit de met de haemoglobine-methode verkregen waarden of door het verrichten van een bepaling van de maximum-hoeveelheid zuurstof, die het bloed kan binden) bedroeg 17.5—21.44 vol. %.

Het zuurstofgehalte van het veneuze bloed bedroeg als minimum 9.55, als maximum 16.84 en gemiddeld 13.7 vol. %.

De „unsaturation” bedroeg als minimum 2.7, maximum 8.95 en gemiddeld 5.8 vol. %.

Twee voorname punten zijn door dit onderzoek vastgelegd.

Ten eerste. De „unsaturation” bij normale personen bedraagt gemiddeld 5.8 vol. %, de waarden bij verschillende individuen gevonden, verschillen zeer sterk, maar vindt men bij een geheele groep van patiënten een hogere waarde, dan is een afwijking aanwezig.

Ten tweede. Vindt men bij een patiënt een waarde, die duidelijk ligt boven de 8.95, dat is de maximumwaarde die bij normale personen wordt gevonden, dan ligt ondanks de omstandigheid, dat van individu op individu de „unsaturation”

zoo sterk varieeren kan, toch het vermoeden voor de hand, dat bij dien patiënt een afwijking aanwezig is.

Lundsgaard onderzocht de „unsaturation” bij 12 patiënten met een gecompenseerd hartgebrek. Daarbij werden normale waarden gevonden, maar anders was het bij 4 patiënten met een gedecompenseerd hartgebrek. Daar vond hij waarden van 9.7—15.2 vol. %, dus alle boven het normale.

Bij 5 andere patiënten met hartgebreken werd geruimen tijd lang telkens de „unsaturation” bepaald, n.l. gedurende perioden dat het hartgebrek *wel* en gedurende perioden, waarin het *niet* gecompenseerd was. In het verloop van dit onderzoek kon ook de invloed van digitalistoediening op de „unsaturation” worden nagegaan.

Normale waarden voor de „unsaturation” werden voor dit onderzoek gevonden:

- a. gedurende de periode, dat het hartgebrek gecompenseerd was.
- b. in een stadium van decompensatie, waarin blijkbaar verbetering in aantocht was, zonder dat overige klinische symptomen daarop nog wezen.

Te hooge waarden voor de „unsaturation” werden gevonden:

- a. in perioden, waarin het hartgebrek gedecompenseerd was.
- b. in de perioden van compensatie, als decompensatie in aantocht was, maar overigens klinisch nog niet kon worden aangetoond.

Belangrijk zijn de beide onder b. genoemde gevallen, want daaruit blijkt, dat men door het verrichten van dit bloed-onderzoek met een zeer eenvoudige methode, die slechts eenige minuten tijd kost, een fijner reagens op het al of niet gecompenseerd zijn van het hart heeft, dan met overige klinische methoden.

In het algemeen zal, afgescheiden van andere symptomen, een patiënt met een hooge „unsaturation” cyanose vertoonen ¹⁾, want hooge „unsaturation” beteekent zuurstofgebrek van het bloed. De bepaling van de „unsaturation” volgens de methoden van Van Slyke en zijn medewerkers, maakt het als het ware mogelijk, om de cyanose van den patiënt in getallen uit te

¹⁾ In dit geval moet natuurlijk de „unsaturation” in het arterieele bloed worden bepaald.

drukken, zoodat dit verschijnsel kan worden beoordeeld onafhankelijk van de subjectieve opvattingen van den arts.

Bij hartpatiënten kan dus de bepaling van de „unsaturation” nuttige aanwijzingen geven, vooral ook omdat op deze wijze het effect van een digitalisbehandeling zeer vroeg kan worden beoordeeld.

Thans heeft men in het Rockefeller instituut in studie het verband tusschen „unsaturation” en cyanose, gedurende infectieziekten, speciaal longontsteking. Het resultaat daarvan is nog niet bekend ¹⁾.

* * *

Dr. Cohn.

Dr. Cohn is ongetwijfeld een van de beste kenners van de physiologie en-pathologie van het hart. In het bijzonder is hij een autoriteit op het gebied van de electrocardiographie en zijn curven behooren ook uit een technisch oogpunt tot de beste, die bestaan. In de laatste jaren heeft hij vooral bestudeerd den invloed van vergiften n.l. morphine, digitalis en atropine op de elektrische verschijnselen van het hart. Deze onderzoeken — betreffende de digitalis — hebben een bijzonder belang voor het vraagstuk van de digitalisstandaardisatie en daar mij dat onderwerp speciaal interesseert, is het geen wonder, dat ik herhaaldelijk met Dr. Cohn over deze zaken heb gesproken.

Met een enkel woord kan ik uiteenzetten waarom het gaat.

Wanneer men digitalis toedient aan een patiënt met normaal hartrhythme, dan is het eerste gemakkelijk waar te nemen verschijnsel de polsverlangzaming; deze treedt echter eerst op bij dosen, die dicht liggen bij — en soms zelfs overeenkomen met — de toxische dosen, d. w. z. de dosen die reeds braken veroorzaken. Neemt men echter electrocardiographische opnamen, dan vindt men als regel reeds bij kleinere dosen

¹⁾ Evenals bij een vorige gelegenheid moet ik er ook hier nog even op wijzen dat ik *niet* meen, dat al het hier meegedeelde voor het eerst in America is ontdekt. Het feit b.v. dat onder normale omstandigheden de „unsaturation” van het veneuze bloed ca. 5.8 vol. % bedraagt was bekend. Nieuw is de naam „unsaturation” maar nieuw vooral is de toepassing van het begrip op klinische vraagstukken.

een duidelijk waarneembare aanwijzing, dat de digitalis het hart beïnvloedt, n.l. een verlenging van het auriculo-ventriculaire interval, d. w. z. de tijd, die de prikkel nodig heeft om van aurikel naar ventrikel te komen is verlengd, dus de contractie van voorkamer en kamer komen met grooter tijdsinterval na elkaar. Er zij hier dadelijk op gewezen, dat men hier dus heeft een objectief waarneembaar therapeutisch effect van de digitaliswerking. Een *therapeutisch* effect, want een verlenging van het atrio-ventriculaire interval zal bij bepaalde hartsonregelmatigheden van nut zijn, terwijl het o.a. bij mitralis-stenose een voordeel is, indien contractie van voorkamer en kamer verder uiteen komen te liggen, omdat de voorkamer dan als het ware meer tijd krijgt, om het bloed door de gestenoseerde opening te drijven. Wanneer men nu voor een bepaald digitalispraeparaat een dosis vindt, die juist de verlenging van het a-v interval geeft, dan mag men natuurlijk nog niet zeggen, dat dat *de* therapeutische digitalisdosis is — want digitalis zal ook nog ongetwijfeld op andere wijzen gunstig werken, — maar men heeft dan althans een dosis, waarbij een of meer van de therapeutische werkingen op objectieve wijze vast te leggen zijn.

Behalve deze genoemde digitaliswerking kan men met den snaargalvanometer nog een tweede verschijnsel vinden. Bij 30 van 34 onderzochte patiënten, die niet lijdende waren aan een infectieziekte en bij 34 van 36 onderzochte pneumonielijders vond Cohn na digitalistoediening een — overigens in principe reeds bekend — verschijnsel, n.l. een omkeering van den T-top van het electrocardiogram ¹⁾. Deze omkeering wordt gevonden bij dosen, die gelijk zijn aan, of iets kleiner dan die, waarbij de verlenging van het a-v interval wordt waargenomen.

Nu zal men zich afvragen, wat dit nu te maken heeft met de physiologische waardebepaling van digitalis.

Ieder weet thans, dat de sterkte van digitalispraeparaten van verschillende herkomst sterk wisselt en dat de eenige

¹⁾ Deze omkeer van den T-top was in het dierexperiment al eenige malen waargenomen, o.a. door Straub. Cohn vond, dat het verschijnsel regelmatig optreedt bij menschen en publiceerde dat in 1915.

wijze, waarop men een zoo goed mogelijke overeenstemming in de sterkte van verschillende partijen kan krijgen, is, het verrichten van een physiologische waardebepaling. Die bepaling geschiedt steeds zoo, dat men de doodelijke dosis van het praeparaat bepaalt voor een dier. Bij de Hatcher methode neemt men daarvoor b.v. de kat en krijgt daarmee voortreffelijke resultaten. Maar een groot bezwaar blijft altijd dit: Wat men in de kliniek noodig heeft is de therapeutische werking op den mensch en niet de doodelijke werking op het dier en de vraag is nu, of de verhouding tusschen de doodelijke dosis voor het dier, die in het laboratorium gevonden wordt en de therapeutische dosis, die de clinicus zal moeten gebruiken, voor de verschillende praeparaten dezelfde zal zijn. B.v. wanneer de therapeutische dosis voor een bepaald geval a is en de doodelijke dosis voor de kat is b , kan men dan zeker zijn, indien van een volgend praeparaat de pharmacoloog een doodelijke dosis $2b$ vindt, dat dan de clinicus van dat praeparaat ook een dosis $2a$ zal noodig hebben. Alleen in dat geval zal de physiologische waardebepaling nut hebben. De moeilijkheid was nu, dat men nooit de therapeutische dosis voor den mensch nauwkeurig kon bepalen, omdat men geen behoorlijk op objectieve wijze vast te leggen criterium voor de therapeutische werking bij den mensch had. Cohn heeft nu dit criterium aangegeven en hij kan onderzoeken de dosis, die geeft de omkeering van den T-top en de dosis, die de verlenging van het a-v interval geeft. Deze beide dosen kan hij voor verschillende digitalis- en strophantine-paerparaten nauwkeurig bepalen bij den mensch en hij kan dat gerust doen, omdat de hoeveelheden, die daarvoor gebruikt moeten worden, zoo laag zijn, dat ze absoluut geen nadeel zullen toebrengen. De bepaling kan dus verricht worden bij normale menschen, bij lijders aan hartgebreken en bovendien bij lijders aan pneumonie, b.v. die toch digitalis krijgen. Cohn behoeft dus slechts in een aantal gevallen gedurende een periode van digitalis toediening elken dag of tweemaal per dag een electrocardiogram op te nemen en te noteeren bij welke dosis van een bepaald praeparaat hij de karakteristieke verschijnselen aan T-top of a-v interval vindt. De patiënt kan bij dit onderzoek rustig te bed blijven, omdat de verschillende zalen van het hospitaal electrisch verbonden zijn

met het vertrek, waar de snaargalvanometer staat. Ook wat dit betreft is er dus tegen dit onderzoek niet het minste bezwaar.

Wanneer dit onderzoek voor verschillende digitalispraeparaten is verricht, kunnen de resultaten daarvan vergeleken worden met die van dierproeven, die hij thans bezig is te nemen. Bij dieren kan natuurlijk het onderzoek veel nauwkeuriger worden verricht, want daarbij kan hij bepalen:

- 1e. de dosis die den T-top omkeert,
- 2e. de dosis, die het a-v interval verlengt,
- 3e. de dosis, die de hartfrequentie verandert en polsonregelmatigheden geeft, en
- 4e. de doodelijke dosis.

Op die wijze kan hij dus voor verschillende digitalispraeparaten vervaardigen een curve, die het verband aangeeft tusschen de grootte van de dosis en de werking, die digitalis uitoefent. Deze curven moeten dan vergeleken worden met het resultaat, dat bij klinisch onderzoek met dezelfde praeparaten is verkregen en wanneer dit is geschied, dan heeft Cohn de beslissing gebracht in de kwestie of de resultaten van de physiologische waardebepalingen, zooals wij die thans verrichten, voor de kliniek bruikbaar zijn of niet.

Persoonlijk meen ik, dat vermoedelijk blijken zal, indien men slechts vergelijkt de sterkte van geheel op dezelfde wijze bereide praeparaten — dus alleen standaardiseert een infuus tegen een infuus, en een tinctuur tegen een tinctuur — dat dan de uitkomsten van dat onderzoek door de kliniek kunnen worden overgenomen, maar er zijn anderen — Prof. v. d. Wielen heeft zich o.a. kort geleden in dien zin uitgelaten — die meenen, dat het niet zoo is en dat naast de physiologische waardebepalingen, nog een bepaling van digitoxine gehalte o.a. noodig is.

Zooals ik reeds zeide, Cohn zal dit vraagstuk in de naaste toekomst oplossen en daarmee de zaak van de physiologische waardebepalingen van digitalis een heelen stap vooruit brengen.

Het bereiden van voedingsbodems voor bacteriologisch onderzoek.

Wanneer voedingsbodems bereid worden voor bacteriologisch onderzoek, moet nauwkeurig rekening gehouden worden met den zuurgraad daarvan; dat was al lang bekend. Tot voor korten tijd was de daarbij gebruikelijke werkwijze deze, dat men de voedingsbodem, b.v. vleeschbouillon met pepton, eerst tegen phenolphthaleïne neutraliseerde. Wilde men nu een overmaat van zuur of alkali hebben, dan werd, *nadat* een kleuromslag met phenolphthaleïne was verkregen, een zekere hoeveelheid zuur of alkali toegevoegd. (Fuller's methode.)

Deze methode is verkeerd.

Wat beslissend is voor de hoedanigheid van den voedingsbodem, is niet de reactie tegen phenolphthaleïne, maar de waterstofionenconcentratie. Werd in plaats van een eiwithoudenden vleeschbouillon, een eenvoudige oplossing van zouten en zuren op dezelfde wijze behandeld als bij Fuller's methode geschiedt, dan zou men er wel op kunnen rekenen, dat als bij verschillende oplossingen na de kleuromslag met phenolphthaleïne nog eenzelfde hoeveelheid zuur werd toegevoegd, de eindreactie (en ook de H-ionenconcentratie) in de verschillende oplossingen dezelfde zou zijn. Niet alzoo is het echter indien op een proteïnehoudende vloeistof de behandeling wordt toegepast, dan is Fuller's methode theoretisch onjuist en ook practisch onbruikbaar. Want behandelt men een 5 % en een 1 % peptonoplossing geheel op dezelfde wijze volgens Fuller, d.w.z. men neutraliseert beide oplossingen tegen phenolphthaleïne en voegt aan beide daarna b.v. 10 c.c. zuur toe, dan is de eindreactie van de twee oplossingen niet dezelfde; de eene zal een veel hogere H-ionenconcentratie hebben dan de andere. En dat komt omdat proteïnen z.g. bufferstoffen zijn; ze kunnen zoowel zuur als alkali binden. De 5 % peptonoplossing zal dus bij de toevoeging van 10 c.c. zuur veel meer daarvan binden dan de 1 % oplossing, en vandaar het groote verschil in de H-ionenconcentratie, die tenslotte aanwezig zal zijn. Nu is het verschil in het proteïnegehalte van twee voedingsbodems wel niet zoo groot als dat van een 5 % en een 1 % peptonoplossing, maar dat verschil is toch groot genoeg om te veroorzaken, dat twee voedingsbodems, die beide op dezelfde wijze volgens

Fuller zijn behandeld, zoozeer in H-ionenconcentratie kunnen verschillen, dat op de eene een bepaalde bacterie-stam zeer goed zal groeien, terwijl op de andere geen kolonie opkomt. En dit is niet te verwonderen, omdat men thans weet, dat de H-ionenconcentratie een even belangrijke physische factor voor den groei der bacteriën is als b.v. de temperatuur.

De vraag is nu maar, als Fullers methode niet deugt, hoe dan wel de H-ionenconcentratie van vleeschbouillon en dergelijke proteïnehoudende vloeistoffen nauwkeurig kan worden ingesteld. Dr. Cullen, een van de medewerkers van Van Slyke, heeft mij getoond, hoe dit zonder groote moeilijkheden kan geschieden. De methode, die hij mij liet zien, is niet op het Rockefeller instituut gevonden; ze berust op beginselen, door Michaelis (23) en door Clark en Lubs (24) aangegeven en is door Walpole (25) uitgewerkt. In het Rockefeller instituut behoort de methode thans tot de gewone routine-methoden en ze wordt gebruikt ten eerste om alle voedingsbodems nauwkeurig op de vereischte H-ionenconcentratie in te stellen en verder om meer exacte metingen te kunnen doen van het zuurvormend vermogen van bacteriën. Avery en Cullen (26) vonden, door met deze methode de H-ionenconcentratie te meten van glucosehoudende voedingsbouillons voor en nadat streptococcen er op gegroeid hadden, dat met zekerheid kan worden uitgemaakt of streptococcen, die in melk voorkwamen, van humanen of van bovinen oorsprong waren.

Het principe van de methode is, dat men den voedingsbouillon titreert met een bepaalden indicator, waarbij al naarmate van de ionenconcentratie, die men als eindpunt van de reactie wil hebben, een andere indicator moet worden gebruikt volgens het door Sörensen aangegeven schema. Voor een H-ionenconcentratie, boven Ph 4.6, is b.v. neutraalrood een goede indicator, terwijl voor een Ph van 4.6 en lager phenolblauw gebruikt kan worden. Welke indicator voor elke zone van H-ionenconcentratie gebruikt moet worden, kan men eens voor al noteeren; dat geeft dus niet de minste moeilijkheden.

Bij het titreeren van den voedingsbodem, waaraan de juiste indicator is toegevoegd, moet nu de kleur daarvan vergeleken worden met die van een standaardoplossing, die de gewenschte

H-ionenconcentratie heeft en waaraan dezelfde hoeveelheid van denzelfden indicator is toegevoegd.

De vraag is nu maar, hoe krijgt een bacterioloog, die van deze zaken natuurlijk niet zoo heel goed op de hoogte is, een standaardoplossing van de vereischte H-ionenconcentratie. Dit lijkt zeer ingewikkeld, maar is, nu het eenmaal is uitgewerkt, in de praktijk zeer eenvoudig.

Men krijgt een oplossing van een bepaalde H-ionenconcentratie door te mengen een zekere hoeveelheid van een oplossing van Na_2HPO_4 met een zekere hoeveelheid van een oplossing van NaH_2PO_4 . Hoe groot de „zekere hoeveelheden” moeten zijn, vindt men in curven, die door Sørensen zijn aangegeven. Het NaH_2PO_4 is niet gemakkelijk te verkrijgen, maar KH_2PO_4 wel en dat is natuurlijk even goed. Het Na_2HPO_4 verkrijgt men moeilijk in watervrijen toestand en dat geeft natuurlijk bezwaren, maar nu is gebleken, dat men in plaats daarvan evengoed kan gebruiken natronloog in hoeveelheden die in — door Clark en Lubs aangegeven — tabellen zijn te vinden en daarmee is de bereiding van de standaardoplossing ook al weer een eenvoudige zaak geworden.

Wil men nu een titratie van een bouillon verrichten dan is het beste om als volgt te werk te gaan:

Men neemt een serie reageerbuizen, die elk 15 c.c. vloeistof bevatten met stijgende H-ionenconcentratie. Aan alle buizen voegt men een bepaalde hoeveelheid indicator b.v. phenolrood toe. Dan neemt men 5 c.c. van den te onderzoeken bouillon, verdunt die tot 15 c.c. en voegt eenzelfde hoeveelheid van den indicator toe. Men vergelijkt dan de kleur van den bouillon met die van de controlebuizen. Het verdunnen van den bouillon met water is geoorloofd omdat de bouillon zooveel „bufferzouten” bevat, dat door verdunnen met — dubbel gedistilleerd — water de H-ionenconcentratie niet verandert. Noodig is deze verdunning, omdat een vleeschbouillon als regel een zeer duidelijke eigen kleur heeft, die het vergelijken van de kleur met die van de standaardoplossing zeer bemoeilijkt. Maar ondanks deze verdunning is de eigen kleur van den bouillon dikwijls zoo hinderlijk, dat een behoorlijke bepaling eigenlijk niet kan worden verricht. Deze moeilijkheid is nu door Walpole op zeer eenvoudige wijze uit den weg geruimd, door het toe-

passen van een kleine kunstgreep, die ook bij de titratie van andere gekleurde vloeistoffen (urine b.v.) gemakkelijk kan worden toegepast. Walpole redeneert als volgt: Het vergelijken van de kleur van vleeschbouillon met die van de standaardoplossing is daardoor zoo moeilijk, omdat de vleeschbouillon twee kleuren heeft n.l. zijn eigen kleur en die van den indicator en de standaardoplossing heeft maar *een* kleur. Alle bezwaren zijn nu uit den weg geruimd, als ik achter de reageerbuis die de standaardoplossing bevat nog een tweede zet, die 15 c.c. van den verdunden vleeschbouillon bevat. Wordt dan nog achter de buis met vleeschbouillon + indicator, waarvan de H-ionenconcentratie moet worden bepaald, een reageerbuis met gewoon water gezet, dan is zoowel de kleur als de dikte van de vloeistoflaag in beide systemen gelijkwaardig en kan dus een schatting van de H-ionenconcentratie zeer nauwkeurig geschieden.

Moet dus een bouillon op een bepaalde waterstofionenconcentratie worden gebracht, dan moet het volgende worden verricht:

1. Zoek eens vooral op in het schema van Sørensen welke indicator noodig is.
2. Maak een serie standaardoplossingen door het mengen van bepaalde hoeveelheden KH_2PO_4 en NaOH , welke hoeveelheden men in de tabel van Clark en Lubs opzoekt. De standaardoplossingen blijven 2 à 3 weken goed.
3. Doe in twee reageerbuizen elk 5 c.c. bouillon + 10 c.c. dubbelgedistilleerd water. Voeg aan een van deze buizen evenveel indicator toe, als aan de standaardbuizen.
4. Plaats naast elkaar de buis met den bouillon + indicator en een van de standaardbuizen, die daarmede in kleur het meest overeen schijnt te komen. Zet nu achter de standaardbuis de overgebleven buis met bouillon, waarin geen indicator was gedaan en zet achter de buis met bouillon + indicator een buis met gedistilleerd water. Beoordeel vervolgens de kleur van beide systemen. Heeft de bouillon niet de H-ionenconcentratie die men wenscht, dan kan men zooveel zuur of alkali toevoegen, totdat na vergelijking met de standaardbuizen blijkt, dat de gewenschte ionenconcentratie is bereikt. Men kan dan natuurlijk gemakkelijk berekenen, hoeveel zuur

of alkali aan den geheelen voorraad bouillon moet worden toegevoegd.

Om de kleur van de beide systemen gemakkelijker te kunnen vergelijken, plaatst men de buizen twee aan twee in een houten blok met 4 gaten, dat aan den voor- en achterkant bovendien een spleet heeft, waar men doorheen kan kijken om de kleur te beoordeelen.

HOOFDSTUK III.

CARREL.

De wet van de wondgenezing.

In de laatste jaren heeft Carrel te zamen met zijn medewerkers — vooral Du Noüy — zeer merkwaardige onderzoekingen verricht over de quantitatieve verhoudingen bij de wondgenezing. Zij konden aantoonen, dat het kleiner worden van de oppervlakte van een steriele oppervlakkige wond quantitatief kan worden weergegeven door een formule, waarin een constante voorkomt — de index i — die voor een bepaalde diersoort of voor den mensch alleen afhankelijk is van den leeftijd van het dier of den mensch en van de begingrootte van de wond. Weet men dus de grootte van een oppervlakkige wond op een bepaald tijdstip en kent men den index i — die thans opgezocht kan worden in een door Du Noüy vervaardigde tabel, — dan kan men voor elk volgend tijdstip berekenen hoe groot de wond dan zal zijn en men kan tevens uitrekenen wanneer een wond geheel genezen zal zijn. Verricht men deze berekeningen telkens voor een zelfde tijdsinterval van 4 dagen b.v., dan kan men gemakkelijk het — theoretisch te verwachten — verloop der wondgenezing in curve brengen, door op den ordinaat den tijd uit te zetten en op de abcis de uit de begingrootte berekende wondoppervlakte. Wordt nu in een bepaald geval een dergelijke curve geconstrueerd en wordt daarna om de 4 dagen de wond gemeten en de aldus waargenomen getallen eveneens in curve gebracht, dan zullen — indien de wond steriel is en blijft — de beide curven haast volkomen overeenstemmen, zooals bijv. fig. 6 doet zien (ontleend aan Du Noüy (27)).

Deze haast volledige overeenstemming tusschen de gevonden

en de berekende waarden is zeker uiterst merkwaardig, maar ik zou erop willen wijzen, dat het meer is dan een theoretische bijzonderheid. De zaak heeft een groot practisch belang. Door Du Noüy's formule toch is het mogelijk geworden om op volkomen objectieve wijze in elk concreet geval uit te maken, of de genezing van een wond normaal verloopt, dan wel versneld of vertraagd wordt. Hierdoor is in de eerste plaats de mogelijkheid geopend om van verschillende stoffen den invloed op de wondgenezing nauwkeurig te bestudeeren. Carrel en zijn medewerkers konden op deze wijze o.a. aantoonen, dat door applicatie op de wond van gedistilleerd water of van hyper-

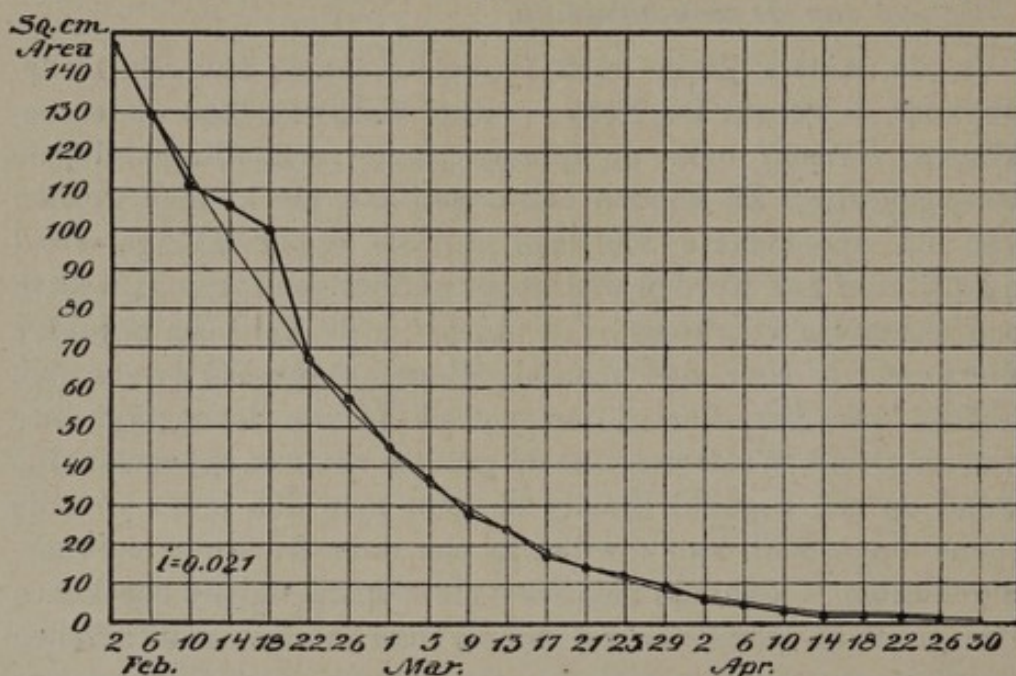


Fig. 6. (Ontleend aan P. LECOMTE DU NOÛY, Cicatrization of wounds II Journ. of exp. Med. Vol. 24, p. 457, 1916.)

tonische zoutoplossingen (tot 10 % NaCl toe) de genezing van een niet geïnfecteerde wond noch wordt vertraagd, noch versneld en dat Dakin's vloeistof op een *steriele* wond gebracht, een duidelijken, hoewel geringen, vertragenden invloed heeft, zoodat deze vloeistof alleen bij geïnfecteerde wonden moet worden aangewend en voor applicatie op steriele wonden moet worden verdund.

Daar komt nog iets anders bij.

Het verloop van de wondgenezing wordt natuurlijk zeer vertraagd indien infectie optreedt, indien een ondoelmatige

behandeling wordt toegepast, schadelijke stoffen worden geapplianceerd enz. En de eenige manier, waarop in een concreet geval met zekerheid en op objectieve wijze kan worden aangetoond, dat de wondgenezing inderdaad is vertraagd, is met Carrel's methode. Nu kan natuurlijk de chirurg niet bij elke wond, die hij in behandeling krijgt de min of meer omslachtige bepalingen van Carrel's methode verrichten, maar hij kan — en het is de opinie van Carrel, die ik hier geef — af en toe een dergelijk onderzoek verrichten om na te gaan, of zijn wijze van wondbehandelen deugt of niet, en hij kan evenzeer dat onderzoek doen, wanneer hij zijn behandelingsmethode niet geheel vertrouwt of die om de een of andere reden wil gaan veranderen.

De cicatrisatieformule van Carrel en Du Noüy kan tevens goede diensten bewijzen bij het verrichten van wetenschappelijke onderzoekingen. Een enkel voorbeeld daarvan wil ik vermelden, omdat ik gelegenheid had, een dergelijk onderzoek bij Carrel bij te wonen.

In Du Noüy's formule komt, zooals vermeld, een constante i voor, die afhankelijk is van de grootte van de wond en van den leeftijd van den patient of van het dier. De curve, die de waargenomen wondgenezing aangeeft komt (zie fig. 6) zoo nauwkeurig met de uit de formule berekende overeen, dat men omgekeerd, als men het geheele wondverloop heeft waargenomen, uit de waargenomen curve den leeftijd van den patient of van het dier berekenen kan. Ook dit lijkt oppervlakkig slechts een, zij het ook interessante, merkwaardigheid. Maar Carrel heeft dit feit dienstbaar gemaakt aan een nieuw onderzoek. De wondgenezing gaat bij oude menschen en dieren veel langzamer dan bij jongere en Carrel wil nu onderzoeken of het mogelijk is de genezing van een wond, die bij een ouden hond wordt aangebracht te versnellen door bij het dier bloed te transfundeeren van een jongen hond. Zulk een onderzoek verloopt als volgt:

Bij een ouden hond — in het door mij geziene geval een dier van 14 jaar — wordt een oppervlakkige wond van een bepaalde afmeting gemaakt en deze wordt steriel verbonden, terwijl dan gedurende het geheele verloop van de proef telkens door het uitstrijken van wondsecreet op voedingsbodems gecontroleerd wordt, dat de wond steriel blijft. Na 4 dagen,

wordt het oppervlak van de wond gemeten. Hiertoe wordt op de wond een steriel stuk mica gelegd en met O-I inkt wordt op het mica de omtrek van de wond gepenseeld; ik zag dit Madame Carrel met groote handigheid doen. Het mica wordt dan verwijderd en tegen een vensterruit wordt de binnenomtrek van de gepenseelde figuur overgetrokken op een stuk gewoon papier. Dan wordt met een planimeter de oppervlakte van die figuur gemeten. Nu is het mogelijk, dat bij die eerste meting de wond nog precies even groot blijkt te zijn, als zij in het begin was, dan wordt nog 4 dagen gewacht en opnieuw gemeten. Het duurt n.l. bij den hond meestal eenige dagen voor de genezing een aanvang neemt en dan begint op een goed oogenblik de wond plotseling kleiner te worden. Op dit oogenblik moet men wachten, voordat men met de berekening van de curve kan beginnen. Bij den mensch duurt deze latente periode slechts één of twee dagen, en daar men bij den mensch toch altijd een of twee dagen moet wachten, voordat de wond steriel is gemaakt of voordat met zekerheid is uitgemaakt, dat zij niet geïnfecteerd was (wat bijna altijd wel het geval is) geeft dit practisch geen oponthoud.

Zoodra dus de wond nu begint kleiner te worden, wordt de op dat oogenblik gemeten omtrek als punt van uitgang genomen en wordt verder regelmatig elke 4 dagen op hetzelfde uur van den dag gemeten. Zoodra 2 metingen verricht zijn, kan men op zeer eenvoudige wijze het geheele verdere verloop berekenen en in curve brengen. Met een meer ingewikkelde formule kan men trouwens de geheele curve reeds na de eerste meting berekenen. Is nu in het geval, dat we hier op het oog hebben, de berekende curve geteekend, en blijkt, gedurende eenige perioden van 4 dagen, de waargenomen wondgenezing daarmee geheel overeen te stemmen, dan kan bij den ouden hond bloed van een jong dier worden getransfundeerd. In het geval, dat ik bijwoonde, was slechts één transfusie gedaan met bloed van een jong dier en begon van dat oogenblik af de waargenomen curve iets van de berekende curve naar beneden af te wijken, wat beteekent, dat een versnelling in het wondverloop was opgetreden. Carrel beschouwde deze geringe — hoewel duidelijke — versnelling in de wondgenezing, in een enkele proef natuurlijk nog niet als bewijzend

en nieuwe experimenten zullen worden gedaan, waarbij niet ééns, maar herhaalde malen transfusies van bloed van jonge dieren bij een oud dier zullen worden verricht.

Voorloopig hebben deze proeven nog slechts een theoretisch belang, maar indien ze — wat mij zeer waarschijnlijk lijkt — positief uitvallen dan zullen ze in de toekomst groot practisch voordeel opleveren.

Er rest mij nog om mede te deelen, hoe de berekening van de cicatrisatiecurve wordt verricht (27—30).

De manier, waarop de „law of cicatrization of surfacewounds” is tot stand gebracht is al weer zeer merkwaardig.

Carrel had al jaren geleden waargenomen, dat het verloop van de wondgenezing van oppervlakkige wonden aan bepaalde wetten gebonden is. Hij had in een aantal gevallen dat verloop in curve gebracht en had gezien, dat die curven een zeer regelmatig verloop hadden. Carrel begreep toen, dat, om verder te kunnen komen, een physicus erbij gehaald moest worden, iemand die, uitgaande van de beginwaarden, den vorm van de geheele verdere curve zou kunnen berekenen. Hij vroeg dus een physicus — Dr. P. Lecomte du Noüy — zich voor het vraagstuk te interesseeren. Du Noüy deed dit en vond binnen eenigen tijd de formule voor de cicatrisatie.

Het is moeilijk te zeggen, aan wien nu de verdienste voor het vinden der „law of cicatrization” toekomt. Allerm minst wil ik trachten de verdiensten van du Noüy te verkleinen. Wie dezen intelligenten Franschman aan het werk heeft gezien, wie, zooals ik, het voorrecht heeft gehad om in een half uur tijd de geheele „law of cicatrization” door hem voorgeteekend en uitgelegd te krijgen, zal allerm minst geneigd zijn, om du Noüy als een simpel werktuig van Carrel te beschouwen en nog minder zal men dat doen, als men du Noüy op het congres te Baltimore een door hem gevonden geheel origineel instrument voor het meten van de oppervlaktetension van vloeistoffen heeft hooren demonstreeren. Du Noüy is ongetwijfeld een uiterst begaafd man, die o.a. na een verblijf in America van nauwelijks een jaar, Engelsch spreekt, niet als een geboren American, maar als een geboren Engelschman en zeker zal hij nog veel van zich doen hooren.

Ik wilde er alleen op wijzen, dat men niet zijn schouders moet ophalen en van Carrel moet zeggen: „nu ja, hij liet een physicus overkomen, en die vond voor hem de wet van de wondgenezing.” Want dan moet ik vragen, wie onzer komt op het idee, voor een dergelijk proces een mathematische formule te laten uitwerken, wie onzer vindt maar dadelijk den geschikten man daarvoor en wie onzer kan tenslotte aan een volslagen leek op dat gebied een biologisch vraagstuk voorleggen zóó dat de physicus zich er warm voor maakt en de mogelijkheid voor een oplossing ziet en bovendien de oplossing vindt.

Het is alles heel eenvoudig, vreeselijk eenvoudig. Alleen deze eenvoudige zaken worden slechts door geniale mensen verricht.

* . *

Wanneer S de wondoppervlakte is op het oogenblik, dat de waarneming begint en S' de wondoppervlakte, na t dagen, terwijl T voorstelt de tijd, die sedert het begin der wondgenezing is verlopen (bij de meting S' is dus $t = T = 4$ dagen) dan wordt de index i voor de cicatrisatie gevonden uit de formule:

$$i = \frac{S - S_1}{S} \cdot \frac{t + \sqrt{tT}}{t + \sqrt{tT}} \quad \dots \quad (1)$$

Heeft men nu S gemeten en eveneens na 4 dagen S' , dan kan men berekenen hoe groot na nog 4 dagen het wondoppervlak S'' zal zijn; men heeft daarvoor formule (2) (ik geef alleen de formules met weglating van de afleiding, die trouwens voor ons leeken toch een beetje duister is).

$$S'' = S'[1 - i(t' + \sqrt{tT} + t')] \quad \dots \quad (2)$$

Hierin is t' de tijd tusschen de meting S' en S'' , dus als regel is t' eveneens gelijk 4 dagen.

Deze formule (2) ziet er nog eenigszins ingewikkeld uit, maar zij is inderdaad heel eenvoudig.

De index i is afhankelijk van den leeftijd van den patiënt en van de oppervlakte van de wond bij het begin van het proces. Men kan dezen index gemakkelijk berekenen uit formule (1), maar dat is niet eens noodig, want du Noüy geeft in zijn mededeelingen een curve en ook een tabel, waarin men hem voor elk bepaald geval kan opzoeken (30).

De tijd t' is gelijk 4. En de tijd T is de tijd, vanaf het begin van het proces. De factor $\sqrt{T + t'}$ behoeft men ook al niet uit te rekenen, want du Noüy geeft ook daarvoor een tabel (30).

Aan een van du Noüy's mededeelingen ontleen ik nu het volgende voorbeeld:

Een steriele wond heeft een oppervlakte van 12 cM² en 4 dagen later is de oppervlakte 9 cM². De vraag is: hoe groot is de wond na 8 dagen?

1. *Berekening van den index i* (is eigenlijk overbodig, want i kan worden opgezocht in du Noüy's tabel (30).

$$i = \frac{\frac{S - S_1}{S}}{\frac{t + \sqrt{T}}{4 + \sqrt{4}}} \quad (1) \quad \begin{array}{l} S = 12 \\ S' = 9 \\ t = 4 \\ T = 4 \end{array}$$

$$i = \frac{12 - 9}{12} = 0,0416.$$

2. *Berekening van de oppervlakte van de wond na 8 dagen:*

$$S'' = S'[1 - i(t' + \sqrt{T + t'})]$$

$$T = 4 \text{ (omdat van } S' \text{ afgerekend wordt)}$$

$$t' = 4$$

$$i = 0,0416$$

$$S' = 9$$

In du Noüy's tabel vindt men, dat

$$t' + \sqrt{T + t'} = 4 + \sqrt{4 + 4} = 6,81,$$

dan wordt dus

$$S'' = 9(1 - 0,0416 \times 6,81) = 6,45 \text{ cM}^2.$$

Maken we het vraagstuk nu iets ingewikkelder, dan hebben we b.v. het volgende voorbeeld:

Een patient oud 22 jaar; wond op 2 Febr. = 148 cM², op 6 Febr. is de wond 129,4 cM². Gevraagd hoe groot is de wond op 14 Febr.

Berekening index i

$$i = \frac{\frac{S - S_1}{S}}{\frac{t + \sqrt{T}}{4 + \sqrt{4}}} \quad \begin{array}{l} S = 148 \\ S_1 = 129,4 \\ t = 6 \\ T = 2 \end{array}$$

$$i = \frac{148 - 129,4}{148} = 0,021.$$

Had men in Du Noüy's tabel den index opgezocht, dan had men eveneens 0,021 gevonden.

Berekening oppervlakte op 10 Febr.

$$S'' = S'[1 - i(t' + \sqrt{T + t'})] \dots \dots (2)$$

$$\begin{aligned} S_{10 \text{ Febr.}} &= 129,4[1 - 0,021(4 + \sqrt{4 + 4})] \\ &= 129,4 \times 0,857 = 111 \text{ cM}^2. \end{aligned}$$

Berekening oppervlakte op 14 Febr.

$$\begin{aligned} S_{14 \text{ Febr.}} &= 111[1 - 0,021(4 + \sqrt{4 + 4})] \\ &= 111 \times 0,857 = 95,1 \text{ cM}^2. \end{aligned}$$

Men ziet, dat de factor $0,021(4 + \sqrt{4 + 4})$ bij alle verdere berekeningen dezelfde blijft, dat maakt de zaak al heel eenvoudig, want voor de wondoppervlakte op 18 Febr. vindt men nu dadelijk $95,1 \times 0,857 = 81,6$. Voor de oppervlakte op 22 Febr. $81,6 \times 0,857 = 67,9$ enz.

In fig. 6 vindt men de berekende waarden uit het gegeven voorbeeld in curve gebracht en tevens vindt men daar de curve van de wondoppervlakten, die in dat geval inderdaad waargenomen waren.

De berekende en de waargenomen curve stemmen merkwaardig goed met elkaar overeen, en in tal van andere gevallen was dat evenzoo. Dit moet des te meer verwonderen, omdat de verkleining van de wondoppervlakte gedurende de genezing door 2 factoren wordt tot stand gebracht, te weten door de retractie van de wondranden en door nieuwvorming van epitheel. Het schijnt, dat tusschen deze beide processen een correlatief verband bestaat, zoodanig, dat wanneer de epitheelvorming begint, de retractie naar evenredigheid minder wordt zoodat de curve toch regelmatig blijft. Du Noüy heeft nog een afzonderlijke formule opgesteld voor de retractie alleen (30), maar het zou te ver voeren, daar thans op in te gaan, men vindt dat in de oorspronkelijke stukken van du Noüy, waarin tevens ook nog een correctie wordt aangegeven voor zeer lange en smalle wonden; daar gaat n.l. de gewone formule niet geheel op.

Op eenige zaken wil ik nog de aandacht vestigen.

De theoretisch geconstrueerde curve zal nooit de as geheel snijden, daaruit zou dus moeten volgen, dat een wond nooit

geheel geneest. Dat is natuurlijk absurd en men moet dus bij deze berekeningen de wond als genezen beschouwen, zoodra zij een oppervlakte van 0.4 cM^2 heeft bereikt, bij kleinere wonden geldt de formule niet meer.

Verder wordt het wondverloop zeer sterk veranderd, wanneer infectie optreedt, zooals b.v. in fig. 6 duidelijk zichtbaar is. Tot 10 Februari kwamen de gevonden en de berekende waarden goed overeen, op 14 en 18 Febr. echter week de waargenomen curve belangrijk van de berekende af, op 18 Febr. werd ook infectie in de wond waargenomen. De wond werd toen behandeld met Dakin's vloeistof en na 4 dagen, dus den 22sten Febr. was zij weer steriel en vielen waargenomen en berekende oppervlakten weer samen. Zeer merkwaardig is hierbij wel, dat de wond de door de infectie ontstane vertraging „inhaalt” zoodra die infectie voorbij is.

Men kan dus, zooals is besproken, de grootte van een wond van periode tot periode berekenen indien men slechts het oppervlak bij het begin en dat na de eerste 4 dagen weet. Men kan echter ook de berekening voor een groote periode in eens doen. In het boven besproken voorbeeld, waar de wondoppervlakte op 2 Februari 148 cM^2 bedroeg, op 6 Febr. 129.4 en volgens berekening op 10 Febr. 113 en op 14 Febr. 96.8 cM^2 , zou men zoo van periode tot periode voortgaande op 26 Febr. een oppervlakte van 55.9 cM^2 vinden. Men kan dat nu ook ineens berekenen, uitgaande van de waarde op 6 Febr., men gebruikt dan de formule (2) en vindt

$$\begin{aligned} S_{26 \text{ Febr.}} &= S_{6 \text{ Febr.}} [1 - i(t' + \sqrt{T + t'})] & t' &= 20 \\ & & T &= 24 \\ &= 129,4 [1 - 0,021 (20 + \sqrt{44})] \\ S_{26 \text{ Febr.}} &= 56,8 \text{ cM}^2. \end{aligned}$$

Het verschil tusschen de beide waarden ($55,9$ volgens de eene en $56,8$ volgens de andere berekening) is zoo gering, dat het valt binnen de foutengrens van de methode.

Tenslotte wijs ik er nog eens op, dat men met Du Noüy's methode ook precies berekenen kan, wanneer een oppervlakkige wond genezen zal zijn, indien de wond niet geïnficeerd is en men den leeftijd van den patiënt weet. Du Noüy demonstreerde aan een cursus voor officieren van gezondheid verleden jaar

op 6 Augustus een steriele wond, waarvan de oppervlakte bekend was. En hij deelde hun mede, dat 16 September de wond genezen zou zijn. Geen wonder, dat toen twintig artsen hartelijk lachten om den onzin van één physicus. Maar 15 September was de wond nog niet heelemaal dicht en precies 16 September was zij genezen. Daar was natuurlijk een beetje geluk bij, maar de verbazing van de officieren van gezondheid was groot. Zij meenden, dat het een wonder was.

Du Noüy echter is een enthousiast.

„Het is heelemaal geen wonder” zei hij, „de wond geneest volgens de wet van de cicatrisatie en het zou een groot wonder geweest zijn, als het *niet* precies uitgekomen was!”

Dit is een van de vele onderwerpen, die Carrel in studie heeft gehad en waarmee hij een schitterend resultaat heeft bereikt. Buitengemeen verleidelijk zou het zijn, om meer van zijn werk te vermelden; om te schrijven over den vaatnaad, over de verwonderlijke operaties aan hart en vaten, die Carrel verricht, om te schrijven over de culturen van dierlijk weefsel in vitro, om te beschrijven hoe ik een cultuur zag van bindweefsel uit het hart van een kippenembryo, een cultuur, die nu al 7 jaar lang in Carrel's laboratorium is in leven gehouden. Maar voor dat alles is geen plaats beschikbaar. Ik kan echter nog één ding doen en dat is het afdrukken van een photographie van Carrel zelf en van zijn operatie-kamer. Beide photo's vond ik in een der albums van het *illustration department* en mij werd welwillend toegestaan om ze met nog een aantal andere mede te nemen en af te drukken. (Fig. 7 en 8.) De laatste photo heeft voor mij bijzondere beteekenis, omdat ik — toen ik de eerste maal Carrel's laboratorium bezocht — juist den indruk kreeg, die deze photographie weergeeft.

Toen Carrel's secretaresse mij in zijn werkplaats binnen liet, zag ik 2 geheel in het zwart gekleede figuren, — zwarte operatiejassen, zwarte maskers, — gebogen over een met zwarte doeken bedekte, kleine operatietafel. Ze waren bezig met het bewerken van culturen van overlevend bindweefsel. Dit werk moet met zeer bijzondere voorzorgen geschieden, omdat elke mogelijkheid op infectie der culturen moet worden uitgesloten. Het is een zeer minitieuze arbeid, het overbrengen

van een cultuur van levend weefsel in een nieuw medium. Een dergelijke cultuur heeft maar een oppervlakte van enkele mM^2 . En dat heele kleine stukje moet dan nog doorgesneden worden, aan de kanten moeten stukjes worden verwijderd enz. Wanneer men bij dat fijne werk witte operatiejassen gebruikt



Fig. 7. Dr. CARREL (Rockefeller institute).

en witte doeken, dan kan men niet zoo goed zien en is het bovendien te vermoeiend voor de oogen, daarom is alles in het zwart.

Carrel's proeven over het kweken van weefsel in vitro hebben mij altijd bijzonder geïnteresseerd en zeer verheugd

was ik, iets daarvan met eigen oogen te kunnen waarnemen ¹⁾.

Carrel's persoonlijkheid maakt, — vooral in de omgeving van zijn werkplaats — een diepen indruk. Men krijgt, wanneer hij daar zijn werk met u bespreekt en enkele resultaten demonstreert, zeer sterk de impressie, dat daar in dat laboratorium dingen gedaan worden, die juist een heele schrede staan boven een appendix-operatie of het alcoholvraagstuk.

De operatiekamer, die op de photo is afgebeeld, bevindt zich

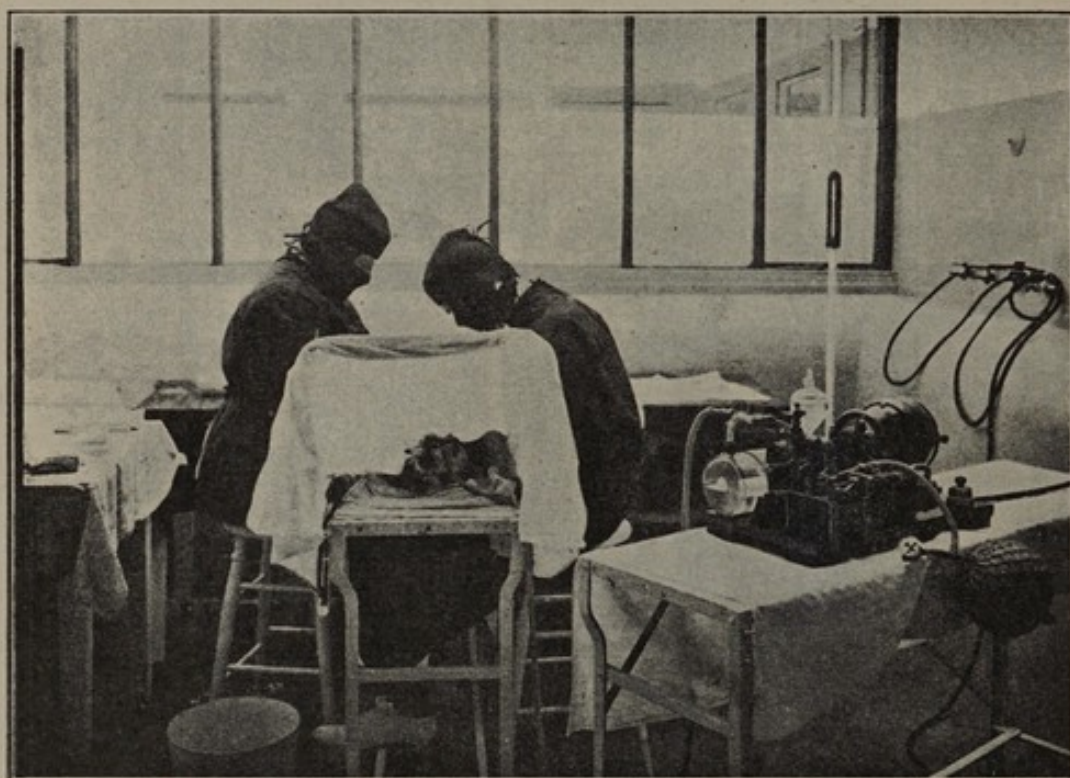


Fig. 8. Dr. CARREL's operatiekamer.

op het dak van het hoofdgebouw van het Rockefeller instituut. Carrel heeft daar een zestal kleine vertrekken te zijner beschikking en dicht in de nabijheid zijn op hetzelfde dak een groot aantal hokken, waarin zijn proefdieren kunnen worden bewaard. Er is daar een ruimte om honden te huisvesten en

¹⁾ Om culturen van levend weefsel te zien, behoeft een Utrechenaar trouwens niet naar America te reizen, daar Dr. van Herwerden in het physiologisch laboratorium al jaren lang zich met studies over den groei van levend weefsel in vitro bezig houdt.

te verzorgen, die benijdenswaardig is. De geheele inrichting voldoet echter volgens Carrel niet meer en plannen zijn reeds in gereedheid gebracht, om voor hem een geheel nieuwe afdeeling in te richten, zoodat, zei hij, indien ge over 2 jaar terug komt, ik u een werkelijk goed ingericht laboratorium zal kunnen toonen. Het zal niet *mijn* schuld zijn, wanneer ik niet inderdaad nog eens terugga, om Carrel's nieuwe laboratorium te gaan zien.

HOOFDSTUK IV.

DR. LEVENE (ROCKEFELLER INSTITUUT).

Eerste bezoek aan Levene.

Levene (Fig. 9) is een zeer ongewone persoonlijkheid en een van diegenen, die ook in hun uiterlijk die eigenaardige trekken hebben, waardoor men onmiddellijk weet een man van zeer bijzondere gaven voor zich te hebben. Flexner heeft dat eveneens zeer sterk, Abel (uit Baltimore) ook.

Levene is van geboorte een Rus. Hij is klein, heeft een betrekkelijk groot hoofd, een massa grijs-zwart haar, een scherp regelmatig gezicht en buitengemeen intelligente oogen.

Levendig is hij in zijn bewegingen en zeer vrij in zijn manier van spreken. Hij heeft de openhartigheid van den geleerde, die zijn meening zegt, juist zooals zijn meening is, zonder overweging of het misschien meer diplomatisch zou zijn om te zwijgen. Hij is het type van een geleerde in de allerbeste beteekenis van het woord.

Er was den eersten keer dat ik Levene ontmoette niet veel tijd tot praten. Dat kwam later; de hoofdzaak was dien eersten dag het zien van het laboratorium.

Dit laboratorium is voortreffelijk ingericht. Het is geheel volgens zijn aanwijzingen gebouwd en — hoewel Levene thans al weer ruimte te kort komt — kan zijn laboratorium toch als een voor zijn doel haast ideale inrichting worden beschouwd. Men vindt er niet één enkele groote werkkamer, maar een aanzienlijk aantal kleine vertrekken, waarvan sommige dienen als eigen werkplaats voor Levene en voor zijn medewerkers, maar waarvan de meeste een bijzondere bestemming hebben. Zoo is er een vrij groote kamer, die in zijn geheel op lage temperatuur kan worden gehouden en waarin zich bovendien

een tiental ijskasten bevinden; er is een kamer, die op zeer hooge en constant blijvende temperatuur gehouden kan worden, wat voor sommige doeleinden noodig is; er is een afzonderlijke kamer voor alcohol- en aether-extractie; er is een afzonderlijk vertrek waar groote hoeveelheden nucleinezuur

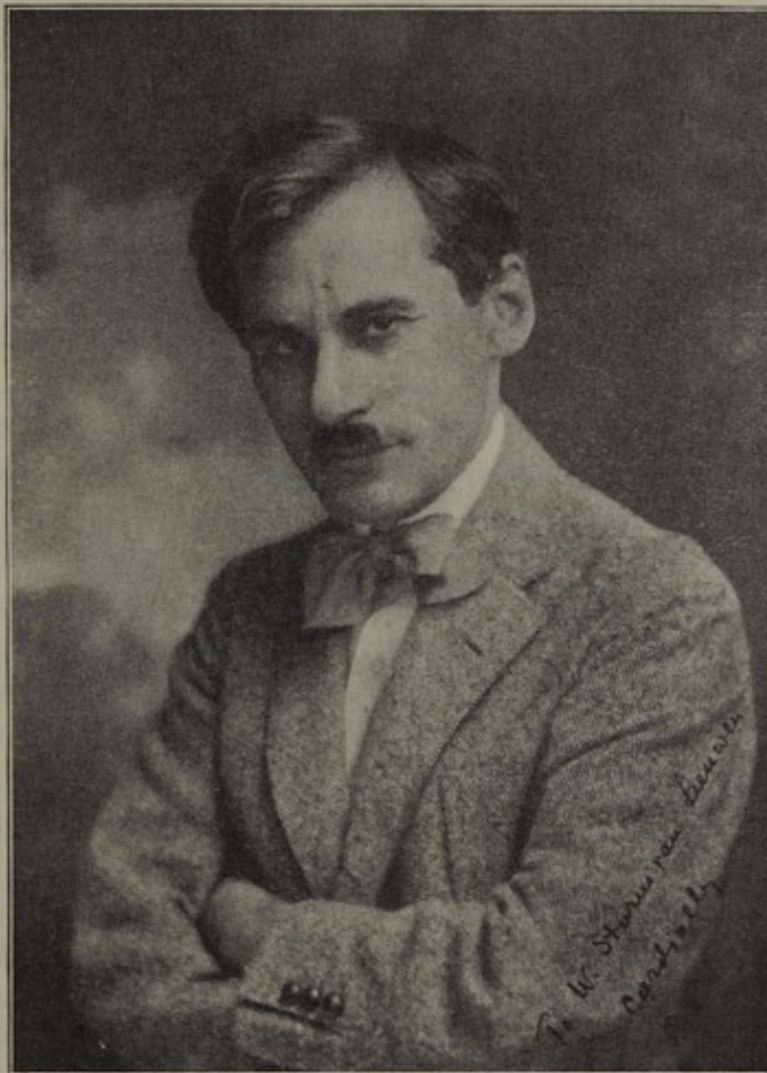


Fig. 9. Dr. LEVENE (Rockefeller Institute).

uit gist worden bereid (met het oog op de a.s. *prohibition* en mogelijk stopzetten van het bierbrouwersbedrijf moest gezorgd worden voor een grooten voorraad nucleine zuur); er is een H_2S -kamer; er is een kamer voor het werken met giftige gassen; er zijn nog wel zes of zeven andere afzonderlijke vertrekken.

Een van de hoofdwerkzaamheden van Levene en zijn mede-

werkers is het afzonderen van eenvoudige chemische stoffen, die als het ware de bouwsteen vormen, waaruit dierlijk weefsel, o. a. hersensubstantie, is opgebouwd. Levene heeft nu gezorgd, dat elke handeling die bij het bereiden en bij het afzonderen van die stoffen noodig is, zoo zorgvuldig kan worden verricht als mogelijk is; daarvoor waren natuurlijk een aantal bijzondere apparaten en bijzonder ingerichte vertrekken noodig. Het is weer een van de voordeelen, die het Rockefeller instituut biedt, dat bij het bouwen van Levene's laboratorium (het bevindt zich in het nieuwste gedeelte van het Rockefeller instituut) volkomen kon worden rekening gehouden met alle eischen, gesteld door den man, die in het laboratorium zal werken.

* * *

Tweede bezoek.

In zijn „Essays on Friendship” beschrijft Emerson hoe het eerste bezoek van den „stranger”, die later onze vriend zal worden, een heel bijzonder karakter draagt.

“We talk better than we are wont, we have the nimblest fancy, a richer memory and our dumb devil has taken leave for the time. For long hours we can continue a series of sincere, graceful, rich communications, drawn from the oldest, secretest experience, so that they who sit by, of our own kinsfolk or acquaintance shall feel a lively surprise at our unusual powers He has heard the first, the last and best he will ever hear from us”.

Deze woorden van Emerson komen mij in de gedachte, nu ik wil trachten mijn indruk te geven over mijn gesprek met Levene.

Om 12 uur 's middags heb ik hem bezocht, wij hebben samen in de stad geluncht en we hebben tot 3 uur gepraat. Nog dikwijls hoop ik met Levene in contact te komen, nog dikwijls hoop ik lange gesprekken met hem te hebben, maar vermoedelijk zal nooit weer een gesprek met hem mij een dergelijk genot schenken, als het dat dezen éénen dag deed.

Het komt een enkele maal voor, dat twee menschen, die in een zeer verschillende richting werken, groot belang in elkaars arbeid kunnen stellen. Levene's werk was mij in grove trekken bekend en ik had alle reden er groot belang in te stellen; het mijne was hem natuurlijk niet bekend, maar ik wilde trachten

hem ervoor te interesseeren. Niet kon ik verwachten, dat dit zoo geheel zou gelukken, dat hij werkelijk meer dan een uur achtereen zijn aandacht geheel aan mijn speciale vraagstukken zou willen wijden, dat hij stuk voor stuk de verschillende punten zou critiseeren en dat hij door zijn belangstelling en door zijn opmerkingen zou maken, dat voor mijzelf mijn eigen vragen in een helderder licht kwamen en dat hij tenslotte met mij eens zou zijn, dat mogelijkerwijze mijn werk bij een deel van het zijne zou kunnen aansluiten.

Het is maar zelden dat men iemand ontmoet men wien men uren kan spreken zonder vermoeid te worden en waarbij het eene onderwerp nog niet is afgehandeld of een ander onderwerp, dat beiden interesseert, staat weer gereed. Zulk een gesprek met een man als Levene te voeren heft op, maakt u voor een oogenblik wat minder eng van gezichtskring, wat minder klein. En het goed, dat een dergelijk man u doet, is niet iets van korten duur, het werkt nog na, dagen — soms weken lang —.

De reden, waarom Levene's werk mij zoozeer interesseeren moest, zal ik met een enkel woord trachten duidelijk te maken.

Het was uit onderzoekingen, die wij in de laatste jaren in het pharmacologisch instituut te Utrecht verricht hebben, gebleken, dat in het lichaam van zoogdieren stoffen voorkomen — zoowel vrij in het bloed als ook in organen, lever, hersenen, enz. — die in staat zijn alcaloiden te binden en tijdelijk onwerkzaam te maken. Deze binding is — dat wil ik er dadelijk bij vermelden — in de gevallen, die wij hebben onderzocht, een physische, d. w. z. de vergiften worden niet gedestruëerd, maar physisch gebonden. Dit punt is van zoo groot belang, omdat een physische binding zeer snel plaats grijpen kan, terwijl een chemische ontleding als regel langer duurt en niet tot stand komt voor de eerste acute werking van het vergift zich heeft geuit. Hoewel wij nu konden aantoonen, dat er ongetwijfeld in het lichaam stoffen zijn, die langs physischen weg vergiften kunnen binden, was het tot nu toe niet mogelijk geweest den aard van die stoffen nader vast te stellen, terwijl het toch — zooals vanzelf spreekt — van groot belang zou zijn die stoffen te leeren kennen. Natuurlijk

was onze aandacht dadelijk gericht geweest op in het serum voorkomende lipoide stoffen en als type daarvan onderzochten we lecithine en cholesterine, maar met beide hadden wij een negatief resultaat. Wel vonden we — en ook dat kan later blijken van gewicht te zijn — dat in bepaalde gevallen lecithine de werking van een vergift kan *versterken*, maar de adsorbeerende werking werd niet gevonden. Levene heeft nu in de laatste jaren zeer veel over lipoiden gewerkt en heeft een aantal stoffen, vooral in de hersensubstantie voorkomend, in zeer zuiveren vorm kunnen afscheiden. Het was mijn bedoeling om hem te vragen of hij het niet mogelijk achtte, dat een of meer van de door hem gevonden stoffen identiek zouden zijn met de stoffen, die wij zoeken. Levene erkende, dat dit mogelijk is, maar voegde er aan toe, dat naar zijn meening in die richting mij ook wel een teleurstelling zou kunnen wachten, omdat misschien de door hem in zeer zuiveren vorm verkregen phosphathiden en lipoiden te eenvoudig van samenstelling zijn, om de specifieke werking uit te oefenen, die de stoffen die ik zoek, moeten bezitten. In ieder geval heeft hij mij zijn medewerking beloofd en is hij alvast begonnen met mij van een viertal door hem afgezonderde stoffen een hoeveelheid mede te geven, waarmee ik voorloopig oriënteerende proeven zal kunnen doen. Het spreekt vanzelf, dat — hoe deze proeven ook zullen aflopen — het in ieder geval een groot voordeel is te weten of Levene's stoffen de gezochte specifieke werking hebben of niet. Bovendien gaf Levene mij nog een hoeveelheid zeer zuivere lecithine mee, waardoor ik in staat ben te onderzoeken of de boven beschreven werking van lecithine — het bevorderen van de werking van alcaloiden — afhankelijk is van het lecithine als zoodanig, dan wel aan verontreinigingen zal moeten worden toegeschreven.

Hoe mijn onderzoek ook uitvalt, in ieder geval ben ik Levene grooten dank verschuldigd voor de bereidwilligheid, waarmede hij mij monsters van zijn kostbare stoffen afstond en voor zijn belofte om — indien dat voor verder onderzoek noodig mocht zijn — meer materiaal te sturen.

New-York, 5—5—'19.

HOOFDSTUK V.

DR. PEYTON ROUS (ROCKEFELLER INSTITUUT).

Het bereiden van sera tegen ziekten met onbekende verwekkers.

Wie de Journ. of exp. med. van de laatste jaren gelezen heeft, weet van de zeer belangrijke resultaten, die Rous bij zijn onderzoekingen over transplantatie van sarcomen verkregen heeft; hoe het hem gelukt is, de spontaan bij de kip voorkomende sarcomen van dier op dier over te brengen; hoe hij heeft aangetoond, dat deze overbrenging van het sarcoom ook kan geschieden door een filtreerbaar agens en hoe hij tenslotte tal van factoren, die op den groei van deze getransplanteerde tumoren van invloed zijn, heeft bestudeerd.

Niet echter over deze zaken zal ik hier berichten, want toen ik Rous bezocht, was hij met andere dingen bezig en deze nieuwe onderzoekingen besprak hij met mij met zulk een benijdenswaardige duidelijkheid en zulk een overtuiging, dat ik niet kan nalaten het een en ander hiervan mede te deelen.

Rous maakt den indruk van een buitengemeen intellect te bezitten en een scherp denker te zijn, daarbij bezit hij de gave, om zijn gedachten zoo scherp en kort te formuleeren, dat men in een half uur meer van hem leert, dan van vele anderen in vele uren. Een van de voordeelen van een persoonlijk bezoek aan een wetenschappelijk onderzoeker is, dat men hem vragen kan: Hoe zijt ge tot dit onderzoek gekomen? Want dit is dikwijls het meest interessante van de geheele zaak. Deze vraag stelde ik Rous met betrekking tot zijn laatste onderzoek.

Wel, zei Rous, ik dacht, laten wij eens aannemen, "Only for the sake of argument", dat het mogelijk is een immuunserum te bereiden tegen een ziekte, waarvan, zooals b.v. bij de

influenza, de verwekker nog niet bekend is. Hoe zou ik in dat geval tot de bereiding kunnen komen? Ik kan aannemen, dat in het cadaver van een lijder aan influenza of aan een andere ziekte van onbekend origine, zich de verwekker bevindt. Dan is het wellicht mogelijk, een dier te immuniseeren door het infectieus weefsel of bloed van den overleden patiënt in te spuiten in stijgende hoeveelheden. Pasteur's behandeling van de rabies berust toch op hetzelfde principe.

De moeilijkheid is nu echter deze. Bij Pasteur's rabies-behandeling wordt bij den patiënt ingespoten, geïnfecteerd materiaal van een dier, materiaal, dat op een bepaalde wijze is voorbereid. De patiënt wordt dan actief immuun. Dit is een doeltreffende methode bij een ziekte, met een zoo langen incubatietijd als de rabies heeft, maar bij een reeds manifeste acute infectieziekte is deze wijze van handelen onmogelijk. In dat geval zou dus een dier met geïnfecteerd menscheijk materiaal moeten worden ingespoten en dan het serum van het dier gebruikt worden om een ander mensch te genezen. Wanneer men dit nu echter zou doen en wanneer men bij een dier herhaaldelijk inspuit bacteriën (of toxinen) + weefsel of bloed van den mensch, dan kan wel is waar een serum worden verkregen, dat antistoffen bevat tegen de ingespoten bacterie (of het toxine) maar dat serum is voor de therapie geheel onbruikbaar, omdat het tevens zal bevatten antistoffen tegen *menscheijk weefsel*, n.l. voorzoover we weten agglutininen, haemolysinen en praecipitinen. Het gevaarlijkst zouden de haemolysinen zijn. Een dergelijk serum bij een mensch ingespoten, zou op groote schaal haemolyse van het bloed van den patiënt verwekken en dezen doen sterven. Dit is niet alleen een theoretische veronderstelling, maar men heeft indertijd geprobeerd op deze wijze sera te bereiden en de onmogelijkheid er van ingezien.

Men kan dus vermoedelijk in bepaalde gevallen bereiden een serum, dat bevat gewenschte + ongewenschte antistoffen. Rous heeft zich nu afgevraagd, of het niet mogelijk zou zijn, om de ongewenschte antilichamen uit een dergelijk serum te verwijderen en daarbij toch de gewenschte over te houden. Dat dit inderdaad *in principe* mogelijk is, heeft hij voor 4 verschillende gevallen bewezen. Het vraagstuk van de serum-

therapie bij ziekten met onbekenden verwekker, is door dit onderzoek natuurlijk nog niet opgelost en veel arbeid zal nog noodig zijn, voordat men voor een bepaalde ziekte een practisch voor den mensch bruikbaar serum op deze wijze heeft bereid, maar dat het in principe *kan*, heeft Rous aangetoond en daarmee heeft hij een nieuwen weg voor de serumtherapie geopend.

Ik zal niet in het bijzonder mededeelen hoe een dergelijk experiment verricht wordt — ik zou daartoe trouwens niet bevoegd zijn — maar alleen zeer in het algemeen aangeven, hoe Rous' werkwijze is, waarbij ik dan alleen even de aandacht erop wil vestigen, dat deze in het kort mede te deelen onderzoekingen in werkelijkheid het resultaat zijn van lange reeksen van zeer gecompliceerde, en groote zorgvuldigheid vereischende, proeven.

Een van Rous' eerste proeven verliep als volgt: (31)

Een geit werd herhaaldelijk ingespoten met stijgende hoeveelheden megatheriolysine (een toxine, dat zeer giftig is voor de cavia en minder giftig voor konijnen en geiten) en met bloed en fijngewreven lever, milt en nier van de cavia. Eenigen tijd na de laatste injectie werd de geit ontbloed en het aldus gevonden serum bleek te bevatten antistoffen tegen het megatheriolysine en tegen weefsel van de cavia. Werde dus een dergelijke immuunserum ingespoten bij een normale cavia, dan stierf dat dier binnen zeer korten tijd door den schadelijken invloed van de „anticavia”-stof, in hoofdzaak dus de specifieke haemolysinen. Rous behandelde nu dit serum in vitro met roode bloedcellen van de cavia. Voegt hij deze cellen aan het serum toe, dan ontstaat agglutinatie en deze geagglutineerde bloedcellen — die een deel der agglutininen en ook der andere „anticaviastoffen” hebben medegesleept — worden afgecentrifugeerd en dit procédé wordt 5 à 7 maal herhaald. Dan blijft een serum over, dat geen „anticavia”-stoffen meer bevat. En de vraag is nu, of door de behandeling niet ook het antimegatheriolysine is verdwenen. Gelukkig bleek — zooals Rous ook verwacht had — dit niet het geval te zijn. Het serum, dat hij op deze wijze had behandeld was dus niet alleen onschadelijk voor de cavia geworden, maar kon tevens dit dier

beschermen tegen een anders doodelijke dosis van het megatheriolysine.

De proef was dus gelukt voor het geval, dat een immuunserum bereid werd tegen een toxine. Nu moest worden onderzocht of eenzelfde resultaat zou worden verkregen, wanneer geïmmuniseerd werd tegen een bacterie. Hiervoor werd gekozen de pneumococcus en het plan was nu oorspronkelijk om in te spuiten *niet* een cultuur van pneumococcus + weefsel van een cavia, maar bloed + weefsel van een aan pneumonie gestorven dier, want op die wijze zou men natuurlijk de verhoudingen, die bestaan wanneer men een serum wil bereiden tegen een ziekte met onbekenden verwekker, het meest nabij komen. Dit — het immuniseeren door inspuiten van bloed en weefsel van een aan pneumonie gestorven dier — bleek voor het geval van de pneumococcus haast onmogelijk te zijn, omdat de proefdieren, voor zij immuun waren, aan pneumonie stierven; de doseering van het geïnfecteerde materiaal was blijkbaar te moeilijk. Daarom moest een andere weg worden ingeslagen en werd ingespoten een pneumococcencultuur (waarvan de doseering *wel* geregeld kon worden) + weefsel van het dier, dat later met het serum zou worden behandeld. Ook deze proef gelukte, evenals de bovenvermelde proef met toxine, volkomen.

Rous kon nu verder profiteeren van de omstandigheid, dat in het Rockefeller instituut wordt gewerkt over experimenteele poliomyelitis bij apen. Hij kon tot zijn beschikking krijgen een aap, die typische poliomyelitis had gehad en spontaan genezen was. Het is bekend, dat het serum van zulk een dier antistoffen tegen het poliomyelitis-virus bevat. Bij dezen aap werd nu eenige malen achtereen ingespoten bloed en een extract van weefsel van een mensch. Eenigen tijd na de laatste injectie werd het dier ontbloed en zoo werd dus serum verkregen, dat bevatte antistoffen tegen het poliomyelitis-virus en antistoffen tegen menschelijk weefsel. Op dezelfde wijze als boven beschreven, werd nu die laatste soort antistoffen uit het serum verwijderd met behulp van roode bloedcellen van den mensch en door proeven op apen (natuurlijk kon het in dit geval niet op menschen worden geprobeerd) bleek, dat door de behandeling, waarbij de antistoffen tegen menschelijk

weefsel waren verwijderd, de beschermende werking van het serum tegen de poliomyelitis-virus niet was verloren.

Hoe gunstig deze onderzoeken tot nu toe waren verlopen, het experiment in zijn meest juisten vorm was altijd nog niet genomen. In een vierde reeks van proeven kon Rous tenslotte de noodige voorwaarden daartoe verwezenlijken. Hij maakte daarbij gebruik van zijn ervaring over transplantatie van tumoren bij kippen.

Rous wist, dat het bloed van kippen, die stervende zijn aan de gevolgen van geïnplanteerde tumoren, stoffen bevat, die bij injectie bij een ander dier, een sarcoom veroorzaken. En bovendien bevinden dergelijke stoffen zich in groote hoeveelheden in het sarcoomweefsel van het stervende dier. Hij nam nu bloed en sarcoomweefsel van een aan deze ziekte overleden kip en spoot dat met behoorlijke tijdintervallen in stijgende hoeveelheden in bij een gans. Eenigen tijd na de laatste injectie werd de gans ontbloed en het serum van dit dier bevatte nu antistoffen tegen den „causative agent” van het sarcoom en tegen het weefsel van de kip. Dit serum was zeer giftig voor de kip, maar door behandeling met roode bloedcellen van de kip konden de antilichamen tegen het kippeweefsel worden verwijderd. Hierdoor was het serum onschadelijk geworden en bovendien bleken de beschermende stoffen tegen den „causative agent” van het sarcoom nog aanwezig te zijn.

En hiermede was dus in principe in bevestigenden zin opgelost de vraag of het mogelijk is een bruikbaar, dus ongevaarlijk immuunserum te bereiden tegen een ziekte, waarvan de verwekker niet bekend is.

Het komt mij voor, dat deze ontdekking zeer belangrijk is. Zooals ik boven reeds zeide, de praktische consequentie hiervan — het bereiden van een serum, dat voor den mensch bruikbaar is — is nog niet getrokken. Maar wie Rous aan het werk heeft gezien en met hem heeft gesproken en wie de in het Rockefeller instituut gebruikelijke werkwijze heeft waargenomen, zal, evenals ik, veel hoop hebben, dat zeer spoedig ook deze onderzoeken tot een practisch resultaat in een of andere richting zullen leiden.

* * *

De experimenteele haemochromatosis (32, 33).

Bij een volgend bezoek deelde Rous mij de resultaten mee van een onderzoek in een geheel andere richting. Dit onderzoek is zeker veel minder belangrijk dan het vorige, maar ik deel er iets van mede, omdat het Rous' werkwijze weer zoo goed illustreert en omdat het ook weer bewijst hoe hij, wanneer hij om een of andere reden met een bepaalde vraagstelling in aanraking komt, niet nalaten kan, daaraan even een duwtje in de goede richting te geven.

Wanneer in het lichaam plotseling een groot aantal roode bloedcellen te gronde gaan, zooals bij uitgebreide verbrandingen of sommige vergiftigingen, vindt men pigmentaties van haemosiderine in milt, beenmerg en soms in de lymphklieren. Er zijn echter twee ziekten, waarbij het ijzerpigment op geheel andere plaatsen wordt gevonden. In gevallen van pernicieuse anaemie n.l. bevindt zich het meeste ijzerpigment in de lever en een groote hoeveelheid in de nier en bij haemochromatosis (diabète bronzé) vindt men het in lever, nier, pancreas, hart en sommige lymphklieren.

Herhaaldelijk heeft men getracht om langs experimenteelen weg ijzerpigmentatie in lever en nier te krijgen, dus een ziektebeeld, dat met de haemachromatosis overeenkomt, maar steeds is dit mislukt. Brengt men bij dieren op groote schaal destructie van het bloed te weeg, of geeft men injecties van haemo globine, dan vindt men wel een massa pigment in de milt, maar niet in de lever en de nier. Het is aan Rous gelukt toch de pigmentatie van de lever te verkrijgen bij konijnen. Hiertoe doet hij bij de dieren zeer frequente bloedtransfusies. Hij spuit n.l. bij konijnen maandenlang dagelijks (met uitzondering van 1 dag in de week) 10 — later 15 — c.c. bloed van een ander konijn in een vene, zoodat bij sommige dieren in 7 maanden tijd ca. 150 transfusies werden verricht. Eenige dagen na de laatste injectie werden de dieren gedood en hun organen onderzocht, waarbij vooral aandacht werd besteed aan het voorkomen van ijzerpigmentatie. En nu werd inderdaad een ziektebeeld verkregen, dat in vele opzichten met de bij den mensch voorkomende haemochromatosis overeenstemt, want niet alleen in de milt, maar vooral in lever, nier, pancreas en hart van deze konijnen werd het ijzerpigment gevonden. Deze

experimenteele haemochromatosis komt echter niet in alle opzichten met de bij den mensch voorkomende ziekte overeen. Bij menschen vindt men n.l. bij obductie wel is waar een sterke pigmentatie van lever, nier enz. en ook van de huid, maar bij hen wordt tevens een duidelijke levercirrhose gevonden en gedurende het leven bestaat bij hen steeds een diabetes. Bij zijn konijnen vindt Rous noch de diabetes, noch de levercirrhose. Hij besluit hieruit o.a. dat de levercirrhose bij gevallen van haemochromatose bij den mensch *niet* zooals veelal wordt aangenomen, tot stand komt door de prikkelende werking van het ijzerpigment, — want die prikkeling bestaat bij konijnen ook en daar is geen cirrhose — maar dat omgekeerd de eigenaardige localisatie van het pigment voor een groot deel het gevolg is van de cirrhose. Want hij vond, dat, ook bij zijn konijnen, overal waar bindweefselwoekering plaats heeft, een zeer intensieve pigmentafzetting aanwezig is.

Afgescheiden nu van deze theoretische bizonderheid vond Rous ook een practisch gegeven, dat van nut kan zijn voor de diagnose van haemochromatose.

Bij konijnen met experimenteele haemochromatosis kwam — zooals vermeld — overvloedige ijzerpigmentatie voor in de nier en tevens werd dit gevonden in cylinders in de urine. Dit was voor Rous een aanleiding om de urine te onderzoeken van een aantal lijders aan pernicieuse anaemie en haemochromatosis en inderdaad kon hij in bijna al deze gevallen in de urine ijzerpigment — ingesloten in cellen en ook vrij voorkomend — aantoonen. Zeer nauwkeurig beschrijft hij de methoden van kleuren die daarbij noodig zijn. In contrôlegevallen vond Rous het pigment zoo goed als nooit. Hij besluit uit zijn onderzoek, dat het vinden van ijzerpigment in het sediment van de urine in twijfelachtige gevallen een krachtige steun voor de diagnose van haemochromatosis zijn kan. Inderdaad werd in een geval, dat in het hospitaal van het Rockefeller instituut was opgenomen, en waar het stellen van de diagnose groote moeilijkheden opleverde, op grond van het vinden van pigment in de urine het bestaan eener haemochromatosis aangenomen en bij een later verrichte obductie werd deze diagnose bevestigd. Wellicht kan ook bij de diagnose van pernicieuse anaemie het vinden van ijzerpigment in de urine van belang zijn.

Ik heb dit onderzoek eenigermate uitvoerig besproken, niet zoozeer omdat het zoo'n groot practisch belang zou hebben, maar omdat het zoo duidelijk Rous' werkwijze en trouwens de werkwijze van het Rockefeller instituut in het algemeen illustreert. Rous had zich van te voren met kwesties van bloedtransfusie beziggehouden, en in aansluiting daaraan tracht hij door herhaalde bloedtransfusie bij konijnen experimenteele haemochromatosis op te wekken. Dit gelukt en hij vindt daarbij o. a. ijzerpigment in de nier. Dat brengt hem op het idee of onderzoek van de urine klaarheid zal kunnen brengen in twijfelachtige klinische gevallen. In het hospitaal van het instituut vindt hij dadelijk het noodige klinische materiaal om zijn onderzoek te verrichten en in korten tijd kan op deze wijze een, zij het ook klein, onderzoek geheel worden afgerond.

* . *

Het verrichten van de bloed,,tests" bij het zoeken van een geschikten donor voor bloedtransfusies.

Rous heeft een zeer eenvoudige methode aangegeven (34) om — vóór een bloedtransfusie wordt verricht — te onderzoeken of het bloed van den „donor" door den ontvanger zal kunnen worden verdragen. Zeer dankbaar ben ik hem, dat hij zooveel van zijn tijd gaf om mij zijn methode te demonstreeren en te leeren. De methode zelf heb ik beschreven in hoofdstuk XIII.

HOOFDSTUK VI.

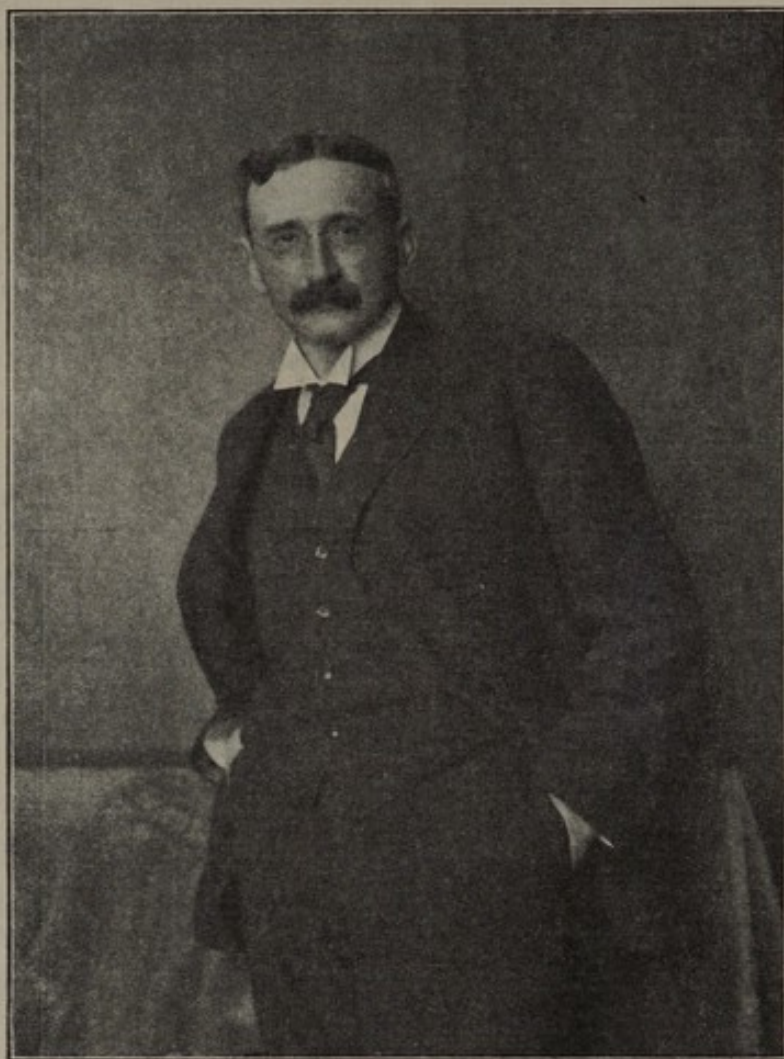
DR. JACQUES LOEB (ROCKEFELLER INSTITUUT).

Er zijn weinig menschen, die de kunst van praten verstaan. Ik bedoel niet converseeren of kletsen of zaniken, maar werkelijk *praten*.

Jacques Loeb verstaat die kunst wèl.

Loeb (fig. 10) is een bizonder man en hij is een groot man. Velen bewonderen zijn werk, ik doe dat ook. Anderen bewonderen zijn werk niet en daar zullen ze wel hun reden voor hebben, dat kan ik niet beoordeelen. Bij de biologen is daar altijd de kwestie bij of men een aanhanger van Haeckel is of niet; Loeb is monist. Ik weet niet heelemaal goed wat dat beteekent, maar mijn vriend Jordan te Utrecht is er geen, dat heb ik wel gemerkt en ik zelf ben er blijkbaar ook geen, want Loeb zei — schertsend — dat ik „converted” moest worden. Zoover is het niet gekomen. Want toen ik op de *Staffmeeting* van het Rockefeller instituut een voordracht had gehouden over mijn eigen werk, heeft Loeb niet meer met me over het monisme gesproken, zoodat ik vrees, dat ik hopeloos ben. En gedurende mijn voordracht zag ik hem eenige malen bedenkelijk met het hoofd schudden. Vooral toen ik meedeelde, dat ik meende gevonden te hebben, dat het serum van menschen en dieren stoffen bevat, die alcaloiden en dergelijke vergiften *adsorbeeren*. Loeb's groote vriend Levene had mij nog gewaarschuwd: „Spreek niet met Loeb over adsorptie, want dan ben je verloren.” Ik heb toch over adsorptie gesproken en Loeb is een veel te aardig en aangenaam man, om te zeggen, dat mijn werk prulleboel is, maar ik vrees toch wel, dat ik door hem gebracht ben in de categorie, die niet deugt.

Ik plaats hem in de categorie, die wèl deugt en geweldig veel ook. Loeb heeft een massa geniaal werk gedaan. Maar dat komt later. Eerst moet ik herhalen dat Loeb, onafhankelijk van de appreciatie van zijn werk, een buitengewoon aardige man is. Loeb is de prettigste buurman aan de lunchtafel, die



Dr. JACQUES LOEB (Rockefeller Institute).

men zich bedenken kan. Groote mannen zijn dat niet altijd; soms praten ze over politiek en soms praten ze heelemaal niet. Loeb praat wel en hij praat altijd goed. Hij vertelt van het laatste monistencongres in Berlijn; hij vertelt van zijn onderzoekingen; hij vertelt over zijn planten in zijn *greenhouse*, of over Californië, of over politiek, of over de Deutsche

universiteiten, of over Hugo de Vries en altijd is het even onderhoudend.

Loeb gaat met de jongeren om eenigszins op de manier waarop — als ik het wel begrijp — Socrates dat deed. Hij praat met ze.

De eerste indruk, dien men van hem krijgt, is het prettige gevoel, dat een beroemd man zoo aardig en eenvoudig is en het is een genot als hij u meeneemt naar zijn laboratorium. Dan krijgt ge in de eerste plaats zijn laatste werk te zien over *amphotere colloïden* (35). Hij toont u, dat de opvattingen van Pauli, Hoeber, Michaelis e.a. over den invloed van elektrolieten op colloïden onjuist waren. Zij meenden, dat beide ionen van een neutraal zout de fysische eigenschappen van een amphoteer colloïd, b.v. een gelatineoplossing, konden beïnvloeden. Maar ze konden dat nooit onderzoeken, zegt Loeb, want ze hebben nooit de moeite genomen, om de overmaat van elektroliet bij hun onderzoekingen te verwijderen. Loeb doet dat wel en dan vindt hij — werkende met een 1% gelatineoplossing — dat de invloed, die neutrale zouten uitoefenen, geheel afhankelijk is, van de waterstof-ionenconcentratie van het milieu. Bij een Ph 4,7 heeft een 1% gelatineoplossing haar iso-electrisch punt. De gelatine is daar practisch gesproken niet gedissociëerd. Aan de alcalische (of liever aan de minder zure) zijde van dit punt, kan de gelatine, als het gedissociëerd is, alleen als anion bestaan, aan de zure zijde alleen als kation. Laat men neutrale zouten inwerken, dan kan aan de alcalische zijde van het iso-electrisch punt de gelatine alleen kationen binden en aan de zure zijde alleen anionen. Het is dus waar, dat de beide ionen van een neutraal zout de fysische eigenschappen van colloïden beïnvloeden kunnen, maar zij doen dat nooit tegelijkertijd; afhankelijk van de waterstof-ionenconcentratie is in het eene geval alleen het anion, in het andere geval alleen het kation werkzaam.

Dit is zeker een merkwaardige ontdekking, waardoor een aantal vraagstukken in een nieuw licht wordt gebracht, maar het meeste plezier heeft Loeb zelf, over een volgend onderzoek, dat hij deed.

Loeb had gevonden, dat zouten van gelatine met eenwaardige kationen een betrekkelijk hoogen osmotischen druk hadden,

een hooge viscositeit en zwellingsgraad en de gelatine-zouten met tweewaardige kationen een betrekkelijk lagen osmotischen druk enz. Pauli en Michaelis hebben dergelijke verschillen in osmotischen druk en zwellingsgraad toegeschreven aan verschil in den graad van ionisatie en aan een hydratatie die plaats moet grijpen, indien ionisatie van het proteïne optreedt. Oorspronkelijk heeft Loeb, evenals ieder ander, die theorie overgenomen, maar toen hij in de literatuur ging nazoeken, op welke proeven de theorie steunde, bleek dat die proeven niet bestonden. Wat gedaan moest worden, was een bepaling van het geleidingsvermogen van de oplossingen voor den electrischen stroom, want alleen op die wijze kan men verschillen in hydratatie aantoonen. Dit was nooit verricht, vermoedelijk omdat men er nooit toe gekomen was om, zooals Loeb dat doet, de *overmaat* van electrolyet eerst te verwijderen, want zoolang die overmaat aanwezig is, is de meting van het geleidingsvermogen natuurlijk onmogelijk. Loeb deed die proeven *wel* en hij vond tot zijn groote verbazing, — en ik mag wel zeggen met immens genot — dat hoewel de osmotische druk van een 1 % oplossing van natriumgelatinaat 3 maal zoo groot is, als de osmotische druk van een 1 % oplossing van het gelatinaat van het tweewaardige calcium toch — dus tegen de opvattingen in, die tot nu toe geheerscht hadden — het geleidingsvermogen voor den electrischen stroom van beide oplossingen precies dezelfde is.

Bij een volgend bezoek kreeg ik de kikvorschlarven en de kikvorschen te zien, die ontstaan zijn uit onbevruichte eieren. Loeb's onderzoek over de kunstmatige parthenogenesis van lagere dieren behoort zeker tot de meest interessante biologische onderzoekingen, die verricht zijn.

Een ander maal nam Loeb mij mee naar zijn plantenkassen en kreeg ik hoogst merkwaardige proeven te zien over regeneratieprocessen bij plantenbladen (*Bryophyllum calycinum*), daarna, in een van de werkkamers van het hoofdgebouw, liet hij mij proeven zien over de „duration of life” (37). Kleine vliegen worden in steriele Erlemeyerkolven gekweekt en zij krijgen uitsluitend steriel voedsel. De bedoeling van deze proeven is, om den invloed van verschillende factoren o.a. van

de temperatuur op den levensduur van deze dieren, na te gaan, maar daarbij moet natuurlijk een bacteriewerking op het maagdarmkanaal (Metschnikoff) worden uitgesloten. Deze vliegjes leenen zich tot dergelijke experimenten zeer goed, omdat hun levensduur zoo kort is en hun metamorphose snel gaat. Ik kreeg een kolf te zien, waarin zich de 77e generatie bevond van in het laboratorium gekweekte vliegen (*drosophila*). Bij het bestudeeren van den invloed van de temperatuur op den levensduur van deze dieren bleek, dat de levensduur zoowel van de vliegen, als wel van de verschillende stadiën der metamorphosen in denzelfden zin van de temperatuur afhankelijk is, als chemische processen dat zijn, d. w. z. voor elke 10° stijging in de temperatuur is de levensduur van de dieren 2 à 3 maal korter. Dit wijst dus op een 2 à 3 maal sneller tot stand komen van die chemische processen in het lichaam, die den dood van het dier veroorzaken. Loeb meent, dat ouder worden of sterven veroorzaakt wordt óf door het vormen van een stof, die het oud worden bevordert óf door het vernietigen van een stof, die het oud worden belet. De vorming of vernietiging van deze stof is volgens hem een chemisch proces en als zoodanig afhankelijk van de temperatuur op dezelfde wijze als elk ander chemisch proces. Dit en nog vele andere dingen, invloed van de voeding en van het toedienen van jodium en van schildkliersubstantie, aan deze dieren, demonstreerde Loeb mij.

En het is een genot zoo'n bezoek aan Loeb, want alles wordt met een helderheid uiteengezet en met een enthousiasme verteld, dat maakt, dat men het bezoek niet alleen belangwekkend, maar tevens ook prettig vindt.

Nu moet men uit het feit, dat ik met groote waardeering over Loeb's werk spreek, niet opmaken, dat ik toch bekeerd ben tot de leer van Haeckel en dat ik het met alle theoretische beschouwingen eens ben, die Loeb op grond van zijn proeven opstelt, maar wat ik bewonder, zijn de proeven zelf en de buitengewoon interessante resultaten, die hij in tal van richtingen verkregen heeft.

Jacques Loeb is al een oud man. Het bleek in den loop van ons gesprek, toen hij mij vroeg of ik een bepaald artikel van hem niet gelezen had, dat hij dat gepubliceerd had, toen

ik nog niet geboren was, maar Loeb heeft een geheel jongen en frisschen geest. „Gedurende den oorlog vreesde ik wel eens, dat een slechte tijd voor de wetenschap zou aanbreken, en dat het met ons vak gedaan was,” zei Loeb, „en toen als reactie daarop, heb ik maar een nieuw tijdschrift opgericht.”

Ik wensch hem toe, dat hij een periode van grooten bloei van dit tijdschrift (*the Journal of general physiology*) mag beleven!

HOOFDSTUK VII.

CHEMOTHERAPEUTISCH ONDERZOEK IN HET ROCKEFELLER INSTITUUT.

Het werk van Brown en Pearce.

Te zamen met Jacobs en Heidelberger zijn Brown en Pearce met chemotherapeutische onderzoekingen begonnen; Brown en Pearce bewerken daarbij het experimenteele- en de beide anderen het chemische gedeelte.

Brown en Pearce hebben dadelijk begrepen, dat, indien zij den invloed van een nieuw geneesmiddel op een ziekte willen nagaan, dat zij dan moeten beginnen met nauwkeurig te weten hoe die ziekte bij het dier dat als proefdier zal worden benut, verloopt. Voor een deel kan men zich die kennis uit de literatuur verschaffen, maar vooral indien men, zooals zij wilden doen, de syphilis bij het konijn als object voor chemotherapeutische studiën wil nemen, moet noodzakelijk eerst eigen onderzoek op uitgebreide schaal worden verricht, omdat men uit de literatuur nog niet de noodige gegevens kan verkrijgen.

Dat konijnen met syphilis kunnen worden besmet was al sedert 1906 bekend en misschien zelfs al eerder. Metschnikoff had al lang geleden apen geïnfecteerd met weefsel van syphilislijders en in de tachtiger jaren van de vorige eeuw meende men hetzelfde bij konijnen te hebben bereikt. Na de ontdekking van de syphilisspirochaet kon dit onderzoek met meer kritiek worden voortgezet en het waren de Italianen Bertarelli, Parodi e. a. die het eerst konijnen door infectie met spirochaeten in de cornea, in de testikel en in het scrotum infecteerden. Daarna werd in Duitschland door vele onderzoekers dit werk voortgezet, o. a. door Uhlenhut, Molzer e. a.

Toen in 1912 Brown en Pearce hun onderzoek begonnen, was

dus bekend, dat konijnen door injectie met spirochaeten in scrotum of testikel konden worden geïnfecteerd, en dat daarna een locale reactie optreedt, die als regel na eenigen tijd spontaan weer geneest, terwijl in sommige gevallen in aansluiting aan de locale infectie algemeene syphilis zich manifesteert. Uhlenhut had bovendien door intraveneuse injectie met syphilisculturen jonge, later ook volwassen, konijnen kunnen infecteeren, maar het ziektebeeld dat daarbij ontstond, was volgens Brown en Pearce niet zeer typisch, zoodat zij voor hun verdere onderzoekingen aan injectie in scrotum en testikel de voorkeur gaven. Hoewel dus de bedoeling van Brown en Pearce is om de werking van een aantal nieuwe arseenbevattende geneesmiddelen op verschillende infecties bij dieren te onderzoeken, maakten de omstandigheden het noodzakelijk, dat eerst een studie van de syphilis bij het konijn vooraf ging.

In de eerste plaats werd nagegaan of de wijze van infectie en de soort van konijnen invloed had op het ziekteverloop. De infectie werd steeds overgebracht van dier op dier en Brown en Pearce vroegen zich af, of het verschil maakt in welk tijdperk der locale infectie het materiaal voor overbrenging der ziekte wordt genomen. Hoeveel tijd en werk een dergelijk onderzoek kost, kan men eenigszins begrijpen, als men verneemt, dat Brown en Pearce een duizendtal proeven op konijnen verrichtten voor zij tot een definitieve werkwijze voor hun later onderzoek waren gekomen.

Brown en Pearce werken met 2 spirochaeten-stammen, die al 4 en 7 jaar lang — door anderen en door hen — van dier op dier zijn overgeënt. Met deze stammen is al een ruime ervaring verkregen en de voorwaarden, waaraan voldaan moet worden om met deze stammen goede resultaten te verkrijgen, zijn thans nauwkeurig bekend. Op mijn vraag aan Dr. Brown, of hij bereid zou zijn, zijn stammen ook voor Nederlandsche onderzoekers beschikbaar te stellen, antwoordde hij dadelijk met groote welwillendheid, dat hij gaarne bereid was, om voor dat doel geïnfecteerde dieren naar Holland te zenden. Wij hebben thans al maatregelen genomen, om voor Prof. L. Bouman te Amsterdam eenige konijnen te laten komen.

Dr. Brown heeft mij een groot aantal van zijn geïnfecteerde en al of niet behandelde dieren laten zien en een massa

bijzonderheden medegedeeld. In hooge mate heb ik het op prijs gesteld, dat deze zaken, die voor het grootste gedeelte nog niet gepubliceerd waren, met de meeste openhartigheid aan mij werden verteld. Dr. Brown maakte zelfs geen bezwaar er tegen, wanneer ik een deel van deze nog niet gepubliceerde dingen in mijn „indrucken” wilde beschrijven en liet het aan mijn oordeel over, hoever ik meende, daarbij te kunnen gaan. Uit vrees van onbescheiden te zijn, zal ik het grootste gedeelte van de aantekeningen, die ik gedurende mijn gesprekken met Brown maakte, voor mijzelf houden en hier alleen enkele algemeene zaken vermelden.

In de eerste plaats moet ik dan weer mijn bewondering uiten voor de wijze, waarop een dergelijk onderzoek in het Rockefeller instituut kan worden gedaan. Ik heb niet geteld hoeveel proefdieren Dr. Brown en Pearce in afzonderlijke kooien hadden zitten, maar het waren er een massa en dat is hun groote kracht, want zonder dat men een groot aantal dieren geruimen tijd achtereen kan observeeren en een zeer zorgvuldige behandeling kan geven, zijn onderzoekingen, als deze, niet mogelijk. En juist doordat zij een aantal hunner konijnen jarenlang konden houden, kwamen zij bijzonderheden van het verloop van de syphilis bij konijnen op het spoor, die hun anders zouden zijn ontgaan. Als regel geneest de locale — op de plaats van infectie — bij het konijn ontstane syphilis spontaan en eerst in den laatsten tijd heeft men begrepen, dat deze genezing in vele gevallen maar schijnbaar is en dat men na lang wachten herhaaldelijk verschijnselen van algemeene syphilis ziet optreden. Deze laat optredende verschijnselen konden Brown en Pearce nu bij een groot aantal dieren waarnemen en daardoor zagen zij luetische aandoeningen bij het konijn, die voor een deel tot nu toe door anderen nog niet zijn beschreven. Een aantal van die aandoeningen, luetische iritis, beenaandoeningen, een praeparaat van een gumma in het myocardium, werden mij getoond; veel van deze dingen kan men slechts door langdurige waarneming op het spoor komen, andere vindt men eerst na minutieus zoeken. Zeker is, dat de algemeene verschijnselen met veel grooter frequentie voorkomen, dan men bij oppervlakkige beschouwing zou denken. Een luetische iritis b.v. bij het konijn, die maanden

lang duren kan en dan moeilijk over het hoofd gezien wordt, kan soms in 24 uur afloopen, zoodat ze dan natuurlijk zonder nauwgezet onderzoek allicht aan de aandacht ontsnapt.

Behalve over zijn studie omtrent de lues bij het konijn sprak Brown nog uitvoerig met mij over zijn chemotherapeutische onderzoekingen. Het doel van deze laatste is de waarde als geneesmiddel te bepalen van een aantal nieuwe arseenpraeparaten, die door Jacobs en Heidelberger worden gemaakt. Het spreekt vanzelf, dat alvorens de nieuwe praeparaten kunnen worden onderzocht, eerst de invloed van de bekende praeparaten in hoofdzaak van salversaen en neo-salversaen op de syphilis bij het konijn opnieuw moesten worden bestudeerd. Natuurlijk bestaan daarover al vele mededeelingen in de literatuur, maar het was Brown en Pearce vooral eraan gelegen eigen ervaring te verzamelen.

Bij het onderzoek van een nieuw arseenpraeparaat wordt allereerst de toxiciteit ervan bepaald, dus de schadelijke en de dodelijke dosis voor het gezonde dier en deze wordt vergeleken met die van salversaen en neo-salversaen. Van belang is hierbij — althans bij vele praeparaten — om na te gaan de hoeveelheid alkali, die — in verband met reactie en oplosbaarheid van praeparaat — moet worden toegevoegd. Zeer legt Brown den nadruk erop, dat de toxiciteit niet bij *een* diersoort, maar bij een aantal verschillende diersoorten moet worden bepaald, b.v. bij muis, rat, cavia en konijn, omdat het eene praeparaat meer giftig kan zijn voor de rat dan voor het konijn, terwijl dan voor een ander praeparaat de verhoudingen omgekeerd kunnen zijn. Na de toxiciteit-bepaling komt de bestudeering van den invloed van het praeparaat op de lues bij het konijn, een zeer moeilijke taak, omdat het primaire affect bij het konijn ook zonder behandeling spontaan geneest, zoodat conclusies alleen kunnen worden getrokken, wanneer men groote groepen proefreeksen heeft en tevens lange contrôle-reeksen. En bovendien is altijd een groote moeilijkheid om te beoordeelen, wanneer een konijn als genezen moet worden beschouwd. Brown neemt aan, dat een luetisch geïnfecteerd konijn genezen is, door invloed van het geneesmiddel, als — in aansluiting aan de applicatie ervan — het primaire affect snel geneest, spirochaeten daaruit verdwijnen

en als na 4 maanden geen enkel verschijnsel van recidief of algemeene syphilis zich heeft voorgedaan. Hij is zich daarbij volkomen ervan bewust, dat deze maatstaf niet geheel afdoende is, want het is mogelijk, dat een konijn, dat na 4 maanden schijnbaar genezen is, na 6 maanden toch verschijnselen van algemeene lues vertoont. Dit is echter uitzondering en omdat tenslotte zelfs in het Rockefeller instituut het aantal proefdieren, dat men in voorraad kan houden, niet onbeperkt is, moet ergens een grens getrokken worden en als zoodanig hebben Brown en Pearce den termijn van 4 maanden genomen, hoewel ze in bepaalde gevallen dien termijn verlengd hebben tot 6 maanden en langer.

Wat mij zeer trof was te vernemen, dat er geen parallelisme bestaat tusschen het verdwijnen van de spirochaeten uit de primaire laesie en de genezing van het konijn en evenmin een parallelisme tusschen de snelheid, waarmee de primaire laesie geneest en de kans op latere algemeene syphilis. In dit opzicht vertoonen de onderscheiden arseenpraeparaten n.l. groote verschillen. Er zijn praeparaten, die bij juiste doseering de primaire laesie met groote snelheid volkomen genezen en waarbij men zeker is, dat geen recidief op diezelfde plaats zal optreden, terwijl men dan bijna even zeker is, dat reeds binnen 60 dagen algemeene lues (iritis, luetische aandoeningen in de hartspier, beenveranderingen) zich zullen manifesteren. In een dergelijk geval maakt het dus den indruk, alsof het ingespoten praeparaat meer kwaad dan goed gedaan heeft.

Ik heb steeds gemeend, dat arseenpraeparaten bij lues alleen werken door hun toxischen invloed op de spirochaeten. Wel was al vrij lang bekend, dat in het lichaam van patiënt of proefdier de zaak zeer gecompliceerd is, omdat sommige weefsels of het bloed de giftigheid van een aantal arseenpraeparaten voor spirochaeten verhoogen, hetzij doordat deze praeparaten in het lichaam gedeeltelijk ontleed worden, hetzij op andere wijze, maar ik meende toch, dat in laatste instantie het dooden van de spirochaet de essentiële factor was. Het was dus nieuw voor mij, van Brown te vernemen, dat duidelijk verschil moet worden gemaakt, tusschen de genezende werkingen van het arseenpraeparaat en den schadelijken invloed daarvan op de spirochaet. Er zijn praeparaten, zegt Brown,

die het primaire affect bij het konijn practisch beschouwd genezen, maar waarbij men tot het laatste toe spirochaeten in de laesie vindt, terwijl dan later geen algemeene verschijnselen optreden en omgekeerd komt het voor, dat na de injectie van het vergift de spirochaeten snel verdwijnen, het primaire affect geneest en toch bijna zekerheid bestaat, dat binnen korten tijd algemeene syphilis optreedt. Brown is ervan overtuigd, dat b.v. het salversaan genezend werkt en door het doden van de parasiet en door inwerking op het weefsel van den zieken mensch of het zieke dier; en de verhouding tusschen de werking op de parasiet en deze — gunstige — werking op het weefsel is niet bij alle praeparaten dezelfde. Wellicht is dit slechts een uiting van het bekende verschijnsel, dat organotropie en parasitotropie niet steeds parallel gaan, maar wellicht ook is de zaak gecompliceerder.

Al deze omstandigheden maken natuurlijk, dat het bestudeeren van een nieuwe reeks arseenpraeparaten een buitengewoon tijdroovend werk is. Maar juist omdat deze verschillen gevonden worden en juist omdat werking op de spirochaeten, werking op weefsel en algemeen toxische werking bij de verschillende dieren en bij de verschillende praeparaten zoo zeer uiteenloopen, kan het zoeken naar nieuwe en betere praeparaten loonend zijn en bestaat de mogelijkheid, dat in deze richting iets goeds gevonden wordt.

Een van de door Brown en Pearce onderzochte stoffen uit de geheele reeks, die door Jacobs en Heidelberger vervaardigd zijn, heeft in de dierproeven goed voldaan en ook een voorloopig klinisch onderzoek gaf hoop op goede resultaten, zoodat het praeparaat nu op uitgebreide schaal in het hospitaal van het Rockefeller instituut bij syphilislijders zal worden ingespoten, om de werking met die van salversaan en neo-salversaan te vergelijken.

Het laboratorium van Brown en Pearce is natuurlijk niet het eenige, waar dergelijk onderzoek wordt verricht en het grootste gedeelte van wat ik hier heb medegedeeld is aan hen, die in deze richting werken, natuurlijk bekend. Voor mij echter, was veel van wat ik daar zag en hoorde nieuw. Neergeschreven heb ik het, omdat ik meende, dat het ook anderen, die niet van chemotherapie op de hoogte zijn, kon interesseeren,

om althans een indruk te krijgen van den aard en uitgebreidheid van het werk, dat nog moet worden verricht, wanneer het aan den chemicus eindelijk na lang zoeken gelukt is een nieuw praeparaat te bereiden.

* * *

Dr. Jacobs en Heidelberg.

Jacobs en Heidelberg, beiden zeer bekwame chemici, bewerken al jaren lang chemotherapeutische vraagstukken. Jacobs, die de leiding van dit onderzoek heeft, is een leerling van Levene en deze heeft groote verwachtingen van hem. In de eerste periode van hun chemotherapeutisch onderzoek hebben Jacobs en Heidelberg een groot aantal derivaten van hexamethyleentetramine onderzocht (105—107) en nu zijn ze reeds eenige jaren aan de arseenverbindingen bezig. Zij gaan daarbij uit van de gedachte, dat hoewel salversaen en neo-salversaen als voortreffelijke geneesmiddelen moeten worden beschouwd, ze toch nog geenszins ideale medicamenten zijn, zoodat verbetering mogelijk is. Men zou kunnen veronderstellen, dat het zoeken naar een verbetering van het salversaen een vrij hopelooze zaak is, omdat Ehrlich dit gebied al geheel heeft afgezocht. Jacobs en Heidelberg hebben dan ook begrepen, dat zij alleen dan kans op succes zouden hebben, indien zij van den door Ehrlich gevolgden weg konden afwijken. En dit hebben zij op twee wijzen bereikt. Zooals bekend is, waren de eerste stoffen, die door Ehrlich bij zijn chemotherapeutisch onderzoek gebruikt werden, 5-waardige arseenverbindingen. Bij het werken met die stoffen stuitte hij op velerlei moeilijkheden, die voor een groot deel werden uit den weg geruimd, toen hij had gevonden, dat de 5-waardige arseenverbindingen in het lichaam worden omgezet in 3-waardige en eerst in dien vorm een krachtige antiparasitaire werking uitoefenen. Toen Ehrlich dit gevonden had, nam hij natuurlijk onmiddellijk de 3-waardige verbindingen in studie en daarna werd tenslotte na veel zoeken het salversaen en het neo-salversaen gevonden. Deze beide stoffen hebben echter, evenals alle 3-waardige arseenverbindingen het nadeel, dat ze aan één NH-groep zeer zwak basisch zijn en daardoor een sterke neiging hebben om uiteen te vallen. Door die ontleding wordt de giftigheid groter

en daarom moeten bij het steriliseeren en bij het inspuiten van salversaan allerlei voorzorgen genomen worden, waardoor het gebruik van deze geneesmiddelen wordt bemoeilijkt.

Jacobs en Heidelberger hebben nu evenals Ehrlich ook met 3-waardige arseenverbindingen gewerkt, maar zij hebben in de zij-keten van deze aromatische verbindingen een nieuwe aromatische groep ingevoerd en uitgaande van het aldus gevonden lichaam hebben zij door substitutie van verschillende atoomgroepen een aantal nieuwe stoffen gevonden. Één ervan, die hun serienummer 189 draagt, heeft in de dierproeven en eveneens bij de voorloopige proeven op menschen goed voldaan en zal aan een uitgebreid klinisch onderzoek worden onderworpen. Jacobs en Heidelberger hebben dus hierbij gedeeltelijk denzelfden weg als Ehrlich gevolgd, zij hebben echter door het invoeren van de tweede aromatische kern de mogelijkheid geopend om een geheele reeks van lichamen te vervaardigen, die tot nu toe nog niet waren onderzocht. Maar ook op een andere wijze hebben zij een nieuwen uitweg gezocht. Zij zijn n.l. teruggekeerd naar de 5-waardige arseenverbindingen. Weliswaar worden deze als regel — zooals vermeld — in het lichaam omgezet in 3-waardige, maar het is aan Jacobs en Heidelberger gelukt stabiele 5-waardige verbindingen te verkrijgen, die dus als zoodanig en niet eerst na splitsing hun werking moeten ontvouwen. Met een dezer verbindingen schijnen voorloopige dierexperimenten reeds goede resultaten te hebben opgeleverd.

Jacobs en Heidelberger hebben alle hoop om op een van de beide beschreven wijzen een goed geneesmiddel tegen syphilis of tegen trypanosomeninfectie (want ook in die richting werken zij met Brown en Pearce samen) (108) te vinden.

Gelukkig vernam ik van hen, dat zij niet van plan zijn om een fout te maken die — tot ergenis van ons, pharmacologen — door de beoefenaars der chemotherapie herhaaldelijk begaan wordt n.l. het invoeren in de therapie van een nieuw geneesmiddel, zonder dat eerst de pharmacologische werking van het middel behoorlijk is onderzocht. Deze fout beging Morgenroth met zijn optochine en later nog eens met zijn eucupine en vucine en zelfs de groote Ehrlich deed hetzelfde met zijn salversaan. De oorzaak hiervan schuilt in de omstandigheid,

dat de vakpharmacologen veel te weinig belangstelling hadden — vooral in den beginne — voor Ehrlich's werk en dat omgekeerd de beoefenaars van de chemotherapie een zeer ongemotiveerd gebrek aan belangstelling in de ontwikkeling van de moderne pharmacologie hadden. Dit gebrek aan kennis en appreciatie van elkaars werk is weer een van de gevolgen van de zeer ver doorgevoerde specialisatie bij het moderne biologisch onderzoek. Wij zijn verplicht om te trachten deze kloof tusschen de pharmacologie en de chemotherapie te overbruggen. Professor Magnus en Morgenroth hebben tezamen al stappen in die richting gedaan en enkele van Morgenroth's nieuwe geneesmiddelen worden thans in het pharmacologisch instituut te Utrecht onderzocht. Dit is al een heele stap vooruit, maar het is niet genoeg. Een dergelijk pharmacologisch onderzoek moet geschieden niet *na* maar *voor* dat het nieuwe geneesmiddel in de therapie wordt ingevoerd. Daarvan moeten niet alleen wij, maar ook de beoefenaars van de chemotherapie overtuigd zijn. Zooals ik al opmerkte hebben de medewerkers aan het chemotherapeutisch onderzoek in het Rockefeller instituut die overtuiging reeds.

Jacobs deelde mij mede, dat een regeling met Dr. Auer is getroffen, zoodat van alle arseenverbindingen, die klinisch zullen worden onderzocht, van te voren een compleet pharmacologisch onderzoek zal worden verricht.

HOOFDSTUK VIII.

DE JAARLIJKSCHE VERGADERING VAN DE FEDERATION OF
AMERICAN SOCIETIES FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY.
BALTIMORE 24—26 APRIL 1919.

Donderdagmorgen, 24 April begon dit congres. Het was een bijeenkomst van vier vereenigingen n.l. die voor physiologie, voor pharmacologie, voor biologische chemie en experimenteele pathologie. Elken morgen was er een gezamenlijke bijeenkomst, waar meer dan 100 menschen bijeen kwamen; 's middags vergaderde elke „society” apart en het spreekt vanzelf, dat ik dan de vergadering der pharmacologen bijwoonde. Alle bijeenkomsten werden gehouden in de medical school van John Hopkins University, die een van de beste medical schools in America is. Hij wordt beschouwd een der beste te zijn, om zijn voortreffelijke leerkrachten, maar bovendien omdat de eischen, die de John Hopkins medical school voor toelating stelt, hooger zijn dan die van de meeste andere universiteiten in America. Om toegelaten te worden moet men n.l. den graad van „bachelor” behaald hebben, waarvoor een studie van 4 jaar in chemie, physica enz. en naar ik meen ook in anatomie en physiologie noodig is. Een aantal andere universiteiten eischen alleen, dat men diezelfde colleges ca. 2 jaar geloopt heeft, zonder de „bachelor-degree” te bezitten. Dat maakt dus een verschil van 2 jaar op de geheele studie. Het verblijf aan de eigenlijke medical school duurt dan nog 3 à 4 jaar en de afgestudeerde arts blijft daarna steeds nog een jaar als assistent aan een kliniek verbonden, dat is hier regel. Promoveeren bestaat niet, daarvoor in de plaats is dat klinische jaar. Alles bijeen duurt dus de opleiding aan de John Hopkins medical school (en er zijn nog eenige andere universiteiten op dezelfde basis ingericht) 8 jaar.

In de laboratoria van de medical school te Baltimore werden dus de vergaderingen gehouden en het eerste wat ik daarvan kan mededeelen is, dat het buitengemeen vermoeiend voor mij was. Ik kende, toen ik hier kwam, genoeg Engelsch om mij verstaanbaar te maken. De eerste dagen was het zeer moeilijk om een gesprek met en vooral een voordracht van een Americaanschen collega te volgen, omdat de technische termen zoo geheel anders worden uitgesproken dan men zou verwachten. Na eenige dagen echter was ik daaraan vrijwel gewend. Maar per dag meer dan 20 voordrachten van de meest verschillende menschen en over de meest verschillende onderwerpen te moeten hooren, dat bracht een vloed van moeilijkheden met zich, die ik niet in die mate had verwacht.

Verreweg de meeste voordrachten kon ik — zij het met veel moeite — zoover volgen, dat ik wist wat er werd medegedeeld, sommige kon ik woord voor woord verstaan, maar er waren erbij, die men evengoed — wat mij betreft — in het Spaansch had kunnen houden. Dat was den eersten dag zoo, later ging het beter.

Een groote moeilijkheid bij deze voordrachten was — zooals ik zeide — dat elk American het Engelsch op zijn eigen manier uitspreekt; dat was op zichzelf al lastig genoeg, maar bij de technische termen, was het om dol te worden, *lezen* kan men die heel gemakkelijk, maar *begrijpen* wanneer een American ze uitspreekt, zoo losweg in den loop van een voordracht! Een enkel voorbeeld: Wie zou denken dat „spar-rekiets” spirochaeten zijn en wie dat „njmkâcq” pneumococcen voorstellen? En wie zou begrijpen dat indien — ter bescherming tegen de werking van een prikkelende stof — „sjelâq op de huid gesmeerd wordt ineens schellak bedoeld wordt?

Afgescheiden nu van de eigenaardige moeilijkheden, die de taal voor mij opleverde, waren de voordrachten over het algemeen duidelijk en bovendien kort.

Natuurlijk waren er onder het 50-tal mededeelingen, die ik totaal hoorde, meer en minder belangrijke, maar bijna alle hadden het voordeel van te zijn kort en duidelijk. Groot onderscheid bestond zooals vanzelf spreekt in de wijze waarop de goed geroutineerde sprekers en de wijze waarop vele van de beginnelingen hun voordracht hielden. Dat is bij ons net zoo,

maar toch meen ik een groot verschil bemerkt te hebben. De Americaansche sprekers — ook diegenen, die blijkbaar voor het eerst spraken — maakten den indruk van zeer weinig geïmponeerd te zijn door het talrijke publiek en door de gewichtigheid van de bijeenkomst. Eigenlijk moest dat iets vanzelf sprekends zijn. Ieder moet gecenseerd worden in staat te zijn om eenvoudig weg mee te deelen, wat hij gedurende het laatste jaar zelf verricht heeft. Dit gaat voor den American op; voor de jonge sprekers, die ik in Holland hoorde dikwijls niet. Wanneer men aan een werkman inlichtingen vraagt over zijn eigen manier van werken, zal hij dat eenvoudigweg vertellen, de een wat meer, de ander wat minder wel-sprekend, de een wat meer, de ander wat minder enthousiast, maar hij zal ongedwongen antwoorden. Welnu, deze ongedwongenheid bezitten de Americanen, die ik hoorde op het congres. Dit is niet enkel een subjectieve indruk van mij, maar dit kwam ook tot uiting in de omstandigheid, dat allen — op een of twee na — niet hun *paper* voorlezen, maar vrij spraken.

Nimmer heb ik meer beseft hoe absurd het is een mededeeling *voor te lezen*, als op deze bijeenkomst. Doordat het volgen der voordrachten mij zeer vermoeide, deed zich elke nadeelige invloed natuurlijk des te scherper gevoelen en volkomen onmogelijk was het mij nu, die eene mededeeling, die voorgelezen werd, te volgen. Eigenlijk moest het *voorlezen* van iets, dat een *voordracht* heet — en men ziet het op onze physiologendagen in Amsterdam herhaaldelijk doen — verboden worden. Wie zijn onderwerp niet voldoende beheerscht om in het kort te kunnen zeggen, wat hij met zijn onderzoek heeft bereikt, moest maar zwijgen. Het luisteren naar een *voorgelezen voordracht* is een kwelling, waarschijnlijk omdat het zoo irrationeel is. En het allerergst is het nog, als zulk een voordracht uit een cahier wordt voorgelezen. Van losse bladen kan men tenminste schatten hoever het opgeschoten is (als de spreker tenminste zoo verstandig is de gelezen bladen ter zijde te leggen, er zijn er die de gelezen bladen weer onder de andere schuiven, dat zijn de meest „rücksichtslosen”) maar bij het voorlezen uit een cahier mist men zelfs die afwisseling en beneemt de angst, dat het geheele cahier

vol geschreven is, ook het laatste spoor van ambitie bij den hoorder.

Over den aard van de voordrachten kan natuurlijk maar heel in het algemeen wat worden medegedeeld. Er waren er een aantal, die met de voeding in verband stond. Een zevental militaire artsen uit de „division of food and nutrition, sanitary corps, U. S. A.” deden mededeelingen omtrent de voeding in de kampen te velde. Enkele getallen heb ik genoteerd. De Americaansche soldaat te velde kreeg per dag ca. 3600 calorieën, gemiddeld kocht hij uit de cantine, enz. er nog ruim 350 calorieën bij, zoodat totaal 4000 calorieën werd bereikt. Dit is het hoogste bedrag gemiddeld per man van de verbondene legers; de Engelschen kregen tegen het eind van den oorlog iets minder, dan kwamen de Franschen en aanzienlijk lager de Canadeezen en de Italianen.

Kort na de mobilisatie kwamen er — naar het schijnt — een massa klachten in over het verspillen van voedsel in de militaire kampen. Uit een speciaal daarop ingericht onderzoek bleek, dat de „waste” in de kampen gemiddeld per man 7 % van het verstrekte rantsoen bedroeg.

Belangwekkend was o.a. een voordracht van Dr. Anderson, die als het ware als motto had „men cannot live on calories alone” en die uiteenzette welk een moeite men zich gegeven had, om niet alleen een rantsoen van een bepaalde voedingswaarde te verstrekken, maar ook behoorlijke smakelijke maaltijden te geven.

Ook in verband met militaire vraagstukken stonden 4 voordrachten over den invloed van vermindering der zuurstofspanning op verschillende lichaamsfuncties, ademhaling (zuurstofspanning in alveolairlucht), bloedsdruk, polsfrequentie, enz. Dit onderzoek was natuurlijk gedaan in de vliegkampen, om de nadeelige factoren te bestudeeren, waaraan de vliegeniers in hooge luchtlagen blootstaan. Verschillende van de gebruikte methoden zijn practisch van belang, omdat zij het mogelijk maken van te voren een oordeel te krijgen omtrent de physieke geschiktheid voor den vliegeniersdienst van een bepaald persoon.

Ik vermeld deze beide onderzoekingsreeksen in het bijzonder, omdat ze een voorbeeld zijn van een principe, dat in America

veel meer geldt dan bij ons te lande en dat vooral bij den militairen geneeskundigen dienst bij ons ver te zoeken is, n.l. het dienstbaar maken van de wetenschap aan practische doeleinden. Wat ik daarmede bedoel, kan ik gemakkelijk met het volgende voorbeeld toelichten.

Aan het gezamenlijke diner van de verschillende biologische vereenigingen zat ik aan tafel naast een jong Americaansch medicus, die gedurende den oorlog als officier van gezondheid had dienst gedaan.

Beiden zijn we — hij en ik — pharmacologen, beiden hebben we bij het begin van de mobilisatie in ons land ons vrijwillig opgegeven voor den militairen geneeskundigen dienst, beiden hebben we gemeend ons toen te moeten onthouden van het maken van eenige restrictie omtrent den aard van het werk, dat we zouden verrichten, maar daar eindigt de overeenkomst tusschen zijn werk en het mijne.

Hij heeft noch van zijn besluit om dienst te nemen, noch van het zich onthouden van eenige restrictie spijt gehad — ik heb geleerd dien stap bitter te betreuren.

Den eersten dag, dat hij zich aanmeldde, heeft men hem gevraagd of hij „scientific training” bezat en toen dat bleek het geval te zijn, heeft men hem onmiddellijk laboratoriumwerk laten verrichten, waarvoor hij geschikt was; daardoor heeft hij gedurende de geheele oorlogsperiode het gevoel gehad nuttig werkzaam te zijn.

Toen ik in Aug. '14 mij bij mijn militairen geneeskundigen chef aanmeldde, trof ik daar 4 collega's, die in dezelfde condities verkeerden als ik. De 5 artsen, die daar bijeen waren, vertegenwoordigden 5 verschillende richtingen van beroep.

No. 1 was jarenlang als chirurg werkzaam geweest.

No. 2 was psychiater, had wetenschappelijk werk verricht en was eenige jaren assistent geweest in een krankzinnigen-gesticht.

No. 3 was psychiater, maar had zich voornamelijk als seroloog ontwikkeld.

No. 4 was pharmacoloog en had zich bovendien toegelegd op de studie van maag- en ingewandsziekten.

No. 5 was fondsdokter.

Iedereen kan begrijpen, dat No. 1 en 2 thuis hoorden in een

hospitaal, No. 3 en 4 in een laboratorium en No. 5 bij de troep. Op die wijze had ieder zijn beste krachten kunnen geven.

Niet alzoo geschiedde, want:

Ten eerste werd door den militairen geneeskundigen chef niet eens gevraagd in welke richting wij ons ontwikkeld hadden.

Ten tweede kregen wij — toen een onzer heel schuchter vroeg of bij onze plaatsing rekening kon worden gehouden met onzen aanleg — te hooren, dat daarvan geen sprake was. Al die geleerdheid was overbodig. „Practische menschen hebben we noodig, heeren, de practijk is nu aan het woord.”

Tenslotte is de chirurg na lang overleg bij een hospitaal geplaatst en de 4 anderen zijn botweg over het veldleger verdeeld en zijn daar jaren gebleven. En gedurende die jaren zijn we dan practisch geweest. We hebben zweetvoeten practisch behandeld, we hebben eindeloos „'k ben zoo verkouden — 'k heb zoo'n pijn in mijn rug” practisch met aspirine behandeld of heelemaal niet behandeld, we hebben uren en halve etmalen aan den staart van een bataljon meegebungeld, practisch werkzaam zijnde om uitvallers op te jagen, die door gebrek aan discipline zich langs den weg neervlijden of zich in een droge sloot verstopten, om voor het waakzaam oog van den practischen officier van gezondheid verborgen te blijven.

Een groot deel van dezen arbeid kon door een practisch hospitaalsoldaat evengoed, zoo niet beter dan door ons worden verricht, een ander deel van dezen practischen arbeid was volkomen nutteloos en de geheele practische arbeid hield in geen enkel opzicht met onze bijzondere bekwaamheden verband.

Het ergste is, dat ik gedurende de eerste dagen werkelijk eenigszins onder den indruk was van de omstandigheid, dat we „practische menschen noodig hadden,” mannen met een practischen blik en geen geleerdheid! Mogelijk is, dat gedurende het begin van de mobilisatie, toen iedereen meende, dat binnen één of twee dagen Holland in den oorlog betrokken zou worden, het inderdaad het beste was om zonder onderscheid de artsen, die beschikbaar kwamen, allereerst over de verschillende veldbataljons te verspreiden. En werkelijk in die eerste dagen was het ook voor ons niet zoo heel onbegrijpelijk, werkelijk waren we wel — was althans ik — eenigszins overtuigd, dat alles wat ik speciaal na mijn artsexamen geleerd

had, nutteloos was en dat ik nu practisch moest zijn. Maar wat moesten wij denken toen deze practische bezigheid jarenlang duurde, wat moesten wij denken van het inzicht van onze militaire geneeskundige chefs, als wij zagen, dat tientallen van ons, tientallen van menschen, die zich in bizondere richting, hetzij klinisch, hetzij in laboratoriumarbeid bekwaamd hadden, gebruikt werden voor de zweetvoeten en pijn in den rug?

Wat moest ik denken, toen een collega als grof verwijt te hooren kreeg, dat hij blijkbaar er ook al een was, die net als Storm van Leeuwen we-ten-schap-pe-lijk wilde werken.

Ik was al deze overwegingen, al deze ergernissen uit den mobilisatietijd al weer vergeten en mijn vroeger voorgenomen plan erover te schrijven, was op den achtergrond geraakt.

Maar nu ik gedurende deze dagen zag en hoorde, wat door den Americaanschen geneeskundigen dienst is gedaan, nu ik gisteravond toevallig zat naast een jong pharmacoloog, die zoo levendig illustreerde het verschil tusschen zijn werk in de mobilisatie en het mijne (voor zoover men het mijne *werk* kon noemen) nu kon ik het verlangen niet weerstaan om dit punt naar voren te brengen. En ik kon dit hier veilig doen, omdat het niet een op zichzelf staand geval betreft, maar omdat het een voorbeeld is van het verschil in opvatting, dat op een zeer groot gebied bestaat tusschen Holland en America.

Boven heb ik er reeds op gewezen, hoezeer hier het streven bestaat de wetenschap dienstbaar te maken aan de practijk. Niet alleen in het leger na 1917, maar reeds gedurende jaren op allerlei gebied.

De tijd van minachting voor de wetenschap is voorbij. De „mannen van de practijk” mogen bedenken, dat de oorlog niet gewonnen is door de mannen van de practijk, maar door de mannen die we-ten-schap-pe-lijk werk verrichten. De oorlog is gewonnen door hen, die voortbouwende op zuiver wetenschappelijke grondslagen de draadlooze telegraphie en telephonie uitvonden, de beste vliegtuigen maakten, die giftige gassen bereidden en door hen die de gassen van den vijand analyseerden.

Al de krijgsmanskunst, al de genialiteit van generaal Foch had niets gebaat als de wetenschappelijke werkers in de verbonden landen waren misbruikt, zooals in ons land, als mijn buurman van gisteravond aan tafel gedurende zijn mobilisatietijd zweetvoeten had moeten behandelen zooals ik.

Er is een groot verschil tusschen America en ons land. Bovendien had America werkelijk oorlog en Holland niet. Dit is een argument tengunste van mijn opvatting. Holland had daardoor 6 maal meer tijd voor wetenschappelijk onderzoek dan America.

Behalve door den militairen geneeskundigen dienst werden op deze driedaagsche bijeenkomst der biologen nog door anderen mededeelingen gedaan over vraagstukken, waarbij de biologie dienstbaar was gemaakt aan de practijk. Daar waren voordrachten van Dr. Lee en Ryan (U.S. Public Health service, Washington) over „industrial physiology”. Zij berichtten o.a. over onderzoekingen omtrent den invloed van nachtarbeid op den aard en de hoeveelheid van den door de werklieden verrichten arbeid, over verschil in opbrengst bij den 8-urigen en den 10-urigen werkdag. Bij deze onderzoekingen waren de physiologische methoden toegepast op vraagstukken, die de industrie betreffen, zooals dit bij ons te lande ook herhaaldelijk gebeurt. Alleen geschiedde dergelijk werk — voor zoover ik weet — in Holland *niet* door physiologen, die al hun aandacht en tijd aan dit werk kunnen geven.

Het zou mij te ver uit mijn baan voeren, indien ik uitvoerig over deze taak van de U. S. Public Health service ging schrijven. Ik vermeld hier dus alleen enkele bijzonderheden, die ik gedurende de voordrachten kon opteekenen ¹⁾.

¹⁾ Gedurende een bezoek, dat ik later te New-York aan Dr. Lee bracht, vernam ik nog meerdere bijzonderheden. De industrial physiology is ongetwijfeld een onderwerp, dat thans nu het arbeidsvraagstuk van zoo groote beteekenis is voor het geheele economische leven, van buitengemeen gewicht wordt. Zeer geïnteresseerd heeft mij het lezen van een boekje over dit onderwerp, dat Dr. Lee mij ten geschenke gaf (*The human machine and industrial efficiency*. Frederic S. Lee London 1918). Ook in Boston hoorde ik over soortgelijke kwesties spreken, door Dr. Edsall en Dr. Katharine Drinker. Dr. Edsall heeft in zijn kliniek een afdeling ingericht, waar in het bijzonder het verband tusschen bedrijf en ziekte wordt bestudeerd. Deze

In een reeks van curven kon Dr. Lee demonstreeren het verschil in den tijd, dien de werkman voor een bepaalde handeling noodig heeft al naarmate die handeling gedurende de eerste uren of gedurende de laatste uren van den werkdag wordt verricht. Vooral was duidelijk, dat gedurende de laatste uren van den 10-urigen werkdag een veel sterkere daling in de curve zich voordeed, dan bij den acht-urigen werkdag; het verschil tusschen nacht- en dagploeg was buitengemeen groot.

Hoe gevaarlijk het is, om uit dergelijke curven conclusies te trekken bleek o. a. in de discussies na deze voordrachten. Er werd n.l. op gewezen, dat de soort werkman, die in een fabriek met 8-urigen werkdag werkt een andere is, dan de soort die met een 10-urigen werkdag werkt, en dit verschil tusschen dag- en nachtploeg is nog veel grooter. De goede arbeiders weigeren eenvoudig om 's nachts te werken en dus zal men steeds — onafhankelijk van meerdere vermoeidheid 's nachts enz. — van den dagploeg beter werk krijgen.

Een der aanwezige physiologen wees op het verschil in de frequentie van ongevallen gedurende de verschillende uren van den dag. Hij deelde mede, dat bij den dagploeg de meeste ongevallen tegen het *einde* van het werk voorkomen, bij den nachtploeg meer ongevallen gedurende het *begin* van het werk. De verklaring is volgens hem meer een psychologische dan een physiologische. Gedurende de laatste uren van den dagploeg begint de arbeider te denken aan de genietingen, die hem te wachten staan, dit leidt zijn aandacht af, vandaar meer kans op gevaar. Bij den nachtploeg is het anders, daar is de aandacht gedurende de eerste uren het meest afgeleid, want de nachtploegarbeider denkt dan aan de genietingen die hij gehad heeft.

In hoeverre deze overwegingen van waarde zijn, kan ik niet beoordeelen. Ik vermeldde ze alleen om te doen uitkomen de groote verscheidenheid van onderwerpen, die hier behandeld

afdeeling staat onder leiding van Dr. Drinker, die zich reeds lang voor deze zaken interesseert en die te zamen met zijn vrouw Katharine Drinker managing editor is van een nieuw tijdschrift, *The journal of industrial hygiene*. Van dit tijdschrift waren, toen ik Boston bezocht, de eerste beide afleveringen verschenen. Ik ben natuurlijk op dit gebied geen bevoegd beoordeeler, maar het scheen mij toe, dat deze afleveringen een zeer goeden indruk maken. Vooral is het een voordeel, dat ook de referaten-afdeeling van het tijdschrift buitengewoon goed verzorgd is. De prijs is \$ 6 per jaar.

worden en om de aandacht te vestigen op het belang dat het heeft, indien dergelijk werk in een bijeenkomst van biologen wordt voorgedragen, omdat dan van allerlei zijden kritiek kan worden verwacht.

Van vele voordrachten — en daaronder zeer gewichtige — behoef ik den inhoud niet te vermelden, omdat ze op andere plaatsen in dit boek ter sprake komen. Dit geldt in de eerste plaats voor een groot aantal mededeelingen uit het Rockefeller instituut en uit de verschillende afdelingen van het John Hopkins hospitaal. Dan geldt dit voor het werk van Yandell Henderson (CO_2 dissociatie-curve als uitdrukking van het zuur-alkali evenwicht in het bloed) en voor het werk van Reid Hund enz.

Voor mij waren natuurlijk de beide middagen, die ik in de afzonderlijke zitting, die de society of pharmacology and experimental therapeutics hield onder voorzitterschap van Reid Hund, het belangrijkste.

Een aantal mannen, die elk pharmacoloog bij naam kent, waren hier bijeen. Meltzer, met zijn leerlingen bracht een aantal belangrijke voordrachten, de magnesiumsulfaat therapie voor den tetanus, de experimenteele pneumococcie bij honden enz. Macht sprak over zijn nieuw anaestheticum, Mac Nider kwam herhaaldelijk in discussie, wanneer de pharmacologie van de nier ter sprake kwam. Voegtlin, Marshall, e. a. deden belangrijke mededeelingen. Maar het glanspunt voor de pharmacologie waren ongetwijfeld de voordrachten van Abel.

John J. Abel, de vader van de Americaansche pharmacologie, is een van de meest intelligente biologen en tevens een van de meest charmante menschen, die bestaan. Abel is een bijzonder mensch, een zeer scherp geleerde, en een buitengemeen beminnelijk man. Hij is een van die weinige menschen, die zeer gerespecteerd worden en tegelijk zeer bemind zijn. Iedereen vertrouwt hem, iedereen moet van hem houden. Het is een bijzonder voorrecht een dergelijk man te ontmoeten en zijn belofte om mij eenige dagen gastvrijheid in zijn laboratorium te verleen, werd door mij op hoogen prijs gesteld. Maar wat persoonlijk voor mij de kroon spande, was dat ik aanwezig mocht zijn bij een mededeeling, die Abel deed en die voor het

werk dat ik zelf in de laatste twee jaar heb verricht zoo belangrijk is, dat reeds het vernemen van deze dingen die anders allicht aan mijn aandacht ontgaan waren en de mogelijkheid om uitvoerig hierover met Abel te kunnen spreken, een reis naar America zeker waard zijn.

De voordrachten, die Abel hield, zijn trouwens niet alleen voor mijn werk, maar ook in het algemeen van zoo groot belang, dat ik daaraan een afzonderlijk hoofdstuk zal moeten wijden.

Wanneer ik thans dit hoofdstuk afsluit is het niet bij gebrek aan stof — want tientallen van mededeelingen bleven ongehoemd — maar omdat het onmogelijk is alles te vermelden.

Ik heb in het bovenstaande meer dan eens de gelegenheid gehad op de belangrijkheid van een aantal dezer voordrachten te wijzen. Men meene niet, dat ik zoozeer onder den indruk ben van de voortreffelijkheid van de Americaansche wetenschap, dat ik de vele voordrachten, die ik hoorde — en de nog meerdere die ik niet hoorde — alle even belangrijk achtte. Natuurlijk was er veel, dat van weinig belang was of althans mij niet interesseerde. Moeilijk is natuurlijk om te beoordeelen of hier beter werk gebracht werd dan als regel op een Hollandschen physiologendag. Vooral moeilijk is dit, omdat hier natuurlijk veel méér is, meer van het goede en meer van het mindere, zoodat men het mindere ontlopend totaal meer goeds hoort, dan op een physiologendag te Amsterdam. Over het algemeen zal de wetenschappelijke waarde der mededeelingen gemiddeld wel dezelfde zijn als bij ons. Verschil bestaat — dat heb ik boven al uiteengezet — in de wijze van voordracht. America heeft goede sprekers en wij hebben goede sprekers en een vergelijking daartusschen is niet mogelijk. Maar zeker is, dat hun beginnelingen beter spreken dan de onzen. Ik heb het boven al gezegd, ze spreken rustig over hun werk alsof het de gewoonste zaak ter wereld was (wat het tenslotte ook is). Ze geven als het ware antwoord op de vraag: „wat hebt ge het laatste jaar alzoo gewerkt?” Bij het geven van dat antwoord blijven ze onbeïnvloed door het feit, dat ze niet één maar honderd toehoorders hebben.

Dat is naar ik meen niet een bijzonderheid alleen van de jonge

Americaansche physiologen, maar dat is een eigenaardigheid van den American in het algemeen, dat zij veel minder zich laten beïnvloeden door de omgeving dan wij. Het eerst werd mijn aandacht hierop gevestigd door een zeer bereisden Engelschman aan boord van den „Rotterdam”. Wij hadden 150 nurses aan boord gekregen en een honderdtal Americaansche officieren. Drie of viermaal gedurende de reis was er bal op het dek, waarbij natuurlijk de officieren met de nurses dansten. „Die nurses dansen over het algemeen niet heel goed,” zei de Engelschman, „en minder goed dan de Engelsche meisjes, die ik gezien heb, maar weet ge wat het verschil is, die Americanische nurses hebben meer plezier, zij dansen voor *hun* genoegen en de Engelschen dansen voor *ons* plezier. Wij Engelschen denken bij alles wat wij doen aan onze omgeving en wat die er van zeggen zal, de Americanen doen dat veel minder en ik kan het weten,” zei hij, „want ik heb die eigenschap zelf ook en vooral vroeger had ik het heel sterk.”

En dit is volkomen van toepassing op de voordrachten van de jonge Americaansche en Hollandsche physiologen. Wij denken, evenals de Engelschen, veel te veel aan de omgeving, dat kan zijn voordeel soms hebben, maar het heeft voor de ongeroutineerde sprekers op den physiologendag het nadeel dat het hen verlegen maakt.

Hoe moeilijk het is, om op een dergelijk congres een goede keuze te doen tusschen de voordrachten, die men *wel* en die men *niet* zal bijwonen, bemerkte ik na afloop, toen ik hoorde, dat Kendall op een der vergaderingen, waar ik weggebleven was, medegedeeld had dat hij het werkzame bestanddeel van de thyreoïdea als chemisch zuivere stof had kunnen afscheiden en ook de structuurformule er van had bepaald. Bovendien was het hem gelukt de stof synthetisch te bereiden en met deze synthetische stof het myxoedeem bij patiënten en het experimenteele myxoedeem bij dieren te genezen.

Het bijwonen van het congres te Baltimore was voor mij een belangrijk ding. In de eerste plaats omdat ik daardoor — beter dan op eenige andere wijze — in korten tijd een indruk kon krijgen van de richting waarin de belangstelling der Americaansche biologen thans gaat. Maar tevens kon ik tal

van persoonlijke connecties aanknoopen en afspraken maken voor latere bezoeken. Het eerste gevolg van het congres was — voor mij — dat ik besloot nog een week te Baltimore te blijven om de laboratoria van Abel, van Snyder, K. Hooker, McCollum enz. te bezichtigen, om de kliniek te bezien van Prof. Meyer, om een bezoek te brengen aan de nieuwe „School of hygiene” enz.

Deze zaken echter kunnen beter in een afzonderlijk hoofdstuk worden besproken.

Baltimore, 25—4—1919.

HOOFDSTUK IX.

DE NIEUWE „SCHOOL OF HYGIENE AND PUBLIC HEALTH” TE BALTIMORE.

Sedert kort is men in America begonnen met het instellen van scholen voor hygiene en openbare gezondheid. De school te Baltimore, die onder de auspiciën van de John Hopkins university staat is eerst in October j.l. opgericht.

Het is voor een Hollander, die gewend is, dat de Hoogescholen als regel door den staat worden ingesteld en bekostigd, een beetje moeilijk om het verband te begrijpen, dat bestaat tusschen de nieuw opgerichte school voor hygiene en de universiteit.

De John Hopkins university is, evenals de meeste universiteiten der oostelijke staten, een particuliere instelling; zij is oorspronkelijk opgericht met geld dat door John Hopkins is verstrekt, maar aanzienlijke bijdragen zijn — en worden nog steeds — door anderen geschonken. De John Hopkins university heeft een medische afdeeling of liever een afdeeling waar de studenten, die later medicus zullen worden 4 jaar lang college volgen. Na afloop van die 4 jaar behalen zij den graad van „bachelor”. Daarna gaan ze naar de Medical school van de John Hopkins university (of van een andere universiteit) waar ze in 3 jaar hun M. D. halen (Medical Doctor). Als regel blijven ze dan nog een jaar of langer als assistent in een kliniek werkzaam.

De medical school der John Hopkins university heeft natuurlijk verschillende hospitalen, laboratoria enz. en heeft ook een laboratorium voor hygiene. De nieuw opgerichte school voor hygiene heeft met dit laboratorium voor hygiene van de medical school niets uit te staan. Het is een geheel aparte instelling,

die bekostigd wordt door de Rockefeller foundation (niet te verwarren met het Rockefeller instituut) en die alleen wat administratie en algemeene leiding betreft staat onder de „board of trustees” van de John Hopkins university. Waarom speciaal aan deze universiteit is gegund om de school voor hygiene onder haar beheer te krijgen, kan men uit de prospectus van de nieuwe school vernemen. „Acting upon the information gathered by this committee” (dat ingesteld was om te bepalen waar de nieuwe school zou verrijzen) „the Rockefeller foundation decided largely by reason of the facilities, organisation and ideals of its medical school to establish a school of hygiene and public health at the John Hopkins university.”

Het schijnt, dat tot deze beslissing in niet geringe mate heeft bijgedragen de omstandigheid, dat als bacterioloog aan de John Hopkins medical school was verbonden *Dr. W. H. Welch*, die als de vader van de medische wetenschappen in de vereenigde staten wordt beschouwd, die een zeer grooten naam als bacterioloog bezit en thans als directeur van de nieuwe school is opgetreden.

De school voor hygiene staat dus geheel *naast* de medical school; haar bedoeling is een degelijke opleiding te geven aan medici en aan anderen, die later een betrekking bij een der openbare gezondheidsdiensten zullen krijgen. Tevens zal de school — op typisch Americaansche wijze — ook in niet academische kringen kennis omtrent begrippen van hygiene, volksgezondheid enz. verspreiden.

De nieuwe school is in October 1918 opgericht en voorloopig ondergebracht in een gebouw, dat vroeger als physisch laboratorium dienst deed. Er is echter reeds grond aangekocht waarop het nieuwe instituut, dat op geheel moderne wijze zal worden ingericht en dat bijzonder groote afmetingen zal hebben, zal worden gebouwd. Het tegenwoordige gebouw — hoewel over een geweldige ruimte beschikkend — is geheel onvoldoende om een school te herbergen, die op zoo grootsche wijze zal worden ingericht en die over een zoo grooten staf van medewerkers beschikt.

Want het aantal leerkrachten — voor een groot deel zijn de beste krachten van andere medical schools bijeengebracht — is niet gering. De staf bestaat uit het volgend personeel:

Dr. Welch (med. doct.). Directeur van de school en hoofd van de afdeeling bacteriologie en immunologie.

Dr. H. Howell, onder-directeur (med. doct. en phil. doct.) en professor in de physiologie.

Dr. Tilden (ingenieur), professor in de sanitary engineering.

Dr. McCollum (doct. phil.) professor in biochemie.

Dr. Pearl (doct. phil.) professor in biometrie en statistiek.

Dr. Ford (med. doct.) associate professor in bacteriologie.

Dr. Bull (med. doct.) associate professor in immunologie.

Behalve dezen zijn er nog 7 associates

10 instructors

3 assistants

6 fellows.

De professoren, de „associate professors” en de „associates” zijn allen met het geven van onderwijs belast, doen verder „research-work” en hebben oudere leerlingen, die in verschillende afdeelingen werken onder hun toezicht.

Het aantal leerkrachten is — en dit geldt niet alleen voor de hygiene school, maar ook voor de medical school — veel grooter dan wij dat gewend zijn. Men heeft zich hier losgemaakt van het idee, dat een professor alles beter weet dan een gewoon mensch. Dit is een heel besluit, maar als men het eenmaal genomen heeft, kan men daar groote voordeelen van hebben, want nu heeft elk van die associates gelegenheid om van de kennis die hij op een speciaal gebied verkregen heeft, aan de studenten op ruime schaal mede te deelen. Op deze wijze heeft men dus aan deze school 14 „teachers” en verder 13 „instructors” en assistenten. Behalve dit personeel zijn nog 6 „fellows” aan de school verbonden; dit zijn personen, die door de faculteit voor een fellowship worden voorgedragen en door de „trustees” voor een jaar worden benoemd. Zij moeten den titel van Dr. in „medicine” in „science”, „philosophy” of in „public health” hebben. Zij behoeven geen collegegeld te betalen, krijgen een stipendium van \$ 1000 en zijn verplicht om gedurende het academische jaar in de school werkzaam te zijn.

Behalve de fellowships bestaan nog „scholarships”. Een scholarship wordt evenals een fellowship verleend door de

trustees op voordracht van de faculteit. Een „scholar” is vrijgesteld van betalen van collegegelden.

De bedoeling van de school voor hygiene is het bevorderen van de kennis omtrent infectie-ziekten en de wijze waarop ze kunnen worden voorkomen. Speciaal wil de school een goede opleiding verschaffen aan diegenen, die later betrekkingen bij den openbaren gezondheidsdienst op een of andere wijze zullen vervullen.

Dit doel wil de school bereiken op verschillende wijzen. De hoofdzaak is, naar ik meen, deze, dat aan artsen (en aan derdejaars studenten) gelegenheid wordt gegeven om een cursus te volgen van twee jaar en hen na afloop daarvan de titel van Doctor of public health (Dr. P. H.) te verleen.

Ik wil er even den nadruk op leggen, dat deze cursus is ingesteld voor artsen, maar dat studenten die hun drie jaren medische studie achter den rug hebben (d.w.z. 3 jaar na het bachelor's examen) ook kunnen worden toegelaten. Er is een regeling met de medical school getroffen, zoodat het 4e jaar van de medical school samen kan vallen met het eerste jaar van den cursus aan de school of hygiene. Op deze wijze kan de student toch na 4 jaar zijn graad van Dr. Med. halen en een jaar later haalt hij dan zijn Dr. P. H. Hier is dus een beslissende stap genomen, door het begin van specialiseering te verleggen naar een tijdperk *voor* dat het artsexamen is afgelegd.

In deze tweejaarlijkschen cursus aan de school of hygiene wordt onderwezen:

- bacteriologie en immunologie;
- chemisch en bacteriologisch onderzoek van water, voedingsmiddelen, enz.;
- statistische methoden en wetgeving op gebied van openbaren gezondheidsdienst;
- hygiene van voeding, woning, scholen, enz. tevens geschiedenis van de hygiene;
- protozoölogie en medische zoölogie;
- epidemiologie, infectieziekten;
- organisatie van gezondheidsdiensten, enz. sociale hygiene; „sanitary engineering”.

Behalve deze cursussen worden nog andere gegeven, die opleiding verschaffen tot het verkrijgen van den graad van

Doctor of Science in Hygiene, tot den graad van bachelor in science of hygiene en tenslotte zijn er cursussen die alleen leiden tot het verkrijgen van een „certificate in public health”.

De bedoeling van al deze laatst genoemde cursussen is om ook aan hen, die *niet* het artsexamen zullen afleggen een opleiding te geven, waardoor zij op verschillende wijzen toch in gezondheidsdiensten zullen kunnen werkzaam zijn.

De cursus tot het verkrijgen van den graad van Doctor of science in hygiene kan alleen worden gevolgd door hen, die de bachelor's degree hebben behaald. Voor hen is een cursus van 3 jaar dan nog noodig. De geheele opleiding tot Doctor of science in hygiene duurt dan toch nog 7 jaar. Het verschil tusschen deze categorie van hygienisten en de Dr. P. H. is dus alleen, dat de laatste meer kennis der klinische vakken heeft opgedaan.

Het instellen van den graad van bachelor of science in hygiene is m. i. een zeer verstandige maatregel. In bijna elk laboratorium heeft men thans — en vooral in America is dat zeer gewoon — menschen aan het werk, die geen academische opleiding hebben gehad, maar die voor een aantal werkzaamheden buitengewoon geschikt zijn. Sommigen hebben een titel, amanuensis, assistent(e), analyst(e), laborant(e), anderen hebben geen titel, maar allen hebben dit gemeen, dat zij hun werk zeer goed doen en hun opleiding hebben ontvangen van één bepaald persoon of in één bepaald laboratorium, dus veelal alleen in dat bepaalde laboratorium gebruikt kunnen worden. De school of hygiene opent nu een cursus om dergelijke personen een goede afgeronde opleiding te geven. Hier heeft men dus weer het streven — waar boven reeds op gewezen werd — om de universiteit ook dienstbaar te maken aan de belangen van hen, die niet zullen promoveeren, maar die na een opleiding van eenige jaren bestemd zullen zijn, *practisch* werk te verrichten.

De titel van bachelor in science of in hygiene wordt overigens niet zoo heel gemakkelijk gehaald. De cursus, die tot bachelor opleidt, duurt 2 jaar, maar om dien cursus te mogen volgen moeten minstens 2 jaar lang de lessen in een „approved college” zijn gevolgd en moeten certificaten van „adequate courses in biology, physics and chemistry, including organic chemistry” worden overgelegd.

In een noot wordt in de prospectus van de school of hygiene vermeld, dat onder „adequate course” wordt verstaan in biologie 1 jaar college, waarin ca. 150 uur laboratoriumwerk en 100 uur „class work”; in chemie, 1 of 2 jaren college, waarin ca. 250 uren laboratoriumwerk en 120 uren class work, enz.

De certificates in public health worden verleend aan personen, die een jaar lang in de school of hygiene voldoende hebben gewerkt.

In aanmerking komen alleen med. doct. of philis. doct., die bewijzen kunnen, dat ze bezitten „previous training in the physical and medical science.”

Tenslotte kunnen nog allerlei andere personen tot het volgen van lessen in de school van hygiene worden toegelaten, zonder dat aan hen een certificaat wordt verstrekt.

Bovendien zullen cursussen worden gegeven voor social workers, verpleegsters en onderwijzers. Niet alleen voor verpleegsters, onderwijzers, enz. zullen cursussen worden gegeven, de school of hygiene is ook van plan lezingen te laten houden en cursussen te doen geven, die voor het publiek toegankelijk zijn. Deze cursussen zullen aan het eind van elk seizoen in druk verschijnen. Dat is dus een dienstbaar maken van het hooger onderwijs aan de practijk op zeer ruime schaal. Wat op deze wijze kan worden bereikt is dat, wat de volksuniversiteiten in Holland trachten te bereiken. Het verschil is, dat de volksuniversiteiten in Holland staan geheel *naast* de universiteit, terwijl het werk dat de school of hygiene doet, regelrecht door de universiteit wordt georganiseerd.

De school van hygiene heeft dus een zeer ruim arbeidsveld voor zich en ongetwijfeld kan zij heel veel goeds tot stand brengen, zoowel op wetenschappelijk als op practisch gebied.

De school is pas in October j.l. geopend en natuurlijk is lang nog niet alles op orde, vooral ook omdat het gedurende den oorlogstijd buitengemeen moeilijk was, materiaal, instrumenten enz. te verkrijgen. Ook thans zijn die moeilijkheden nog niet alle van de baan, maar na wat ik thans reeds van deze school in haar beginstadium heb gezien, meen ik wel te mogen voorspellen, dat haar toekomst een zeer groote zal zijn, trouwens wanneer men alleen maar de lijst van de leden van den staf doorziet, heeft men goeden moed voor de toekomst.

Evenmin als bij andere gelegenheden is het hier mogelijk om een overzicht te geven van al het werk, dat door de verschillende medewerkers van de school is verricht of van de onderwerpen, die in studie zullen worden genomen.

Wanneer ik dus bespreek een deel van het werk, dat Dr. McCollum, de associate prof. voor biochemie, in de laatste jaren heeft verricht, dan is dit alleen om het werk van een enkel departement als voorbeeld te geven. De keuze is geheel willekeurig en is bepaald door de omstandigheid, dat Dr. McCollum toen ik zijn laboratorium bezocht, gelegenheid had, mij zijn werk te laten zien en mij in korte trekken de hoofdzaken ervan mede te deelen.

Het werk van Dr. McCollum.

Dr. McCollum's laboratorium is voorloopig nog ondergebracht in het laboratorium voor biologische chemie van de John Hopkins medical school; in het gebouw, dat voorloopig door de School of Hygiene is in gebruik genomen was geen plaats.

Het eerste, wat ik van McCollum's laboratorium zag, was een zeer groot vertrek in het sousterrain van het gebouw en op het eerste gezicht geleeft dat vertrek meer op een soldatenkeuken dan op een laboratorium, want wat direct bij het binnentreden mijn oog trof, waren twee enorme kookketels en allerlei ander kookgerei. Daarna zag ik twee werkvrouwen, die groote hoeveelheden aardappelen tot purée verwerkten. Vervolgens zag ik een geweldige hoeveelheid kooien voor caviae en wanneer men dan in het geheel niet begrijpt wat daar gaande is, wordt het nog onbegrijpelijker als men waarneemt, dat één van de twee dames-assistenten, die daar zijn, al haar aandacht heeft geconcentreerd op het schillen van sinaasappelen en dat doet met dezelfde zorg, die een bacterioloog aan zijn voedingsbodem besteedt. Gelukkig dat de tweede assistente (Dr. McCollum was nog boven bezig) in de gelegenheid was mij mede te deelen, wat daar nu eigenlijk geschiedde. Het bleek dan, dat op groote schaal voedingsproeven worden gedaan met caviae en dat men bezig was, die proeven ook uit te breiden tot „prairiedogs”. Nu kwam opnieuw een moeilijkheid. Ik zag een massa caviae, ik zag ook eenige dieren, die op een soort eekhoorn geleken, maar nergens een spoor van een hond, laat staan van een prairie-

hond. De assistente kwam te hulp en verklaarde „you see a prairiedog is not a dog” en toen ik een wenkbrauw vragend optrok beriep zij zich op een analogie „but than a guinea-pig is not a pig” en toen was ik op de hoogte en het ijs gebroken.

Het doel van dit onderzoek, dat maar een klein deel uitmaakt van het geheele werk van McCollum, is het bestudeeren van den invloed van verschillende voedingsbestanddeelen op den groei van caviae en speciaal op het voorkomen van scorbuut, enz. Om een dergelijk onderzoek nauwkeurig te kunnen doen, moet men de caviae natuurlijk een verschillend dieet van volkomen bekende samenstelling kunnen geven. Dit bereikt men door alle voedingsmiddelen, aardappelen, melk, enz., in volkomen *drogen* toestand te brengen (dit vergemakkelijkt tevens het bewaren), men kan dan nauwkeurig afwegen hoeveel van elk bestanddeel noodig is. In de behoefte der dieren aan vocht wordt voorzien door ze gedistilleerd water te drinken te geven, de noodige zouten krijgen ze met de voeding.

De groote machine, die ik gezien had, dient dus om allerlei voedingsbestanddeelen te koken, te steriliseeren, te drogen, enz. en de sinaasappelen werden met zulk een zorg toe bereid, omdat de invloed van sinaasappelperssap, van citroenperssap enz. op het voorkomen van scorbuut op het oogenblik in studie was.

Juist toen deze zaken besproken werden, kwam Dr. McCollum binnen, die mij mee naar boven nam naar het hoofdterrein van zijn werkzaamheid, de rattenstal. Deze stal is een zeer groote zaal, goed verlicht en goed geventileerd, waarin talloze rattenkooien in lange regelmatige rijen (elke rij is wel 6 à 8 kooien hoog) naast elkaar staan. Ongetwijfeld is dit vertrek een der meest merkwaardige vertrekken die bestaan. Wáár elders dan in de verbeelding van een deliriumtremens-lijder bevinden zich in één kamer tweeduizend ratten bijeen?

Zooals ik zeide, staan in lange rijen regelmatig de kooien naast en op elkaar. Elke kooi is genummerd, soms voorzien van een aanwijzing omtrent dieet enz. en bevat 4 à 5 ratten. In het midden van elke kooi staat een zeer practische etensbak en aan de deur van de kooi is een glazen drinkensbak bevestigd. Zoowel de etens- als de drinkensbakken zijn zoo gemaakt, dat morsen onmogelijk is. Al de ratten worden ge-

regeld gewogen, meestal de 4 of 5 ratten uit een kooi te zamen, bovendien wordt aantekening gehouden van het aantal malen dat de vrouwelijke ratten werpen, het aantal jongen, enz.

Nadat wij eenigen tijd tusschen de kooien doorgeloopt hadden en Dr. McCollum mij op een aantal bijzonderheden had gewezen (waarbij nog tot mijn groote verbazing bleek, dat Dr. McCollum en zijn assistente al die rattenfamilies uit elkaar kennen en dat zij b.v. direct wisten, dat in kooi No. 136 ratten zitten met een oogziekte en in No. 165 ratten met een huidaandoening enz.), zette Dr. McCollum mij in korte trekken uiteen, wat de bedoeling van zijn onderzoek is.

Bij een andere gelegenheid heb ik al eens ter sprake gebracht, dat het eigenlijk vanzelf sprekend is, dat een normaal mensch gewoon-weg een verslag kan geven van het werk, dat hij in het afgelopen jaar heeft verricht. Maar iemand aan te treffen die in 20 minuten aan een ander die geheel een leek is op zijn gebied een volkomen begrijpelijk overzicht kan geven van het uitgangspunt, van de werkwijze en van de resultaten van een onderzoek van 10 jaar dat loopt over 3300 experimenten, daartoe is wel een zeer bijzonder mensch noodig. En Dr. McCollum vertelt u die dingen met een rust en een kalmte alsof het de gewoonste zaken ter wereld waren. En gewoon zijn deze zaken ongetwijfeld *niet*. Het hoofduitgangspunt voor McCollum's werk is het onderzoek, dat *Eijkman* omtrent 1897 verrichtte en waarin bleek, dat bij kippen experimenteel polyneuritis kan worden opgewekt, door ze te voeren ongepelde rijst en dat deze ziekte kan worden genezen door de dieren met de schil van de rijst (het zilvervlies) of met extracten daarvan te voeren. Door deze onderzoekingen was bewezen, dat de experimenteele polyneuritis der kippen een deficiëntie-ziekte was, d.w.z. een ziekte die ontstaat doordat een voedingsbestanddeel van onbekenden aard aan de voeding ontbreekt. Dit werk van Eijkman, dat leidde tot een inzicht in het wezen van de beri-beri en tot rationeele bestrijding van die ziekte, is later door Eijkman en zijn leerlingen en ook door anderen voortgezet. Funk heeft eenige jaren geleden dat onderzoek ook ter hand genomen en heeft aan de stof, die aan de ongepelde rijst ontbreekt en die de polyneuritis kan genezen den naam gegeven van *vitamine*. Een oogenblik heeft Funk

zelfs gedacht, dat hij het vitamine als chemisch zuivere stof in handen had. Dit bleek onjuist te zijn, maar de naam vitamine bleef bestaan en werd toegekend aan al die stoffen van onbekende samenstelling, die noodzakelijkerwijs in het voedsel aanwezig moeten zijn, wanneer het individu gezond zal blijven. Funk en anderen meenden, dat behalve berri-berri ook pellagra en scorbuut deficiëntieziekten zouden zijn en dus veroorzaakt zouden worden door gebrek aan vitamine.

McCollum heeft aan het onderzoek van deze zaken hard medewerkt. Zijn resultaten zal ik hier zeer in het kort mededeelen aan de hand van zijn boek: E. V. McCollum. *The newer knowledge of nutrition*.

Bij de bespreking van McCollum's werk zal zooveel mogelijk naar voren worden gebracht in welk opzicht zijn werk origineel is. Natuurlijk moeten ook andere dingen worden besproken en zal het niet altijd mogelijk zijn precies aan te geven, wat speciaal door McCollum zelf en wat door anderen gedaan werd, vooral ook omdat hij in zijn boek natuurlijk herhaaldelijk resultaten van anderen in zijn beschouwingen betreft.

Baltimore, 29—4—1919.

HOOFDSTUK X.

THE NEWER KNOWLEDGE OF NUTRITION.
THE USE OF FOODS FOR THE PRESERVATION OF VITALITY AND
HEALTH BY E. V. McCOLLUM.

Het lijdt geen twijfel of onze inzichten omtrent de voedingswaarde van de verschillende voedingsstoffen zijn in de laatste 20 jaren zeer intensief gewijzigd. Van het nieuwe standpunt, dat wij thans innemen, geeft McCollum's boek een voortreffelijk inzicht. Zeer zeker is iemand, die zooals hij, zelf duizenden proeven over voedingsvraagstukken verricht heeft en aan den opbouw van „the newer knowledge” zeer intensief heeft medegewerkt, bij uitstek bevoegd om een dergelijk boek te schrijven en hij heeft het geschreven op zulk een bevattelijke wijze, dat ook een leek op dat gebied het zonder eenige moeite lezen en verwerken kan.

Een meer bevoegd criticus, dan ik ben, zal ongetwijfeld in McCollum's boek fouten vinden. Zeer vermoedelijk is hij eenzijdig geweest en zeker zal hij wat te zeer den nadruk hebben gelegd op het werk van Americaansche onderzoekers en te weinig rekening hebben gehouden met de Duitsche literatuur. Dit laatste vindt overigens voor een deel zijn verklaring in de omstandigheid, dat na 1914 geen Duitsche tijdschriften America meer hebben bereikt. Maar ondanks deze tekortkomingen heeft McCollum's boek groote waarde, omdat men door het lezen ervan op zeer gemakkelijke wijze op de hoogte komt van het hedendaagsche standpunt der voedingsleer.

Tot 1900 gold nog vrij algemeen de regel, dat de voedingswaarde van een voedingsmiddel kon worden beoordeeld door een chemisch onderzoek van het gehalte aan eiwit, vet en koolhydraten, terwijl men bovendien wist, dat ijzer en de

verschillende zouten ook tot de onontbeerlijke voedingsmiddelen behooren.

Omstreeks 1900 bleek uit onderzoekingen van Emil Fischer en zijn medewerkers, dat groot verschil bestaat in de samenstelling van proteïnen van verschillende herkomst. Men vond als splitsingsproducten van eiwit een 18-tal aminozuren, maar het bleek, dat lang niet alle in de natuur voorkomende eiwitstoffen ook *al* deze aminozuren bevatten. Vooral Osborne heeft jarenlang zijn aandacht aan dit vraagstuk gewijd en op grond van deze chemische onderzoekingen werden latere uitgebreidere voedingsproeven door verschillende onderzoekers gedaan. Henriques en Hansen, Henderson, Abderhalden, Willcock, Stepp, Hopkins, Osborne, Mendel e. a., maar vooral ook McCollum namen hieraan deel. En wat nu als het ware door het chemisch onderzoek voorspeld was, werd door de biologische proeven bevestigd. Het dier heeft, om te kunnen leven, te kunnen groeien en jongen ter wereld te kunnen brengen niet alleen een bepaald aantal grammen eiwit nodig, maar de soort der proteïnen speelt een belangrijke rol. Op haver alleen b.v. kan — hoewel het zeer rijk is aan proteïnen — geen enkel der proefdieren leven. Een diët bestaande uit vet, koolhydraten en zeïne (een proteïne, dat uit maïs kan worden bereid) is onvoldoende, muizen kunnen hierop slechts eenige dagen leven.

Maar bij deze voedingsproeven werd één zaak al heel gauw duidelijk, n.l. dat deze problemen veel en veel ingewikkelder zijn, dan men oorspronkelijk had gedacht. Van welke zijde de grootste moeilijkheden zouden komen, was al gebleken uit het onderzoek, dat Eijkman in 1897 verrichtte en waarvan de volle beteekenis eerst een jaar of 10 later werd geapprecieerd. Eijkman vond — zooals thans ieder weet — dat voeding met gepelde rijst bij kippen polyneuritis kan opwekken en dat het gebruik van het zilvervliesje de bij beri-beri voorkomende polyneuritis kan voorkomen of zelfs genezen. Het was na zijn onderzoek zeker, dat een tekort in het voedsel aan een onbekende stof, die niet behoort tot de eiwitten, de vetten, de koolhydraten of de zouten, oorzaak kan zijn — hetzij direct of indirect door het teweegbrengen eener praedispositie — tot het ontstaan van beri-beri bij den mensch.

McCollum, die sedert 1907 ijverig aan het voedingsvraagstuk had medegewerkt, stuitte op een moeilijkheid. Hij was bezig aan een groote serie zeer systematische proeven, met het doel om te onderzoeken, welk het minimum voedsel is, waarop een dier kan leven. Hij wilde dus een voedsel samenstellen, dat uit zoo eenvoudig mogelijke stoffen bestond en dat toch *juist* in alle behoeften van een groeiend individu voorzag. Dat een dergelijk voedsel uit meer dan één eiwit zou moeten bestaan, dat haver alleen of maïs alleen niet voldoende zou zijn, wist men al. Dat bovendien zouten moesten worden toegevoegd en dat het vitamine van de polyneuritis (om het zoo maar te noemen) niet mocht ontbreken, was hem bekend. Maar wanneer hij nu aan zijn ratten voerde ongepelde haver + een gezuiverd proteïne (om in het tekort aan proteïne te voorzien) + zouten, dan bleven de dieren wel in leven, maar ze groeiden niet goed, zagen er slecht uit en kregen na verloop van tijd een eigenaardige oogziekte, de xerophthalmie. Voegde hij aan dit diët boter toe, dan groeiden de dieren normaal, brachten normale jongen ter wereld enz. Gaf hij inplaats van boter een plantenvet, dan had dat niet datzelfde gunstige effect. Het lag nu voor de hand om aan te nemen, dat de toevoeging van boter zulk een gunstigen invloed had, omdat boter de mysterieuze stof, het vitamine, zou bevatten. Er was echter toen al bekend, dat Eijkman's vitamine (gemakshalve wordt het zoo genoemd; de naam vitamine werd eerst lang na Eijkman's ontdekking in 1911 door Funk geïnaugureerd) niet in boter voorkomt. Toen was er maar één uitweg mogelijk, n.l. aan te nemen, dat niet één, maar meerdere, of althans minstens 2 vitaminen voorkomen. In deze opvatting stond McCollum trouwens niet alleen. Stepp was al eerder op grond van zijn proeven tot de overtuiging gekomen, dat meer dan een vitamine bestaan moest en ook Hopkins o.a. had onderzoeken verricht, die tot dezelfde opvatting leidden.

McCollum en zijn medewerkers hebben nu uitgebreide onderzoeken gedaan over het voorkomen in verschillende voedingsmiddelen van het vitamine uit de boter; ook anderen volgden dienzelfden weg en onder hen vooral Osborne en Mendel, die door hun onderzoeken omtrent de voedingswaarde van verschillende proteïnen als vanzelf in die richting

gedreven werden. Deze laatste onderzoekers nemen, evenals McCollum en vele anderen thans aan, dat een volledig voedsel, behalve de noodige proteïnen, vet, koolhydraten en zouten, moet bevatten: twee vitaminen, n.l. het fatsoluble A (deze naam is naar ik meen van Osborne) en het watersoluble B¹⁾. Ontbreekt het eerste vitamine in de voeding, dan treden stoornissen in den groei en xerophthalmie op, ontbreekt het watersoluble B, dan ontstaat beri-beri, of een daarop gelijkende aandoening.

Alvorens verder te gaan, moet er even op gewezen worden, dat hoewel McCollum slechts twee vitaminen erkent en dus slechts het bestaan van twee z. g. deficiëntieziekten aanneemt, anderen veel verder gaan en minstens de scheurbuik en de pellagra ook tot de deficiëntieziekten rekenen. Sommigen brengen ook de rachitis in deze groep, en deze ziekte zou dan, voor zoover ik het overzien kan, veroorzaakt worden door een tekort aan fatsoluble A. McCollum gaat hiermee niet accoord. Met een enkel woord zal ik zijn standpunt toelichten.

Het was al eeuwenlang bekend, dat bij walvischvaarders, die hoofdzakelijk van gezouten visch leven en die vooral gebrek hadden aan verse groenten, herhaaldelijk scheurbuik optrad en experimenteel heeft men bij caviae dezelfde ziekte kunnen opwekken, door deze dieren een dieet te geven, waarin groenten en vruchten ontbraken. Is door dit defecte diët de ziekte uitgebroken, dan kan in vele gevallen genezing worden verkregen door het toedienen van groenten, vruchtensap enz. Oogenschijnlijk zou dus veel ervoor pleiten, om het bestaan van een derde vitamine — bij welks afwezigheid scheurbuik optreedt — aan te nemen. Daartegen pleit echter al dadelijk één ding, n.l. dat ratten met hetzelfde diët, waarbij de caviae scheurbuik krijgen, volkomen gezond blijven en dit is een van de redenen, waerom McCollum de scheurbuik niet tot de echte deficiëntieziekten wil rekenen. Hij ontkent niet, dat de dieren ziek worden als groenten en vruchtensap hun onthouden worden, hij ontkent niet, dat zij met vruchtensap genezen worden, maar hij meent, dat dit geen deficiëntieziekte is en dat de caviae bij groentenvrij diët ziek worden, door bacte-

¹⁾ Sommigen nemen nog het bestaan van een derde vitamine, het water soluble C aan.

riele infectie, veroorzaakt door stagnatie van faeces in het darmkanaal van het dier en deze stagnatie zou ontstaan door gebrek aan groen voedsel. In overeenstemming met deze opvatting is, dat de ziekte bij de caviae voorkomen kan worden, niet alleen door groenten of vruchtensap, maar ook door afvoermiddelen toe te dienen ¹⁾, b.v. door phenolphtaleïne, en dat ook door het geven van een zure limonade, die uit bekende chemische stoffen is samengesteld, scheurbuik bij de caviae kan worden voorkomen.

Soortgelijke argumenten gelden voor de pellagra en derachitis.

Bekend is, dat pellagra vooral voorkomt in de streken, waar de bevolking slecht gevoed wordt en in hoofdzaak uitbreekt na perioden, waarin de voeding het slechtst is. Experimenteel kan men bij honden door het toedienen van een bepaald diët, pellagra-verschijnselen opwekken. Chittenden en Underhill hebben o.a. dergelijke proeven verricht. McCollum heeft toen aan ratten hetzelfde voedsel gegeven, waarmede de beide genoemde onderzoekers bij hun honden pellagra verwekten. De ratten leden wel aan ondervoeding, maar kregen geen pellagra. McCollum meent op grond van deze en andere proeven, dat de pellagra geen echte deficiëntieziekte is. De honden uit Chittenden's en Underhill's proeven zijn ondervoed en in dien toestand zijn ze bijzonder vatbaar voor een bepaald soort infectie, die bij hun de pellagra teweegbrengt. En voor de pellagra bij den mensch geldt in principe hetzelfde.

Dit zijn in hoofdzaak McCollum's argumenten; natuurlijk wordt in zijn boek dat alles uitvoeriger en scherper omschreven. Deze dingen hebben echter in hoofdzaak een theoretische beteekenis. Praktisch komt het hierop neer, dat men het er thans over eens is, dat een volledig voedsel bestaan moet uit eiwit, vet, koolhydraten en zouten, dat de aard van de proteïnen daarbij van groot belang is en dat bovendien de noodige vitaminen moeten aanwezig zijn; minstens het fatsoluble A en het watersoluble B.

Voortbouwende op deze gegevens bespreekt McCollum nu een aantal vraagstukken, die voor de practijk van groot belang zijn. Een enkel daarvan wil ik slechts vermelden,

¹⁾ Dit is in den laatsten tijd tegengesproken.

maar voordat dat gedaan wordt, moet een andere principieel gewichtige zaak besproken worden, n.l. de vraag in hoeverre deze op dieren en voornamelijk op ratten genomen proeven, waarde hebben voor den mensch.

-Deze vraag is betrekkelijk gemakkelijk te beantwoorden.

In normale tijden zal het grootste deel van de bevolking, dat in eenigszins goeden doen verkeert en zijn maaltijden als het ware naar eigen keuze kan inrichten, voldoende van alle voedingsstoffen, inclusief de beide vitaminen, krijgen. In bijzondere omstandigheden echter en vooral gedurende de oorlogsjaren zijn er ongetwijfeld groote groepen van personen, voor wie de voedingskwestie, vooral vanuit een oogpunt der vitaminen bezien, van groot belang is. Dat een tekort aan watersoluble B ook bij menschen beri-beri veroorzaken kan, is door Eijkman en zijn medewerkers al jaren geleden aangetoond. Omtrent een bij de menschen voorkomende deficiëntieziekte door gebrek aan fatsoluble A was veel minder bekend. McCollum heeft echter een aantal gegevens uit de literatuur verzameld, die zeer onze aandacht waard zijn. Hij vermeldt hoe Mori in 1904 in Japan 1400 gevallen van xerophthalmie beschreef, die bij kinderen voorkwamen, in een periode waarin ze onvoldoende gevoed werden. De beschrijving die hij van deze oogziekte geeft, komt geheel overeen met wat McCollum bij ratten waarnam, die gebrek leden aan fatsoluble A. Merkwaardig is, dat Mori de kinderen kon genezen, door ze lever te voeden, dat is n.l. een van de weinige dierlijke organen, waarin veel fatsoluble A voorkomt.

Bloch beschreef kort geleden 40 gevallen van ernstige oogziekte bij kinderen, die voornamelijk met vetvrije melk gevoed werden. Ze genazen door toedienen van volle melk of levertraan.

Czerny en Keller hebben over dergelijke gevallen bericht en ongetwijfeld zal, nu eenmaal de aandacht op dit punt gevestigd is, veel meer materiaal hieromtrent bijeen worden gebracht, vooral wanneer volledige opgaven over de voedingsstoornissen gedurende den laatsten oorlog bekend zullen zijn.

Er is dus alle reden, om — evenals bij beri-beri — ook bij de andere deficiëntieziekten een analogie tusschen de bij dieren en de bij menschen voorkomende ziekte aan te nemen en vooral wordt de zaak belangrijk, als men bedenkt, dat

reeds voordat een gebrek aan vitamine b.v. fatsoluble A, bij den mensch zoo ernstige stoornissen teweeg brengt, dat xerophthalmie ontstaat, reeds stoornissen in de ontwikkeling en groei bij kinderen kunnen aanwezig zijn, die — vooral omdat zij het lichaam als het ware voorbereiden voor het optreden van secundaire infectieziekten — buitengewoon belangrijk zijn uit een oogpunt van voedingshygiëne.

Al mag dus niet klakkeloos alles wat bij dieren gevonden wordt, op den mensch worden overgedragen, zoo moet toch worden erkend, dat het dierexperiment onze kennis omtrent de voedingswaarde ook voor den mensch van verschillende stoffen, zeer heeft verrijkt. McCollum's boek is als het ware een voortdurende propaganda voor het biologisch onderzoek van de voedingsmiddelen. De tijd, dat de chemicus alle vragen op voedingsgebied kon beantwoorden, is voorbij; noch het fatsoluble A, noch het watersoluble B kan met chemische methoden worden aangetoond en zelfs waar het de eiwitten betreft, kan de chemicus geen voldoende uitsluitel geven omtrent de voedingswaarde. Het calorieëngetal en de chemische analyse alleen zijn niet meer voldoende en ze zijn dit vooral niet, omdat de hoeveelheid, die van een bepaalde voedingsstof voor een normaal individu noodig is, niet in definitieve getallen kan worden uitgedrukt, omdat ze sterk afhankelijk is van de andere voedingsmiddelen, o.a. van de vitaminen en dergelijke vraagstukken kunnen dus alleen door dierexperimenten worden opgelost. Voor dergelijke dierexperimenten biedt de rat groote voordeelen, omdat hij tot de dieren behoort, die het snelst groeien, zoodat ook het spoedigst een defect in de voeding zich zal kunnen manifesteren. Een indruk van den geweldig snellen groei van den rat geeft het volgende:

Een kind dat bij de geboorte 7 pond weegt, zal na 1 jaar ongeveer 21 pond wegen en is dus 3 maal zoo zwaar geworden. Een jonge rat echter groeit zoo sterk, dat 280 dagen na zijn geboorte zijn lichaamsgewicht reeds 55 maal het oorspronkelijke gewicht bedraagt. Behalve dit zijn ratten gemakkelijk te kweken, ze beginnen op zeer jeugdigen leeftijd te werpen, de drachtijd is kort enz. zoodat zij in alle opzichten tot de

meest geschikte proefdieren voor voedingsproeven behooren.

Er is altijd een zeker soort cynici, die het enthousiasme over dergelijke dierproeven wil remmen, met de — naar hun meening origineele — opmerking, dat de mensch geen rat is. Deze opmerking is in de eerste plaats vervelend en bovendien slechts in een zeker opzicht juist. Het eenige antwoord dat men er op geven kan is, dat de mensch nog veel minder een reageerbuis is en dat wanneer chemische methoden niet voldoende zijn en proeven op menschen onmogelijk, proeven op ratten het beste leveren, wat op dit oogenblik te verkrijgen is.

Terugkeerende tot de practische vraagstukken, die in McCollum's boek besproken worden, vermeld ik dan in de eerste plaats hoe McCollum uitvoerig bespreekt de kwestie op welke wijze de mensch het best een voldoende hoeveelheid fatsoluble A verkrijgen kan. Het watersoluble B is volgens hem in dit opzicht minder belangrijk, omdat in America en Europa het grootste gedeelte van de menschen bij hun gewone voedsel vanzelf ook genoeg van dit vitamine krijgt.

De belangrijkste bronnen van fatsoluble A zijn: melk (speciaal de boter) eieren en groene plantendeelen. Alle fatsoluble A komt oorspronkelijk uit planten. Het dierlijk lichaam is niet in staat het te maken, men vindt het daar in eenigszins belangrijke hoeveelheden alleen in lever, milt en nier en in melk en eieren. Bij de planten komt het voor voornamelijk in groeiende deelen, terwijl het in de stapelplaatsen voor koolhydraten, bollen, knollen, wortels, slechts in zeer geringe hoeveelheden voorkomt en eveneens in plantaardig vet zoo goed als ontbreekt.

Het gebrek aan fatsoluble A is voor den welgestelde, die zeer gemakkelijk zijn menu dagelijks varieeren kan, niet zoo te vreezen, maar voor de minder gegoeden, die op bepaalde voedingsmiddelen aangewezen zijn (brood, aardappelen), welke ongetwijfeld te weinig fatsoluble A bevatten, is de vraag zeer belangrijk. Boter, melk of eieren zijn de drie bronnen voor fatsoluble A, waaruit ze kunnen kiezen en aangezien eieren zeer duur zijn, zal de keuze vallen op boter of melk. Melk geeft in groote steden, vooral in den zomer, zeer veel moeilijkheden met het vervoer, zoodat natuurboter de meest aange-

wezen bron voor fatsoluble A is ¹⁾). Het schijnt mij dan ook zeer gevaarlijk om al te zeer — vooral voor de mindergegoeden — op den voorgrond te stellen, dat plantenboter geheel gelijkwaardig is aan dierlijke boter en het komt mij voor, dat de regeering bij de maatregelen, die zij in den afgelopen winter in zake de vetvoorziening nam, niet blijk gaf geheel op de hoogte te zijn van het vraagstuk der vitaminen. En dit zou toch mogelijk geweest zijn, aangezien deze zaken toen allang bekend waren. Prof. Pekelharing b.v. wees reeds jaren geleden in zijn colleges (en o. a. ook in het Nederl. tijdschrift v. geneeskunde 1905 II p. 121) op het bestaan van bijkomstige voedingsstoffen. Voor eenige jaren wees hij in het Tijdschr. voor sociale hygiëne er op, dat men maar niet zonder meer de voedingswaarde van margarine met die van natuurboter mag gelijk stellen en later in 1916 op het Congres voor openbare Gezondheidsregeling, vermeldde hij o.a. de onderzoekingen van McCollum e. a. in verband met de voedingswaarde van natuur- en kunstboter.

Reeds meermalen heb ik er op gewezen hoe zeer men in America erop uit is, om de resultaten van wetenschappelijk onderzoek dienstbaar te maken aan de practijk. De Hollandsche regeering gaf in den winter van 1918 blijk, dat haar raadslieden toen van de vitaminekwestie nog niet voldoende op de hoogte waren. Dr. Pinkhof, lid van de redactie van het Ned. Tijdschrift voor geneeskunde, schrijft in April 1919 een artikel, waaruit men kan opmaken, dat hem het verschil tusschen natuurboter en plantenboter onbekend is, zoodat men moet aannemen dat deze zaken in Holland nog niet algemeen bekend zijn. Maar reeds in dienzelfden winter van 1918 wist elke Americaansche huisvrouw van fatsoluble A en water-soluble B, alsof dat de gewoonste zaken van de wereld waren.

Het was mij in New-York opgevallen, dat in de bekende

¹⁾ Een andere bron voor fatsoluble A zou nog kunnen zijn: groeiende plantendeelen. Voor herbivoren is dat inderdaad ook een belangrijke bron en de mensch kan ook voor een deel zijn vitamine aan groene plantendeelen ontleenen, maar *slechts voor een deel*. Het maagdarmkanaal van den mensch is niet in staat — zelfs niet dat van den vegetariër — om zooveel groen voedsel te verwerken, dat voldoende fatsoluble A wordt verkregen. Daarvoor is noodig toevoeging van boter, melk of eieren.

goedkoope „childs” restaurants op de spijskaarten naast elke schotel de voedingswaarde in calorieën was aangegeven. Met een Americaansche dame hierover sprekend, liet ik mij ontvallen, dat Graham Lusk, die deze waarden berekend heeft, daarmede nu wel een heel goed werk gedaan heeft, maar dat ik betwijfelde of dat deel van het publiek, waarvoor de zaak juist van belang is, wel zou weten wat calorieën zijn. „O, dat weten we allemaal”, zeide ze, „daar hebben alle huisvrouwen cursussen over gehoord, couranten-artikelen over gelezen tot vervelens toe. Als er den vorigen winter een lezing was, zeiden we: „als ze in 's hemels naam maar niet weer beginnen over de calorieën, over fatsoluble A en over watersoluble B”. Ik meen, dat we in Nederland wel iets van de Americaansche methode kunnen overnemen, want om een gedachte of om opvattingen, waarvan men overtuigd is, dat ze goed zijn, er bij het publiek in te hameren, dat verstaan de Americanen. Ze hebben daarvoor 2 groote hulpmiddelen of eigenlijk 3: cursussen, couranten en de movingpictures (bioscopen) De „movies” worden voor alle mogelijke propogandadoeleinden gebruikt en de couranten kunnen in dat opzicht veel meer in America doen dan hier, omdat ze daar veel meer gelezen worden. Een vrouw uit den arbeidersstand in de tram een courant te zien lezen is daar heel gewoon, hier ziet men dat nooit. Het courantenlezen, dat in Holland nog slechts een slechte gewoonte is, is in America haast een ziekte en dikwijls heb ik mij afgevraagd, hoeveel tijd per dag in New-York wel aan couranten zou worden verknoeid en wat men in dien tijd een nuttig werk zou kunnen doen; maar soms wanneer men werkelijk door middel van een courant het publiek iets goeds kan leeren, kunnen ze hun nut hebben.

Het spreekt vanzelf, dat mijn bespreking van McCollum's boek maar zeer onvolledig is. Mijn doel is alleen, om de aandacht te vestigen op deze vraagstukken, die onze belangstelling verdienen. Slechts zeer in het kort heb ik eenige punten kunnen aanstippen en daarbij was het mij natuurlijk niet steeds mogelijk precies in den breede uiteen te zetten, wie het eerst een bepaald feit ontdekt of het eerst een bepaald onderzoek verricht geeft. Men denke dus niet, dat ik meen, dat al het werk waarover hier gesproken wordt, alleen door

McCollum is gedaan. Natuurlijk hebben zeer velen eraan gewerkt, maar waar nu juist McCollum dit zeer overzichtelijke boek geschreven heeft, komen bij mijn bespreking daarvan, zijn opvattingen wat meer naar voren, dan anders het geval zou zijn geweest ¹⁾.

¹⁾ Een voortreffelijk overzicht van den geheelen stand van deze voedingsvraagstukken met zeer uitvoerige literatuuropgaven vindt men ook in een kort geleden in Holland verschenen boekje. Nieuwe gezichtspunten in de voedingsleer. Dr. B. Sjollema, tweede druk, 1918.

HOOFDSTUK XI.

DR. ABEL EN ZIJN MEDEWERKERS.

Dr. Abel.

Abel is ongetwijfeld de man, aan wien de pharmacologie in America het meeste te danken heeft en er is in de laatste 20 jaar een bewonderenswaardige hoeveelheid goed werk uit zijn laboratorium en uit laboratoria van zijn leerlingen — Reid Hunt, Voegtlin, e. a. — verschenen.

Abel zelf heeft een massa eersterangswerk verricht. Het best bekend is zijn werk over adrenaline.

Nadat Oliver en Schäfer in 1894 hadden aangetoond, dat de bijnier een stof bevat, die — bij een dier ingespoten — een sterke stijging van den bloedsdruk veroorzaakte, gelukte het in 1897 aan Abel en zijn leerling Crawford, om uit de bijnier een stof af te scheiden, die — naar zij toen meenden, — het zuiver werkzame bestanddeel was (38). Dat later bleek, dat niet de zuivere stof, maar de benzoyl-verbinding van het latere adrenaline door Abel gevonden was, dat doet aan de waarde van zijn ontdekking niet veel af. Van de latere onderzoeken van Abel vermeld ik er nog twee, naar aanleiding waarvan Abel in 1913 op het physiologen-congres te Groningen demonstraties deed. Bij een onderzoek van het parotissecrēt van een in Zuid America voorkomende pad, *Bufo aqua*, vond Abel daarin naast een digitalisachtige stof, ook adrenaline en wel in een concentratie van 5 %. Hij had in 1913 in Groningen een dergelijke pad bij zich en kon toen demonstreeren, hoe uit de parotis van dat dier het secrēt „gemolken” kon worden.

Wat hij daar tevens demonstreerde, was zijn „kunstmatige nier”, die bestond uit een samenstel van celloidine buizen, waardoor het bloed van een hond gevoerd kon worden. Het

bloed werd daartoe vanuit de carotis naar het toestel gevoerd en stroomde terug in de vena femoralis. Om stolling van het bloed te voorkomen moest, voor de „nier” ingeschakeld werd, hirudine bij den hond worden ingespoten. Gedurende de passage door de celloidine buizen heeft diffusie van de niet-colloïde stoffen van het bloed door de wanden van de buis plaats. Het buizensysteem wordt geplaatst in physiologische vloeistof, waaraan tevens verschillende van de in het bloed voorkomende diffundeerbare stoffen zijn toegevoegd. Het is duidelijk, dat dan alleen die stoffen van het bloed in de buitenvloeistof zullen overgaan, die daar in geringere concentratie aanwezig zijn, dan in het bloed. Men kan dus, door het weglaten van verschillende stoffen in de buitenvloeistof regelen welke stoffen uit het bloed zullen worden afgefiltreerd en men heeft dus op die wijze een methode om een aantal vraagstukken, het voorkomen van aminozuren in het bloed b.v., en de excretie van vergiften te bestudeeren. Jammer is, dat Abel voorloopig dit onderzoek moest afbreken, omdat hij gedurende den oorlog geen hirudine van goede kwaliteit kon krijgen. Vermoedelijk zullen deze proeven thans wel spoedig worden voortgezet.

Van de andere vele onderzoekingen, die Abel deed, noem ik alleen nog die uit den allerlaatsten tijd, over het voorkomen van albumosen in weefsels en in bloed (39) en in de achterkwab van de hypophysis (40) en van histamine in verschillende weefsels, o. a. in de hypophysis, in de mucosa van het maag-darmkanaal enz. ¹⁾

Bij mijn bezoek aan Abel's laboratorium maakte ik tevens kennis met eenige zijner assistenten, o.a. met Macht, Marshall en Lamson. En een groot genot was het voor mij, met hen over hun werk te spreken, dat mij voor een deel reeds bekend

¹⁾ Op het congres te Baltimore deelde Abel mede, dat het hem gelukt was om in het serum albumosen aan te toonen. Deze albumosen zijn op zich zelf ongiftig, maar zijn zulke goede adsorbentia voor allerlei vergiften, o.a. histamine, dat zij, wanneer zij niet zeer zuiver zijn, als vergiftige stoffen imponeeren. Deze mededeeling bracht mij op het denkbeeld of niet de albumosen de onbekende stoffen kunnen zijn, wier aanwezigheid ik (vergel. blz. 75) in het serum van verschillende dieren kon aantoonen, maar waarvan ik de identiteit niet kon vaststellen. Ik zal dus zoowel Levene's phosphatiden als Abel's albumosen in deze richting moeten onderzoeken.

was. Het best kende ik de onderzoekingen van Macht, maar ook van de anderen had ik verschillende dingen gelezen.

Getrouw aan mijn principe om in dit boek het meest te schrijven over de dingen, die het meest binnen de sfeer van mijn belangstelling zijn gekomen, zal ik het uitvoerigst over Macht's werk schrijven, zonder ermee te willen zeggen, dat het werk der beide anderen daarom minder belangrijk is.

* * *

Dr. Macht.

Wanneer men zich ter neder zet om een kort overzicht te geven van het werk van Dr. Macht en wanneer men dan een stapel van meer dan 40 afdrukken van mededeelingen in de meest verschillende tijdschriften over velerlei onderwerpen voor zich heeft, dan schijnt het haast onmogelijk om in enkele bladzijden dit werk tot zijn recht te doen komen. Mogelijk wordt het echter wanneer in de eerste plaats van de 40 afdrukken een aantal worden terzijde gelegd en alleen de overblijvende 24, die alle min of meer met elkaar in verband staan, worden ter hand genomen en wanneer dan nog alleen de voornaamste resultaten daarvan worden medegedeeld.

Wie de Americaansche pharmacologische literatuur van de laatste jaren heeft gevolgd, begrijpt onmiddellijk, dat de groep van mededeelingen die thans ter sprake zullen komen min of meer in verband staan met de opiumalcaloiden. Want met het bestudeeren van de werking hiervan heeft Macht zich de laatste vier jaren bezig gehouden; en met groot succes. Niet alleen toch heeft hij een aantal belangwekkende bijzonderheden omtrent de werking der verschillende opiumbestanddeelen gevonden en heeft hij zeer belangrijk materiaal geleverd betreffende het vraagstuk over de werking van combinaties dezer alcaloiden, maar bovenal zijn belangwekkend zijn opvattingen over het verband, dat voor de verschillende opiumalcaloiden bestaat tusschen constitutie en werking. En tenslotte heeft hij — en dat is iets wat den pharmacoloog nog weer een bijzonderen prikkel verschaft — als resultaat van zijn onderzoekingen de therapie met twee nieuwe geneesmiddelen kunnen verrijken, die zeer vermoedelijk een aanwinst zullen blijken.

Macht's werk over opiumalcaloiden begint, voor zoover ik

kan nagaan, in 1915. Hij onderzocht toen den invloed van verschillende opiumalcaloiden op den contractietoestand van de kransslagaderen van het hart (41). Het was vooral het papaverine en het narcotine, die volgens hem een dilatatie van de art. coronariae tot stand brachten ¹⁾. Morphine en codeine deden dit in veel mindere mate. Morphine en narcotine te zamen gegeven hadden een geringere werking dan verwacht kon worden op grond van de werking der beide stoffen afzonderlijk; deze beide alcaloiden — uit verschillende chemische groepen — werkten elkaar dus tegen.

Korten tijd later wordt onderzocht de analgetische werking der opiumalcaloiden. Het belang van dit werk moet even naar voren worden gebracht. Macht voerde een nieuwe methode van onderzoek in (42). De pijnstillende werking van morphine was natuurlijk al lang bekend, maar niet gelukt was het om deze werking in getallen uit te drukken. Dit deed Macht op zeer vernuftige wijze. Het onderzoek ervan geschiedde op menschen, wat de waarde ervan voor de kliniek verhoogt. Als pijnprikkel werd de elektrische stroom aangewend. Hiertoe werd een electrode op een bepaalde plaats van de huid aangebracht, en werd met een zoo zwakken faradischen stroom geprikkeld, dat de proefpersoon den prikkel wel voelde, maar deze hem geen *pijn* deed. Daarna werd de intensiteit van den stroom langzaam versterkt tot de proefpersoon aangaf duidelijk een pijngewaarwording te ondervinden. Dan werd de stand van den secundairen inductieklos van het inductorium, dat den faradischen stroom leverde, afgelezen.

Werd dit onderzoek bij eenzelfde proefpersoon op verschillende tijden verricht, dan werden — wanneer steeds eenzelfde plaats op de hand, tong, neus of lip werd gebruikt — constante uitkomsten verkregen. Werd nu morphine, papaverine of een der andere opiumalcaloïden ingespoten (in dosen die overeen komen met de in de kliniek gebruikelijke) dan was daarna als regel een duidelijke vermindering van de pijngevoeligheid waar te nemen (43). Nadat de werking van de zes voornaamste opiumalcaloïden op deze wijze was onderzocht, werden de

¹⁾ Deze werking van papaverine was trouwens al door de onderzoekingen van Pal bekend.

combinaties bestudeerd en nu bleek met groote duidelijkheid, dat in vele gevallen de combinatie van twee of meer alcaloïden een sterker effect had, dan op grond van de werking der samenstellende deelen kon worden verwacht. Er bestond dus, wat Bürgi noemt, een „potentiëering”. Om deze potentiëering, vooral van opiumalcaloïden, is heel wat te doen geweest, veel is er over gewerkt en nog meer is er over geschreven. Het werk van Macht toont met alle zekerheid, dat voor wat betreft de analgetische werking — en die is degene, die uit klinisch oogpunt de belangrijkste is — een potentiëering aanwezig is. Dat is dus Macht en zijn medewerkers als een verdienste aan te rekenen.

Behalve nu het analgetisch effect is door Macht nog de werking van opiumalcaloïden op tal van andere functies onderzocht. De werking op het braakcentrum werd bestudeerd en daarbij bleek, dat na een combinatie van morphine met alcaloïden uit de papaverine-groep minder braken optrad — bij den hond — dan met morphine alleen (44). Dan werd nagegaan de locaalanaesthetische werking der opiumalcaloïden en werd bovendien de minimum letale dosis van de verschillende alcaloïden op een tiental verschillende dieren bepaald. Bij het laatste onderzoek bleek, dat morphine + narcotine meer giftig is dan morphine alleen, een punt waaromtrent in de literatuur nog oneenigheid heerscht (45).

Temidden van deze onderzoekingen op de verschillende organen vinden we er een, waarbij de werking van morphine op de geïsoleerde medulla oblongata wordt onderzocht bij den hond. Dit onderzoek werd verricht met behulp van Dr. Hooker, die een methode voor dergelijk onderzoek had uitgewerkt (46). Dr. Hooker behoort niet tot het pharmacologisch- maar tot het physiologisch instituut der medical school. Samenwerking tusschen de beide instituten, die in hetzelfde gebouw zijn gehuisvest, gaf hier dus gelegenheid een onderzoek te verrichten, dat anders vermoedelijk met het oog op de technische moeilijkheden zou zijn achterwege gebleven.

Een uitvoerig onderzoek verrichtte Macht nog over de werking van opiumalcaloïden op overlevende organen, vooral op de verschillende deelen van het urogenitaal apparaat (47, 48). Vervolgens werd bestudeerd de invloed op psychologische reacties (49) (reactie tijd), verder de absorptie der opium-

alcaloïden vanuit verschillende slijmvliezen (50—53), de werking op parameciën, enz.

In 1918 komt dan als een van de belangrijkste punten van Macht's werk de indeeling der opiumalcaloïden in twee groepen: de pyridine-phenantrengroep (morphine, codeïne, thebaïne) en de benzyl isochinoline-groep (papaverine, narcotine, narceïne) (54). Deze indeeling was trouwens bekend, want Pal (55) e. a. hadden reeds den regel opgesteld, dat de eerste groep — morphine enz. — op gladde spierweefsels een prikkelenden invloed uitoefent, terwijl de tweede groep — papaverine enz. — op hetzelfde weefsel een verlamrende uitwerking heeft. Macht vond, dat deze zelfde verhoudingen ook golden voor organen (ureter enz.) die door Pal niet onderzocht waren en legde een meer gespecificeerd verband tusschen chemische constitutie en physiologische werking van deze vergiften.

Het bleek hem n.l., dat de prikkelende werking van morphine afhankelijk was van de pyridine- of piperidinegroep in het molecuul en dat de remmende werking der papaverinegroep afhankelijk was van het benzyldradicaal (54).

Deze indeeling bracht nu eenige consequenties met zich.

In de eerste plaats werd duidelijk, waarom in vele gevallen van kramptoestanden van gladde spieren (pylorospasmus, nierstenekoliek enz.) opium beter helpt dan morphine. Beide, het opium zoowel als de morphine alleen, veroorzaken analgesie, maar de morphine neigt tevens tot het prikkelen van de gladde spier, waardoor contractie ontstaat, het opium dat naast de morphine nog papaverine enz. bevat, heeft een relatief sterkere analgetische werking (potentiëering zie boven) terwijl de prikkelende werking op de gladde spieren van de morphine door de papaverine, narcotine, enz. worden tegengewerkt. Daaruit volgt dus voor de therapie de aanwijzing om bij kramptoestanden van glad spierweefsel niet morphine, maar bij voorkeur opium of pantopon te geven. De consequentie kan echter nog verder getrokken worden. In vele gevallen zal het opium in zijn geheel niet noodig zijn en zal met papaverine (het sterkst werkende uit de benzyl-isochinolinegroep) kunnen worden volstaan. Over den invloed van papaverine op glad spierweefsel was ook van andere zijde (Pal o.a.) (55) al belangrijk onderzoek gedaan. Macht gaf een

zeer lezenswaardige samenvatting over het papaverinevraagstuk en bracht daar ook een deel van zijn eigen onderzoek als nieuw materiaal in onder (56).

Wetende, dat de verslappende invloed op glad spierweefsel (en ook de locaalanaesthetische werking) der benzyl-isochinoline-alcaloïden afhankelijk is van de benzylgroep, was er alle reden voor Macht om andere benzylverbindingen te onderzoeken. Dit bracht de ontdekking, dat het benzylbenzooat (57) in vele ziektegevallen bij den mensch, die aan kramptoestanden van glad spierweefsel moeten worden toegeschreven, genezing kan brengen. Zoo kan bij hypertensie (kramp van den wand van kleine arteriën) asthma (kramp der bronchioli) spastische obstipatie, pylorusspasmus en in vele andere gevallen een uitnemend resultaat met benzylbenzooat worden verkregen. Boven papaverine heeft deze stof het voordeel, dat ze zeer ongiftig is — zelfs kleine kinderen verdragen hooge doses — en vergeleken met het dure papaverine goedkoop is.

De locaalanaesthetische werking en de antiseptische werking, die deze stof ook nog heeft, is natuurlijk in bepaalde gevallen nog een extra voordeel.

Behalve het benzylbenzooat voerde Macht nog den benzylalcohol in de therapie in (58). Dit is een zeer goed werkend, zeer weinig giftig en relatief goedkoop locaalanaestheticum, dat in America in zeer veel gevallen met succes is toegepast en ongetwijfeld verdient ook in Holland te worden geprobeerd.

Voordat dit — uit den aard der zaak zeer onvolledige — verslag van Macht's werk wordt beëindigd, wil ik nog terloops twee bijzonderheden die ik overigens onbesproken liet, als losse opmerkingen mededeelen;

a. Absorptie van vergiften vanuit conjunctiva en ureter.

Voor de studie hiervan leenen zich morphine en apomorphine zeer goed. Men kan bij een hond braken opwekken door het indruppelen van een morphine- of apomorphineoplossing in de conjunctiva van het oog, ook als de ductus lacrimo-nasalis is geoblitereerd (door cauterisatie) (50)¹⁾.

¹⁾ Dat vergiften zeer snel uit de conjunctiva kunnen worden geresorbeerd, was bekend. Een kleine kat kan worden gedood door het indruppelen van een enkele druppel physostigmine in het oog.

b. Macht deed een uitgebreid onderzoek over den invloed van verschillende vergiften op ureter, vas deferens, vesiculi seminalis enz. (48). Hierbij bleek o.a. dat corpus luteum extracten (die in America in de therapie veel worden gebruikt naar het schijnt) een zeer specifieke werking hebben op het overlevende vas deferens van de rat. Macht kon op deze wijze de extracten standaardiseeren (59). Het bleek, dat de in den handel voorkomende extracten van verschillende fabrieken zeer sterk verschillen. Misschien verklaart dit voor een deel het wantrouwen, dat velen tegen de corpus luteum therapie koesteren.

* * *

Dr. Marshall.

Marshall is het meest bekend door zijn urease-methode.

Een Japansch onderzoeker Takeuchi had in 1909 medegedeeld, dat in soya boonen een enzym voorkomt — het urease — dat in staat is ureum om te zetten in ammoniumcarbonaat onder opneming van water. Takeuchi gebruikte deze methode bij de bereiding van ammoniumsulfaat uit urine. Marshall heeft nu een methode aangegeven om met behulp van ditzelfde enzym op eenvoudige en nauwkeurige wijze het ureumgehalte van urine te bepalen (60). In het laboratorium van Prof. Pekelharing te Utrecht is de methode o. a. gecontroleerd door Geselschap, die goede resultaten ermee verkreeg (61). Later hebben van Slyke en Cullen de methode van Marshall omgewerkt tot een zeer bruikbare klinische methode, die thans overal in gebruik is (62).

Marshall heeft na zijn eerste mededeeling over dit onderwerp nog eenige andere onderzoekingen erover het licht doen zien. Zoo heeft hij o. a. tezamen met Mateer een aantal variëteiten van boonen op hun ureasegehalte onderzocht, waarbij o. a. bleek, dat de „jackbeans” (*canavalia ensiformis*) ongeveer 15 maal zooveel urease bevatten als de soya boonen, dus een zeer geschikt object zijn, voor de bereiding van urease op groote schaal (63).

Van het overige werk van Marshall bericht ik alleen nog zijn onderzoekingen over mosterdgas en over den invloed van de secretie van de bijnier op de nierfunctie.

Het werk over mosterdgas ¹⁾ is natuurlijk oorlogswerk en het spreekt vanzelf, dat Marshall nog niet alle gegevens, die daarover bekend zijn, mag mededeelen, maar een gedeelte, dat uit een theoretisch oogpunt van belang is, is kort geleden gepubliceerd (64, 65).

Marshall geeft in deze mededeeling bijzonderheden over de werking en de resorptie van het mosterdgas. Hij komt op grond van zijn onderzoekingen tot de meening, dat de giftigheid van deze stof veroorzaakt wordt door het HCl, dat in het lichaam daaruit gevormd wordt. Het mosterdgas (dichlooraethylsulfide) ondergaat n.l. in vitro gemakkelijk hydrolyse waardoor als splitsingsproducten ontstaan zoutzuur en dihydroxy-aethylsulfide. Dat in het lichaam ook hydrolyse plaats grijpt wordt bewezen door de omstandigheid, dat het laatst genoemde splitsingsproduct in de urine van dieren, die met mosterdgas zijn vergiftigd, kan worden aangetoond.

Nu is het merkwaardig, dat hoewel het mosterdgas zelf zeer giftig is, de beide splitsingsproducten op zichzelf betrekkelijk weinig giftig zijn en de vraag is, hoe dat kan worden verklaard, indien een van die splitsingsproducten, het HCl, oorzaak van de giftigheid van het mosterdgas is. Marshall en zijn medewerkers stellen zich de zaak zoo voor: Het mosterdgas is slecht oplosbaar in water en goed oplosbaar in lipoid, de beide splitsingsproducten echter zijn goed oplosbaar in water en slecht oplosbaar in lipoid en om die reden zijn de splitsingsproducten weinig giftig. Het mosterdgas zelf echter wordt door zijn goede oplosbaarheid in lipoid gemakkelijk in de cel opgenomen en als daar dan hydrolyse optreedt, zal het in de cel ontstane HCl daar natuurlijk een zeer schadelijken invloed uitoefenen. Het moet erkend worden, dat deze verklaring zeer plausibel is.

Bij het onderzoek naar de werking van het mosterdgas bij locale applicatie op de huid van den mensch bleek, dat groot verschil in gevoeligheid tegen het gas bestaat bij verschillende individuen. Men zou nu kunnen veronderstellen, dat dit verschil in gevoeligheid komt, doordat de huid van het eene

¹⁾ Mosterdgas is geen gas en heeft ook niets te maken met mosterd, het is een vloeistof, dichlooraethylsulfide.

individu meer van het vergift opneemt — als het in een zelfde hoeveelheid wordt geapplianceerd — dan de huid van een ander. Dit is ook zoo, maar merkwaardigerwijze in omgekeerden zin als men zou vermoeden. De huid van het *meest* gevoelige individu neemt n.l. het *minst* op. Marshall geeft de volgende verklaring: Vermoedelijk bezit de opperhuid van de zeer resistente personen meer colloïde stoffen dan die van de gevoelige personen. In deze colloïde stoffen is het dichlooraethylsulfide goed oplosbaar en deze stoffen beschermen dus de onderliggende cellen voor de inwerking van het vergift, dat intusschen langzamerhand aan de oppervlakte van de huid verdampt en zoo tenslotte kan verdwijnen, voordat het op de diepere lagen van de huid heeft ingewerkt. Gevoelige personen missen deze beschuttende laag en daarom werkt het vergift bij hen meer intensief op de cellen in. Zij nemen dus minder op, maar dat mindere komt direct in de levende cel. Voor deze opvatting pleit de volgende waarneming: Wanneer men de huid van een resistent persoon in aanraking brengt met een concentratie van het vergift, die niet in staat is bij dien persoon een reactie te voorschijn te roepen en wanneer men dan over de behandelde plaats een glazen dop plaatst, zoodat de verdamping naar buiten belet wordt, dan ontstaat wèl een reactie van de huid, evenals dat bij een gevoelig persoon reeds dadelijk zou zijn geschied.

Invloed van de bijniersecretie op de functie van de nier (66).

Het bovenvermelde onderzoek over mosterdgas is te beschouwen als de uitwerking van een concreet vraagstuk, dat zich gedurende het onderzoek over vergiftige gassen, dat door de pharmacologen in de oorlogvoerende landen moest worden verricht, heeft voorgedaan. Het is een klein afgerond stuk werk, dat nu niet zoo'n groot algemeen belang heeft. Anders is het met het thans te vermelden onderzoek over den invloed van de bijniersecretie op de secretie van de nier. Daar wordt een kwestie aangeroerd, die voor de nier-pathologie van groot belang kan worden, maar daar is het onderzoek nog geenszins afgesloten en nog slechts een allereerst begin gemaakt.

Het was Marshal bij vroegere proefnemingen opgevallen, dat het bloed en het weefsel van dieren, waarvan de beide

bijnieren verwijderd waren een zeer hoog ureumgehalte had, ruim tweemaal zooveel als normaal.

Dit was een reden om deze zaak nauwkeurig te onderzoeken en het aangewezen proefdier hiervoor was de kat. In het algemeen gaan n.l. dieren, wanneer de beide bijnieren verwijderd worden, zeer snel te gronde en wanneer men kort voor den dood dan een abnorme samenstelling van het bloed vindt, is dat natuurlijk niets bijzonders. Bij katten echter zijn — zooals uit proeven van Elliot gebleken is — de verhoudingen anders.

Wanneer men bij deze dieren eerst één bijnier exstirpeert, dan eenigen tijd wacht en vervolgens de tweede wegneemt, dan kunnen zij na de tweede operatie dagen lang, soms een week en meer in leven blijven. Gedurende deze eerste dagen maken ze meestal een geheel normalen indruk en de verschijnselen, die men anders na exstirpatie van de twee bijnieren in één zitting waarneemt, treden bij deze in twee zittingen geopereerde dieren eerst kort voor den dood plotseling op.

In het stadium nu, waarin de katten nog een heel gezonden indruk maken, nam Marshall zijn proeven over de niersecretie en nu bleek, dat in dit stadium en dus reeds onmiddellijk na de exstirpatie van de tweede bijnier de uitscheiding van ureum en ook van creatinine en van phenolsulfonphtaleïne sterk geleden had. Een verklaring van dezen merkwaardigen invloed, die naar men wel moet aannemen de secretie van de bijnier op de nierfunctie heeft, is nog niet te geven, maar een nieuwe richting van onderzoek, die van groot belang kan worden voor de studie van nierziekten, is hiermede geopend. Marshall heeft, nadat hij na de demobilisatie in het laboratorium van Abel was teruggekeerd, zijn onderzoek over niersecretie hervat, zoodat wel spoedig nieuwe mededeelingen hierover zullen verschijnen.

* * *

Dr. Lamson.

Lamson heeft door ziekte in de laatste jaren weinig experimenteel werk kunnen verrichten. Bij mijn bezoek aan het laboratorium van Abel was hij echter gelukkig weer aan den gang en was hij bezig om weer ter hand te nemen een vraagstuk, dat hij eenige jaren geleden had moeten laten rusten,

n.l. het bestudeeren van den invloed van de lever op de acute polycythaemie (67—71).

Het is al lang bekend, dat het aantal roode bloedcellen, dat per mM^3 in het bloed aanwezig is, aan aanzienlijke schommelingen kan onderhevig zijn. Het oudst zijn in deze richting de onderzoekingen over het vermeerderen van het aantal roode bloedcellen in het hooggebergte en later heeft men nog tal van andere factoren gevonden, die het aantal erythrocythen per mM^3 kunnen doen stijgen. Lamson had in den loop van andere experimenten opgemerkt, dat bij honden en katten op verschillende wijze, o.a. door injectie van lycopodiumpoeder in een vene (wat longembolie veroorzaakt) door adrenaline-injectie, door het opwekken van emoties bij dieren, door asphyxie enz. een acute polycythaemie kan worden veroorzaakt. Zoo vond hij b.v. in een proef bij een met aether genarcotiseerden normalen hond 8.000.000 roode bloedcellen per mM^3 (bij honden worden steeds hoge waarden gevonden) en 19 minuten na een intraveneuze injectie van adrenaline vond hij bij denzelfden hond 10.184.000 roode bloedcellen, dus een vermeerdering van ruim 2.000.000. Lamson wilde nu de oorzaak van deze acute stijging in het erythrocythen-getal nagaan en in het bijzonder onderzocht hij de vermeerdering na adrenaline-injectie, omdat men daarbij in de eerste plaats de meest constante resultaten krijgt en omdat bovendien de polycythaemie, die door eenige andere ingrepen kan worden teweeg gebracht, b.v. door asphyxie of emotie wellicht op een adrenaline-werking berust. Het is niet mogelijk in alle finesses mede te deelen hoe dit onderzoek van Lamson verliep. Genoeg zij te vermelden, dat hem na groote reeksen van zeer zorgvuldige proeven bleek, dat de lever het orgaan is, dat voor het optreden van een experimenteele polycythaemie onmisbaar is. De lever is volgens Lamson een reservoir van roode bloedcellen. Wordt adrenaline ingespoten, dan worden een massa erythrocythen uit de levercapillairen door het stroomende bloed medegevoerd. De vraag, hoe die erythrocythen in de capillairen kwamen te liggen, beantwoordt Lamson in dezen zin, dat naar zijn meening in de levercapillairen plasma uittreedt en de achterblijvende roode bloedcellen worden dan door contractie der capillairen uitgedreven. Voor deze verklaring voert Lamson een aantal

gronden aan, o.a. wijst hij er op, dat na adrenaline-injectie niet alleen een vermeerdering van het aantal roode bloedcellen per mM^3 wordt waargenomen, maar tevens een vermindering van het plasma. Verder is aangetoond, dat na adrenaline-injectie het volume van de lever inderdaad afneemt en bovendien is opvallend, dat deze afname van het lever-volume wel plaats heeft bij den hond en de kat, maar niet bij het konijn, terwijl juist bij hond en kat adrenaline-injectie *wel* een stijging van het erythrocythen-getal te voorschijn roept en bij het konijn *niet*.

Volgens Lamson dient dus de lever als reservoir voor erythrocythen en deze vondst is niet alleen theoretisch interessant, maar ook practisch van gewicht, want het komt herhaaldelijk voor, dat men wijzigingen in de bloed-hoeveelheid bij mensch en dier meent te kunnen beoordeelen door het bepalen van het aantal roode bloedcellen per mM^3 in het bloed. Wanneer men in de toekomst dergelijke bepalingen verricht, zal men met de door Lamson gevonden lever-functie moeten rekening houden.

HOOFDSTUK XII.

HET „FULL-TIME SYSTEM”.

Het grondidee van het „full-time system” of „full-time basis” is, dat degenen, die zich aan de wetenschap wijden, *al* hun tijd daaraan kunnen geven. Practisch komt het dus voor den medicus hierop neer, dat hij geen practijk mag doen, geen onderzoekingen voor particulieren mag verrichten, enz.

In zijn meest volkomen vorm vindt men dit systeem in het Rockefeller instituut. Daar beteekent de „full-time basis” niet alleen, dat geen practijk wordt verricht door de leden van den wetenschappelijken staf, maar daar wordt ook principieel al het administratieve en het routine-werk voor de onderzoekers tot een minimum beperkt, terwijl geen onderwijs wordt gegeven. Daar is dus inderdaad alle tijd beschikbaar voor „research”.

Ongetwijfeld ziet men het full-time system in het Rockefeller instituut in zijn meest sympathieken vorm, maar zelfs daar zijn er eenige nadeelen aan verbonden, nadeelen, die voor andere inrichtingen in nog veel grootere mate gelden en die — wegens het belang dat het principe ongetwijfeld heeft — wat nader onder oogen moet worden gebracht.

Oppervlakkig beschouwd heeft het systeem alleen voordeelen. Alle tijd alleen beschikbaar voor „research”, dat schijnt bijna een ideaal-toestand te zijn.

De vraag is welke de nadeelen zijn.

1e. De medicus, die research-werk in een laboratorium verricht, verliest de voeling met de kliniek, indien hij niet eenige practijk uitoefent.

2e. De research-werker is niet onafhankelijk.

3e. Het is slechts bij uitzondering mogelijk den „full-time

men” een zoodanig salaris te geven, dat het systeem inderdaad tot zijn recht komt.

Het eerste nadeel telt in het Rockefeller instituut weinig. Dit instituut heeft n.l. een eigen hospitaal met een voldoende aantal bedden. De beoefenaars van de theoretische vakken kunnen dus daar patiënten zien als zij willen, ze spreken de clinici haast dagelijks en kunnen — vooral ook door den buitengemeen aangename geest, die in het instituut heerscht — gelegenheid vinden, om vondsten op theoretisch gebied aan de praktijk te toetsen. Wanneer de bacteriologen te zamen met de chemici een nieuw geneesmiddel vinden tegen syphilis bij konijnen dan kan in overleg met den clinicus dit middel onder alle mogelijke voorzorgen op daarvoor in aanmerking komende patiënten worden toegepast en als geschikte patiënten ontbreken, kunnen ze speciaal tot dit doel worden opgenomen.

In het Rockefeller instituut is men dus wat dit betreft in een zeer gunstige conditie, veel gunstiger dan aan de universiteiten. Zeker, ook daar is het mogelijk, dat bacteriologen, chemici, pharmacologen enz. met den clinicus samenwerken. Maar daar is het niet regel en daar is de kwestie van samenwerking eigenlijk geheel afhankelijk van de persoonlijke opvattingen van de chefs der verschillende laboratoria en klinieken. Bovendien stelt het onderwijs in de klinieken zoo geheel andere eischen aan het werk der assistenten en aan den aard van de ziekten der op te nemen patiënten, dat een samenwerking als in het Rockefeller instituut in de kliniek zelden tot stand zal komen. Dan is dus de beoefenaar der theoretische vakken gedwongen om óf zelf practisch werkzaam te zijn óf in het geheel geen patiënten meer te zien. Dit laatste acht ik in vele gevallen een groot nadeel en daarom ben ik reeds op grond hiervan — tenzij het een inrichting als het Rockefeller instituut betreft — een tegenstander van het „full-time system”.

2e. De beoefenaar van de theoretische vakken verliest — daar hij geen patiënten meer behandelt — gaandeweg de capaciteiten om practisch als arts werkzaam te zijn d.w.z. hij is met handen en voeten gebonden aan zijn laboratoriumwerk en aan het inkomen, dat dit hem verschaft. Indien hij om een of andere reden zijn betrekking moet opgeven, indien

zijn finantiëele omstandigheden veranderden, zijn effecten in waarde dalen of familie-omstandigheden het noodig maken, dat meer geld in kas komt, is hij niet meer in staat om door middel van het uitoefenen van zijn oorspronkelijk beroep zijn inkomen te verbeteren. Hij is dus zijn onafhankelijkheid kwijt en dat is een nadeel, dat men niet te gering moet achten. Gedurende de laatste jaren van den oorlog, toen alle levensbehoeften duurder werden, werden alle „full-time men” feitelijk met den dag armer en dat duurde totdat de regeering eindelijk beslist had, dat de traktementen verhoogd zouden worden. Over de groote ontevredenheid, die bij velen in die periode aanwezig was, zal maar gezwezen worden. De half-time men konden in die periode doen, wat ieder arts deed, ze konden hun honorarium zelf verhoogen en waren daardoor onafhankelijk van de beslissing der regeering.

3e. Het „full-time system” is buitengewoon kostbaar, indien men er althans prijs op stelt de beste krachten aan een instituut of aan een kliniek te verbinden. Met een enkele uitzondering komt het er practisch gesproken in America op neer, dat het salaris, dat den „full-time men” wordt aangeboden te laag is. Dit heeft het gevolg, dat alleen zij, die gefortuneerd zijn, van dit systeem ten volle kunnen profiteeren. Het heeft tevens tot gevolg, dat in vele gevallen men de *beste* krachten niet krijgt, omdat die al een tijd lang onder het half time system gewerkt hebben, de voordeelen daarvan hebben leeren kennen en er niet toe kunnen of willen besluiten, hun levensstandaard zoo ver naar omlaag te brengen, dat ze in het „full-time system” zouden passen.

En nu het gewichtigste argument. Er zijn altijd een aantal zeer bekwame werkers, die zooveel liefde voor de wetenschap hebben, dat ze op een salaris, dat gering is — zeker veel te gering wanneer juist hun speciale capaciteiten worden in rekening gebracht — onder het „full-time system” een betrekking aanvaarden. Nu is het bedroevende, dat voor velen van deze menschen de omstandigheden na korten of langeren tijd zoo worden, dat het „full-time system” voor hen allermint een „full-time system” is.

Want men vergete niet, dat het hier *niet* de vraag is of een paar jonge assistenten praktijk mogen uitoefenen of niet,

het is de vraag of een heele groep van werkers gedurende hun heele verder leven alleen van hun salaris zullen leven of bijverdiensten zullen hebben.

Als nu de familie van den full-time man wat snel toeneemt of om een of andere reden bizondere uitgaven noodig zijn, dan is er geen sprake meer van, dat alle tijd voor research beschikbaar is. Het full-time system is niet ingesteld om te verkrijgen, dat de onderzoeker van 8—12 en van 2—5 in zijn laboratorium is, want dat zou men evengoed voor den half-time man als eisch kunnen stellen. De bedoeling is, dat alle *aandacht* en al zijn verdere tijd van den full-time man voor zijn wetenschappelijk werk overblijft. En wat helpt het nu als de full-time man een uur afstands, of verder, van zijn laboratorium moet gaan wonen, omdat de huizen in de buurt te duur zijn, wat helpt het als de full-time man 's avonds over onbetaalde rekeningen zit te denken in plaats van wetenschappelijk werk te verrichten. Wat helpt het als er geen geld beschikbaar is om een dienstbode te houden (in America zijn bedienden een groote luxe) en de kachel moet worden aangemaakt en de kinderen naar bed gebracht, boodschappen in de stad moeten worden gedaan? De vrouw van den full-time man kan toch niet alles doen?

Men bedenke nu nog even, dat de half-time man wel is waar een deel van den dag aan zijn praktijk besteedt, maar dat is — ook van wetenschappelijk standpunt bezien — geen verloren tijd. Hoeveel klinici hebben voortreffelijk wetenschappelijk werk geleverd, steunende op de particuliere praktijk?

Het full-time system zou voortreffelijk zijn, als het niet in de meeste gevallen door bijomstandigheden werd onmogelijk gemaakt. Ik heb met vele full-time men over deze zaak gesproken en — wanneer zij niet van huis uit gefortuneerd zijn — hebben ze bijna allen de door mij genoemde financiële bezwaren zeer gevoeld.

De bedoeling van het Rockefeller instituut is de meest sympathieke; daar wordt iets ontnomen, dat men liever niet zou missen — de mogelijkheid van bijverdienste — maar daar worden tevens ontnomen zaken, die men zeer gaarne mist, routine werk, administratief werk en (voor velen) het verplichte

geven van onderwijs. Stond nu niet toevallig het Rockefeller instituut in een stad als New-York, waar naar men mij herhaaldelijk heeft medegedeeld, \$ 10.000 per jaar het minimum is, waarop men met zijn familie „comfortable” kan leven, dan was het systeem daar inderdaad ideaal. Thans is dat niet het geval en zal naar ik vermoed menig een plaats aan dit instituut niet kunnen aanvaarden, omdat zijn finantieele omstandigheden dat beletten.

In andere inrichtingen — sommige universiteiten — ontnemt het full-time system alleen de mogelijkheid praktijk te doen en ontnemt het niet tevens het routine werk, het onderwijs en administratief werk enz. daar is het systeem m.i. verkeerd. De bedoeling van de full-time basis is aan de universiteit — vooral waar het betreft de klinische professoren en associate professoren — een andere. Men wil voorkomen, dat de hoogleeraar zich geheel in de praktijk stort en het onderwijs verwaarloost. Mij is die dwang onsympathiek. Er is m.i. een eenvoudiger oplossing van het vraagstuk. Neem voor een opengevallen plaats een man die *deugt* en laat het aan hem over, hoe hij zijn werk zal regelen.

Nog een tweede mogelijkheid is er, die o.a. aan de John Hopkins medical school wordt beproefd. Men heeft aan die medical school een professor voor interne geneeskunde, maar die geeft maar een klein deel van het vak. Naast hem zijn een aantal associate professoren, die zelf chef zijn van een eigen kliniek of polikliniek, die college en kliniek geven voor de studenten, examen afnemen enz., maar die met hun talrijke assistenten half time men zijn, d.w.z. een zeer gering inkomen hebben als docent of assistent, maar leven van hun eigen praktijk. Waar het nu onmogelijk zou zijn om dat heele personeel een zoo hoog salaris aan te bieden, dat ze hun praktijk zouden kunnen laten varen, heeft men een anderen weg gevonden. Één professor is full-time man, één man een hoog salaris geven is natuurlijk best te doen; de anderen zijn op half time basis.

Het is gedurende een kort bezoek natuurlijk buitengemeen moeilijk, om een oordeel te krijgen over de waarde van een bepaald systeem. De associate professoren en de assistenten met wie ik over de zaak sprak, waren er zeer mee ingenomen.

In een der onderafdeelingen is de inrichting als volgt: Drie-maal in de week wordt den geheelen morgen polikliniek gehouden, de associate professor komt dan met al zijn assistenten, zes in getal, er wordt hard gewerkt, 2 jonge assistenten werken mee en nog een zestal studenten, iedereen geeft al zijn ambitie aan het werk. 's Middags doet ieder zijn eigen praktijk. „Ik heb mijn assistenten maar kort aan het werk”, zei deze associate professor, „maar dan krijg ik ook hun geheele werkracht”. Hij hield polikliniek om den anderen dag, juist ook om sleur te voorkomen, „elken polikliniek-dag gaan we met opgewektheid aan den arbeid”. Op de tusschendagen is er een enkele assistent om de loopende zaken af te doen. Op poliklinieken, waar het noodzakelijk is om *elken* dag patiënten te ontvangen, heeft men twee geheel afzonderlijke staven, die elk om den anderen dag het werk doen, ook al weer om sleur te voorkomen.

Moeilijk is — ik zei het boven reeds — om gedurende een kort verblijf een oordeel te krijgen, maar dat deze half time men den indruk maakten van met groote ambitie en met volle kracht te werken, dat is zeker. En dat ik van een der half time men een groote stapel separata van goed en origineel wetenschappelijk werk meekreeg, pleit in ieder geval niet tegen het systeem.

Er bestaan onder de practische doctoren velerlei typen. Een van de zeer uitgesproken typen is dat van den specialist, die een groote praktijk heeft. Dit is geen toeval, dat zoo'n man het zoo druk heeft en een ander niet. Zoo'n man studeert af, is een tijdlang assistent, doet wetenschappelijk onderzoek, vestigt zich, het doet er niet toe waar en de patiënten stroomen toe. Dat is de man die succes heeft. Het is een man met een goeden wetenschappelijken grondslag, een man met een goed verstand, met een scherpen blik, maar dat is niet alles — het is een man, die nog iets anders heeft, dat moeilijk te definiëeren is, maar dat hem maakt tot den man, die succes heeft.

Van dit type kan men als student en als jong assistent geweldig veel leeren. Dit type van specialist heeft een heel eigenaardige werkwijze. Hij beziet de zaak van een heel eigen standpunt, hij is van groote waarde voor het onderwijs, vooral

wanneer men hem in zijn milieu laat. Deze menschen kunnen als half-time men aan de universiteit verbinden, dat is goedkoop voor de universiteiten en van groot nut voor de studeerenden. Voor de positie van full-time professor zal dit type omdat hij aan een te hooge levensstandaard gewend is als regel moeten bedanken. En als hij de positie aanneemt is hij een van zijn karakteristieke eigenschappen kwijt, n.l. de eigenschap van nu eenmaal overal waar hij zich vestigt een groote particuliere praktijk te verkrijgen.

Baltimore, 28—4—'19.

HOOFDSTUK XIII.

DE BLOEDTRANSFUSIE.

Bezoek aan Dr. Bernheim te Baltimore en aan Dr. Lewisohn te New-York.

In Baltimore had ik Dr. Bernheim ontmoet en uitvoerig met hem over de bloedtransfusie gesproken. Ik had ook zijn boek over dit onderwerp gelezen (76), maar ik wachtte met mijn indrukken hieromtrent neer te schrijven, totdat ik ook Dr. Lewisohn te New-York had ontmoet, omdat Lewisohn een nieuwe methode voor bloedtransfusie heeft aangegeven, die thans algemeen in America in gebruik is (77—81).

Dr. Bernheim is al jaren geleden met de bloedtransfusie begonnen. Oorspronkelijk werd de directe methode gebruikt, d. w. z. de art. radialis van den „donor” werd verbonden met de vena mediana cubiti van den ontvanger, zoodat het bloed direct uit het lichaam van den één in dat van den ander stroomt. Deze methode is al oud, maar kwam in America pas op meer ruime schaal in gebruik toen Crile, nu 10 à 12 jaar geleden een eenvoudige canule aangaf, waardoor de verbinding tusschen arterie en vene zonder veel moeite kon worden tot stand gebracht. Crile's canule is daarna veranderd en verbeterd en anderen — en onder hen ook Bernheim — hebben nieuwe canules aangegeven, maar tenslotte heeft men de directe transfusie-methodes verlaten en is men tot de indirecte overgegaan.

Bij de indirecte methode wordt het bloed eerst bij den „donor” afgetapt en daarna bij den ontvanger ingespoten. Daarbij is natuurlijk de moeilijkheid, dat stolling moet worden voorkomen. Dit kan men o.a. bereiken door zeer snel met een spuit het bloed uit de vene van den „donor” te ontnemen en

dan snel bij den ontvangene in te spuiten en men heeft allerlei inrichtingen bedacht — ten deele zeer ingenieuze — waardoor deze manipulaties werkelijk zeer snel konden geschieden. Eenvoudiger werd de zaak, toen men er toe over ging het bloed van den „donor” op te vangen in geparafineerde glazen vaten, men kon het daarin een tijd lang goed houden en dan bij den patiënt inspuiten zonder dat zulk een haast behoeft te worden gemaakt. Deze methode wordt thans nog wel gebruikt en *Cushing* beschouwt ze als de beste. Een groote verbetering — althans een groote vereenvoudiging — in de techniek werd gebracht door *Lewisohn*, die een methode aangaf, waardoor de bloedtransfusie werkelijk binnen het bereik van elk practisch medicus komt te vallen (77—81).

Wat *Lewisohn* ontdekte was het ei van Columbus, maar dat ontnemt niets aan zijn verdienste.

Het was bij physiologen en pharmacologen al lang bekend, dat stolling van bloed kan worden voorkomen door toevoeging van verschillende zouten, o.a. natriumcitraat en men was — ook vóór *Lewisohn* — al op het idee gekomen om bij bloedtransfusies bij den mensch van deze eigenschap van het citraat gebruik te maken. Men liet de methode echter varen, omdat men meende, dat de hoeveelheid citraat, die noodig is om het te transfundeeren bloed vloeibaar te houden, schadelijk voor den patiënt zou zijn. Het is nu een groote verdienste van *Lewisohn*, dat hij heeft aangetoond, dat die hoeveelheid natriumcitraat inderdaad veel kleiner is, dan men had gedacht, zoodat toch dit zout bij de bloedtransfusies kan worden benut.

Om maar dadelijk een paar getallen te noemen, ontleen ik aan *Lewisohn's* mededeelingen het volgende: (80)

5 gram natriumcitraat, intraveneus toegediend, is ongeveer de grens waartoe men bij den mensch gaan kan. Stolling van het — in te spuiten — bloed wordt echter volkomen belet als dit bloed bevat 0,2 % citraat. Wordt dus 1000 c.c. bloed getransfundeerd, wat wel het maximum is waartoe men zal gaan, dan wordt, wanneer dit bloed 0,2 % citraat bevat, totaal 2 gram van dit zout ingespoten en blijft men dus ver beneden de gevaarlijke zône.

De techniek der bloedtransfusie is nu door *Lewisohn's* vinding al heel simpel geworden. Een complete beschrijving

vindt men o.a. in het vermelde boek van Bernheim. De hoofdzak is, dat de vena mediana cubiti van den donor wordt gepuncteerd met een dikke naald, zoodat het bloed met een krachtigen straal spuit. Het wordt dan opgevangen in een gecalibreerd bekerglas (natuurlijk steriel) waarin van tevoren b.v. 30 c.c. 2 % natriumcitraat is gedaan. Gedurende het instroomen van het bloed wordt met een glazen staaf flink geroerd en zoodra nu de bloedspiegel in het bekerglas de merkstreep 300 nadert (waarbij de concentratie van het citraat dus op 0,2 % zou komen) wordt opnieuw citraat toegevoegd en zoo gaat men door tot de gewenschte hoeveelheid bloed is verkregen, zoo zorgt men er voor, dat voortdurend de concentratie van het citraat in het opgevangen bloed boven de 0,2 % blijft. Onmiddellijk na de bloedontname kan het bloed worden getransfundeerd. Alles wat men hiervoor noodig heeft is een steriele naald, caoutchouc slang en trechter. Het bloed mag men zoo snel laten inloopen als men maar wil, soms wordt in 10 minuten tijd wel 700 c.c. op deze wijze ingebracht.

Voordeelen van Lewisohn's methode zijn deze:

De geheele bewerking is zoo eenvoudig, dat de hulp van een chirurg er niet bij noodig is en de algemeene medicus het ook wel alleen af kan. Het bloed blijft na de toevoeging van het citraat geruimen tijd (tot 2 dagen toe) vloeibaar.

Natuurlijk is het beste om het bloed zoo spoedig mogelijk in te spuiten, maar als dat niet kan, wanneer b.v. donor en ontvanger niet bij elkaar kunnen worden gebracht, kan gerust eenige tijd tusschen ontnaam en inspuiting verlopen. Een groot voordeel is nog, dat de transfusie geheel gevaarloos is, mits de noodige voorzorgen worden in acht genomen. Deze voorzorgen zijn: Nauwkeurig onderzoek van het bloed van donor en ontvanger (zie hieronder) en gebruik van volkomen zuiver natriumcitraat in voldoende hoeveelheden, zoodat het in te spuiten bloed ongeveer 0,2 % citraat bevat.

Het gehalte aan citraat mag nimmer onder de 0,2 % dalen, wordt het iets hooger genomen b.v. 0,25 % of zelfs 0,3 % dan hindert het niet, maar nog hogere waarden zijn gevaarlijk.

Er zijn thans met de citraat-methode reeds duizenden transfusies verricht en wanneer de noodige voorzorgen zijn in acht genomen heeft men geen ernstige nadeelige verschijnselen

ervan gezien. Lewisohn geeft een verslag van 200 transfusies door hem zelf verricht en citeert o.a. een mededeeling uit de Mayo kliniek van 900 à 1000 gevallen, waarin bij gebruik van chemisch zuiver citraat geen nadeelen van de methode zijn waargenomen.

Merkwaardig is, dat hoewel tegelijk met het getransfundeerde bloed aan den ontvanger ook een stof wordt toegediend, die stolling tegengaat, toch de stollingstijd van het bloed van den ontvanger direct na de transfusie *korter* blijkt te zijn dan hij te voren was en dat blijft ongeveer 24 uur zoo. Men heeft daardoor dus het voordeel, dat niet alleen aan een uitgebloeden patiënt nieuw bloed wordt gegeven, maar dat tevens de stolbaarheid van het bloed van den patiënt wordt vergroot, zoodat meer kans bestaat, dat een eventueel nog aanwezige bloeding tot staan zal komen. Zeer frappant is dat verschijnsel o.a. bij haemophilie en vooral bij haemophilia neonatorum. In het laatste geval kan, naar het schijnt, de transfusie een direct genezende werking hebben. (82, 83).

Het feit, dat door toedienen van citraathoudend bloed de stolbaarheid van het bloed van den ontvanger wordt verbeterd is theoretisch moeilijk te verklaren ¹⁾, maar het is door zoo-vele onderzoekers aangetoond, dat aan de juistheid van het feit niet kan worden getwijfeld. Lewisohn geeft o.a. het volgende voorbeeld: Bij een 32 jarigen lijder aan haemophilie bedroeg de stollingstijd van het bloed 2½ uur. Negen van de mannelijke familieleden van dezen lijder waren al aan de gevolgen van bloedingen overleden. Bij den patiënt in kwestie werd een bloedtransfusie verricht met citraathoudend bloed. 24 uur na de transfusie bedroeg de stollingstijd 15 minuten en drie dagen later had hij een normale waarde bereikt, n.l. 5½ minuut. Natuurlijk is in deze gevallen van echte

¹⁾ Dit schreef ik te New-York. Bij mijn thuiskomst wees Prof. Pekelharing mij er op, dat de theoretische verklaring in het geheel niet moeilijk is en dat integendeel iets dergelijks van te voren mocht worden verwacht. Als bloed in citraat wordt opgevangen raken er terstond nucleoproteïden vrij. Dat zal na de insputing nog wel voortgaan. Daaruit ontstaat met kalk thrombine. De hoeveelheid daarvan zal eerst, omdat toch altijd een overmaat van citraat wordt ingespoten, bij gebrek aan kalk, klein zijn, maar allengs grooter worden, totdat na eenigen tijd al de nucleoproteïde gesplitst is en dus geen thrombine meer kan leveren.

haemophilie de verbetering niet blijvend, maar ook een tijdelijke verkorting van den stollingstijd kan — wanneer b.v. een acute bloeding bestaat of wanneer een operatie gedaan moet worden — van groot nut zijn. Bij haemophilia neonatorum blijft, zooals ik reeds aanduidde, de stollingstijd van het bloed na de transfusie als regel voor goed binnen normale grenzen, zoodat hier van een werkelijke genezing gesproken kan worden (82, 83).

De citraatmethode heeft dus vele voordeelen. Onaangenaam is, dat dikwijls in aansluiting aan de transfusie de patiënt een rilling krijgt, die eenige minuten duurt en dan overigens geen verdere nadeelige gevolgen heeft. Deze rillingen komen trouwens ook na transfusies met andere methoden voor, hoewel niet zoo frequent. De oorzaak van deze rillingen is onbekend, Lewisohn deelde mij mede, dat hij ze nooit zag na transfusies bij jonge kinderen en ook niet na transfusies bij personen die een heftige acute bloeding hebben gehad.

Lewisohn's citraatmethode is dus ongevaarlijk, zij is gemakkelijk toe te passen, de vraag is nu, wat kan er mee worden bereikt? De beantwoording van deze vraag geldt natuurlijk niet alleen voor deze methode, maar ook voor transfusies in het algemeen.

Lewisohn bespreekt in een van zijn mededeelingen de indicatiestelling voor de bloedtransfusie zeer uitvoerig en is daarbij zelf zeer kritisch. Hij geeft een lijst van 200 transfusies, die door hem verricht zijn bij 150 personen. Van die 150 personen stierven er 88, terwijl 40 patiënten als genezen staan opgegeven, 15 als verbeterd, 4 als niet verbeterd en 3 als onbekend. Men moet nu voor een juiste beoordeeling van de zaak zich niet te veel laten imponeeren door die 88 sterfgevallen, maar vooral aandacht besteden aan de 40 genezen patiënten. Want vooropgesteld moet worden, dat van die 88 letaal verloopende gevallen er geen enkele is gestorven door de transfusie als zoodanig, of zelfs van de transfusie maar nadeel heeft ondervonden. Dit waren voor een groot deel hopelooze gevallen, lijders aan carcinoom, leucaemiën, pernicioze anaemiën enz., waarbij de transfusie als laatste redmiddel werd beproefd. Soms werd daardoor tijdelijk verbetering gebracht, maar er kon natuurlijk niet worden verhinderd, dat

de patiënt tenslotte toch stierf en dus vindt men deze gevallen onder de 88 ongunstig verlopende gerangschikt, hoewel daar de transfusie toch goed kan hebben gedaan.

Leeren kan men echter uit Lewisohn's statistiek, dat de bloedtransfusie geheel nutteloos is bij leucaemiën, bij pernicieuze anaemiën, bij sepsis en natuurlijk ook bij levercirrhose en bij inoperabele carcinomen. De beste resultaten krijgt men, zooals van zelf spreekt, bij de acute verbloedingen, hetzij ze door trauma veroorzaakt zijn (hierover kreeg men natuurlijk een groote ervaring gedurende den oorlog) hetzij ze van andere oorzaken afhankelijk zijn (maag-darmbloedingen enz.). Ook bij secundaire anaemiën is het gevolg van een transfusie dikwijls gunstig. Voortreffelijke resultaten had Lewisohn vooral bij haemophilia neonatorum en ook bij de gewone haemophilie; in het laatste geval is de verbetering natuurlijk slechts tijdelijk, terwijl bij de haemophilia neonatorum dikwijls blijvende genezing verkregen werd. Bij purpura haemorrhagica is het resultaat veel minder gunstig. Ik zelf zag echter in een der hospitalen te New-York een geval van purpura haemorrhagica, waarbij door herhaalde transfusies een bijna wonderbaarlijke verbetering was verkregen.

Zeër beveelt Lewisohn de transfusie aan als voorbereiding tot noodzakelijke operaties bij sterk anaemische patiënten, want daar kan de praeoperatieve bloedtransfusie den patiënt over een zeer gevaarlijk punt heen helpen en dezelfde indicatie bestaat bij lijders aan haemophilie, die moeten worden geopereerd, omdat (zie boven) door de transfusie de stolbaarheid van hun bloed voor eenige dagen wordt verbeterd en soms zelfs gedurende korten tijd normale waarden worden bereikt.

Alles bijeengenomen kan men met zekerheid zeggen, dat Lewisohn's citraat-methode een belangrijke aanwinst voor de therapie is. Zij is ongevaarlijk, gemakkelijk toe te passen en heeft in bepaalde gevallen zonder eenigen twijfel groot nut gebracht. Omtrent de juiste indicatiestelling zal de toekomst nog veel moeten leeren.

Wanneer gezegd wordt, dat de citraat-methode geheel ongevaarlijk is, dan geldt dit alleen voor het geval (en het is goed daar nog eens op te wijzen) dat tevoren een behoorlijk onderzoek gedaan is van het bloed, zoowel van „donor” als

van ontvanger, een onderzoek niet alleen om besmettelijke ziekten (lues, malaria) bij den „donor” uit te sluiten, maar vooral ook om na te gaan of de beide bloedsoorten elkaar „verdragen”, d.w.z. of niet het eene bloed de cellen van het andere beschadigt. Dit zeer belangrijke punt wordt in een afzonderlijk hoofdstuk besproken ¹⁾.

* * *

Het zoeken van een geschikten „donor” voor bloedtransfusie.

Niet ieder persoon is geschikt om bloed te leveren voor een transfusie bij een bepaalden patiënt. Ook als besmettelijke ziekten (lues, malaria) zijn uitgesloten zou het zeer onverantwoordelijk zijn om, zonder nader onderzoek, het bloed van den eersten den besten persoon, die zich aanbiedt, te benutten voor de transfusie. Het gevaar is n.l., dat het bloed van den „donor” haemolysinen bevatten kan, die de bloedcellen van den ontvanger vernietigen of, wat erger is, dat het bloed van den ontvanger haemolysinen bevatten kan, die de bloedcellen van den „donor” vernietigen. Er moet even uiteen worden gezet — want dat komt nog herhaaldelijk ter sprake — waarom de tweede mogelijkheid gevaarlijker is dan de eerste. Wanneer het serum van den „donor” haemolyse verwekt bij de cellen van den ontvanger, dan is het mogelijk en zelfs waarschijnlijk, dat dit den ontvanger niet veel kwaad zal doen want bij de transfusie wordt natuurlijk onmiddellijk het bloed van den „donor” door dat van den ontvanger verdund, zoodat de haemolysinen slechts in geringe concentratie aanwezig zijn. Maar bevat omgekeerd het bloed van den ontvanger haemolysinen voor de cellen van den „donor” dan zullen deze laatste

¹⁾ In een Duitsch tijdschrift (ik kon het citaat niet terug vinden) vond ik kort geleden het volgende vermeld. Bij een patiënt werd een bloedtransfusie verricht met bloed van een „donor”, die een vorige maal ook reeds bloed voor denzelfden patiënt had geleverd. De eerste maal was het bloed van dien donor goed verdragen, de tweede maal echter niet, de patiënt vertoonde intoxicatieverschijnselen en stierf — als ik mij wel herinner. Dit brengt mij er toe te vermelden, dat èn Bernheim èn Lewisohn mij uitdrukkelijk er op wezen dat voor een tweede transfusie met bloed van eenzelfde donor wordt verricht *opnieuw* het bloedonderzoek moet worden gedaan. Het is mogelijk, dat tevoren geen haemolysinen voor het bloed van den donor bij den ontvanger aanwezig waren, terwijl die na de eerste transfusie wèl aanwezig zijn.

ongetwijfeld vernietigd worden. Dit heeft ten eerste het nadeel, dat de transfusie dus niets geholpen heeft en in de tweede plaats is er groter kans, dat, afgescheiden van andere intoxicatieverschijnselen, die de ontvanger zal vertoonen, bovendien het vrijgekomen haemoglobine de glomeruli in de nier van den ontvanger verstopt. Een geweldige haemoglobinurie is hiervan het gevolg, daarna dikwijls anurie en in vele gevallen sterft de patiënt. Is eenmaal deze haemolyse gebeurd en de haemoglobinurie aanwezig, dan staat men vrijwel machteloos. Het eenige wat iets schijnt te helpen (Bernheim) is een infusie van physiologisch water, maar in uitgesproken gevallen zal ook dit niet baten. Men moet dus zorgen, dat deze haemolyse niet tot stand komt en men kan dat doen door van te voren te onderzoeken of het bloed van den ontvanger dat van den geveer vernietigt of niet.

Wordt nu voordat een bloedtransfusie zal worden gedaan het bloed van den „donor” A en van den ontvanger B onderzocht, dan kunnen zich vier gevallen voordoen.

a. Het bloed van A geeft haemolyse met de cellen van B en het bloed van B geeft ook haemolyse met de cellen van A. In dat geval is natuurlijk een transfusie geheel uitgesloten.

b. Bloed A geeft haemolyse met de cellen van B, maar bloed B niet met de cellen van A. Dit is, zooals boven is besproken, niet het meest gevaarlijke geval. Is geen andere „donor” voorhanden, dan kan men de transfusie verrichten, maar beter is, een anderen „donor” te zoeken.

c. Het bloed van den „donor” geeft geen haemolyse met de cellen van den ontvanger, maar het bloed van den ontvanger wel met de cellen van den „donor”. Transfusie is uitgesloten, want alle cellen van den donor zouden worden vernietigd.

d. Het bloed van den donor geeft geen haemolyse met de cellen van den ontvanger en omgekeerd ook niet. Dit is het gunstigste geval en de transfusie kan zonder gevaar worden verricht.

Wanneer men nu deze zaken in het oog houdt, en van tevoren op een eenvoudige manier, die later besproken zal worden, het bloed van donor en ontvanger onderzoekt, dan weet men dus met zekerheid of de transfusie een gevaar opleveren zal of niet. Is nu de donor, die zich aangemeld had,

blijkens het onderzoek niet geschikt, dan rijst de vraag, hoe men dan wel een geschikten donor vindt.

In het begin, toen de bloedtransfusie pas werd toegepast, heeft men op de vraag, of „donor” en ontvanger wel bij elkaar „passen”, niet veel gelet en elken „donor” genomen, die overigens in aanmerking kwam. Men heeft daardoor wel eenige sterfgevallen gehad, maar die waren merkwaardig weinig in getal. Dat is zeer opmerkelijk, want uit bovengemeld schema zou men toch moeten besluiten, dat, indien men maar in het wilde weg elken willekeurigen „donor” neemt, minstens in 50 % van de gevallen haemolyse moet optreden, n.l. steeds waar de verhoudingen a en c van het schema bestaan. Dit is echter niet zoo. Haemolyse treedt, ook als men geen voorzorgen neemt, slechts zelden op en de verklaring er van is thans betrekkelijk eenvoudig. Men heeft natuurlijk in het begin, toen de eerste ongevallen gebeurden, naar de reden er van gezocht en het is vooral Moss, die een zeer uitgebreid onderzoek verrichtte over haemolyse en agglutinatie van het bloed bij 1600 personen (84). Uit dit onderzoek bleek nu, dat men het mensdóm, wat haemolyse betreft, verdeelen kan in 4 groepen. Personen, die tot dezelfde groep behooren, zullen in elkaars bloed geen haemolyse verwekken. Personen, die tot een verschillende groep behooren, doen dat *soms* wel. Nu is de verdeling van de menschen in verschillende groepen zeer verschillend. Van al de onderzochte personen bleken n.l. te behooren:

in groep 1	2 %	van alle onderzochte gevallen,
„ „ 2	40 %	„ „ „ „ „
„ „ 3	15 %	„ „ „ „ „
„ „ 4	43 %	„ „ „ „ „

Reeds uit deze kleine tabel blijkt, dat de kans, dat haemolyse optreden zal, wanneer men een willekeurigen „donor” neemt, veel kleiner is, dan men oorspronkelijk zou hebben vermoed. Daarbij komt, dat lang niet altijd, indien ontvanger en „donor” niet in dezelfde groep behooren, haemolyse optreedt. Bij later onderzoek bleek n.l., dat het serum van groep 1 in het geheel geen haemolysinen bevat. Iemand, die tot deze groep behoort, kan zoonoodig bloed ontvangen van elk ander, hoewel men natuurlijk bij voorkeur hem bloed uit zijn eigen

groep zal geven. Met groep I is het dus al heel gemakkelijk; jammer is alleen, dat slechts zoo weinig personen in die groep behooren. Maar er is nog een ander lichtpunt. De cellen van het bloed uit groep 4 worden door geen enkel bloed gehaemolyseerd. Dat beteekent dat groep 4 voor alle andere groepen als „donor” kan optreden, al is het ook in dit geval beter, dat donor en ontvanger tot dezelfde groep behooren.

Bezien we nu het geval van het standpunt van een patiënt, die het bloed ontvangen zal, dan bestaan de volgende mogelijkheden:

De patiënt behoort in groep 1, hij loopt nooit gevaar bij transfusie.

Hij behoort in groep 2. Het bloed van 2 en 4 is ongevaarlijk voor hem (samen 83 % van alle bloed). 1 en 3 zijn gevaarlijk.

Hij behoort in groep 3. Het bloed van groep 3 en 4 is ongevaarlijk voor hem (samen 58 % van alle bloed) dat van 1 en 2 is gevaarlijk.

De patiënt behoort in groep 4. Groep 4 is ongevaarlijk, groep 1, 2 en 3 (57 % van alle bloed) is gevaarlijk.

Uit bovenstaande beschouwingen blijkt dus, dat wanneer geen rekening wordt gehouden met de mogelijkheid van haemolyse en maar elke willekeurige „donor” genomen wordt, toch lang niet in 50 % van de gevallen ongelukken behoeven voor te komen en dit verklaart, waarom men in het begin, toen het onderzoek nog niet gedaan werd, slechts zoo weinig ongevallen waarnam. Hierbij komen nog twee factoren. In de eerste plaats gebruikte men vooral vroeger herhaaldelijk als „donor” een bloedverwant en bloedverwanten behooren dikwijls (niet altijd) in dezelfde groep.

Bovendien zal niet altijd, als in vitro haemolyse optreedt dit in vivo ook gebeuren. (het omgekeerde gaat wel op; als men in vitro *geen* haemolyse vindt, is er zeker in het lichaam ook geen gevaar).

We komen dus nu weer tot de vraag, hoe moet in een concreet geval een geschikte donor gevonden worden? Dit zou eenvoudig zijn, als men van een aantal personen, die bereid zijn, bloed te geven de groepeerings wist en bovendien van den patiënt snel de groepeerings zou kunnen bepalen. Dit laatste zou strikt genomen niet eens noodig zijn, als men donors

uit groep 4 in voorraad had. De vraag is dus eigenlijk: Hoe maakt men uit in welke groep een gegeven persoon behoort. Hoe het serum en de cellen van personen uit de verschillende groepen zich — wat haemolyse betreft — ten opzichte van elkaar gedragen is boven reeds besproken. Voor het gemak geef ik onderstaande tabel, die ook voorkomt in een door het „War department” uitgegeven zeer practisch boekje (85).

		Serum uit groep			
		1	2	3	4
Bloedcellen uit groep	1	0	+	+	+
	2	0	0	+	+
	3	0	+	0	+
	4	0	0	0	0

0 beteekent geen haemolyse.

+ beteekent haemolyse.

Wanneer men deze tabel een oogenblik bestudeert, zal men inzien, dat men van elk persoon de groepeerings gemakkelijk bepalen kan, indien men slechts bloed beschikbaar heeft van iemand, die tot de tweede of derde groep behoort. Stel, men heeft bloed uit groep 2 beschikbaar en men wil nu bij een ander (bloed x) de groep bepalen. Men onderzoekt dan of bloed 2 het bloed x haemolyseert en omgekeerd of x het bloed 2 haemolyseert en dan zijn slechts de 4 volgende gevallen mogelijk:

x geeft geen haemolyse met 2 en 2 geeft geen haemolyse met x , dan behoort x in groep 2.

x geeft geen haemolyse met 2 maar 2 wel met x , dan behoort x in groep 1.

x geeft haemolyse met 2, maar 2 niet met x , dan behoort x in groep 4.

x geeft haemolyse met 2 en 2 geeft ook haemolyse met x , dan behoort x in groep 3.

Het eenige wat noodig is, om iemands groep te bepalen is dus, dat men bloed van iemand uit groep 2 of groep 3 heeft

en het bovenstaande schema kent. Men kan nu in America uit het staatslaboratorium te Washington objectglazen krijgen, waarop zich een druppel ingedroogd serum uit groep 2 en 3 bevindt en met behulp daarvan kan men natuurlijk een bepaling verrichten. Dit ingedroogde serum blijft ongeveer 3 weken goed. Het was mijn voornemen, een aantal van die objectglazen naar Holland mede te nemen om dan bij aankomst hier verschillende personen uit mijn omgeving te determineeren, tot ik een 2 of 3 gevonden had, die dan als grondslag voor verder onderzoek zou kunnen dienen als hij of zij daar tenminste lust toe had. Ik heb echter een eenvoudiger weg gevolgd. Dr. P. Rous uit het Rockefeller instituut was zoo vriendelijk mij zijn methode van bloedonderzoek te leeren en in den loop van het gesprek vertelde hij, dat hij in groep 2 behoorde en daar zooveel gemak van had. Wij hebben toen zijn bloed en het mijne vergeleken en nu bleek gelukkig, dat noch zijn bloed het mijne, noch mijn bloed het zijne haemolyseerde, zoodat vaststond, dat ik ook in groep 2 behoorde. Voor alle zekerheid hebben we toen nog mijn bloed vergeleken met dat van een assistente van Dr. Rous, die in groep 1 behoort. Hij wist dus, dat haar bloed het zijne agglutineerde en zijn bloed het hare niet (vergelijk tabel) en gelukkig bleek, dat de verhoudingen van haar bloed tot het mijne dezelfde waren en daarbij was dus boven alle twijfel verheven, dat ik inderdaad tot groep 2 behoorde en daarmee was het tevens onnoodig geworden, om objectglazen uit Washington naar Holland mede te nemen, omdat ik altijd mijn eigen bloed voor een dergelijk onderzoek gebruiken kan.

Voor een medicus is het een voordeel, indien hij in groep 2 of 3 behoort, want dan heeft hij altijd bloed bij de hand om een bepaling te kunnen doen. Voor een patiënt is het meest voordeelige om in groep 1 te zijn, want dan is het mogelijk, om hem bloed van elk ander individu toe te dienen. Voor iemand tenslotte, die graag geld verdienen wil als „donor”, is het beste om in groep 4 thuis te behooren, want dan kan in noodgevallen zijn bloed voor elken patiënt worden gebruikt.

Een arts, die voornemens is om in voorkomende gevallen een transfusie te verrichten, doet wel met van tevoren een regeling te treffen, zoodat hij van een aantal personen, die

zich beschikbaar stellen om in noodgevallen tegen betaling bloed te leveren en die een negatieve reactie van Wassermann hebben, de groepeerings weet. Het spreekt vanzelf, dat hij het als een groot voordeel zal beschouwen, indien hij iemand uit groep 4 voor noodgevallen beschikbaar heeft. Komt een spoedgeval binnen, dan kan de arts onmiddellijk van den patiënt de groep bepalen, als hij slechts wat serum 2 of 3 in voorraad heeft. Is de groepeerings van den patiënt bekend, dan stelt de arts zich in verbinding met een „donor” uit denzelfden groep en zal natuurlijk voor alle zekerheid het bloed van donor en patiënt tegen elkaar onderzoeken en dan, indien het resultaat van het onderzoek aan de verwachting beantwoordt, de bloedtransfusie beginnen. Vindt hij geen donor van denzelfden groep waartoe de patiënt behoort, dan kan hij altijd zijn reserve-groep 4 nemen.

Het klinkt voor ons, die dat niet gewend zijn, wat vreemd om te spreken over personen, die voor geld bloed leveren, over „professional donors” dus. En inderdaad zal men, wanneer bij een patiënt een transfusie nodig is, bij voorkeur een bloedverwant of vriend daarvoor nemen, die zich vrijwillig beschikbaar stelt. Nu is echter blijkens de ervaringen van hen, die veel bloedtransfusies verrichten, zulk een vrijwillige donor niet altijd te vinden en als hij gevonden is, behoort hij nog niet altijd tot de gewenschte groep. En tenslotte is dikwijls de bloedverwant of echtgenoot zenuwachtig, zoodat kans bestaat, dat hij of zij gedurende het bloedontnemen collabeert, zoodat het zeer moeilijk wordt een behoorlijke hoeveelheid bloed te krijgen. Dit alles maakt, dat het zeer gewenscht is om vooral voor spoedgevallen professional donors ter beschikking te hebben. In America redt men zich door personen te nemen, die in „lodging houses” vertoeven in de nabijheid van de kliniek. Van deze personen wordt dan eerst het bloed voorloopig onderzocht (Wassermann, malaria en indeeling in groepen) en daarvoor krijgen ze één of twee dollar. Is dan plotseling een bloedtransfusie nodig, dan wordt naar het lodging house getelephoneerd om een van de menschen uit de gewenschte groep en wanneer zij bloed geleverd hebben, krijgen ze 25 of 50 dollar. De donor houdt dan daarna een dag rust, krijgt den raad veel te drinken en zich goed te

voeden en heeft verder van die bloedontname in het geheel geen nadeelen. Het spreekt vanzelf, dat een arts eenzelfde persoon niet meer dan 2 of 3 maal gebruiken zal en dan nog alleen met groote tusschenpoozen. Intusschen, sommige menschen vinden deze wijze van geld verdienen zoo aangenaam, dat ze zich herhaaldelijk er voor aanbieden en zoo is het wel eens voorgekomen, dat eenzelfde persoon zich in een jaar tijd door verschillende artsen, die het niet van elkaar wisten, 10 maal als donor liet gebruiken, dit is natuurlijk zeer ongewenscht.

In de universiteitsklinieken gebruikt men ook herhaaldelijk medische studenten er voor. In de John Hopkins medical school zag ik o.a. op een aanplakbord een oproep voor donors. Het is regel om ook aan de studenten 25 à 50 dollar voor een bloed-ontneming te betalen.

Herhaaldelijk is gesproken over het indeelen van personen in verschillende groepen, over het onderzoek naar haemolyse enz., de vraag is nu, hoe dat onderzoek geschiedt.

Er zijn verschillende methoden, maar verreweg de eenvoudigste en snelste is die, welke door Rous (Rockefeller instituut) is beschreven. Aangezien ik deze methode zelf heb gezien en zelf heb verricht, zal ik alleen haar bespreken. Een volledige beschrijving er van vindt men in een kort artikel van Rous en Turner (86).

Rous gaat uit van de volgende overwegingen. Wanneer bloed van 2 verschillende personen gemengd wordt, kunnen 2 verschijnselen optreden, n.l. haemolyse en agglutinatie. Algemeen is men het erover eens, dat de agglutinatie ongevaarlijk en de haemolyse gevaarlijk is. Echter is, vooral wanneer men met kleine hoeveelheden bloed werkt en snel het resultaat wil weten, de agglutinatie veel gemakkelijker aan te toonen, dan de haemolyse. En nu is het een gelukkige omstandigheid, dat als zeker mag worden aangenomen, dat in alle gevallen waar *geen* agglutinatie optreedt ook geen haemolyse zal intreden. Het omgekeerde is niet waar, wanneer *wel* agglutinatie optreedt, is het niet altijd zeker, dat er ook haemolyse zal zijn, maar dit doet in dit verband niet ter zake. Men gaat dus volkomen veilig, wanneer men bij het onderzoek van het bloed van

donor en ontvanger alleen let op de agglutinatie, het eenige wat dan gebeuren kan is, dat eens een donor zal uitvallen (als wel agglutinatie gevonden wordt en toch geen haemolyse aanwezig zou zijn geweest), maar dat is niet erg, omdat men bovendien voor alle zekerheid toch ook maar liever de agglutinatie zou willen vermijden.

De vraag is dus om snel uit te maken, of het bloed van A met dat van B agglutinatie geeft en omgekeerd. Rous geeft nu de volgende methode aan:

Een pipet met verdeeling 1 : 10, zooals die gebruikt wordt bij het tellen van witte bloedcellen, wordt uitgespoeld met 10 % natriumcitraatoplossing; dan wordt ze tot merk 1 met natriumcitraat gevuld en tot merk 10 bloed bijgezogen. Er is zoo weinig bloed hiervoor noodig, dat een prik in den vinger-top of in het oor voldoende is. Het bloed wordt uit de pipet in een horlogeglas gebracht en vervolgens wordt bloed van een volgend persoon genomen en dat op dezelfde wijze behandeld.

In een Wright'sche pipet wordt nu opgezogen 1 deel van bloed A en 9 deelen van bloed B en door uitblazen en opnieuw opzuigen wordt het bloed in de pipet gemengd. In een andere pipet wordt opgezogen 1 deel van bloed B en 9 deelen A. Beide pipetten worden bij kamertemperatuur bewaard en na eenige minuten kan men al met het onderzoek beginnen. Wil men langer wachten, dat wordt de punt van de pipet even in de vlam gehouden en zoo afgesloten. Om nu na te gaan of agglutinatie is opgetreden of niet, wordt een enkele druppel bloed uit de pipet op een voorwerpglas gebracht, met een dekglasje gedekt en onder de microscoop gebracht. Is er agglutinatie, dan is dat zoo gemakkelijk zichtbaar, dat men zich niet kan vergissen. Vindt men bij het eerste onderzoek agglutinatie, dan is men met dat bloed klaar, vindt men geen agglutinatie dan moet men na 15 minuten nog eens onderzoeken en is het dan weer negatief, dan kan die uitslag als beslissend worden aangemerkt. Hetzelfde onderzoek wordt dan met bloed uit een tweede pipet verricht.

Practisch gesproken is het niet geheel noodzakelijk om steeds de beide verdunningen te onderzoeken, maar het is zulk een kleine moeite, dat men gemakkelijk den meest nauwkeurigen weg kan volgen. Wanneer A de donor is en B de

ontvanger, dan is de belangrijke vraag, of de bloedcellen van A worden opgelost (en wij beoordeelen dat door de agglutinaties na te gaan) door het serum van B, want zooals boven reeds herhaaldelijk is besproken, in dat geval is de geheele bloedtransfusie nutteloos en bovendien levensgevaarlijk voor den ontvanger. Om nu uit te maken of de cellen van den donor A worden geagglutineerd door het serum van B is dus voldoende als gemengd wordt 1 deel van het bloed van A met 9 deelen van het bloed van B, want het serum van B moet in dit geval natuurlijk zoo weinig mogelijk verdund worden. Doet men de proef op deze wijze, dan is het mogelijk, dat ook al is het serum van B onschadelijk voor de cellen van A, toch een geringe agglutinatie te voorschijn treedt, want het kan zijn, dat het serum van A de cellen van B agglutineert en aangezien het serum van A bij deze proef 10 maal verdund wordt zal de agglutinatie maar gering zijn. Bij het eerste onderzoek, dat men doet, kunnen dus 3 gevallen zich voordoen: er is geen agglutinatie, er is een zeer sterke agglutinatie, of er is een geringe agglutinatie. Is dit laatste het geval dan doet men, om de zaak geheel tot klaarheid te brengen, de tweede proef en dan wordt onderzocht 9 deelen van bloed A + 1 deel van bloed B. Treedt dan een sterke agglutinatie op, dan weet men, dat de geringe agglutinatie, die men in het vorige geval gevonden had, hieraan is toe te schrijven, dat het serum van den donor A schadelijk is voor de cellen van den ontvanger B. Hierdoor is dan A wel niet geheel als donor uitgeschakeld, maar het is beter om een anderen te zoeken, waarbij de beide proeven negatief uitvallen.

Men doet dus bij voorkeur de beide proeven. Krijgt men in geen van beide gevallen agglutinatie, dan is de bloedtransfusie zeker ongevaarlijk. Worden de cellen van den donor geagglutineerd door het serum van den ontvanger, dan is de transfusie niet geoorloofd en worden de cellen van den ontvanger geagglutineerd door het serum van den donor, dan kan de transfusie zoonoodig worden verricht, maar beter is in dat geval een anderen donor te zoeken.

HOOFDSTUK XIV.

DR. VOEGTLIN TE WASHINGTON.

Washington is een verwonderlijk mooie stad. Ik had het voorrecht dit niet van te voren te weten. Wel was het mij verteld, maar ik was het vergeten. Het is heel nuttig, dat men op school aardrijkskunde leert, het is uitstekend dat men, vóór men een vreemd land bezoekt, zich wat op de hoogte stelt van wat er te zien is, maar al die vooruitvergaarde kennis heeft een bezwaar, hetzelfde bezwaar dat het heeft als men u den inhoud van een boek van te voren vertelt; het verrassende is er af. Ik was blij, van te voren niets van Washington af te weten en daardoor was het werkelijk een groot genot om plotseling bij het verlaten van het station deze prachtige stad te zien. Het station is een reusachtig en heel mooi gebouw. Wanneer men dat station uitkomt ziet men een mooi groot plein en daaromheen een aantal hotels. Ik was zoo geheel onvoorbereid, dat ik niet eens den naam van een goed hotel wist en ik ging dus op dien Zondagavond van mijn aankomst naar het eerste hotel dat er goed uitzag en kreeg hoog op de 10de verdieping een hoekkamer. En dat was werkelijk een verrassend iets, dat uitzicht naar twee zijden over een groot gedeelte van de stad. Het merkwaardige van Washington is, dat men er meer boomen dan huizen ziet. Toen ik den volgende dag naar het laboratorium van Dr. Voegtlin reed, trof mij dat ook weer. Nergens gewone straten, overal breede mooie lanen met boomen en hier en daar een groot park. De plantengroei is zoo weelderig, dat men werkelijk een beetje den indruk krijgt nabij de tropen te zijn en dien indruk kreeg ik des te gemakkelijker, omdat het juist dien dag verschrikkelijk warm was.

Weinig dingen hebben zulk een prettige herinnering achter-

gelaten als dit bezoek aan Dr. Voegtlin te Washington. Voegtlin's laboratorium ligt aan de Potomac met een prachtig uitzicht over de rivier en nabijgelegen bosch. Dr. Voegtlin is directeur van het Department of pharmacology van het Hygienic laboratory of the Public Health Service..

Deze „Public Health Service” ressorteert merkwaardigerwijze onder het „Treasure department”.

Dat komt zoo.

Het Treasure department is natuurlijk geïnteresseerd bij de invoerrechten en door de invoerrechten werd dit department geïnteresseerd bij de scheepvaart en door de scheepvaart bij de matrozen en bij de zieke matrozen. Door zieke matrozen kwam de belangstelling in Marine-hospitalen en van daaruit heeft zich de Public Health Service ontwikkeld, die nu nog altijd onder het Treasure department ressorteert en zich daarbij, naar het schijnt, zeer wel bevindt.

Voegtlin's laboratorium is met dat voor chemie en zoölogie in eenzelfde gebouw ondergebracht. Het gebouw is vrij groot, maar — altijd en overal weer dezelfde klacht — het is te klein geworden en men is al bezig om er naast een groot gebouw bij te zetten, waar de geheele pharmacologie kan worden ondergebracht. Dr. Voegtlin heeft zeker wel recht op een ruim laboratorium, want er wordt veel en hard gewerkt en hij heeft een groot aantal medewerkers. Dit laatste is noodig, vooral ook omdat een groote massa routinewerk in het laboratorium moet worden verricht. Voegtlin is staatsambtenaar en men kan hem dus een bepaald soort werk opdragen, maar practisch komt het natuurlijk hierop neer, dat hij zelf grooten invloed uitoefent op de keuze van onderwerpen, die in studie zullen worden genomen, terwijl ook voor zuiver wetenschappelijk werk nog gelegenheid genoeg overblijft.

Een van de onderwerpen, die krachtens den aard van zijn betrekking door hem moest worden bestudeerd, was het pellagra-vraagstuk en hij heeft aan het onderzoek van deze ziekte, die in de laatste jaren in America een groote uitgebreidheid heeft gekregen, krachtig meegewerkt.

Gedurende de oorlogsjaren kwamen natuurlijk tal van vraagstukken aan de orde, die vóór moesten gaan boven ander werk. Daar was b.v. de salvarsan-kwestie. Er kwam niet vol-

doende — en later in het geheel geen — salvarsan meer uit Duitschland, zoodat America dat zelf moest gaan bereiden. Een aantal fabrieken begonnen daaraan en zij maakten een praeparaat, dat aan alle chemische eischen voldeed, die men aan salvarsan kan stellen, en het werd onder den naam van arsphenamine in den handel gebracht. Het werd door de medici gebruikt en toen bleek het in een aantal gevallen vergiftigingsverschijnselen te voorschijn te roepen, zoodat ongelukken voorkwamen. De staat moest toen ingrijpen en er werd bepaald, dat het bereiden van salvarsan alleen zou worden toegestaan aan fabrieken, die daarvoor een license kregen. Deze fabrieken waren verplicht — en zijn dat nog — om van elke partij salvarsan een monster (groot 1 % van de geheele partij) naar het department of pharmacology van het Hygienic laboratory van de U. S. Public Health Service te zenden. Deze monsters worden dan daar op hun giftigheid onderzocht. In het begin was het lang niet gemakkelijk om een geschikt criterium te vinden voor de beoordeeling van deze salvarsan-paeparaten. Het bleek na eenig zoeken, dat de meest practische en voor de praktijk meest geschikte weg was, het bepalen van de doodelijke dosis voor ratten. Door vergelijking van de verschillende Americaansche praeparaten onderling en van deze met het Duitsche salvarsan kon men tenslotte een standaard vaststellen. Bij het volgen van een bepaalde techniek, waarbij rekening gehouden wordt met de reactie van salvarsan, met de concentratie der oplossing, de snelheid van injectie enz. mag de doodelijke dosis van een praeparaat, dat zal worden toegelaten, een zekere waarde niet te boven gaan. Het spreekt vanzelf, dat behalve dit physiologische ook een nauwkeurig chemisch onderzoek van elk monster wordt verricht. Het merkwaardige is, dat hoewel de constitutie-formule van salvarsan bekend is, het chemisch onderzoek niet voldoende blijkt te zijn, zoodat het voorkomt, dat een fabriek vier of vijf maal achtereen een goed monster zendt en dat dan plotseling een zesde monster niet deugt en te giftig blijkt te zijn. In den beginne kwam dat meer voor dan nu. De Public Health Service heeft ook het vraagstuk van de bereiding van salvarsan in studie genomen, het heeft daardoor aan de fabrieken ook in dit opzicht hulp kunnen verleen en met het resultaat, dat het

product aanzienlijk beter is geworden, maar — zooals gezegd — een voortdurende contrôle van het bedrijf is nog noodzakelijk.

In het begin van dit jaar is, naar aanleiding van een rapport van een door de Ned. Maatschappij voor Geneeskunde benoemde commissie bij onze regeering aangedrongen om op te richten een instituut voor pharmaco-therapeutisch onderzoek van patent-geneesmiddelen. De commissie had in haar rapport er op gewezen, dat een dergelijk instituut tevens groot nut zou kunnen doen door het standaardiseeren van geneesmiddelen en ook door voorlichting te verschaffen aan de Nederlandsche industrie. Het werk dat in Voegtlin's laboratorium voor salvarsan is verricht, is een uitstekende illustratie van wat het bedoelde instituut in Holland zou kunnen doen.

Niet alleen bij de salvarsanbereiding, maar ook op ander gebied, o.a. bij het bereiden van kleurstoffen, geeft de staat via zijn laboratoria steun aan de industrie. Daar kan ik thans niet verder over uitwijken.

Een van de vele zaken, die ik bij Voegtlin zag, wil ik nog vermelden.

Reeds in Baltimore in de nieuwe School of Hygiene had ik een apparaat gezien, waarmee gedroogde melk weer voor de consumptie geschikt kon worden gemaakt. Dit toestel is bijzonder nuttig, om de volgende reden. De boeren hebben naar het schijnt in bepaalde streken van America de gewoonte om maar een klein gedeelte van de melk als zoodanig te verkoopen. Het grootste gedeelte wordt gecentrifugeerd, de room wordt dan verkocht en de ondermelk wordt of aan het vee gegeven of soms weggeworpen, omdat het transport van deze groote hoeveelheden vloeistof te veel bezwaren heeft. Men heeft nu apparaten vervaardigd, waarmee gemakkelijk in een korten tijd de melk kan worden gedroogd en het toestel, dat ik bij Dr. Voegtlin zag en ook vroeger in Baltimore had gezien, dient om die gedroogde melk weer tot gewone melk te maken. Dit geschiedt door in het apparaat de gedroogde melk + de noodige hoeveelheid water te vermengen met boter en het toestel is zoo ingericht, dat dan in zeer korten tijd de melk weer gereed is. Ze heeft dan geheel dezelfde smaak als verse melk en is bovendien beter geëmulgeerd dan deze, zoodat ze misschien als voedingsmiddel voor zuigelingen en zieken de

voorkeur zal verdienen boven versche melk. Dit alles echter op één voorwaarde, n.l. dat de toegevoegde boter zuivere natuurboter is, anders gaat het niet.

In het pharmacologisch laboratorium van Dr. Voegtlin is men thans bezig uitgebreide voedingsproeven met deze geres taureerde melk te nemen. Het belang van de zaak is natuurlijk, dat door dit procedé het transport van de melk zeer vergemakkelijkt wordt, wat ook in ons land voor de groote steden een belangrijke zaak kan worden. De methode heeft twee voordeelen: ten eerste behoeft om eenzelfde hoeveelheid melk in de stad te krijgen maar $\frac{1}{10}$ van het oorspronkelijk volume te worden vervoerd, en ten tweede kan tijdens het vervoer de melk niet zuur worden.

Dit is wat ik van het laboratorium van Dr. Voegtlin wilde mededeelen. Ik heb er, behalve het weinige dat ik vermelden kon, nog vele andere dingen gezien; maar dat alles zou nog geen reden zijn om te zeggen, dat ik van weinig dingen zulk een prettige herinnering heb als van het bezoek aan Dr. Voegtlin. Hoe gerechtvaardigd deze uitspraak echter is, kan men alleen begrijpen, als men Voegtlin zelf heeft leeren kennen, als men uren lang met hem heeft gepraat over dingen, waarin men gemeenschappelijk belang stelt, als men met hem heeft geluncht in zijn club, als men met Mrs. Voegtlin en met hem een prachtige autotoer heeft gemaakt door de omstreken van Washington, als men na tafel een heelen langen avond — een van die zeldzaam mooie zomeravonden — met hen heeft gezeten voor hun lichte en zonnige huis, dat een prachtig uitzicht heeft over een groot park.

Zelden heb ik ergens gelogeerd, waar zulk een gemakkelijke gastvrijheid heerschte en zelden werd ik als volkomen vreemdeling met zooveel vriendelijkheid en hartelijkheid ontvangen als in dit huis.

* * *

Dr. Alsberg.

Het is moeilijk van te voren te bepalen, hoeveel tijd men in een bepaalde stad zal moeten doorbrengen en toch moest ik dat natuurlijk steeds doen. Het kan niet anders of daarbij

werd af en toe een fout gemaakt en dat gebeurde o.a. te Washington. Want daar hield ik, nadat ik een aantal andere dingen gezien had, slechts drie kwartier over voor een bezoek aan Dr. Alsberg en dat is veel te kort.

Dr. Alsberg is van huis uit pharmacoloog, maar heeft jaren lang in physiologische scheikunde gewerkt. Hij is thans chef van het Laboratory of chemistry of the department of agriculture. De hoofdtak van het laboratorium is toezicht te houden op de uitvoering van de Pure Food and Drug Act. Deze wet schrijft voor, dat de naam en de samenstelling van alle geneesmiddelen en voedingspraeparaten op het etiket moet vermeld staan. Geen wonder, dat voor de contrôle van een dergelijke wet een uitgebreid laboratorium noodig is. En dit laboratorium dan heb ik door gebrek aan tijd maar half gezien en een van de dingen, die mij zeer speciaal interesseerde, de rattenstal, en de wijze waarop de invloed van vergiften op ratten wordt nagegaan, daarvan heb ik — omdat mijn trein over een uur vertrekken zou — maar weinig gezien. Gehoord had ik hierover wel, omdat Dr. Alsberg op het congres te Baltimore o.a. een voordracht gehouden had over de giftigheid van cadmium en daarbij deze proeven op ratten had besproken.

Ik kan dus niet heel veel van Dr. Alsberg's laboratorium vertellen, maar ik vermeldde het weinige dat ik gezien heb toch, omdat het wellicht voor een ander, die eens naar America gaat, een aanleiding kan zijn de fout, die ik gemaakt heb, te vermijden.

HOOFDSTUK XV.

DR. YANDELL HENDERSON (YALE UNIVERSITY, NEW-HAVEN).

Het geneeskundig onderzoek der vliegeniers.

Wanneer een American — niet medicus — van mij hoort, hoe ik mijn twee maanden in America besteed heb, is hij zeer verwonderd. Wat hij verwacht, is, dat ik na New-York, Washington en Boston te hebben gezien, West zal gaan, Niagara-falls, Chicago, Colorado-springs, Californië, San Francisco. Dat zijn zoo de associaties, die men behoort te hebben. Wanneer hij dan verneemt, dat ik van de gewoonte afwijk, omdat ik niet gekomen ben om America te zien, maar om een aantal pharmacologen, physiologen en clinici te bezoeken, heeft hij een andere associatie, Rockefeller institute, John Hopkins en Harvard medical school en de gebroeders Mayo.

Dat ik mijn reis van New-York naar Boston onderbreek, om een of meer dagen te New-Haven te vertoeven, dat blijft hem een raadsel.

Nu is New-Haven inderdaad geen zeer belangwekkende stad en de aankomst is allerm minst „riant”. Een leelijk station, grootendeels uit houten loodsen bestaande (het oorspronkelijk station is afgebrand) dat een alleronoglijksten indruk maakt en verder een stad als elke andere stad en zonder veel bezienswaardigs.

En toch heb ik aan New-Haven een heele prettige herinnering. Want ik heb daar Yandell Henderson bezocht, ik heb zijn laboratorium gezien, ik heb met hem geluncht in de Graduates club en heb uren met hem gepraat over zijn en mijn werk. En dat is nog maar een deel van New-Haven, want behalve dat bezocht ik Chittenden, Osborne en Mendel, en wanneer ik nog wat langer had kunnen blijven, had ik onge-

twijfeld nog wel 4 of 5 andere zeer belangrijke werkers op biologisch gebied kunnen bezoeken.

Yandell Henderson is een krachtige persoonlijkheid. Een stevige, blonde figuur, met een krachtig lichaam en een krachtigen geest. Hij heeft dien eigenaardigen scherp blik, die onmiddellijk den indruk van groote betrouwbaarheid geeft en waardoor men dadelijk weet, in goed gezelschap te zijn.

Wij in Holland — en vermoedelijk denkt men daar in vele landen zoo over — beschouwen hem als een van de vooraanstaande werkers in de physiologie van ademhaling en circulatie. In America heeft men daar jaren lang anders over gedacht. Toen hij, nu ruim 10 jaar geleden, met zijn theorieën — vooral die over de acapnie en den veneuzen druk — naar voren kwam, had hij het zwaar te verduren. Jaren lang heeft hij hard moeten vechten en nog steeds heeft hij vele tegenstanders. Wij staan, naar ik meen, al geruimen tijd aan zijn zijde. *Niet* meen ik daarmede, dat wij door dik en dun alles aannemen wat Henderson ons voorzet, maar wij erkennen hem als een physioloog van den eersten rang.

Zeer belangrijk is het werk, dat Henderson in den laatsten tijd heeft verricht ten behoeve van de vliegeniers.

Behalve de vele gevaren, waaraan de vliegenier toch al bloot staat, bedreigt hem in hooge luchtlagen nog de „luchtziekte”. Deze luchtziekte is een symptomencomplex, dat veel overeenkomst heeft met de bergziekte en deze laatste ziekte was al jaren lang bestudeerd, in America o.a. gedurende de bekende Mount Spike-expeditie. Toen gedurende den oorlog de vliegeniersdienst buitengewoon groote afmetingen ging aannemen, werd het vraagstuk van de luchtziekte van het allergrootste gewicht. Het is gedurende den luchtoorlog voor den vliegenier van eminent belang om tot een zoo groot mogelijke hoogte te kunnen opstijgen. *Hoe* hoog hij zal kunnen komen hangt natuurlijk voor een deel af van den bouw van het vliegtuig, maar daarnaast is een zeer belangrijke — en in vele gevallen beslissende — factor, de fysieke conditie van den vliegenier. En daarom is het physiologisch onderzoek over de luchtziekte en alles wat daarmee annex is, welk onderzoek voor een groot deel onder leiding van Yandell Henderson is geschied, voor de aviatiek van zoo groot belang.

Het was bekend, dat vliegeniers dikwijls op groote hoogten het bewustzijn geheel of gedeeltelijk verliezen en soms flauw vallen. Het was bekend, dat ze meestal niet door onaangename sensaties — benauwdheden of iets dergelijks — gewaarschuwd worden, dat gevaar dreigt en het was bekend, dat een vliegenier, die als regel ongestraft tot 18000 voet kan opstijgen, dat over eenigen tijd soms niet meer kan en dat bij sommige zeer goede vliegeniers, die een groot aantal uren in de lucht zijn geweest, het weerstandsvermogen langzamerhand afneemt, zoodat het vliegen hun moet worden verboden.

Deze dingen waren bekend, maar nu moest onderzocht worden in de eerste plaats, waarom verliest op groote hoogte de vliegenier het bewustzijn? en in de tweede plaats — en dat is het belangrijkste — hoe kan van te voren worden uitgemaakt, of een bepaald persoon op een bepaald oogenblik al dan niet het verblijf in groote hoogten zal kunnen verdragen? Tenslotte komt dan natuurlijk nog de vraag, in hoeverre de toestand kan worden verbeterd door gebruik van zuurstof-toestellen, door training enz.

Om deze vragen te kunnen oplossen was natuurlijk een massa experimenteel werk noodig en dat werk is *niet* in de eerste plaats in America verricht. Duitschland en de geallieerden, die eerder dan America in oorlog waren, hadden op dit gebied een voorsprong. America kon, toen later de vraagstukken van aviatiek ook voor dit land zulk een groote beteekenis kregen, natuurlijk profiteeren van de ervaringen der geallieerden, maar het heeft daarnaast een groot gedeelte van het werk zelf moeten doen en daaraan heeft Henderson, zooals ik reeds zeide, krachtig medegeholpen. Niet alles dus wat ik nu over de luchtziekte en over het geneeskundig onderzoek van de vliegeniers mededeel is origineel werk van Henderson of zelfs maar specifiek Americaansch (een belangrijk deel van dit werk is o.a. verricht door Zunz en Haldane) maar ik vermeld het te dezer plaatse, omdat ik door Henderson het eerst van deze zaken hoorde en hij toch in ieder geval tot de beste kenners van dit gebied behoort.

De onaangename gevolgen, die het verblijf op groote hoogten voor de vliegeniers heeft, ontstaan niet door den geringen atmospherischen druk als zoodanig, die daar heerscht, maar

uitsluitend door zuurstofgebrek. Door middel van een door Henderson geconstrueerd apparaat b.v. kan men aantoonen, dat alle verschijnselen der luchtziekte in het laboratorium

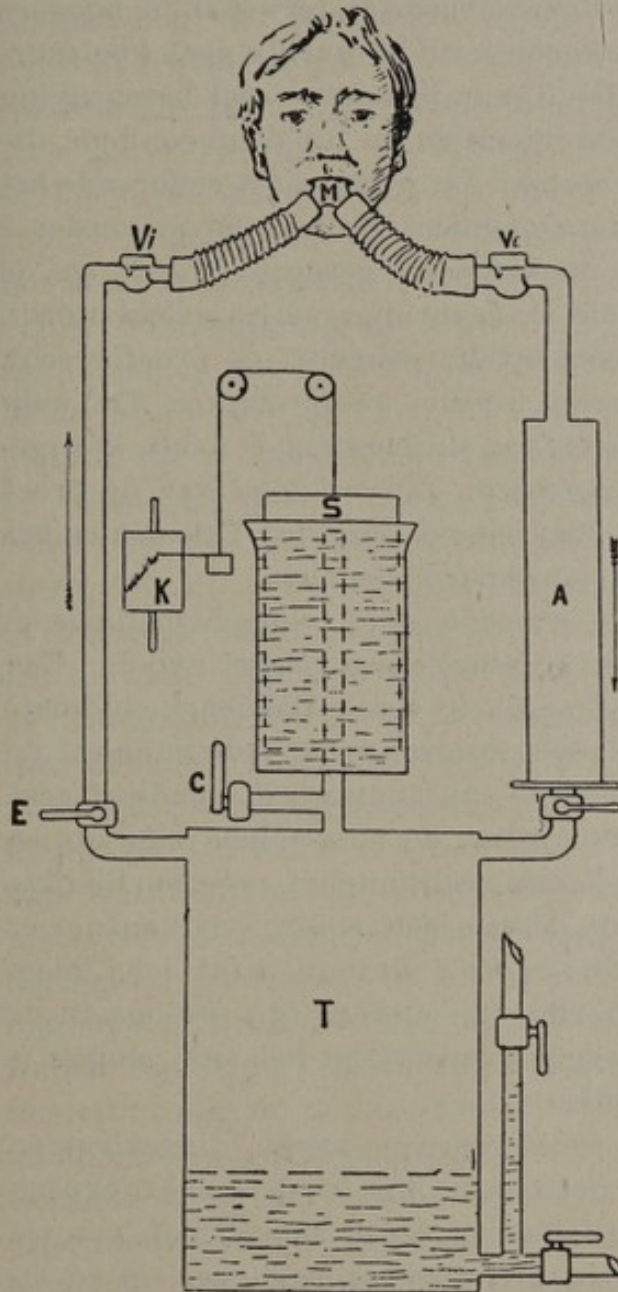


Fig. 11. HENDERSON'S Rebreather.
(Ontleend aan Y. HENDERSON and E. G. SEIBERT.
Organisation and objects of the medical research
board. Air Service. U. S. Army. Journ. of the
Amer. Med. Assoc. 26 Oct. 1918, p. 1382.)

kunnen worden teweeg gebracht door zuurstofgebrek. Geeft men voldoende zuurstof en vermindert men alleen den atmosferischen druk, dan geeft dit — ook als de druk daalt beneden dien, welke bestaat op de grootste hoogten, die een aviateur ooit bereikt — geen verschijnselen.

Het geheele vraagstuk van de aviateurs-ziekte komt dus neer op het bestudeeren van den invloed, die een lage zuurstofspanning — dus zuurstofgebrek — heeft op gezonde personen.

Om een dergelijk onderzoek te doen, kan men van verschillende toestellen gebruik maken. Het eenvoudigst is Henderson's „rebreather”, die in fig. 11 is afgebeeld, (deze figuur is ontleend aan een mededeeling van Henderson) (72). Een proefpersoon ademt

hierbij uitsluitend lucht in, uit een reservoir van 120 L. b.v. De uitademingslucht gaat terug naar het reservoir, maar

onderweg passeert deze lucht toestellen, waarin alle aanwezige koolzuur geadsorbeerd wordt. Dit laatste is noodig, want anders zouden twee invloeden op den proefpersoon inwerken, n.l. zuurstofgebrek en koolzuur-overmaat, terwijl in de hogere luchtlagen alleen zuurstofgebrek en natuurlijk geen koolzuur-overmaat aanwezig is. De figuur is zonder veel beschrijving duidelijk. De proefpersoon ademt in en uit door een buis, die aan een mondstuk is bevestigd. De neus wordt gedurende het geheele experiment dicht gehouden. De buis bevat verder 2 ventielen, waardoor de luchtstroom geregeld wordt en de uitademingslucht langs de koolzuurapparaatjes geleid wordt. Naarmate de proef voortschrijdt, gebruikt de proefpersoon langzamerhand de zuurstof uit het reservoir op. Tot welk niveau het zuurstofgehalte van de lucht in T daalt, kan gemakkelijk worden geregistreerd; aan het eind van de proef kan men bovendien een hoeveelheid lucht uit T nemen en het zuurstofgehalte daarvan nauwkeurig bepalen.

Nog eenvoudiger in het gebruik is de volgende methode, al is daarbij een veel meer gecompliceerd toestel noodig. Een of meer personen begeven zich in een volkomen luchtdichte metalen kamer. Ze gebruiken langzamerhand de zuurstof op en de door hen uitgeademde koolzuur wordt geadsorbeerd. Door pompen kan men bovendien de hoeveelheid zuurstof en den atmospherischen druk ook van buitenaf regelen. Bij deze proeven moet zich in de kamer zelf steeds een waarnemer bevinden, die een zuurstofmasker draagt, want men moet natuurlijk absoluut zeker zijn, dat althans één persoon in de kamer volkomen zijn normale bewustzijn behoudt, anders is de proef veel te gevaarlijk.

Bij een groot aantal proefpersonen, meest vliegeniers en aanstaande vliegeniers, heeft men nu in dergelijke experimenten den invloed van langzaam — in het verloop van ca. 25 minuten — ontstaand zuurstofgebrek nagegaan op ademhaling, polsfrequentie, bloedsdruk, psychische en optische reacties enz. Er is geen sprake van, dat al die resultaten hier kunnen worden besproken, alleen enkele merkwaardige punten zullen naar voren worden gebracht.

De eerste vraag, die men stellen kan, is deze: Wat gebeurt als een normaal persoon aan een re-breather van Henderson

geplaatst wordt en als men hem *zonder in te grijpen* rustig zijn gang laat gaan? Het antwoord is even eenvoudig als onverwacht. Die proefpersoon zal minstens flauw vallen en als dan nog niet ingegrepen wordt, sterven. En dit is een van de belangrijkste dingen van de geheele zaak. Want dit verklaart, waarom de luchtziekte zoo gevaarlijk is voor den aviateur. Men zou verwachten, dat hij zelf het beste kan beoordeelen of hij tegen het verblijf op groote hoogte kan of niet. Men zou verwachten, dat hij wel naar beneden zal komen, als het boven te onaangenaam wordt. Maar dit is niet het geval.

Een volkomen normaal persoon zit aan het toestel, heeft een klem op den neus en ademt door de buis, die hij in den mond heeft. Wil hij de proef doen eindigen, dan behoeft hij niets te doen, dan de klem van zijn neus te halen of zijn mond te openen. Hij doet dit niet, hij blijft, als hij niet gewaarschuwd wordt, in den re-breather doorademen, tot hij flauwvalt of sterft. Hijzelf merkt niets van het intredende zuurstofgebrek, al zijn voor den waarnemer de verschijnselen duidelijk genoeg. De normale atmosferische lucht bevat, zooals bekend is, 20 % zuurstof. Wanneer het zuurstofgehalte in den re-breather daalt tot 15 % ziet de proefpersoon rood, bij 12 % is hij cyanotisch, sommigen zijn dan bleek, bij 10 % zijn ze duidelijk blauw, bij 8 % haast zwart en 7 % is de grens, waartoe gegaan kan worden. Van dit alles echter bemerkt de proefpersoon niets. Het toenemend zuurstofgebrek veroorzaakt een vermindering van bewustzijn en dit maakt, dat de proefpersoon zelf den toestand niet overzien kan. Wanneer hij in een stadium, waarin hij blauw ziet en reeds ongecoördineerde bewegingen begint te maken, gewaarschuwd wordt en men de proef doet eindigen, ontkent hij veelal dat gevaar zou dreigen en zelfs wanneer hij gedurende de proef is flauwgevallen, heeft hij later niet de herinnering aan onaangename sensaties. En precies hetzelfde is nu gebleken te gelden voor den aviateur. Zoodra het verblijf in de hooge luchtlagen gevaarlijk voor hem begint te worden is hij al het stadium gepasseerd, waarin hij dat gevaar kan beoordeelen. Vóór den aanstaanden aviateur opstijgt moet dus op objectieve wijze worden vastgesteld of hij daartegen bestand is. Dat objectieve onderzoek kan o.a. met Henderson's re-breather op eenvoudige wijze worden verricht.

In het medical research laboratory Air-service Mineola L.I. is onder leiding van Henderson een uitgebreid onderzoek over deze en andere zaken gedaan. Een deel van de resultaten van dit werk is reeds in 1918 verschenen in the Journ. of the American Medical Association (72) ¹⁾.

Scherp kwam in dit onderzoek naar voren, dat zelfs een strenge keuring, die door den arts verricht wordt, nog geen waarborg is, tot geschiktheid voor den vliegeniersdienst. Slechts 61 % van overigens goedgekeurde personen zijn geschikt om te vliegen tot op grootere hoogten dan 20.000 voet, 25 % zijn ongeschikt om te vliegen tot op grootere hoogte dan 15.000 voet, terwijl 14 % niet hoger dan 8.000 voet mogen stijgen. De resistentie van verschillende personen tegen zuurstofgebrek verschilt dus zeer sterk; de een beschikt blijkbaar over veel beter compenseerend vermogen, dan de ander, zonder dat men dergelijke verschillen bij het gewone fysisch onderzoek kan vermoeden.

Compensatie van het zuurstofgebrek kan — theoretisch gedacht — op 4 wijzen tot stand komen, n.l.: door vermeerderde ademhaling, door versnelden bloedsomloop, door vermeerdering van het aantal roode bloedcellen en door indikking van het bloed. De beide laatste factoren, die van groot belang zijn bij langdurig verblijf in de bergen, komen bij de kortdurende vluchten in de hoge luchtlagen niet in aanmerking. Hoofdzaak zijn ademhaling en bloedsomloop en deze beide functies kunnen bij het werken met Henderson's re-breather nauwkeurig worden onderzocht. Om er even op te wijzen, hoe moeilijk het beoordeelen van dergelijke vraagstukken is, geef ik even de volgende bijzonderheid: Men zou à priori kunnen veronderstellen, dat een van de zaken, die het allernuttigst zouden zijn, wanneer onvoldoende zuurstoftoevoer bestaat, zeer excessief ademen is. Dit is nu juist een van de allergevaarlijkste dingen, die men zou kunnen doen. Bij daling van het zuurstofgehalte van de inademiningslucht neemt weliswaar het ademvolumen (dit is de hoeveelheid lucht, die per minuut

¹⁾ Later is verschenen: the Air Service Medical, waarin de techniek van deze onderzoekingen uitvoerig is beschreven en trouwens het geheele medische onderzoek van een vliegenier is behandeld (zie blz. 186).

wordt in- en uitgeademd) toe, maar wordt dit overdreven, dan wordt, zooals reeds vroeger door Henderson bestudeerd was, te veel koolzuur uit het lichaam gepompt. Als gevolg daarvan ontstaat alcalosis, de normale prikkel voor het ademcentrum, het koolzuur, is niet in voldoende mate aanwezig en bewustzijnsstoornissen, flauwvallen en eventueel de dood kunnen het gevolg zijn. De invloed van geforceerd ademen op den koolzuurvoorraad in het lichaam is een interessant vraagstuk, maar het zou te ver voeren, daar thans op in te gaan. Terugkeerende naar het punt van uitgang kunnen we dus aannemen, dat het gebrek aan zuurstof kan worden gecompenseerd door verandering in de ademhaling en verandering in den bloedsomloop en dat verandering in de ademhaling maar tot een zeer bepaalde grens gunstig kan werken. Heel veel komt het dus aan op het compensatievermogen van het hart. En dit compensatievermogen kan, ook bij overigens gezonde personen, dikwijls slecht zijn.

Wat nu betreft de reactie van den proefpersoon op zuurstofgebrek kan men twee gevallen onderscheiden. Er zijn er, waarbij décompensatie zoo snel intreedt, dat ze plotseling flauwvallen en dat is natuurlijk de allernaangenaamste vorm. Anderen zijn er, die zeer langzamerhand het bewustzijn verliezen en eerst op het allerlaatste oogenblik flauwvallen. In deze groep behooren tenslotte — als het zuurstofgehalte heel laag daalt — ook alle zeer resistente personen thuis. Niet alleen is er groot verschil in compensatievermogen van verschillende individuen, maar ook bij eenzelfde vliegenier kan de conditie op verschillende tijden zeer verschillend zijn. Een van Henderson's medewerkers, Whitney, deelt o.a. het volgende voorbeeld mede (72). Een aviateur verdraagt op zekeren dag een hoogte van 23.000 voet (gemeten met Henderson's re-breather), den volgenden dag kreeg hij reeds bij 18.000 voet een acute dilatatie van het hart en was hij op het punt van flauwvallen. De oorzaak van dit verschil in resistentie was een copieus diner met de „usual but not excessive accompaniments”.

Hieruit blijkt, hoe zeer gemakkelijk het compensatievermogen, waarover de vliegenier beschikt, kan worden verminderd. Omgekeerd is het niet mogelijk om door training een vermeerderde resistentie te krijgen. Integendeel, bij een deel van de

veteranen onder de vliegeniers ontwikkelt zich, wanneer zij niet zorgvuldig gecontroleerd worden en hun bijtijds rust wordt gegeven, een vermindering in resistentie. Vooral vroeger, toen men van deze zaken nog niet op de hoogte was, kwam dit herhaaldelijk voor en moesten vliegeniers, die overigens tot de besten behoorden, aan den actieven vliegdiens worden onttrokken. Bij deze personen ontwikkelt zich dan n.l. de zoogenaamde air-staleness, een toestand analoog aan dien van overtraining. Is deze air-staleness eenmaal in uitgesproken vorm aanwezig, dan kan het kwaad niet of zelden worden hersteld. Door voortdurende contrôle met het toestel van Henderson of met een dergelijk apparaat kunnen dadelijk de eerste verschijnselen ervan worden ontdekt en dan kan dikwijls nog door rust en andere maatregelen volledig herstel volgen.

Niet alleen voor het beoordeelen van de conditie der vliegeniers, ook voor allerlei andere gevallen van zware lichaamsinspanning kan een toestel als Henderson's re-breather worden gebruikt om de conditie van den proefpersoon te beoordeelen en het voordeel is, dat men met deze vrij eenvoudige methode het overigens vage begrip „conditie” in getallen kan uitdrukken.

* * *

De veneuze druk.

Henderson zou het mij zeker niet vergeven, indien ik alleen zijn werk over „low oxygentension” ter sprake bracht en geen woord zei over den veneuzen druk. Dat ik den veneuzen druk niet in de eerste plaats noemde, komt niet omdat ik zelf die zaak niet belangrijk acht, integendeel, mij interesseert dit eigenlijk meer dan het werk over den vliegeniersdienst, maar het onderzoek over zuurstofgebrek is van onmiddellijk practisch belang en de veneuze druk is dat tot nu toe nog niet, al zal hij het — dan ben ik met Henderson eens — waarschijnlijk wel worden. Een enkel woord zal ik dus aan den veneuzen druk wijden.

Waarom treedt in het verloop van een acute infectieziekte en in gevallen van „shock” „heartfailure” op?

Omdat het vasomotorisch centrum verlamd is en de bloedsdruk gedaald is, heeft Romberg geleerd. Het is niet alleen een verlamming van het vasomotorisch centrum, zegt Henderson,

want dezelfde verschijnselen kunnen experimenteel te voorschijn geroepen worden, zonder dat de arteriële bloedsdruk behoeft te dalen. Het hart staat tenslotte stil, niet omdat primair de bloedsdruk daalt, maar omdat het hart geen voldoende bloed uit de groote venen ontvangt. Het krijgt geen bloed uit de groote venen omdat de veneuze druk te laag is. De veneuze druk is te laag omdat het "venous pressor mechanism" in de war is (74).

Wat is het „venous pressor mechanism”?

We kunnen wel zeggen wat het *niet* is. Het is niet de nerveuze regeling van de wijde der capillairen. Het is een chemische regulatie vermoedelijk van de wijde der kleinste venen en het koolzuurgehalte van het bloed speelt daarbij een groote rol. Maar wat nu precies het chemisme is, dat deze zaak beheerscht, daarover hebben Yandell Henderson en ik een uur lang zitten praten in de rookkamer van de Graduates club te New Haven. Maar daarmee was dit vraagstuk nog niet opgelost.

Henderson heeft een zeer eenvoudige methode aangegeven om den veneuzen druk, dus den druk, waaronder het bloed het rechterhart binnenstroomt, te meten, zoowel in de kliniek bij menschen (73) als in het laboratorium bij dieren (75). Duidelijk is uit zijn proeven gebleken, dat onder verschillende pathologische omstandigheden de veneuze druk sterk vermindert is. Zeker is, dat we ons zullen moeten aanwennen om bij kwesties, die de circulatie betreffen, niet alleen naar den arteriëelen bloedsdruk te staren, maar rekening te houden met den veneuzen druk. Alleen op die wijze is het mogelijk om te komen tot een verklaring wat het „venous pressor mechanism” inderdaad is.

HOOFDSTUK XVI.

AIR SERVICE MEDICAL.

Bezoek aan het physiologisch laboratorium van het vliegekamp te Mineola L. I.

„Wonderful has been the development of the airplane, inconceivable has been the neglect of the *man* in the Airplane”

Met deze woorden begint hoofdstuk I van „Air Service Medical”, een dik boek van ca. 450 bladzijden, met een tweehonderdtal fotografieën en figuren, een boek dat in gemakkelijken vlotten stijl geschreven is en uitgegeven wordt door: „War department. Air service division of military aeronautics. Washington D. C.”

En inderdaad, wanneer men de cijfers leest, die daar worden aangegeven en die ik voor een deel hieronder bespreek, dan krijgt men wel de overtuiging, dat „inconceivable has been the neglect of the *man* in the airplane”.

In het begin van den oorlog gebeurden nog tal van ongelukken door gebreken aan de vliegtuigen, maar thans is dat bij lange na niet meer de hoofdzaak. Het is moeilijk om een nauwkeurige berekening er van te geven, zegt „Air Service Medical”, maar na uitvoerige inlichtingen uit allerlei bronnen in Frankrijk, Engeland en Italië en na interviews van commandanten van vliegekampen en van vliegeniers is het duidelijk geworden, dat slechts 8 % van de gevallen, waarin een vliegenier in actieven dienst het leven verliest, op rekening komt van gebreken aan de machine, 2 % der sterfgevallen komt op rekening van den vijand en in de overige 90 % der gevallen ligt de oorzaak bij den vliegenier zelf.

Zelfs al zijn die getallen nu niet geheel juist, dan nog blijkt er met voldoende duidelijkheid uit, welk een groot arbeidsveld

voor den geneeskundigen dienst open ligt, indien in een zoo groot aantal gevallen de fout bij den vliegenier ligt, want die fout had in vele gevallen door voorafgaand onderzoek kunnen worden ontdekt en daardoor had dan telkens een leven kunnen worden gespaard.

Men heeft dat in de oorlogvoerende landen al vroegtijdig ingezien en men heeft — wel het eerst in Duitschland, daarna in Engeland, Frankrijk en Italië, en tenslotte, toen America in den oorlog betrokken werd, ook in dat land — al het mogelijke in het werk gesteld om dien toestand te verbeteren.

De Americanen zijn, toen hun bleek welk een belangrijke en geheel nieuwe taak de medische dienst van het leger te vervullen kreeg, te rade gegaan bij de gealliëerden en hebben daarna ook duchtig zelf de handen aan het werk geslagen.

De vraagstukken waren: Welke gevaren bedreigen den vliegenier (afgescheiden van defecten aan het vliegtuig en van de directe schade door den vijand toegebracht)? Hoe kunnen die gevaren worden voorkomen? Maar vooral: Hoe kan worden uitgemaakt of een bepaald vliegenier op een bepaald oogenblik voor den vliegeniersdienst geschikt is en hoe kan hij in goede conditie worden gehouden?

Het werk, dat door den geneeskundigen dienst van het Americaansche leger in deze richting is gedaan — en het is een werk dat tot bewondering dwingt, als men in aanmerking neemt in welk een geringen tijd dat alles werd tot stand gebracht — is in 1918 samengebracht in een boek „Air Service Medical”.

„Aviation is new” wordt in de voorrede gezegd, „and the air medical service even newer; so that for educational purposes the director of Military Aeronautics deemed it advisable to issue this book. Its object is to set forth Aviation's debt to Medicine and to make clear the part played by the air medical service in the „winning of the war in the air”.

Het eerst hoorde ik van het werk, dat ten dienste van de vliegeniers in America is verricht op het congres te Baltimore en daarna zeer uitvoerig bij mijn bezoek aan Yandell Henderson te New-Haven.

Y. Henderson heeft met zijn assistent Haggard en andere

medewerkers krachtig meegeholpen bij het bewerken van een van de belangrijkste vragen, n.l. die van den invloed van zuurstofgebrek op de lichamelijke functies van den vliegenier. Hij heeft in het vliegekamp te Mineola een laboratorium voor het physiologisch onderzoek van vraagstukken betreffende de aviatiek ingericht en heeft daar een groot aantal onderzoekingen gedaan. Later is hij naar New-Haven teruggekeerd en heeft daar het werk voortgezet, terwijl de leiding van het laboratorium te Mineola in andere handen overging. Henderson gaf mij een introductie voor Dr. Greene (majoor van het „sanitary corps”) die nu een van de leiders is en deze was zoo welwillend mij het geheele laboratorium te laten zien en mij daar een massa dingen te verklaren en uit te leggen. En dit laatste is geenszins overbodig, want wanneer men van die zaken niet een afzonderlijke studie heeft gemaakt, staat men er als een kind tegenover.

Dr. Greene raadde mij aan om bij den Chief Surgeon van het leger een exemplaar van „Air Service Medical” aan te vragen en deze was zoo vriendelijk mij het boek naar Holland toe te zenden. Dit boek is een zeer aangenaam bezit. Het leest buitengewoon gemakkelijk, het bevat een groote hoeveelheid voortreffelijke photographieën en het behandelt een onderwerp, dat geheel nieuw is en waarvoor zich toch tegenwoordig iedereen wel interesseert.

Wat in hoofdzaak de taak is van de air medical service, vindt men op blz. 13 van het boek vermeld:

„The air medical service, devoted as it is entirely to the study of the flier as an *individual*, naturally falls into three main lines of activity — the Selection of the Flier, the Classification of the Flier and the Maintenance of the physiological efficiency of the Flier.”

Gedurende de eerste maanden van den oorlog boden zich tienduizenden aan voor den vliegeniersdienst en deze werden in hoofdzaak onderzocht door 67 commissies, die over het geheele land verspreid waren. Daar men wist dat een gewone geneeskundige keuring, zooals men die anders bij militairen verricht, niet voldoende was, werd aan elke commissie toegevoegd een „physical examining unit”, bestaande uit een internist, een oorarts en een oogarts. De internist verrichtte

natuurlijk het gewone onderzoek en deed dat alleen op extra nauwkeurige wijze, maar de oogarts en de oorarts moesten zeer hoge eischen stellen. Veel meer dan anders geëischt wordt, moest het stereoscopisch zien, het kleuren zien enz. beoordeeld worden en de oorarts lette behalve op den neus, de keel en het oor, vooral op de functie der labyrinthen, hij onderzocht den draainystagmus, het voorbijwijzen na draaien, deed de valproef, onderzocht eventueel de reactie op uitspuiten van de gehoorgang met koud water enz. Door de werkzaamheid van officieren van gezondheid, die tot taak hadden al de 67 commissies te bezoeken, trachtte men tevens zooveel mogelijk eenheid bij de beoordeeling der a.s. vliegeniers te krijgen en het schijnt dat men daarin zeer voldoende is geslaagd.

Wanneer nu door deze physical examining units de a.s. vliegenier was goedgekeurd en hij bij het corps was ingelijfd, kwam het tweede punt aan de orde, de classificatie. De aviateurs werden nu n.l. in de laboratoria, die aan de vliegkampen verbonden zijn, opnieuw onderzocht, vooral om uit te maken in hoeverre zij tegen het vertoeven in hogere luchtlagen bestand zouden zijn.

Hoezeer dit tweede onderzoek noodig was, blijkt uit het volgende citaat:

„The work of the medical research laboratories, has demonstrated that of each 100 carefully selected fliers (die dus door de „physical examining units” waren goedgekeurd) only 61 are physically and mentally capable of attaining an altitude of over 20.000 feet with safety, 25 out of each 100 are physically and mentally unsafe at altitudes above 15.000 feet and 14 out of each 100 are physically and mentally unsafe at altitudes above 8.000 feet. Or that 61 of 100 are fit for any type of work, that 25 may do bombing, that 14 should be limited to reconnaissance or nigt bombing.”

Hoe dit classificatiewerk geschiedt, daarvan kon Dr. Greene mij bij mijn bezoek aan het vliegkamp te Mineola een indruk geven.

Dat het gevaar, dat den vliegenier in hoge luchtlagen bedreigt *niet* is de geringe atmospherische druk, maar alleen het zuurstofgebrek, dat is op blz. 179 reeds besproken, naar aanleiding van mijn bezoek aan Yandell Henderson. Bij Henderson had ik ook reeds de toestellen gezien, waardoor men den

invloed van zuurstofgebrek op menschen kan bestudeeren. In Mineola vond ik nu een complete uitrusting voor deze onderzoekingen. Daar was in de eerste plaats natuurlijk Henderson's re-breather, dan waren er twee luchtdichte kamers, waarin door een systeem van buizen en pompen elke gewilde atmosferische druk en elke gewilde zuurstofspanning kon worden verkregen en verder nog tal van andere toestellen.

Wanneer de te onderzoeken vliegenier aan den re-breather zit en dus langzaam de zuurstof uit een gesloten reservoir opgebruikt, zoodat hij in ongeveer 25 minuten de grens bereikt, waartoe men gaan kan, dan staan om hem heen: 1e een man die het apparaat bedient, 2e een physioloog, 3e een internist, 4e een psycholoog.

De physioloog en de internist wijden hun aandacht aan de ademhaling, — die bovendien door middel van een respirometer graphisch kan worden opgeteekend, — aan polsfrequentie en bloedsdruk — die om de minuut of om de halve minuut worden bepaald — en aan den algemeenen toestand. De psycholoog controleert in hoeverre de psychische functies van den proefpersoon door het langzaam intredende zuurstofgebrek lijden.

Het onderzoek aan den re-breather zou — zooals ik reeds op blz. 181 beschreef — een vrij gevaarlijke zaak zijn als niet voortdurend al de vier onderzoekers nauwkeurig het toestel en den patient controleeren. Wanneer zij dat echter doen is van gevaar geen sprake want regel is, dat zoodra een van hen een verdacht verschijnsel bemerkt hij onmiddellijk „stop” zegt en dan wordt direct de klem van den neus verwijderd en is de proefpersoon na een of twee ademhalingen weer geheel in normalen toestand. Dat gaat blijkbaar buitengewoon snel en ook is vermeldenswaard, dat de proefpersoon als regel gedurende de geheele proef en ook daarna geen onaangename sensaties heeft.

Het onderzoek naar den invloed van het zuurstofgebrek op de psychische functies kan natuurlijk op verschillende manieren geschieden. Zoo wordt b.v. in bepaalde gevallen aan den proefpersoon de opdracht gegeven om een kort bericht op te schrijven en gedurende de proef krijgt hij dan telkens de opdracht dat bericht opnieuw te schrijven, zoodat beoordeeld kan worden hoe door het zuurstofgebrek deze functie wordt

beïnvloed, in hoeverre dus in hooge luchtlagen een vliegenier nog in staat is een leesbaar en betrouwbaar bericht te schrijven enz.

Het gewone routine-onderzoek geschiedt echter als volgt:

De proefpersoon die aan den re-breather zit heeft voor zich twee rijen van 6 elektrische lampjes en daarvóór twee rijen van op overeenkomstige wijze gerangschikte koperen knoppen. De psycholoog laat nu telkens door het sluiten van het contact een der lichtjes aangaan en de proefpersoon heeft de opdracht om dan met een metalen stift die hij in de hand heeft, dat koperen knopje aan te raken, dat met het lichtje in plaats correspondeert. Doet hij dit goed, dan gaat het lichtje uit en tevens verschijnt op een andere plaats een gekleurd lichtje zoodat de psycholoog kan zien, dat de proefpersoon het goede knopje heeft aangeraakt. Heeft deze laatste met zijn stift niet precies het koperen knopje getroffen maar een koperen rand die zich om het knopje bevindt, dan gaat een lichtje van een andere kleur aan, zoodat de psycholoog deze onnauwkeurigheid in de reactie kan waarnemen. Behalve voor de lichtjes heeft de proefpersoon nog voor twee andere dingen te zorgen. Vóór hem bevindt zich een ampèremeter, waarvan de naald als regel op nul staat. De psycholoog kan nu door het veranderen van den weerstand van een elektrischen stroom, die door den ampèremeter gaat, de naald doen uitslaan; de proefpersoon moet dan door het verschuiven van een klos op een voor hem staanden rheostaat de naald weer in den nulstand terug brengen. Tenslotte is naast den proefpersoon nog een motor opgesteld, die voortdurend met eenzelfde snelheid draait en dus ook voortdurend eenzelfde geluid geeft. De psycholoog kan — ook weer door het veranderen van den weerstand in een elektrische geleiding — de snelheid van den motor en daarmee het geluid wijzigen en de proefpersoon moet dan door het omzetten van een pedaal met zijn voet de motor weer in het oude rythme terugbrengen.

Aan den proefpersoon wordt bovendien nog opgedragen om steeds in de eerste plaats voor de lichtjes te zorgen, dan voor den rheostaat en eindelijk voor den motor.

Deze opdrachten zijn zoo eenvoudig, dat elk normaal persoon onder normale condities ze gemakkelijk kan uitvoeren. Heeft

de proefpersoon echter circa 25 minuten aan den re-breather gezeten, dan komen er stoornissen, de motor wordt vergeten, een verkeerde knop wordt aangeraakt, of de ampèremeter wordt onnauwkeurig geregeld en tenslotte zit soms de proefpersoon als het ware wezenloos naar zijn lichtjes te staren zonder ook maar een poging te doen om ze in orde te krijgen. Dan is voor den psycholoog het oogenblik gekomen om "stop" te zeggen, want dan is bewusteloosheid nabij. Al naarmate nu de proefpersoon zijn lichtjes, ammeter en motor langer of korter dan 25 minuten heeft in orde gehouden, krijgt hij een beoordeelend cijfer van den psycholoog, dat met de cijfers van de andere onderzoekers wordt bijeengebracht op een grooten staat, waarnaar tenslotte de geschiktheid van den vliegenier wordt beoordeeld.

Na het hier beschreven onderzoek te hebben ondergaan is de vliegenier nog lang niet klaar. Nu wordt nog de functie van zijn oogen en van zijn labyrinthen (die voor normale zuurstoftoevoer door de „physical examining unit" al waren in orde bevonden) nog bij zuurstofgebrek onderzocht en als ook daarbij geen afwijkingen worden gevonden kan met de vlieg-oefeningen worden begonnen. In vele gevallen gaan dan echter nog oefeningen vooraf in „Ruggles orientator". Dit is een metalen stoel, die zoo in een systeem van — om verschillende assen draaibare — metalen bogen is bevestigd, en met elektrische geleidingen en motoren is verbonden, dat de persoon, die op den stoel heeft plaats genomen, in alle mogelijke standen in de ruimte kan worden gebracht. Dit kan door regeling van de motoren op allerlei wijzen en met allerlei snelheden geschieden. De proefpersoon kan door middel van hefboomen en pedalen zijn stand in de ruimte weer corrigeeren. De hand- en voetbewegingen, die hij hiertoe maken moet geven aan het toestel dezelfde richtingsveranderingen die in een werkelijk vliegtuig door het bewegen van soortgelijke hefboomen aan het toestel worden gegeven. Op deze wijze kan men dus het orienteringsvermogen van den aanstaanden vliegenier onderzoeken en tevens nagaan in hoeverre hij tegen snelle draai-bewegingen bestand is en hem zoo noodig daaraan gewennen.

Deze tocht met Dr. Greene door het physiologische laboratorium van het vliegekamp te Mineola was voor mij buiten-

gemeen interressant. Ik wist — en zoo zou het den meesten Hollandschen artsen wel gegaan zijn — van al deze dingen zoo goed als niets, maar het principe, dat vliegeniers op deze wijze onderzocht moeten worden vóór zij mogen opstijgen is zoo rationeel en het geheele onderzoek zoo eenvoudig en — als men het eenmaal gezien en gehoord heeft — zoo vanzelf sprekend, dat men onmiddellijk een voorstander van de methode wordt. Het schijnt dan ook dat allen, de medici, de chefs der vliegkampen en de vliegeniers zelf het er over eens zijn, dat door de onderzoekingen, zooals zij te Mineola en in de andere vliegkampen geschieden, een aantal menschenlevens gespaard worden.

En deze levens worden in hoofdzaak gespaard doordat men van te voren kan uitmaken of een vliegenier bestand is tegen een verblijf in hooge luchtlagen b.v. 20.000 voet, of niet. Men kan ook den grof-proefondervindelijken weg volgen, zooals dat vroeger geschiedde, men kan den vliegenier tot op groote hoogte laten opstijgen en als hij dan naar beneden komt vallen, dan weet men zeker, dat hij er niet tegen kon. Dat is de methode die wij elkaar vroeger als jongen aanraadden, om uit te maken of een sigarenpijpje wel van echt meerschium was: Laat het op den grond vallen en als het dan niet breekt, dan was het geen echt meerschium.

Het komt mij voor, dat het verrichten van een nauwkeurig onderzoek te verkiezen is boven deze ruw-proefondervindelijke methode, vooral als men bedenkt, dat van de 100 goedgekeurde vliegeniers er slechts 61 een verblijf op 20.000 voet verdragen. Stijgen ze toch tot die hoogte op, dan bedreigt hen groot gevaar, omdat ze als regel niet (vgl. blz. 181) door subjectief onaangename gewaarwordingen, benauwdheid enz. worden gewaarschuwd, dat de physiologische grens werd overschreden.

Nog op een andere wijze wordt er in de vliegkampen in America voor gezorgd, dat ongelukken zooveel mogelijk vermeden worden en wel door voortdurende contrôle ook van de reeds afgerichte vliegers. Dit is vooral de taak van den „flight-surgeon.”

De flight-surgeon is een officier van gezondheid, die in de eerste plaats volkomen op de hoogte moet zijn van al de boven beschreven methoden van onderzoek, maar die verder een persoonlijkheid moet zijn, die door de vliegeniers ver-

trouwd wordt, die dagelijks met hen omgaat, met hen aan eenzelfde tafel eet, die hun raadsman is en die bovendien bij voorkeur zelf ook als vliegenier afgericht moet zijn.

Deze flight-surgeon nu zorgt er voor dat de vliegeniers in goede conditie blijven, en hij controleert hen regelmatig om zich te overtuigen dat ze werkelijk nog volkomen in orde zijn. Hoe noodig een dergelijke contrôle is, kon uit een aantal voorbeelden blijken, die in „Air Service Medical” gegeven worden. Dikwijls gaat het blijkens deze voorbeelden zoo: een vliegenier, die tot nu toe goed voldaan heeft, wordt langzamerhand bij bepaalde manoeuvres onzeker; hij wordt naar den flight-surgeon gezonden, deze onderzoekt hem en vindt dan meestal de reden, die kan zijn alles wat ligt tusschen een luetische labyrinthitis en een huiselijken twist of een ongelukkige liefde. „I have had to handle about everything from a man with a sick mother to a man with imaginary lumps of the chest, from diplopia to love-affairs” vermeldde een van de flight-surgeons.

Ik weet niet nauwkeurig hoe het geneeskundig onderzoek van de vliegeniers in andere landen geregeld is (alleen heb ik een ernstig vermoeden hoe het in Holland wel zal zijn) maar uit korte overzichten, die Air Service Medical geeft, blijkt dat deze regeling in Frankrijk, Engeland, Italië en vermoedelijk ook in Duitschland in principe op hetzelfde neerkomt. Of het in America nu een beetje beter of een beetje slechter gedaan wordt dan in de andere landen, kan ik niet beoordeelen. Alleen, na een bezoek te hebben gebracht aan de laboratoria in het vliegkamp te Mineola, na met Dr. Greene over deze zaken te hebben gesproken en na tenslotte „Air Service Medical” te hebben doorgebladerd, krijg ik toch zeer sterk den indruk, dat men in America in dit opzicht weer met groot succes heeft toegepast het beginsel om de wetenschap dienstbaar te maken aan de praktijk. Om dit te kunnen bereiken moeten òn de wetenschap òn de praktijk daartoe bereid zijn. Ik meen, dat de wetenschap wel steeds daarvoor te vinden is; maar of in sommige landen bij de „mannen van de practijk” niet een zekere tegenzin tegen al die nieuwigheden bestaat? En toch als men aan de 39 % der vliegeniers denkt, die door de „physical examining units” zijn goedgekeurd en toch niet ongestraft tot boven de 20.000 voet kunnen opstijgen . . . !

HOOFDSTUK XVII.

HET MORPHINISME (COCAÏNISME, HEROÏSME).

Het vraagstuk van de „drug-addiction” is in ons land gelukkig nog niet heel belangrijk, hoewel het aantal dergenen, die aane en narcoticum verslaafd zijn, grooter schijnt te zijn, dan men oppervlakkig zou vermoeden. In America echter is deze zaak van zulk een groot belang, dat een medicus, die dit land bezoekt er als van zelf toekomt om zich er voor te gaan interesseeren.

De eerste Americaansche courant die ik, nog voor dat wij de boot mochten verlaten, in handen kreeg (The New-York Herald 9 April 1919) bevatte een artikel met als „headline”: „Physicians and druggists in federal trap.” En dit artikel begon als volgt:

„Six physicians and four druggists were arrested last night on charges of violating the federal law against te sale of narcotics in a series of raids by detectives and agents of the Internal Revenue Bureau in many sections of the city.

More than one hundred drugs addicts, caught when the raiding parties made a „mouse trap” of each physician’s office and drug store where raids were made, were taken to Police Headquarters en verderop in het artikel:

Made no diagnosis.

According to the detectives, the physicians issued the prescriptions calling for drugs without any examination as to the condition of the patient. It was merely a case of paying twenty-five or fifty cents for the prescription, they said, as the physician might choose to charge. There was no difficulty, they said, about getting the prescriptions filled, and, as a matter of fact, nothing but the straight drug was called for.

One detective showed one thousand morphine prescriptions all signed bij the same physician.”

In ditzelfde artikel staan — dat is een merkwaardige Americaansche gewoonte — al de namen van de gearresteerde docters en apothekers voluit vermeld met de straat en het huisnummer erbij. En o.a. vind ik er nog de mededeeling, dat bij een van de druggists voor een waarde van \$ 10.000 aan narcotica in beslag werd genomen.

Alleen reeds hieruit kan men opmaken, dat het morphinevraagstuk in America er eenigszins anders uitziet dan hier. En wanneer men dan eenmaal zijn aandacht erop gevestigd heeft ziet men in couranten en tijdschriften en vooral in de medische literatuur zooveel over dit onderwerp vermeld, dat men onwillekeurig de neiging krijgt er nog wat meer van te willen weten. Maar dat nu is niet zoo heel eenvoudig. Wat de couranten en tijdschriftartikelen vermelden, dat weten de meesten die men er naar vraagt natuurlijk ook wel en dat het morphinevraagstuk zeer belangrijk is en met krachtige maatregelen moet worden bestreden, daarvan is men algemeen overtuigd, maar vrij veel moeite kostte het mij om positieve gegevens te verzamelen. Tenslotte heb ik toch eenig materiaal bijeengebracht.

Natuurlijk had ik geen gelegenheid de zaak uitvoerig te bestudeeren, maar ik kreeg toch eenige algemeene indrukken die ik wil mededeelen. Langs drie wegen kwam ik iets van de zaak te weten. Ten eerste was Dr. Lee te New-York zoo welwillend mij een introductie te geven voor Dr. Alexander Lambert die als een van de beste kenners van de behandeling van het chronische morfinisme wordt beschouwd. Ten tweede kwam ik via Dr. Lambert in kennis met Mr. Towns, eigenaar van het Charles Towns Hospital en ten derde werd mij door tusschenkomst van Dr. Voegtlin toegezonden het rapport van een commissie, die was ingesteld om de „Traffic in Narcotic drugs” te bestudeeren.

Het eenvoudigst is wanneer ik de op deze wijze verkregen gegevens achtereenvolgens bespreek.

* * *

Het bezoek aan Dr. Alexander Lambert te New-York.

Dr. Lambert behoort tot de artsen in New-York, die een zeer groote praktijk hebben. Hij is professor aan de Columbia

university en hij is dit jaar voorzitter van de American Medical Association. Maar zooals ik al zeide, niet in deze qualiteiten bezocht ik hem, maar omdat hij beschouwd wordt te zijn de arts, die de meeste ervaring heeft in de behandeling van drug-addicts. Hij heeft een zeer bepaalde behandelingsmethode, die hem, maar het schijnt, zeer goede resultaten geeft.

Dr. Lambert legt evenals sommige anderen in woord en geschrift (87—91) zeer den nadruk erop, dat men de verslaafden aan vergiften in twee hoofdgroepen moet verdeelen n.l. zij die cocaïne en heroïne nemen en daarnaast de morphinisten. De alcohol staat eenigszins tusschen deze beide groepen in. De cocaïne en de heroïne zijn verreweg de gevaarlijkste vergiften, beide worden genomen als excitans, niet als verdoovend middel. De cocaïne werd al eeuwen geleden door de Peruvianen als stimulans gebruikt. Zij waren door het kauwen van cocabladen tot grootere krachtsinspanning in staat en eenigszins met hetzelfde doel gebruikt de hedendaagsche cocaïnist dat vergift. Het geeft hem een gevoel van kracht, doet hem gevaren minder vreezen, maakt hem stoutmoediger, roekeloozer; hij voelt zich in staat dingen te doen, waarvoor hij anders wellicht zou terug deinzen en daardoor wordt cocaïne — en ook heroïne — vooral genomen door misdadigers. Wanneer dan later door langdurig gebruik van het vergift de man tot drug-addict is geworden, dan is er in de lichamelijke verschijnselen die optreden niet zooveel verschil met het morfinisme. Het groote verschil bestaat in het acute effect op de psyche.

De alcohol heeft onder bepaalde omstandigheden en bij bepaalde personen een werking, die met die van cocaïne overeenkomt, maar bij den alcohol verschilt de invloed, die het heeft op verschillende personen veel meer dan bij de cocaïne.

Lambert verdeelt de alcoholisten in drie hoofdgroepen. Tot de eerste groep behooren zij, die alcohol nemen uit zucht om tot meerdere krachtsinspanning in staat te zijn, zooals dat o.a. in bepaalde beroepen voorkomt. De tweede groep zijn zij, die drinken „to increase the joy of life”, dat zijn de „convivial drinkers”. Zij zijn herhaaldelijk dronken maar worden niet zoo dikwijls chronisch alcoholist. Tot de derde groep behooren tenslotte degenen, die den alcohol gebruiken als narcoticum. Dat zijn de menschen, die van hun zorgen bevrijd willen zijn,

voor wie het leven te zwaar is en die tijdelijk vergetelheid zoeken in den alcohol. Onder deze groep vindt men vooral een aantal vrouwen uit de beschaafde standen.

De alcohol neemt dus een soort tusschenpositie in. Een deel der alcoholici (de eerste groep en een deel van de tweede groep) hebben, wat motief tot drinken betreft, overeenkomst met den cocaïnist. Een ander deel, hoofdzakelijk tot de derde groep behorend, heeft wat motief voor hun misbruik betreft meer overeenkomst met den morphinist. De morphinist neemt zijn vergift als regel niet om daardoor aangename gewaarwordingen te krijgen (De Oostersche opiumschiiver blijft hierbij natuurlijk geheel buiten beschouwing, want dat is een geheel ander vraagstuk) maar om aan pijn, zorgen of onaangename gemoedstoestanden te ontkomen; 80% der morphinisten, die Dr. A. Lambert in zijn particuliere praktijk heeft behandeld, hadden de eerste dosis morphine òf gekregen van den medicus om pijn te verzachten òf hadden met hetzelfde doel de morphine buiten den arts om genomen.

De behandeling van den morphinist is daardoor — zegt Dr. Lambert — veel gemakkelijker dan die van den cocaïnist. De morphinist lijdt onder zijn morphinisme. Hij is aan zijn vergift verslaafd, hij zal alles doen om morphine te bemachtigen; maar hij zou er dolgraag af willen als hij niet de groote vrees had voor de abstinentieverschijnselen. Deze vrees is soms zoo groot dat het voorkwam dat morphinisten in perioden van werkeloosheid compleet honger leden, omdat ze de veertig of vijftig dollar, die ze op de Bank hadden niet durfden aan te spreken om voedsel te koopen, alleen uit vrees, dat er een tijd zou aanbreken, dat ze zich geen morphine meer zouden kunnen verschaffen. Maar ondanks dit alles gevoelt de morphinist zich slaaf van zijn gewoonte, hij schaamt er zich voor en wil er graag af geholpen worden. De cocaïnist verlangt dat niet. Hij neemt het vergif meer als genotmiddel en hij is niet zoo gauw genegen zich dit genotmiddel, dat hem een gevoel van meerdere kracht verschaft te laten ontnemen.

Cocaïne neemt men voor zijn plezier, morphine voor zijn verdriet. Zoo kan men het waarschijnlijk het gemakkelijkst uitdrukken. En dit maakt, dat de morphinist gemakkelijker te genezen is dan de cocaïnist.

Bij den alcoholist kan dit zeer verschillend zijn. Dr. Lambert heeft de ervaring, dat de genezing van den alcoholist alleen dan succes belooft, als hij uit eigen beweging bij den arts komt, de kosten van opname zelf betaalt en dus het gevoel heeft, dat hij een opoffering doet om van zijn kwaal genezen te worden. Komt de alcoholist echter half met tegenzin en op aandrang van de familie, die dan de verpleging voor hem betaalt, dan is de kans op succes gering.

Lang niet altijd — hierop legt Lambert zeer den nadruk — zijn morphinisten of alcoholisten psychisch minderwaardigen. Beiden zijn dikwijls door bijzondere omstandigheden tot hun chronisch misbruik gekomen, ze verdienen medelijden en geen minachting.

Bij de behandeling van de drug-addicts, zegt Lambert, moet allereerst het vergift uit het lichaam verwijderd worden. Dit geschiedt door een zeer ingrijpende kuur, die steeds in een ziekenhuis moet plaats hebben. Behandeling thuis heeft geen zin.

Bij de ontwenning wordt aan de patiënten den eersten dag $\frac{3}{4}$ à $\frac{2}{3}$ van de dosis morphine gegeven, die ze gewend zijn te nemen. Binnen de eerste 24 uur krijgen ze dan nog eens de helft daarvan en soms nog eenmaal daarna $\frac{1}{4}$ van die dosis; daarna wordt geen morphine meer gegeven. Tegelijkertijd met de eerste dosis morphine krijgt de patiënt een mengsel van tinctura belladonnae en tinctura hyoseyami en dit wordt daarna geregeld om het uur toegediend, dag en nacht door, gedurende de eerste 2 à 3 dagen. De hoeveelheden belladonna — Dr. Lambert geeft zeer nauwkeurig de dosen op — worden om de 6 uur verhoogd en de belladonna-toediening wordt alleen dan gestaakt als duidelijke verschijnselen van atropine-vergiftiging zich manifesteren. Inderdaad wordt met de belladonna zoo hoog gegaan als de patiënt maar eenigszins verdragen kan. Deze groote atropinedosen schijnen den patiënt over de anders haast ondraaglijke abstinentieverschijnselen heen te helpen. Theoretisch is maar niet zoo dadelijk te begrijpen, hoe deze werking van atropine moet worden verklaard, maar Dr. Lambert heeft in talrijke gevallen gezien, dat het feit juist is. Na 3 dagen kan men de belladonna weglaten en dan krijgt dus de patiënt noch morphine, noch atropine meer.

Niet vergeten mag ik te vermelden, dat gedurende deze

heele kuur voortdurend en herhaaldelijk afvoermiddelen gegeven worden. Dit beschouwt Dr. Lambert als een zeer essentiëel punt, daar naar hij meent, op deze wijze het vergift uit het lichaam wordt verwijderd. „Your ideas on the treatment of morphinism will be shocked”, zei hij toen hij mij eenige afdrukken van zijn mededeelingen over de therapie van het morfinisme meegaf en den volgenden dag moest ik hem bekennen, dat ik „indeed rather shocked” was.

Behalve de afvoermiddelen wordt aan de patiënten bovendien nog gegeven het fluidextract van xanthoxylum, een oud middel, dat een galdrijvende werking zou hebben.

Dr. Lambert hecht zeer eraan, dat zijn kuur precies in alle onderdeelen wordt gevolgd, hij heeft hem dan ook meermalen uitvoerig beschreven. Wanneer men — wat sommigen geneigd zijn te doen — zijn principe half overneemt en de kuur naar eigen inzicht varieert, is het resultaat, volgens Lambert, meestal veel minder goed.

Ongetwijfeld is het moeilijk om theoretisch te verklaren, waarom deze geheele behandeling precies zoo moet geschieden als is voorgeschreven, maar het schijnt, dat men er zeer goede resultaten mee bereikt en dat is tenslotte de hoofdzaak. Het groote voordeel is in ieder geval, dat de ontwenning snel gaat en dat de patiënt niet die ondragelijke morphinehonger heeft, die hem anders gedurende de eerste dagen zoo ontzettend kwelt. Men moet bij deze snelle ontwenningsskuur zeer voorzichtig zijn, daar men natuurlijk bijna steeds te doen heeft met menschen met een zeer debiele constitutie. Vooral met de toediening van voedsel moet zeer omzichtig worden te werk gegaan. Want de morphinist heeft zich langzamerhand aangeaangewend, om elk onaangenaam verschijnsel, elke afwijking in de functie van zijn maag-darmkanaal of wat ook, toe te schrijven aan gebrek aan morphine. Wanneer gedurende de eerste dagen na de ontwenning de patiënt zich onwel voelt door een fout in het diëet of iets dergelijks, dan bestaat de kans dat plotseling de abstinëntieverschijnselen in vollen omvang komen opzetten, zoodat codeïne of een of ander slaapmiddel moet worden gegeven, om den patiënt te verlichten. Het is dus vooral ook de *vrees* voor de abstinëntieverschijnselen die men bekampen moet.

Bij de ontwenning van cocaïne, heroïne of alcohol is de behandeling ongeveer dezelfde, alleen wordt dan onmiddellijk met onthouding van het vergift begonnen en niet als bij den morphinist dit nog een of twee dagen in kleinere doses gegeven. Bij de behandeling van cocaïnisten zijn stimulantia voor zenuwstelsel en hart meestal noodig. Lambert geeft hiervoor strychnine en digitalis.

Na de ontwenning is de patiënt natuurlijk nog lang niet genezen. Hij is moreel en fysiek nog absoluut uitgeput. Een behoorlijke psychische behandeling is dus op zijn plaats, maar Dr. Lambert zendt ze dan zoo spoedig mogelijk naar een „physical trainer” en laat ze goed voeden, frissche lucht genieten, lichaams oefeningen maken, hydrotherapie op hen toepassen enz. en naarmate de fysieke kracht toeneemt komt de psychische kracht van zelf weer terug.

Dit is in hoofdtrekken wat ik van Dr. Lambert over zijn kuur vernam. Bovendien nam hij mij mede naar het Charles Towns hospital, waar hij dit soort van patiënten behandelt. Daar had ik gelegenheid eenige van zijn patiënten te zien en zijn methode aan de hand van een aantal ziektegeschiedenissen, die zeer nauwkeurig bijgehouden waren, te bestudeeren. Tenslotte maakte ik daar kennis met den eigenaar van de inrichting, Mr. Charles Towns.

* . *

De kliniek van Mr. Charles B. Towns te New-York City.

Het Charles B. Towns hospital ligt in Centrumpark W. op een van de mooiste punten van New-York. Zeer merkwaardig is, dat deze kliniek die een 50-tal bedden bevat en waarin alleen particuliere patiënten worden opgenomen, beheerd wordt door iemand die geen medicus is n.l. door Mr. Charles B. Towns, die de eigenaar en de chef van de kliniek is. Onder hem zijn eenige artsen werkzaam, die voor het medische gedeelte van de behandeling van hun patiënten zorgen, terwijl bovendien patiënten van eenige medici uit de stad in deze kliniek worden opgenomen. Het doet wel een beetje vreemd aan van deze verhoudingen te hooren, maar als men ook de toelichting verneemt is het niet meer zoo gek als in het begin.

Een 20-tal jaren geleden begon Charles Towns — een leek

— zich te interesseeren voor de drug-addicts, die toen reeds in grooten getale in America en speciaal in New-York te vinden waren. Het was vooral het morfinisme en alcoholisme dat toen een rol speelde; het cocaïnisme en heroïnisme kwam eerst later. Towns kwam toen — door gesprekken met artsen van naam, vooral neurologen — tot de ontdekking, dat bitter weinig voor morfinisten en alcoholisten kon worden gedaan.

Voor al voor de morfinisten was de zaak heel droevig, menpaste langdurige ontwenningsskuren toe, veelal in sanatoria, en de morfinist trok van het eene sanatorium naar het andere en het resultaat was ellendig slecht. Towns begon nu een eigen ontwenningsskuur toe te passen — hoe hij aan die kuur kwam beschrijft hij niet — waardoor de patiënten in korten tijd werden ontwend en daarmee kreeg hij zeer goede uitkomsten.

Oorspronkelijk kon hij alleen drug-addicts in behandeling nemen uit the „underworld”, d.w.z. uit de allerlaagste klassen van de maatschappij. Later heeft hij drie hospitalen in China gehad, waarin hij duizenden opium-schuivers heeft behandeld en een groote ervaring opdeed. Tenslotte kwam hij in America terug en nu zocht hij aansluiting met de artsen, waarbij hij natuurlijk in den beginne nogal op moeilijkheden stuitte en met wantrouwen werd ontvangen. Hij slaagde er echter in Dr. Alexander Lambert van de voortreffelijkheid van zijn methode te overtuigen. Lambert heeft toen de methode zelf toegepast en ze daarna — met vermelding van de geheele toedracht der zaak — in verschillende medische tijdschriften gepubliceerd. Later gaf hij aan Towns een introductie voor Dr. Cabot, een zeer bekend Americaansch clinicus, deze bezocht Towns' kliniek en werd een warm voorstander van de methode. En anderen artsen ging het evenzoo. Thans heeft Towns zijn eigen kliniek met een 50-tal bedden en worden hem patiënten door een aantal artsen uit de stad en daarbuiten toegezonden. De medische behandeling van deze, Towns eigen patiënten, geschiedt door artsen die bij hem in dienst zijn, maar het geheel staat onder zijn toezicht en ik ben zeer er van overtuigd, dat het welslagen van de geheele onderneming voor het grootste gedeelte afhankelijk is van de persoonlijkheid van Towns.

Want Towns is een zeer geweldig man.

Wanneer ik nog eens aan den drank geraak of morphinist word, ga ik ongetwijfeld naar Mr. Towns, om hem te vragen mij eraf te helpen. Maar ik zal met loome schreden gaan en ik zal doodsbang voor hem zijn, want ik heb den heer Towns ontmoet en ik geloof, dat zijn patiënten ongezouten de waarheid te hooren krijgen.

Towns is een man uit één stuk en een fanaticus. Dat bemerkt men al vijf minuten nadat men hem ontmoet heeft en zelfs al eerder dan dat. Wij spraken over de „Prohibition Law”, die 1 Juli in werking zou treden en ik vroeg hem of hij niet meende, dat door de prohibition een aantal menschen van den alcohol naar de morphine en de cocaïne zouden worden gedreven. Daar had ik blijkbaar op een geestelijk eksterroog van hem getrapt! Hij schoot ineens overeind. En wat dan nog als dat gebeurde? Dat zouden dan toch alleen de regelrechte dronkaards zijn, die dat zouden doen en wat is daaraan verloren? They are no good at all, they are a nuisance for themselves, they are a nuisance for their family, they are a nuisance for the community”.... toen kwam er iets dat ik niet goed verstaan kon en het eind was „and blow them up.” Dat beteekent dus in goed Hollandsch: Laat deze ongeneeslijke dronkaards zich dooddrinken of zich doodspuiten, ze zijn toch niets meer waard; maar laten wij het jongere geslacht de rampen van den alcohol besparen.

En dat is niet maar een los gezegde, dat is zijn vaste meening, zooals op vele plaatsen uit zijn boek „Habits that handicap” dat hij mij tenslotte als cadeau mee naar huis gaf, blijkt.

Towns is ongetwijfeld een fanaticus en hij is voldoende eenzijdig om groot succes te behalen. Hij heeft een zeer groote ervaring en hij heeft van dit onderwerp misschien meer studie gemaakt dan eenig ander. „I do not hesitate to say,” zegt Dr. Cabot in een voorrede tot Towns boek, „that he knows more about the alleviation and cure of drug addictions than any doctor that I have ever seen.”

Maar Towns is volkomen eenzijdig, vooral wanneer het alcohol- en tabaksvraagstuk ter sprake komt. Alcohol is een vergift, nicotine is een vergift en beide moeten dus bestreden worden en voor de meest drastische maatregelen zou hij niet terugschrikken.

En deze eenzijdigheid is Towns' groote kracht, want het schenkt hem een overtuiging die absoluut noodig is om een zoo moeilijke taak te volbrengen als hij op zich genomen heeft. Maar een dergelijke overtuiging is alleen te verkrijgen door hardnekkig te weigeren een andere zijde van het vraagstuk in kwestie te zien, dan juist die eene, waarop Towns staart. Dit geldt niet zoo zeer voor het morfinisme en cocaïnisme, deze vraagstukken zijn vergeleken bij de andere uiterst simpel.

Practisch schijnt iedereen, die eenigen tijd achtereen morphine gebruikt, morphinist te worden, dus het morphine-gebruik *moet* — behalve dan in de gevallen, wanneer de arts het voorschrijft — absoluut onmogelijk gemaakt worden en men kan dan nog verschil van meening hebben over de wijze, waarop dat moet geschieden. De moeilijkheid met den alcohol is, dat duizenden en duizenden dagelijks alcohol drinken, zonder dat er bij hen maar eenigszins sprake van alcoholisme is, terwijl slechts enkelen door het alcohol-gebruik dronkaards worden. Dit maakt het alcohol-vraagstuk uiterst gecompliceerd. Met het tabak-gebruik is het nog weer anders gesteld. Dit is voor sommige individuën nadeelig voor de gezondheid, maar men kan onmogelijk het rooken als een sociaal kwaad beschouwen. Daardoor wordt het tabak-vraagstuk eigenlijk al weer zeer eenvoudig. Niet alzoo echter is het in Towns' oog. Hij scheert alcohol en tabak over denzelfden kam als morphine en cocaïne. Alcohol en nicotine hebben geen voordeelen, ze hebben wel nadeelen, dus moet het heele gebruik ervan worden uitgeroeid. Deze zienswijze van Towns komt op tal van plaatsen in zijn boek te voorschijn. Ik kan niet nalaten om een aantal citaten uit dat boek weer te geven, niet om het belachelijke ervan aan te toonen, maar om duidelijk te maken, welke Towns' gemoedstoestand is en hoe hij door zijn groote ervaring over drug-addiction en door de namelooze ellende, die hij er van gezien heeft, is geworden tot een bitter bestrijder van dit kwaad, een bitter bestrijder en volkomen eenzijdig. Ik herhaal het nog eens. Deze eenzijdigheid is zijn groote kracht en zonder deze eenzijdigheid had hij waarschijnlijk niet zulk een groot aantal menschen kunnen helpen. Men kan geen alcoholist behandelen als men moet zeggen: „Nu ja, drinken is wel zoo erg niet, een beetje vroolijkheid moet er zijn, ik drink

ook af en toe, maar gij kunt er nu toevallig niet tegen". Neen men moet de overtuiging hebben van Towns, de grimmige overtuiging, dat alcohol erger dan de pest is en de bron van alle kwaad. Eerst dan kan men met succes den alcoholist beïnvloeden.

Ikzelf heb een dergelijke overtuiging voor morphine en cocaïne, maar ik mis ze gedeeltelijk voor alcohol en geheel voor de tabak. Daarom zou ik persoonlijk met genoeg morphinisten of cocaïnisten behandelen, maar alleen na groote aarzeling zou ik een alcoholist in behandeling nemen, en als apostel tegen de rook-gewoonte zou ik een heel armoedig figuur slaan. Dit is mij heel duidelijk geworden, na het lezen van het boek van Towns. Ik heb dat boek op een Zondag in New-York achter elkaar uitgelezen, één groote felle bestrijding van morphinisme en cocaïnisme, van alcohol-gebruik en van het rooken. En toen ik het boek uit had, ben ik uitgegaan om eerst een groote sigaar te koopen en heb toen aan tafel een goed glas wijn gedronken om van den schrik te bekomen. Maar niet voelde ik behoefte aan morphine of cocaïne.

Voor deze vergiften ben ik trouwens, na het lezen van Towns' boek en na het bestudeeren van deze zaak nog banger geworden dan van te voren, maar op het punt van alcohol en rooken kan ik met Towns niet meegaan.

Thans laat ik eenige citaten uit Towns' boek volgen, de verleiding om nog meerdere citaten te geven was groot. Wie zich voor deze zaak interesseert zij de lezing van „Habits that handicap Charles B. Towns" zeer aangeraden.

Blz. 87. Sprekende over den alcohol:

„ . . . and it has worked greater havoc in the aggregate than all the plagues. If not another drop of it should be distilled, the world would be the gainer, not the loser."

Bij het lezen van deze woorden viel mij in, wat president Lincoln antwoordde, toen men hem gedurende de civil war waarschuwde, dat generaal Grant herhaaldelijk misbruik maakte van alcohol: „I wish I knew what whiskey he drinks; I would send a cask to some of the other generals" (92).

En tevens dacht ik aan een gezegde van een van mijn tafelenooten aan boord: „a man who drinks water thinks water."

Blz. 119. Naar aanleiding van de „colonisation of alcoholics":

„It is my opinion, that these people (de ongeneeslijke dronkaards) men and women, rich and poor, should be sterilized and put to work.”

Blz. 157. „I consider that cigarette-smoking is the greatest vice devastating humanity to-day because it is doing more than any other vice to deteriorate the race.”

Blz. 170. „I should very much dislike to send a young and impressionable son for instruction in any subject to any teacher, male or female, who used cigarettes.”

Tenslotte nog drie citaten betreffende de behandeling van de drug-addicts, citaten, die aantonen hoe groot de psychische factor bij Towns' behandeling moet zijn.

Blz. 183. „Nurses also must be as businesslike as possible in all their relationships with patients and must do as little hand-holding and sympathizing as possible even in the cases of ultra nervous women-patients.

Blz. 220. „No one has ever accomplished anything worth-while by holding the hands of an alcoholic, and any-one who is endeavoring to help a case of this sort will find himself instantly and seriously handicapped if he puts himself in intimate personal relationship with his patient. Social intercourse in any degree should be tabooed. The physician should never take a meal with any of his patients or visit a theater with them or take a drive with them. I have never made a friend of one of my patients, although among them have been many whom I should be glad to number among my friends; and no man would go further to help them than I.”

Blz. 231. „The first thing a physician must do when dealing with an alcoholic is to cut every string of excuse which lies between him and his habit.”

Nog eens, deze citaten werden *niet* aangehaald om Towns belachelijk te maken, maar alleen om uit te doen komen in welk een gemoedstoestand hij verkeert, want eerst als men zich in zijn denkrichting ingedacht heeft, kan men begrijpen, waarom hij met zijn methode zulke voortreffelijke resultaten bereikt.

Men zal wellicht ontwaren, dat ik als opschrift boven dit gedeelte heb gezet: de kliniek van Mr. Towns en dat ik in het artikel zelf wel spreek over Mr. Towns, maar niet over zijn

kliniek. En dat is ook eigenlijk heel rationeel. Want het belangwekkende van de kliniek is Mr. Towns zelf. Zijn methode heb ik boven al beschreven en de technische dingen in zijn inrichting — of bij de physische therapie de slachtoffers vanaf 4 meter of vanaf 3 meter worden bespoten — is een bijkomstige zaak. Hoofdzaak is Mr. Towns zelf.

Het principe van Towns' kuur is, zooals men zich herinneren zal, snelle ontwenning. Towns' grief tegen de meeste andere sanatoria is, dat ze een heele langzame ontwenning toepassen. En dat helpt niet, want de abstinentieverschijnselen zijn — volgens Towns — even erg of ze komen door het plotseling weglaten van 1 gram morphine of door het onthouden van de laatste 10 mgr. En dat is het gevaar van de langdurende kuren. De patiënten blijven tijden lang in het sanatorium, zoolang ze n.l. nog voldoende morphine krijgen. Komen ze tenslotte aan de totale abstinentie toe (het schijnt dat men in sommige sanatoria nooit dat stadium behoeft te bereiken, dus er eindeloos als melkkoe kan blijven) dan verdwijnen ze naar een volgend sanatorium en beginnen daar van voren af aan. En dit kan — als de patiënt in kwestie rijk genoeg is, want die sanatoria zijn nu niet zoo heel goedkoop — eindeloos worden voortgezet.

Snelle ontwenning is dus noodig en om nu te voorkomen, dat de patiënt later toch weer tot zijn kwaal vervalt, moet hij fysiek worden „opgebouwd”, zoodat hij zich bij het verlaten van Towns' inrichting zoo frisch en krachtig voelt, dat hij niet eens meer behoefte gevoelt om morphine te nemen. Het komt mij voor, dat dit een rationeele opvatting is.

Deze „opbouw” van het fysiek, daarop is Towns' hospitaal voortreffelijk ingericht, apparaten voor hydrotherapie, voor gymnastische oefeningen, luchtbaden (tuin op het dak van het huis) enz., dat alles is ter beschikking. Maar ik blijf er bij, de psychische invloed van Towns moet de belangrijkste factor zijn.

De resultaten die Towns met zijn methode bereikt, zijn — vooral als men ze vergelijkt met de resultaten van andere geneesmethoden — voortreffelijk. Lambert deelt mede, dat met Towns' kuur ca. 75 % van de morfinisten en alcoholici te genezen zijn. Bij de cocaïnist en heroïnist is het resultaat

slechter, omdat (vgl. blz. 197) deze vergiften veel meer als genotmiddel genomen worden en het verlangen om geholpen te worden bij deze personen niet zoo groot is, als bij den morphinist. Ook omtrent sommige typen van chronische alcoholici is Towns' ervaring minder gunstig. Het meest hopeloos zijn de psychisch minderwaardigen, de zeer armen en de zeer rijken. Merkwaardig is de volgende observatie van Towns: „It is a curious fact that usually more is left in the case of a poor than in the case of a rich patient. No one is so hopeless as the vagrant rich. No man will ever make a reputation in work of this character who deals wholly or even principally with people to whom money has no value.” Absoluut noodig is, volgens Towns, dat de drug-addicts de opname in de kliniek zelf betalen en dat zij uit eigen beweging komen. Tevens heeft hij ingesteld dat het geheele bedrag voor opname en behandeling van te voren moet worden betaald, zoodat de addict weet, dat Towns geen voordeel heeft bij een lang verblijf van hem in de kliniek. Dit schijnt noodig te zijn, omdat de addicts blijkbaar nog al eens de overtuiging hebben, dat als zij met wegloopen dreigen de gevraagde morphine wel gegeven wordt. Zelfs die hoop wordt hun bij Towns' behandelingswijze ontnomen.

Ik zou nog tal van zaken uit het — zeer onderhoudend geschreven — boek van Towns kunnen mededeelen, maar wil mij tot nog een enkele kwestie beperken, n.l. de bespreking van de vraag: Hoe komt het dat het gebruik van morphine, heroïne en cocaïne in America zoo ontzettend veel grooter is dan in andere landen?

De beantwoording van deze vraag is daarom zoo moeilijk omdat zoo heel weinig eenstemmigheid bestaat omtrent de meeste eenvoudige gegevens, waarover men toch eerst zou moeten beschikken. Zoo zou men toch in de eerste plaats moeten weten of het vooral de Americanen zelf zijn of de immigranten en pas geïmmigreerden, die het meest aan morphine verslaafd zijn. Towns zegt, het zijn alleen de Americanen, anderen zeggen het zijn vooral de vreemdelingen, bij de eigenlijke Americanen komt het niet voor, en nog weer anderen meenen, dat de drug-addicts onder alle rassen in gelijke mate voorkomen.

Maar als het nu vooral de immigranten zijn, waarom doen die immigranten het dan wel in America en niet in hun eigen land? Door de koortsachtige gejaagdheid waarmede in America wordt gewerkt, door de geweldige inspanning, die daar noodig is in den strijd om het bestaan? Maar waarom vindt men dan zooveel verslaafden aan heroïne en cocaïne in de „underworld”. Die werken toch in den regel niet zoo hard en hun bestaansvoorwaarden zullen toch wel niet zooveel slechter zijn dan in de underworld in Parijs of Londen?

Één ding is zeker. De reden die verklaren zal waarom het morfinisme in America zulke groote afmetingen heeft aangenomen, behoeft niet te verklaren waarom het zoo geweldig groot is als thans. Want iedereen is het er over eens dat vooral het cocaïnisme en heroïnisme zeer sterk worden verspreid door omgang met reeds verslaafden, b.v. prostituees. De primaire vraag is dus, hoe kwam de steen zoo aan het rollen? want dat er nu een lawine van dreigt te groeien is te verklaren, doordat de reeds bestaande cocaïnisten het anderen „aanpraten”.

Wanneer men hoort wat Towns er van zegt, wanneer men ziet wat Alexander Lambert schrijft, wat het straks te bespreken rapport vermeldt en wat een aantal tijdschriftartikelen vooral in den loop van dezen jaargang van de *Journal of the American Med. Association* ervan zeggen, dan ontkomt men niet aan de overtuiging dat het grootste deel van de schuld valt op de artsen, de nurses en de druggists.

De artsen hebben naar het schijnt met ongelooflijke lichtzinnigheid morphine voorgeschreven, morphine ingespoten en laten spuiten door nurses en door de patiënten zelf. Ze hebben de morphinespuit uit handen gegeven, ze hebben gezegd „spuit maar als de pijn al te erg wordt” en ze hebben op die wijze duizenden van morphinisten gekweekt. De nurses hebben dapper medegedaan. Dat zou bij ons niet zoo gemakkelijk gaan, maar de Americaansche nurse heeft veel meer rechten of verbeeldt zich althans, die te hebben dan een Hollandsche verpleegster. De nurses dus spoten dapper mee. En de druggists verkochten over de toonbank elk narcoticum in elke hoeveelheid aan ieder, die het maar betalen wilde. Dit laatste is nu beperkt door een wet, die buitengemeen veel last bezorgt aan artsen, apothekers en groothandelaren en toch heel weinig succes heeft. Practisch

kan — en wie het courantenbericht aan het hoofd van dit artikel gelezen heeft, heeft geen woord tot toelichting noodig — iedereen, die ervoor wenscht te betalen zooveel morphine krijgen als hij wil.

Bovendien zijn bepaalde opiumpraeparaten b.v. het zeer veel gebruikte paregoric (tinct. opii crocata) nog altijd geheel vrij. Deze praeparaten bevatten behalve morphine nog een behoorlijke hoeveelheid alcohol, geen wonder dus dat het gebruik ervan in de droge staten toenam.

Het morphinisme is voor een zeer groot gedeelte ontstaan door de zorgeloosheid en onkunde van de artsen en de nurses en druggists hebben ook het hunne ertoe bijgedragen. Hoe echter is het cocaïnisme ontstaan? Towns meent, dat de cocaïnehoudende patentmiddelen daarvoor aansprakelijk zijn. Een aantal patentmiddelen, die tegen verkoudheid, keelkatarrhen enz. worden aanbevolen, bevatten cocaïne. Degenen die ze gebruiken bemerken natuurlijk de opwekkende werking van de cocaïne, ze nemen den drank opnieuw en worden tenslotte verslaafd aan het patentmiddel zonder dat ze nog behoeven te weten, wat het werkzame bestanddeel is. Toen nu de Pure Food and Drug Act ging eischen, dat op elk patentmiddel de samenstelling vermeld moest staan, wisten de addicts meteen welk vergift ze moesten hebben, ze namen het nu ook in andere vormen, raadden het hun kornuiten aan en zoo verspreidde zich het cocaïnegebruik. En toen dit eenmaal bestond waren de drug-addicts slim genoeg om te ontdekken dat heroïne gewaarwordingen geeft, die met den cocaïneeroes overeenkomst schijnen te hebben en zoo ontstond het heroïnisme.

Zoo kan men zich in groote trekken het ontstaan van de drug-addiction in America voorstellen, volkomen bevredigen doet deze verklaring mij zelf overigens nog niet. Een andere nog veel moeilijker te beantwoorden vraag is, hoe kan het worden bestreden?

Towns meent — en velen zijn het met hem eens — dat het alleen mogelijk wordt, indien de staat den geheelen handel en het vervoer in narcotica onder contrôle neemt, zoodat elke gram morphine, cocaïne enz. geregistreerd wordt vanaf het oogenblik, dat hij het land binnenkomt tot hij bij den patiënt wordt ingespoten.

Dan blijft altijd nog over de reusachtige hoeveelheid morphine en cocaïne, die gesmokkeld wordt. Het schijnt voor te komen, dat Americaansche fabrieken groote hoeveelheden leveren aan Mexico b.v. en dat diezelfde partijen dan weer in America worden teruggesmokkeld en dan natuurlijk aan elke contrôle onttrokken zijn. Dergelijke dingen zouden natuurlijk alleen door een internationale regeling van den geheelen handel in narcotica kunnen worden voorkomen.

* * *

Traffic in narcotic drugs.

Report of special committee of investigation appointed March 25 1918 by the secretary of the treasury.

Ik kan na al hetgeen boven reeds over de drug-addiction gezegd is volstaan met uit dit rapport eenige cijfers te noemen. In de eerste plaats geef ik een tabel, die beter dan lange beschouwingen illustreert hoe geweldig groot het gebruik van narcotische middelen in de Vereenigde Staten is.

Tabel III.

Per capita consumption of opium by United States and certain foreign countries.

Country.	Population.	Total annal consumption.	Consumption per capita.
Austria	46.000.000	3.000—4.000	$\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{5}$
Italy	33.000.000	6.000	1
Germany	60.000.000	17.000	2
Portugal	5.500.000	2.000	$2\frac{1}{2}$
France	40.000.000	17.000	3
Holland ,	6.000.000	3.000	$3\frac{1}{2}$
United States . . .	92.000.000	470.000	36

In Noord-America wordt dus per inwoner 36 maal zooveel opium gebruikt als in Italië en 18 maal zooveel als in Duitschland. Het totaal verbruik aan opium en cocaïne bedraagt in de U. S. in geld uitgedrukt per jaar \$ 20.000.000. En daarbij

moet men nog in aanmerking nemen, dat deze cijfers alleen betrekking hebben op hoeveelheden, die langs wettigen weg worden verhandeld en dat minstens nog evenveel gesmokkeld wordt. Een indruk van de hoeveelheid opium, die — meestal zonder recept — door den „druggist” over de toonbank verkocht wordt, krijgt men uit de volgende cijfers, die den verkoop in één jaar aangeven van twee van de vele opium-houdende vloeistoffen: *Batemans drops* verbruik per jaar 2500 gallons + 3.130.000 flesschen en *Paregoric* (tinct. opii crocata) 143.000 gallons en 18.435 flesschen en hierbij is nog niet gerekend de verkoop buiten de apotheek om, die in sommige staten is toegelaten.

Dit zijn eenige opgaven over het totaal gebruik in de Vereenigde Staten. Belangwekkend is te vernemen over hoeveel personen dit verbruik verdeeld is. Men kan hieromtrent natuurlijk slechts een ruwe schatting maken, maar op grond van nauwgezette overwegingen en na raadpleging van verschillende statistieken komen de samenstellers van het rapport tot de overtuiging, dat 1.000.000 drug-addicts in de Vereenigde Staten van America aanwezig zijn; dat beteekent dus, dat 1 % van de bevolking aan een narcoticum verslaafd is.

HOOFDSTUK XVIII.

THE HARVARD MEDICAL SCHOOL TE BOSTON.

Reid Hunt, Worth Hale, the Council on pharmacy and chemistry of the American medical association, Forbes, Benedict and Miles.

Met Reid Hunt had ik afgesproken, dat ik hem des morgens te 10 uur in zijn laboratorium zou bezoeken. Dat laboratorium is met de tram hoogstens een kwartier van mijn hôtél verwijderd, zoodat het al ruim gerekend was, dat ik om half tien het subwaystation indaalde om the Longwood avenue tram te nemen. Het is verwonderlijk hoe gemakkelijk het is in de subwaystations den weg te vinden, maar het is nog verwonderlijker hoe gemakkelijk het is om er den verkeerden weg te vinden en hoe lang het duurt, voordat men dan weer terecht is. Het ergste was dat in Philadelphia. Daar moest ik van Broadstreetstation naar het Philadelphia-West-station, dat is misschien tien minuten loopen, maar omdat het toch zoo gemakkelijk is, nam ik de subway. Anderhalf uur heb ik toen heen en weer gereden, twee maal ben ik aan het eindpunt van de lijn geweest, drie maal ben ik langs Philadelphia-West gereden, pas de vierde maal kwam ik er behoorlijk terecht.

Zoo dreigde het in Boston ook weer te gaan. Vijf maal vroeg ik aan een anderen conducteur waar nu toch die Longwood avenue tram stond, vijf maal werd mij iets toegesnauwd en vijf maal kwam ik weer op een andere verkeerde plaats terecht en erg dankbaar was ik dus, dat ik tenslotte reeds om elf uur bij Reid Hunt's laboratorium aankwam. Hijzelf was, toen ik kwam, niet aanwezig, want hij was bezig examens af te nemen, maar zijn associate professor Dr. Worth Hale, ontving mij en met hem was ik al gauw in druk gesprek, omdat hij evenals

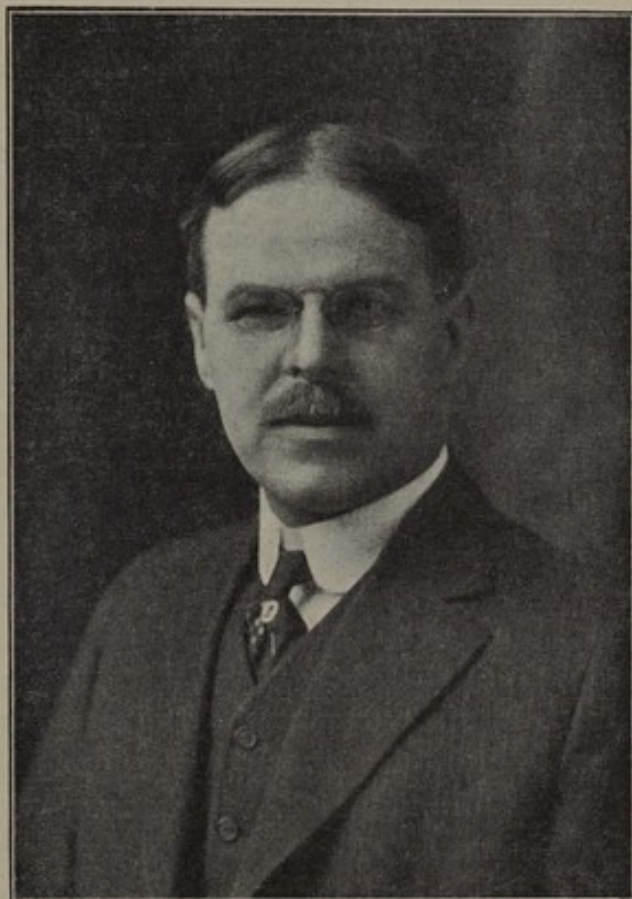
ik gewerkt heeft over physiologische waarde-bepalingen van digitalis en secale ¹⁾. Onder het praten door liet hij mij het laboratorium zien en mij trof weer hetzelfde als in alle andere pharmacologische laboratoria die ik zag, n.l. de ruime gelegenheid, zoowel wat localiteit als wat toestellen en hulpmiddelen betreft tot practisch werk voor de studenten. Op het punt van onderwijs in de experimenteele pharmacologie is America — of zijn althans de medical schools die ik bezocht — ons een heel eind vooruit. Ik kreeg dien indruk bij mijn bezoek aan Abel, te Baltimore, bij mijn bezoek aan Hatcher en aan Lieb te New-York en nu weer bij Reid Hunt was het evenzoo. Groote zalen, een groot aantal werktafels, veel gelegenheid voor proeven op warmbloedige dieren, 10 à 15 kymographia, talrijke toestellen voor bloedsdrukbepalingen enz. Trouwens in de physiologische laboratoria zag ik hetzelfde, zoowel in Baltimore, in New-York, in New-Haven als hier ook te Boston. Yandell Henderson te New-Haven drijft zijn enthousiasme voor practisch werk wel een beetje heel ver. Ik zag bij hem een kleine college-kamer zonder amphitheater (I don't believe much in lectures) en dan een groote practicumzaal met 16 of meer tafels voor experimenten op warmbloedige dieren enz. Daar was nu wel weer een beetje een wanverhouding naar de andere zijde ontstaan, maar dat neemt niet weg, dat een Hollandsche pharmacoloog bij het bezoek aan deze laboratoria zeer scherp voelt, hoe achterlijk de meeste universiteiten in zijn eigen land in dit opzicht zijn.

Nadat we het grootste gedeelte van het laboratorium gezien hadden, voegde Reid Hunt zich bij ons en die heeft verder den geheelen dag en ook de drie volgende dagen voor mij opgeofferd.

Eerst hebben wij zijn laboratorium verder gezien en toen praatten we natuurlijk over het vak, in de eerste plaats over

¹⁾ Het zou verleidelijk voor mij zijn om bij deze gelegenheid nog eens mijn opvattingen over het nut der physiologische waarde-bepalingen uiteen te zetten, maar ik heb in de laatste jaren al zooveel over dat onderwerp gepraat en geschreven, dat ik het niet waag daar thans nog weer op in te gaan. Dat is o.a. ook de reden dat ik in dit boek niets vermeld van mijn bezoek aan Dr. Hatcher te New-York. Ik bracht zeer genotvolle en voor mij zeer interessante uren bij hem door, maar wij spraken bijna uitsluitend over de physiologische waarde-bepalingen en daar durf ik niet nog eens mee aan te komen.

choline. Reid Hunt heeft jaren lang over choline gewerkt en hij weet wellicht meer van die stof dan eenig ander. Hij was het, die physiologische waardebepalingen voor choline aangaf en die vond, dat door acetileeren van choline de physiologische werkzaamheid daarvan enorm kon worden versterkt. Ons laboratorium te Utrecht is zeer in het bijzonder bij die choline-



*Doctor Storm van Leeuwen
with very kind regards
Reid Hunt*

Dr. REID HUNT, Professor aan de Harvard Medical school te Boston.

onderzoekingen geïnteresseerd. Een jaar of zes geleden vond Weiland in ons instituut, dat in den darm van verschillende dieren zich een stof bevindt, die de bewegingen van den darm versterkt, een hormon dus voor de darmbewegingen en kort geleden vond Le Heux — eveneens in ons laboratorium — dat dit hormon voor een groot gedeelte — en wellicht geheel

— choline is en bij dat laatste onderzoek had Le Heux groot nut gehad van Reid Hunt's vondsten en vooral de wetenschap, dat choline door het acetileeren zoo sterk in physiologische werkzaamheid toeneemt, had Le Heux zeer geholpen bij het identificeeren van het hormon voor de darmbewegingen.

Behalve het choline was er nog een onderwerp van geheel anderen aard, waarin Reid Hunt en ik beiden zeer groot belang stelden en waarover ik uitvoerig met hem kon spreken.

Zooals ik reeds op blz. 173 vermeldde, heeft men verleden jaar naar aanleiding van een rapport van een commissie ingesteld door de Nederl. maatsch. van geneeskunde zeer bij de regeering erop aangedrongen, om een instituut op te richten voor pharmacotherapeutisch onderzoek van patent genees- en voedingsmiddelen. De commissie meende, dat een dergelijk instituut groot nut zou kunnen doen, het zou de samenstelling, de eigenschappen en de werking van allerlei nieuwe geneesmiddelen kunnen onderzoeken, het zou uitgebreide literatuur-overzichten kunnen geven en den artsen en apothekers waardevolle voorlichting kunnen verstrekken. Behalve dat zou het instituut de Nederlandsche industrie kunnen behulpzaam zijn en het zou — en dat is zeker niet de minst belangrijke taak — physiologische waardebepalingen van een aantal geneesmiddelen kunnen verrichten. Veel van de zaken, die door dit instituut in Holland in de toekomst zouden kunnen worden gedaan, worden in America thans reeds verricht. Standaardisatie van salversan b.v. geschiedt van staatswege in het pharmacologisch laboratorium van de Public Health service en vanuit datzelfde laboratorium wordt in vele opzichten voorlichting aan de industrie verschaft. (vgl. blz. 172). Maar het grootste gedeelte van het werk, dat ons instituut zou moeten doen wordt in America gedaan door den „Council on pharmacy and chemistry” van „The American Medical Association”. Deze council bestaat uit 15 leden, pharmacologen, physiologen, hygienici, clinici, enz. Het hoofdwerk wordt verricht door den secretaris, Dr. Puckner te Chicago, die evenals zijn assistenten door the American medical association wordt bezoldigd. Wanneer een fabrikant in America een nieuw geneesmiddel op de markt wil brengen, zendt hij als regel van te voren een monster naar den council (hij is daartoe natuurlijk

niet verplicht). Het wordt daar onderzocht en het resultaat van die onderzoekingen, wordt wekelijks aan de leden van den council als bulletin toegezonden. Elk lid geeft dan op dit bulletin een kort antwoord; deze antwoorden worden in een volgend bulletin weer aan de leden toegezonden en tenslotte wordt over de toelating van het geneesmiddel zoo noodig gestemd. Wordt het geneesmiddel toegelaten, dan wordt het opgenomen in de lijst van „New and nonofficial remedies”, die wekelijks in de *journ. of the American Medical Association* verschijnt. Op 1 Januari van elk jaar wordt de geheele lijst van New and nonofficial remedies in boekvorm gepubliceerd. Bovendien worden de geneesmiddelen die niet aangenomen worden eveneens in de *journ. van the A. M. A.* medegedeeld met vermelding van de gronden, waarop de weigering berust. De artsen kunnen dus op twee wijzen zich een oordeel verschaffen omtrent de samenstelling van handelspraeparaten. Zij vinden deze in de lijst in hun tijdschrift en bovendien kunnen zij zich voor een zeer gering bedrag het telkens op 1 Januari verschijnende boek *New and nonofficial remedies* aanschaffen.

Deze dingen en nog vele andere vernam ik van Reid Hunt. Hij raadde mij aan, om, indien ik meer van het werk van den council wilde weten, mij tot den secretaris te wenden. Dit heb ik gedaan en Dr. Puckner was zoo vriendelijk om mij zeer volledige inlichtingen te verschaffen en mij bovendien alle reports van den council te zenden. Want behalve de New and nonofficial remedies geeft de council nog drie andere series van mededeelingen uit. Het rapport n.l. dat van elk geneesmiddel wordt vervaardigd, wordt telkens verkort afgedrukt in de *journ. of the A. M. A.* maar de complete rapporten worden elk jaar als boekje uitgegeven, getiteld „A reprint of the reports of the council on and chemistry of the A. M. A.” Behalve dat verschijnt nog afzonderlijk het „report of the chemical laboratories of American Medical Association”, waarvan thans reeds tien deeltjes zijn verschenen. Deze mededeelingen hebben dus alle betrekking op onderzoek, dat door den council is gedaan van bepaalde geneesmiddelen, die hem werden aangeboden. Om echter ook in studie te kunnen nemen algemeene kwesties van therapeutischen aard is uit de leden van den council een „therapeutic research committee” samen-

gesteld, waarvan de leden elk in hun eigen laboratorium experimenteel onderzoek verrichten. Voor deze onderzoeken kunnen zij geldelijken steun van den council verkrijgen. Het resultaat van deze onderzoeken wordt in verschillende tijdschriften gepubliceerd en het geheel wordt jaarlijks weer als afzonderlijk boekje uitgegeven onder den titel „A. M. A. Therapeutic research reports.” Tot nu toe zijn reeds zes van deze boekjes verschenen.

Ik vroeg aan Dr. Puckner in hoeverre de council over haar werk tevreden is. Zijn antwoord op deze vraag druk ik hieronder af:

„As regards your inquiry whether or not the Council's work is proceeding satisfactorily, I would say that I do not know that the work could be made more satisfactory unless indeed the decisions of the Council could be made binding upon manufacturers by Government authority. As you will understand, the sale of drugs is as a rule not increased if a manufacturer is obliged to tell the whole truth. For this reason most manufacturers do not endorse the work of the council heartily. They would ignore the Council altogether were it not that the Journal of the American Medical Association publishes the reports of the Council and calls attention to products which the Council cannot endorse. Further, the Journal of the A. M. A. and many of the Journals of the State Medical Societies, accept no advertisement for a medicine which has not been passed on by the Council. In order, therefore, to secure advertising space, pharmaceutical firms will submit their preparations to the Council if they believe that such advertising is desirable.”

De council doet dus ongetwijfeld een massa goed werk. Wat zij niet doet en wat wij zoo gaarne in Holland wèl zouden willen doen, is het verschaffen van literatuur-overzichten aan de medici. De council doet uitvoerige onderzoeken en bereikt daarmee, dat elk arts thans er zich van kan overtuigen, of dat wat de fabrikant van een patentmiddel omtrent de samenstelling mededeelt, juist is. Maar wanneer de artsen prospectus van patentmiddelen ontvangen, staat daar niet alleen en zelfs niet in hoofdzaak de samenstelling in opgegeven, maar hij wordt bovendien overstelpt met aanhalingen uit de literatuur, die moeten bewijzen dat het praeparaat zoo bijzonder

voortreffelijk is en veel beter dan soortgelijke praeparaten van andere fabrieken. Bovendien voegt de fabrikant op eigen houtje nog een heele lijst van indicaties voor het nieuwe geneesmiddel aan zijn prospectus toe. Het is voor den practiseerenden arts een absolute onmogelijkheid, om uit te maken in hoeverre die literatuur-aanhalingen betrouwbaar zijn en in hoeverre hij dus op grond daarvan het nieuwe praeparaat zal gaan gebruiken. Waren nu slechts alle aangeboden patentmiddelen ondeugdelijk en alle aanhalingen uit de literatuur onjuist, dan was de zaak gemakkelijk genoeg. De moeilijkheid is juist, dat er onder veel onwaars hier en daar wat goeds schuilt en het komt ons absoluut noodzakelijk voor, dat door een instituut, dat wij in Holland zouden willen hebben, de arts geholpen wordt bij het beoordeelen ook van de therapeutische waarde van de patentmiddelen en het instituut zou dit kunnen doen door den arts werkelijk betrouwbare en met kritiek samengestelde literatuur-overzichten te geven.

Deze overzichten geeft the council van de A. M. A. niet. Ik vermoed, dat de leden het wel gaarne zouden willen doen, maar dat zulks in America, waar de industrie en vooral the druggists een groote macht hebben, niet gemakkelijk gaat. In ons land is dit nog mogelijk, *als we vlug zijn*. Hoewel dus de council on pharmacy and chemistry of the A. M. A. niet alles doet wat wij in de toekomst zouden willen bereiken, moet toch erkend worden, dat in America in dit opzicht een massa meer goeds gedaan wordt dan hier; of liever de zaak staat zoo, in America wordt veel, hoewel niet alles gedaan wat mogelijk is, en bij ons zoo goed als niets. Wanneer echter het door ons zoo zeer gewenschte instituut spoedig mocht worden opgericht, zullen we deze schade kunnen inhalen en zullen we, gebruik makende van de vele ervaringen, die in America reeds opgedaan zijn, het binnen een paar jaar gemakkelijk zoover kunnen brengen, dat het Hollandsche instituut beter werk verricht, dan in eenig ander land.

Alle arbeid, die door den council van de A. M. A. wordt gedaan, wordt door de A. M. A. bekostigd. Dit zeer groote lichaam kan zich die weelde veroorloven, de Hollandsche Maatschappij voor Geneeskunde is daarvoor natuurlijk te klein. De moeilijkheid is, dat in een klein land dergelijk werk op

geheel dezelfde schaal moet worden verricht als in een groot land, terwijl de hulpmiddelen, waarover de Americaansche artsenvereeniging beschikt, natuurlijk veel en veel grooter zijn, dan die van de Hollandsche. In ons land zal dus noodzakelijkerwijze het door ons gewenschte instituut door de regeering moeten worden bekostigd.

Nadat deze en vele andere zaken met Reid Hunt waren besproken gingen hij en ik verschillende andere laboratoria van de Harvard medical school bezoeken. Het eerst bezochten wij *Dr. Forbes*. Met hem had ik al dadelijk een punt van aanraking, want hij heeft een tijdlang bij Sherrington gewerkt en Sherrington's techniek wordt al gedurende vele jaren in ons laboratorium te Utrecht als het ware dagelijks gebruikt. Forbes heeft veel verstand van de techniek van electrische apparaten. Gedurende den oorlog heeft men hem daarom bij de draadlooze telegrafie in het leger werkzaam gesteld. (In ons land zou men ongetwijfeld hem zweetvoeten hebben laten behandelen, zie blz. 105). Nu is hij terug in zijn laboratorium en hij kan nu omgekeerd de ervaringen die hij bij zijn militaire werk heeft opgedaan, weer dienstbaar maken aan zijn physiologisch onderzoek. Voor den oorlog had hij den snaargalvanometer gebruikt om te bestudeeren de electrische verschijnselen, die zich in de periphere zenuwen voordoen, wanneer deze geprikkeld worden, hetzij direct of wat meer ingewikkeld is, reflectorisch. Thans gaat hij dat werk voortzetten, maar door toepassen van principes uit de draadlooze telegraphie op de techniek van het snaargalvanometer-onderzoek kan hij het electrisch verschijnsel in de zenuw ongeveer 10 maal versterken. Vermoedelijk zal hij daardoor met zijn verbeterde apparaat vraagstukken kunnen oplossen, die te voren om technische redenen niet in studie konden worden genomen. Uitvoerig heb ik met hem besproken of het mogelijk zou zijn om op deze wijze te onderzoeken de electrische verschijnselen die in de motorische zenuwen van de spieren optreden wanneer de door Magnus en de Kleijn bestudeerde tonische hals- en labyrinthreflexen worden opgewekt. Hij was geneigd dat onderzoek te gaan verrichten, maar vreesde dat daarvoor zelfs zijn verbeterde apparaat niet gevoelig genoeg zou zijn.

Na Forbes bezochten wij *Benedict*. Benedict is een Europeesche vermaardheid, wat niet wegnam dat hij mij buitengewoon hartelijk ontving. Niet omdat hij mijn naam ooit gehoord had, maar omdat hij vernam dat ik uit Utrecht kwam, wat hem dadelijk bracht op Pekelharing, Zwaardemaker, en vandaar op Hamburger. Zoo gaat het overal in America. De vier oudere physiologen, Pekelharing, Zwaardemaker, Hamburger en Einthoven zijn in America zoo bekend, dat een jong Hollander die dit land bezoekt het daardoor veel gemakkelijker heeft, omdat een beetje van hun glorie allicht op hem afstraalt. Die vier namen werden hier telkens genoemd. Die van Einthoven natuurlijk het meest omdat zijn snaargalvanometer in alle klinieken en laboratoria gebruikt wordt. Zwaardemaker's kaliumonderzoek is bij de meesten in America al bekend en de namen van Pekelharing en Hamburger kent natuurlijk iedereen, vooral ook omdat speciaal de physiologische chemie hier zoo'n belangrijke rol in de kliniek vervult. Vooral Benedict sprak met groote waardeering over hen. Een waardeering, die mijn nationalen trots goed deed.

Nadat we over de Hollandsche physiologen hadden gesproken kwam het gesprek op de politiek en toen op de physiologie in het algemeen en daarna op het pharmacologisch onderzoek van slaapmiddelen, dat ik, zooals ik juist te voren aan Reid Hunt had medegedeeld, gaarne zou willen verrichten. Reid Hunt had mij toen aangeraden er met Benedict eens over te spreken. De kwestie is n.l. dat over slaapmiddelen wel een heele massa pharmacologisch werk is verricht, maar datgene wat nu juist het essentieele is, de slaapverwekkende werking, dat is nooit experimenteel onderzocht. Wel heeft men natuurlijk van deze middelen uitvoerig de narcotische werking bestudeerd, maar dat is, naar mijn meening lang niet hetzelfde als de slaapverwekkende werking en deze laatste werking was voor onderzoek niet toegankelijk, omdat ze geen methode hebben om de slaap van een dier quantitatief te meten.

Toen we het vraagstuk in dezen vorm aan Benedict voorlegden nam hij ons dadelijk mee naar zijn nieuwsten calorimeter.

Deze nieuwe calorimeter is zeer ingenieus gebouwd. Hij bestaat uit twee metalen bakken die door een ingewikkeld systeem van luchtstroomingen en elektrische geleidingen op

gelijke temperatuur kunnen worden gehouden. In een van deze metalen bakken komt het proefobject. (Het toestel is ingericht voor biggen en zuigelingen; Benedict zegt b.v. in het vuur van het gesprek „than you put in the pig or the baby”). De andere bak wordt door een electrischen stroom verwarmd en op gelijke temperatuur met de eerste gehouden. Benedict heeft een apparaat laten vervaardigen, waardoor deze hoeveelheid warmte die hiertoe noodig is — en die dus een maat geeft voor de warmte die in den anderen bak is ontwikkeld — direct in caloriën kan worden afgelezen. Niet alleen de warmteproductie maar ook de afgifte van water en de zuurstofopname en koolzuuruitscheiding kunnen met hetzelfde toestel nauwkeurig worden gemeten. Willen nu de op deze wijze gevonden waarden eenig nut hebben, dan moet natuurlijk „the pig or the baby” gedurende de proef geen lichaamsbewegingen maken en liefst slapen. De vraag is nu, hoe kan men, wanneer het varken of de baby zich in den gesloten bak bevinden, uitmaken of ze zich bewegen of niet. Benedict heeft deze moeilijkheid op zeer eenvoudige wijze opgelost en daarbij gebruik gemaakt van het principe, dat Czymanski bij proeven over de beweeglijkheid van proefdieren onder verschillende omstandigheden toepast. De bodem van den bak, waarin het proefobject zich bevindt, is aan de voorzijde en aan de zijkanten los en wordt voor spiraalveeren hangende gehouden; aan den achterkant zijn scharnieren, zoodat de bodem op en neer bewegen kan. Om een van de spiraalveeren is een caoutchouc cylinder aangebracht, die door middel van luchttransport met een registratieapparaat is verbonden. Wanneer nu de baby of het proefdier zich beweegt, dan worden de metalen veeren en dus ook de caoutchouc cylinder eenigszins gerekt en daardoor wordt de schrijfstift op het registratietoestel in beweging gebracht. Men kan natuurlijk, door de capaciteit van de spiraalveeren te regelen de registratie van de bewegingen van het proefobject op alle gewenschte gevoeligheid instellen en zoo kunnen in den kleineren calorimeter de bewegingen van een cavia worden geregistreerd en kan in den grootsten calorimeter het geloei van een rund graphisch worden opgeteekend.

Het spreekt vanzelf, dat ik bij proeven over de slaapver-

wekkende werking van slaapmiddelen van een soortgelijk toestel kan gebruik maken; wij hebben thans in ons laboratorium een dergelijk apparaat reeds ingericht.

Nadat Benedict ons den kleinen calorimeter had laten zien, bracht hij ons naar den grooten calorimeter, waarin de beroemde onderzoekingen van Atwater en Benedict werden verricht. Deze calorimeter is zoo groot, dat hij zoo noodig wel een tiental personen kan bevatten. In dezen calorimeter bevinden zich apparaten voor absorptie en meting van waterdamp, zuurstof, koolzuur, enz. en bovendien vindt men daarbinnen nog een tweeden calorimeter, bestemd voor een volwassen persoon en waarin zeer nauwkeurige metingen kunnen worden verricht.

Benedict is thans bezig met een nieuw onderzoek over de temperatuur van de huid van den mensch. Algemeen neemt men aan, dat de huidtemperatuur van verschillende deelen van het lichaam vrijwel gelijk is, maar zooals het dikwijls gaat, wanneer men zoo'n vraagstuk experimenteel onderzoekt, blijkt het geheel anders te zijn. Benedict onderzoekt de huidtemperatuur met een eenvoudig apparaatje, in hoofdzaak bestaande uit thermo-electrische naalden, dat nauwkeurige gegevens verschaft en bij dit onderzoek bleek, dat het verschil in huidtemperatuur tusschen verschillende plaatsen van het lichaam wel 5 à 6° kan bedragen.

Nadat we den calorimeter gezien hadden en nog geruimen tijd met Benedict hadden gesproken, bracht hij ons bij Dr. Miles, die tezamen met Benedict een groot onderzoek over den invloed van alcohol op de psychische functies bij den mensch heeft verricht. Het resultaat van dit onderzoek dat in boekvorm zal verschijnen, komt heel in het kort hierop neer, dat volgens hen alcohol in alle gevallen — dit dus in tegenstelling met Kraepelin — een remmenden invloed op de psychische functies uitoefent. Interessant was het om de apparaten te zien waarmee deze alcohol-werking werd onderzocht. Voor den invloed op lichamelijke functies, ademhaling, polsfrequentie enz. waren de bekende toestellen (o.a. snaargalvanometer) aanwezig. De psychische functies werden op zeer schrandere wijze gemeten. Een van de zeer ingewikkelde apparaten, dat echter in de bewerking zeer eenvoudig is, was als volgt

ingericht: Door middel van een motor, inductieklossen en elektrische geleidingen wordt verkregen, dat een klein wit schijfje zich voortdurend op zeer onregelmatige wijze langs een soort lineaal beweegt. Een proefpersoon kan door een contact op een weerstandsbank te verschuiven de beweging van het schijfje beïnvloeden en hij krijgt nu de opdracht om dit contact voortdurend zoo te bewegen, dat het schijfje zoo veel mogelijk op een bepaalde plaats blijft. Deze opdracht is een zeer eenvoudige, een kind van 5 jaar blijkt aan het toestel te kunnen werken. De moeilijkheid bij de constructie van het apparaat was, dat er voor moest worden gezorgd, dat het schijfje voortdurend een volkomen onregelmatige beweging heeft, zoodat de proefpersoon niet door ervaring kan leeren, naar welke zijde het telkens zal uitslaan. Bovendien wordt het resultaat van het ingrijpen van een proefpersoon direct in cijfers op een afzonderlijk toestel aangegeven. Dit wordt verkregen, doordat de hoeveelheid stroom, die het toestel gebruikt afhankelijk is van de uitslagen van het witte schijfje. Hoe meer dus de proefpersoon erin slaagt het schijfje op zijn plaats te houden, des te minder stroom wordt gebruikt en het stroomgebruik kan in elektrische eenheden worden afgelezen.

Behalve deze ingewikkelde apparaten had Miles ook nog zeer eenvoudige en goedkoopere. Ik vermoed, dat het mogelijk zal zijn om met een dergelijk eenvoudig toestel studenten te laten werken, zoodat zij in het practicum den invloed van alcohol, van coffeïne enz. op hun psychomotorische functies zullen kunnen meten.

Nadat we den eersten dag Forbes, Benedict en Miles hadden bezocht, besteedden we den tweeden dag een heelen morgen aan een bezoek aan het groote Massachusetts Hospital, waar de directeur, Dr. Edsall, ons rondleidde, daarna gingen we 's middags naar Folin, Mrs. Drinker, Cushing en den derden dag naar Bronfenbrenner, Peabody, Walker, Cannon en nog eenige anderen. Zeer in het kort zal ik van deze bezoeken nog iets mededeelen.

Het Massachusetts Hospital komt later ter sprake, maar hier is de plaats om te vermelden, dat Reid Hunt en ik gelegenheid hadden een bedevaart te doen naar de „ether-room" in het Massachusetts Hospital. De ether-room is het

vertrek, waar voor het eerst bij een chirurgische operatie algemeene narcose is toegepast. In dit vertrek heeft n.l. in 1846 de chirurg Warren voor een groot auditorium bij een met aether genarcotiseerden patiënt een lymphoom aan de hals verwijderd. De aether werd toegediend door Morton. In de ether-room zagen wij een klein museum van toestellen, die op narcose betrekking hebben en daar is ook nog de kap en de spons aanwezig, die bij de eerste aether-narcose is gebruikt. Over de vraag, wie als uitvinder van de aether-narcose moet worden beschouwd is men het nog altijd niet eens. Het is daarom een wijze daad van het gemeentebestuur van Boston, dat zij op het groote monument, dat ter eere van de ontdekking van de aether-narcose is opgesteld in een der parken van de stad, *wel* het feit van de ontdekking, maar niet den naam van den ontdekker hebben vermeld.

Het Massachusetts Hospital heeft, zooals vele andere ziekenhuizen in America, een afzonderlijke chemische afdeeling. Chef van deze afdeeling is in naam Folin. Diens eigen laboratorium is echter te ver van het ziekenhuis verwijderd, zoodat hij de leiding van de chemische afdeeling in het hospitaal overlaat aan zijn assistente Denis.

Folin's eigen laboratorium zag ik met groote belangstelling. Zeer veel plaats is hier ingeruimd voor onderwijs en voor cursussen. De zaal, waar de medische studenten practisch werk verrichten, is enorm groot. Ik zag er o.a. 35 Kjeldahl-apparaten, alleen voor het gebruik van de studenten. Op een andere verdieping toonde Folin ons nog o.a. een vertrek, dat bestemd is voor cursussen aan artsen, die reeds afgestudeerd zijn, maar nog eenige weken naar Boston komen om Folin's methoden te leeren. Folin heeft zeer veel ruimte beschikbaar voor onderwijs, maar tevens heeft hij — en dat is minstens even belangrijk — veel assistenten.

Ik moet het verdere verslag van mijn bezoek aan de Harvard Medical School wel bijna in telegramstijl voortzetten, anders wordt het veel te lang. Van Folin's laboratorium alleen dus nog een enkel punt, dat is de ideale bedekking van de werktafels in zijn eigen laboratorium. Deze bestaat n.l. uit groote platen lava. Het is vermoedelijk wel de meest kostbare bedekking, die bestaat, deze platen komen uit Italië en een

vierkante voet kostte indertijd een dollar, maar zij zijn dan ook werkelijk ideaal en bestand tegen alles.

Mrs. Drinker toonde ons het laboratorium, waar zij en haar echtgenoot hun werk over industrial physiology verrichten. Zij sprak met enthousiasme over het nieuwe tijdschrift, waarvan zij „managing editors” zijn, n.l. the journal of industrial hygiene (blz. 108).

Ons bezoek aan Cushing komt later nog afzonderlijk ter sprake.

Peabody liet ons het Peter Bent Brigham Hospital zien, waar hij onder Prof. Christian werkzaam is. Walker vertelde ons daar zijn onderzoek over asthma.

Met Cannon besprak ik eenige van de onderwerpen, waarin hij den laatsten tijd gewerkt heeft, de adrenaline-secretie, de shock en over het onderzoek van de bewegingen van het maagdarmkanaal met Röntgenstralen. Op dit punt hadden we gemeenschappelijke belangen. Cannon toch is de eerste geweest, die de Röntgenmethode toepaste bij het bestudeeren van de motorische functie van het maagdarmkanaal bij dieren en later heeft Magnus deze methode omgewerkt voor het onderzoek van pharmacologische agentia (stopmiddelen en afvoermiddelen). Cannon wist van deze onderzoekingen natuurlijk af en we hadden dus punten van aanraking genoeg.

* * *

Bronfenbrenner.

Bronfenbrenner werkt thans in het „department of preventive medicin and hygiene” en heeft een regeerings-opdracht over voedingskwesties, onderzoek van voedsel in blik enz. Tevoren was hij directeur van de „pathological and research laboratories of the Western Pennsylvania Hospital” te Pittsburg en daarvoor werkte hij in het Rockefeller instituut. Uit den tijd, dien hij daar en te Pittsburg doorbracht, stammen zijn onderzoekingen over immuniteit en over de „Abwehrfermente” van Abderhalden, die ik voor een deel uit de literatuur kende en die mij zeer interesseerden, zoodat ik buitengewoon blij was gelegenheid te hebben, uitvoerig met hem over deze zaken te kunnen spreken.

Wanneer bij een dier vreemd eiwit wordt ingespoten, dan ontstaan in het bloed van dat dier specifieke antistoffen, zooals vooral op grond van het werk van Behring en van Ehrlich bekend is. Abderhalden meent echter, dat, behalve deze antistoffen optreden specifieke „Abwehrfermente”, die het nieuw ingebrachte eiwit ontleden. De producten van deze eiwit-ontleding zijn voor een deel aminozuren, die de eigenschap hebben van door dierlijke membranen te diffundeeren. Op deze laatste eigenschap grondde Abderhalden zijn methode tot het aantoonen van deze aminozuren. En de aanwezigheid van deze stoffen is voor hem onder bepaalde voorwaarden een bewijs, dat eiwit is ontleed en dus „Abwehrfermente” aanwezig waren. Abderhalden's zwangerschapsdiagnostiek berust o.a. op deze reactie. Het bloed van een zwangere vrouw bevat volgens Abderhalden fermenten, die placenta-eiwit kunnen afbreken (tevens antistoffen tegen placenta-eiwit, maar dat doet hierbij niets ter zake). Brengt men nu serum van een zwangere vrouw samen met placenta-weefsel in een diffusie-huls in de broedstoof bij 37° dan zal het specifieke „Abwehrferment” het placenta-eiwit ontleden, de gevormde aminozuren diffundeeren naar buiten en kunnen daar met zeer gevoelige methoden (ninhydrinine-reactie) worden aangetoond.

Over Abderhalden's reactie is buitengewoon veel te doen geweest, de een hecht er groote waarde aan, de ander verklaart het rondweg voor onzin. De meeste onderzoekers vinden wel een ontleding van placenta-eiwit door serum van zwangere vrouwen, maar meenen, dat de reactie niet specifiek is en op andere gebieden, waar Abderhalden's techniek toe wordt gepast, was het hetzelfde. Men vindt wel af en toe de eiwit-ontleding, maar twijfelt aan de specificiteit.

Bronfenbrenner heeft nu over deze zaak een zeer aparte opvatting, die het voordeel heeft, dat ze plausibel is en dat ze tevens verklaart, hoe onder verschillende betrouwbare onderzoekers zulk een groot verschil van meening hieromtrent jaren lang kon blijven bestaan.

In het serum van menschen en dieren komt reeds onder normale omstandigheden een ferment voor — het z.g. tryptisch ferment — dat een aantal proteïnen kan splitsen. In het lichaam van een dier kan het echter deze eiwitsplitsende

functie niet ontvouwen, omdat daar tevens aanwezig is het z.g. antitrypsine, dat de werking van het tryptisch ferment remt. Wordt nu door een of anderen invloed het antitrypsine verwijderd, dan komt het tryptisch ferment vrij, kan serum-eiwit splitsen en bij die splitsing ontstaan dan ontledingsproducten, die voor een deel door dierlijke membranen diffundeeren kunnen en die bovendien vergiftigingsverschijnselen teweeg brengen, analoog aan die, welke bij den anaphylactischen shock optreden. Dit verwijderen van het antitrypsine uit het bloed kan op verschillende wijzen geschieden. Een methode is o.a. dat men aan het bloed toevoegt een adsorbens, b.v. kaoline, dat het antitrypsine adsorbeert en het tryptisch ferment vrijlaat. Zet men, nadat dit plaats gegrepen heeft, het serum in de broedstoof, dan ontstaan, door inwerking van het vrijgekomen tryptisch ferment op de eiwitstoffen van het serum, de bekende giftige stoffen.

De vraag is wat dit nu te maken heeft met Abderhalden's „Abwehrfermente”.

Wanneer vreemd eiwit bij een dier wordt ingespoten, ontstaan in het serum van het dier specifieke antistoffen, die het vreemde eiwit kunnen binden. Hierover is ieder het eens. Strijd bestaat over de vraag of ook „Abwehrfermente” ontstaan. Bronfenbrenner meent nu, dat de combinatie vreemd eiwit + specifiek antilichaam te zamen werken als de kaoline in de bovengenoemde proef n.l. het antitrypsine absorbeeren. Het tryptisch ferment komt dan vrij en het verteert *niet* of althans niet altijd het vreemde eiwit, maar het eiwit van het serum zelf. De reactie is dus wel specifiek, maar in een anderen zin als door Abderhalden bedoeld. Abderhalden meent, dat na parenteralen toevoer van vreemd eiwit naast specifieke antilichamen ook specifieke fermenten ontstaan. Bronfenbrenner meent, dat alleen de specifieke antistoffen ontstaan, dat deze echter na binding aan het vreemde eiwit het antitrypsine adsorbeeren, waardoor het trypsine vrijkomt, dat in hoofdzaak het eiwit aantast van het eigen serum. Bronfenbrenner is nu tevens van oordeel, dat het antitrypsine niet alleen geadsorbeerd kan worden door de combinatie vreemd eiwit + specifieke antistof, maar ook door het vreemde eiwit zelf, indien dit in grootere hoeveelheid aanwezig is. Het is dus

volgens hem een geheel quantitatieve kwestie. Is er te veel antigeen, dan krijgt men alleen daardoor het verschijnsel en dat verklaart, waarom velen de reactie niet voor specifiek hielden, vooral als men in aanmerking neemt, dat veel personen reeds onder normale omstandigheden een kleine hoeveelheid antistoffen tegen bepaalde vreemde eiwitten in hun bloed schijnen te hebben. Wordt de reactie met inachtneming van alle mogelijke voorzorgen geheel quantitatief verricht, dan is ze volgens Bronfenbrenner specifiek en deze specificiteit geldt niet alleen voor de zwangerschap-diagnostiek, maar ook voor andere gevallen, o.a. bij tuberculose en andere infectie-ziekten.

Behalve dat Bronfenbrenner's theorie verklaart, waarom verschillende onderzoekers, wanneer niet in elk opzicht geheel quantitatief gewerkt werd, verschillende resultaten kregen, heeft zij nog het voordeel, dat ook de verschijnselen van anaphylaxie, antianaphylaxie en van serum-ziekte een verklaring vinden, zoodat een geheele groep van verschijnselen in ieder geval veel gemakkelijker kan worden overzien. Ongetwijfeld zal zijn theorie als werk-hypothese goede diensten bewijzen.

HOOFDSTUK XIX.

DR. CUSHING TE BOSTON.

„Cushing te zien opereeren” was een van de dingen, waarvoor ik als het ware naar America gegaan was. En zeer dankbaar ben ik hem, dat hij het zoo geschikt heeft, dat ik inderdaad een groote hersenoperatie van hem kon bijwonen.

Wanneer men Cushing's kliniek en Cushing's wijze van werken wil beschrijven, dan kan men den nadruk leggen op de voortreffelijke inrichting van die kliniek, men kan ook den nadruk leggen op de verwonderlijk goede resultaten, die hij met zijn hersenoperaties heeft bereikt en men kan nog den nadruk leggen op veel meer. Maar één ding komt voor mijn oog het meest naar voren: het is alles even elegant. Het begint al met zijn spreekkamer, die is ruim, luchtig en van alles wat vele andere spreekkamers ook hebben, maar behalve dat, heeft die kamer nog een heel bijzonder cachet. Men voelt dat de man die het vertrek bewoont, niet alleen een bekwaam chirurg is, maar bovendien nog wat anders is, men voelt dat hij van kunst houdt, zich voor literatuur interesseert, dat hij enfin, dat hij juist de charmante man is, die Cushing inderdaad *is*.

In zijn omgang met zijn patiënten komt hetzelfde naar voren. Hij onderzoekt ze natuurlijk behoorlijk, hij behandelt ze voortreffelijk, maar daar komt iets anders bij: ze *moeten* allen van hem houden.

Op Donderdagmorgen zou Cushing een acusticustumor opereeren, zijn 36ste, en Woensdagmorgens heeft hij mij, behalve nog eenige andere patiënten, ook den patiënt in kwestie uitvoerig gedemonstreerd. Deze patiënt was op een der interne afdeelingen als hemiplegie gediagnostiseerd, maar toen Cushing mij dezelfde symptomen, die daar waren waargenomen, vanuit een anderen hoek liet zien, ze wat anders groepeerde

en hier en daar met een opmerking verduidelijkte, toen scheen de heele diagnostiek van den acusticustumor de eenvoudigste zaak van de wereld; en als men niet oppast, zou men werkelijk het gevoel krijgen, dat men het zelf ook wel kan.

Den volgenden morgen tien uur begon de operatie; die dag



*Very sincerely
Harvey Cushing*

Dr. CUSHING, Professor aan de Harvard Medical school te Boston.

was de warmste, die ik in America heb medegemaakt. Het was buiten in de schaduw 90° en in de operatiekamer was het om te stikken. En in die stikhitte werkte Cushing ruim 3 uur onafgebroken voort, zonder dat we iets van vermoeidheid bij hem konden merken.

De operatie duurde zeer lang, dat had hij van te voren al voorspeld, 3 à 3½ uur zou er mee gemoeid zijn. De techniek van de operatie te beschrijven valt buiten mijn bevoegdheid, trouwens dat zou niet veel nut hebben, want men moet het *zien*, om er van te kunnen genieten. Want een genot is het. Ik ben geen groot bewonderaar van techniek, maar dit is geen techniek meer, dit is genialiteit!

Een zeer belangwekkend moment deed zich voor, nadat de operatie ongeveer 3 kwartier geduurd had. De conditie van den patiënt was reeds vóór de operatie slecht en toen een groot deel van het planum nuchale was vrijgepraepareerd, werd de ademhaling minder goed. Ik geloof niet, dat iemand, behalve Cushing, het al zoo gauw bemerkt had, maar plotseling zag ik hem buiten het eigenlijke operatiegebied een trepanatie-opening maken en de zijventrikel puncteeren. Eerst mislukte dit een keer, de ventrikel lag dieper dan gewoonlijk, maar bij de tweede poging had hij de naald erin en dadelijk liep een vrij groote hoeveelheid cerebrospinaalvloeistof af, waarna onmiddellijk de ademhaling beter werd. Deze canule in de zijventrikel bleef gedurende de geheele operatie als „veiligheidsklep” zitten en werd eerst verwijderd, toen het allerlaatste deel van de operatiewond gesloten moest worden.

Later, tegen het einde van de operatie, dreigde opnieuw ademstilstand. Cushing wachtte even af en toen het niet spoedig beter werd, greep hij onmiddellijk in en nam het geheele achtergedeelte van den atlas weg, daardoor werd de medulla, die blijkbaar in den druk gekomen was, ontlast en verbeterde de ademhaling dadelijk.

Ik geloof, dat men nooit beter, dan gedurende zulke oogenblikken, waarin zich moeilijkheden voordoen en gevaar dreigt, een indruk kan krijgen van de groote gaven van een man als Cushing. En zooals ik boven reeds zeide, hij opereert natuurlijk voortreffelijk, hij opereert rustig, hij heeft een buitengewone techniek, maar wat het geheel zoo smakelijk maakt, is dat hij zoo elegant opereert. Hij heeft stijl. Men heeft het gevoel, dat het geen eenvoudig handwerk is, maar kunst.

Wanneer ik nu als leek op dit gebied mij veroorloven mag, nog een enkele opmerking te maken over Cushing's techniek, dan wil ik eerst vermelden hoe het mij trof, met welk een

groote zorg. Cushing bloeding trachtte te vermijden. Hij gaat niet verder met de operatie, voordat elke bloeding staat en dit is een van de redenen, waarom de operatie zoolang duurt. Een andere zaak, die opvalt, is hoezeer Cushing gedurende de geheele operatie steeds den toestand van den patiënt onder contrôle heeft. De moeilijkheden overmeesteren hem niet, integendeel hij is voortdurend den toestand meester, er is geen enkel symptoom, dat hem gedurende de operatie ontgaat, hij *beheerscht* voortdurend den toestand.

Bij mijn eerste bezoek aan Cushing spraken wij, Reid Hunt, hij en ik over verschillende zaken, over den invloed van de wetenschap op den oorlog, en over den invloed van den oorlog op de wetenschap enz. Omtrent dit laatste was hij zeer pessimistisch gestemd. De oorlog heeft ons niets geleerd, wat blijvende waarde heeft, zeide hij. Wij hebben natuurlijk een massa nieuwe dingen geleerd, maar alleen dingen, die nuttig waren gedurende den oorlog en zelfs deze dingen zullen ons, wanneer later over vele jaren weer eens een oorlog uitbreekt, niet meer helpen, want dan wordt natuurlijk de oorlog op een geheel andere wijze gevoerd. Dat was ongeveer zijn gedachtengang.

Doorsprekende op dit onderwerp kwamen wij op de vraag, wat gedurende de eerste jaren na den oorlog moet worden gedaan en nu was het voor mij zeer merkwaardig en zeer belangwekkend om Cushing ideën te hooren ontwikkelen en plannen te hooren opperen, die mij in gedachte terugbrachten naar een bijeenkomst, die ik toen een half jaar geleden, met Ariëns Kappers, Brouwer, v. d. Scheer en v. Erp Taalman Kip had in het Hôtel Pays Bas te Utrecht en waarbij ik voor het hoorde, over de plannen tot oprichting van een instituut voor Neuro-therapie, plannen, die voor een groot deel oorspronkelijk van Ariëns Kappers afkomstig waren.

Cushing en Ariëns Kappers bewerken gebieden, die zeer ver uiteenliggen en onafhankelijk van elkaar en vanuit geheel verschillende richtingen, komen deze beide mannen tot eenzelfde idee n.l. het bevorderen van het behandelen van ziekten van het zenuwstelsel, door zeer intensieve samenwerking van de theoretische en practische vakken. Cushing is in de eerste

plaats hersenchirurg en daarbij bezit hij een groote kennis van de physiologie en de pathologie van het zenuwstelsel en hij heeft ook herhaaldelijk zeer belangrijk experimenteel onderzoek in die richting gedaan. Wat hij thans wil, is samenwerken met de physiologen, de pharmacologen, de clinici om te zamen tot stand te brengen een groot instituut, dat bestudeeren zal de behandeling van zenuwziekten.

Ariëns Kappers is directeur van het herseninstituut, hij heeft jarenlang de vergelijkende anatomie van het zenuwstelsel bewerkt en zal binnenkort een bepaalde periode van dit werk als het ware afsluiten door de uitgave van een groot boek over dat gebied. In zijn instituut werkt sinds jaren als onderdirecteur Dr. Brouwer, die vooral de pathologie van het zenuwstelsel in studie heeft genomen. Het instituut bezit een uitgebreide verzameling anatomische en microscopisch-anatomische praeparaten, zoowel normale als pathologische toestanden betreffende. De gedachte, dat dit materiaal geen direct nut af kan werpen voor de behandeling van de ziekten van het zenuwstelsel was voor Kappers onbevredigend. Hij heeft zich tot taak gesteld dat te veranderen en dat zal hem ongetwijfeld gelukken. Wat hij wil is, zijn instituut uitbreiden, zoodat ook de experimenteele therapie van het zenuwstelsel op ruime schaal zal kunnen worden beoefend. Verder in de toekomst zal het dan noodig zijn aan het instituut een kliniek te verbinden en wanneer dat bereikt is, dan is langs een geheel anderen weg, precies hetzelfde plan tot stand gebracht dat Cushing voor ons ontvouwde. Het spreekt vanzelf, dat het Cushing zeer interesseerde te vernemen hoe wij in Holland in deze richting al aan het werk zijn en hoe in ons land een vereeniging is opgericht, de Nederlandsche Vereeniging voor wetenschappelijk onderzoek der therapie van zenuw- en zielsziekten, die het bovenomschreven doel wil bevorderen ¹⁾.

Het feit, dat mannen als Cushing en Ariëns Kappers, die uit zulk een geheel verschillende sfeer komen, beiden zich tot taak stellen om eenzelfde groot plan te verwezenlijken, is naar ik meen, een aanwijzing te meer, dat dit plan niet is een op

¹⁾ Als lid van deze vereeniging kan men zich opgeven bij Dr. Brouwer Amsterdam Koninginneweg 170.

zich zelf staand iets, opgekomen in het brein van een enkel persoon, maar dat het een uitdrukking is van den geest van dezen tijd en dat het dus ongetwijfeld slagen zal.

Vroeger werden groote gedeelten der biologische wetenschappen door een enkel persoon bewerkt en langzamerhand ontwikkelden zich deze wetenschappen zoo intensief, dat het voor één persoon niet meer mogelijk was het geheel te overzien en specialisatie noodig werd, specialisatie met al haar voordeelen en haar nadeelen. De voordeelen dezer specialisatie zijn groot geweest, maar thans begint men meer en meer de nadeelen ervan te beseffen, en men gevoelt, dat groote dingen slechts kunnen worden tot stand gebracht door samenwerking van verschillende groepen van wetenschappelijke werkers. Groote instellingen, zooals Cushing en Ariëns Kappers zich die denken, kunnen die samenwerking tot stand brengen en dergelijke inrichtingen, georganiseerd in den geest van het Rockefeller instituut zullen we in de toekomst voor de verdere ontwikkeling der biologische wetenschappen noodig hebben.

HOOFDSTUK XX.

OSBORNE EN MENDEL.

Osborne bezit een buitengemeen aangename positie. Hij is directeur van een „research” laboratorium te New-Haven, dat voor een deel door den staat, voor een deel door de Carnegie institution bekostigd wordt. Officieel heeft Osborne vermoedelijk een chef, maar practisch komt het er op neer, dat hij nu al tientallen van jaren wetenschappelijk onderzoek heeft kunnen doen in een geheel door hem zelf gekozen richting. Het is uiterst moeilijk om in enkele woorden te karakteriseeren het werk, dat door iemand als Osborne gedurende meer dan een kwart eeuw is verricht. Wil men het toch probeeren, dan kan men wellicht zeggen dat Osborne in de allereerste plaats heeft medegewerkt aan het individualiseeren van de verschillende proteïnen. De oude voorstelling van Voit, waarbij aangenomen werd, dat een normaal persoon per dag noodig heeft 110 gram eiwit, 40 gr. vet 500 gr. koolhydraten is allang gebleken niet geheel juist te zijn. Nadat Fischer en zijn medewerkers geleerd hadden het eiwit in verschillende aminozuren uiteen te leggen, heeft vooral Osborne onderzocht in hoeverre verschillende proteïnen uit verschillende aminozuren zijn opgebouwd. En nadat hij jarenlang tot de vooraanstaande mannen heeft behoord, die de chemische zijde van dit vraagstuk onderzochten, heeft hij daarna tezamen met Mendel de biologische zijde in studie genomen.

Wanneer de samenstelling van verschillende eiwitten niet dezelfde is, dan is de voedingswaarde van verschillende eiwitten vermoedelijk ook niet dezelfde. Deze veronderstelling was het uitgangspunt van een geheele reeks van onderzoekingen, die door een aantal biologen werd verricht en waaraan Osborne,

Mendel en ook McCollum (zie blz. 119) ijverig deel namen.

Over het resultaat van deze onderzoeken heb ik reeds iets meegedeeld bij de bespreking van McCollum's boek: *The newer Knowledge of nutrition*, hier wordt alleen vermeld, dat inderdaad bleek, dat groot verschil bestaat in de voedingswaarde van proteïnen van verschillende herkomst, zoodat daardoor de oude opvatting, dat een normaal persoon per dag 80 à 100 gram eiwit noodig heeft, als onvolledig moet worden beschouwd. De *aard* van het eiwit moet in rekening worden gebracht. Een dier, rat, varken of koe, kan b.v. niet alleen leven van het eiwit, dat in tarwe voorkomt, ook al wordt dat in groote hoeveelheden gegeven.

Ook van geheel andere zijde was reeds gebleken, dat de eiwit-, vet- en koolhydraten-opvatting onvolledig was. Voortbouwende op de onderzoeken van Eijkman had men gevonden (vgl. blz. 121) dat in het voedsel behalve de bekende stoffen nog eenige onbekende noodig zijn, n.l. het fat-soluble A en het water-soluble B (volgens sommigen nog een water-soluble C).

Over het voorkomen in verschillende voedingsstoffen van deze beide vitaminen, waarbij ook vooral de quantitatieve zijde van het vraagstuk werd in studie genomen, hebben zoowel Osborne en Mendel als McCollum uitgebreid onderzoek verricht en een aantal nieuwe gezichtspunten naar voren gebracht, zooals reeds op blz. 121 e. v. is meegedeeld. Wat ik thans zou willen bespreken is de wijze, waarop Osborne en Mendel hun onderzoeken doen.

Ik ben hiertoe in staat, omdat Dr. Yandell Henderson zoo vriendelijk was mij bij Osborne en Mendel te introduceeren en deze beide laatsten mij met groote bereidwilligheid hun laboratorium lieten zien en hun werkwijze demonstreerden.

Een van de dingen, die mij in de laboratoria en ook in de klinieken in America het meest opvielen was, dat daar veel meer dan bij ons het systeem van werken gevolgd wordt, dat in groote zaken en in fabrieken toegepast wordt. Bij Osborne en Mendel is dat heel ver doorgedreven. Als regel hebben ze 200 ratten in onderzoek. Al deze dieren hebben een afzonderlijke metalen kooi, ze zijn genummerd en ingeschreven in een register. Van elken rat is aangeteekend wie zijn ouders waren,

wat die voor diëet hadden, enz. Verder wordt aantekening gehouden van het gewicht van den rat, van de hoeveelheid voedsel, die het dier krijgt en van de samenstelling van zijn diëet, verder van de tijdstippen van het werpen, van het aantal jongen bij elken worp, enz. Al deze gegevens worden in een groot boek ingeschreven, waarbij bepaalde zaken, b.v. het verloop van gewicht, worden in curve gebracht. Vervolgens wordt van al deze gegevens een kaartsysteem aangelegd en op dit kaartsysteem bestaat dan weer een afzonderlijke klapper. Op die wijze wordt het mogelijk, om, ook als het aantal proefdieren in de duizenden loopt, toch een overzicht over de zaak te houden.

Het merkwaardigste is echter om te zien hoe de ratten gewogen worden.

Dr. Osborne had er plezier in mij dat te toonen en met recht was hij trotsch op de volkomen geregelde wijze, waarop het wegen geschiedt. Men had geheel den indruk in een fabriek te zijn, waar elke arbeider bij elke verrichting steeds dezelfde, meest doelmatige handeling uitvoert.

Elke rat heeft een afzonderlijke metalen kooi. Alle ratten worden twee maal per week gewogen en bij die gelegenheid wordt hun kooi verwisseld tegen een gesteriliseerde, dit laatste natuurlijk om infectie te voorkomen. De 200 ratten zijn verdeeld in twee groepen van 100, die met wit en blauw gemerkt zijn. Op één dag wordt steeds één groep gewogen, den volgenden dag komt de volgende groep aan de beurt. Er moet nu op een weegdag met elken rat het volgende geschieden:

De kooi wordt van zijn plaats gehaald en op een groote tafel neergezet, de rat wordt er uit genomen en op de weegschaal gezet en het gewicht wordt genoteerd. De dieren zijn aan dit wegen volkomen gewend en de bedienden pakken ze zonder eenige voorzorg met de hand aan. Na gewogen te zijn wordt de rat in een steriele kooi gebracht, dan wordt daar de voedselbak weer ingezet en een nieuwe drinkensbak wordt aan de kooi bevestigd en tenslotte wordt de kooi weer op zijn juiste nummer gebracht. Dit geschiedde met 100 dieren in — ik geloof — anderhalf uur tijd en de twee bedienden, die hiermee bezig zijn, doen dit werk met de regelmatigheid van een uurwerk en met een nauwkeurigheid, die vergissingen

uitsluit. Behalve de ratten zelf, moet nog de hoeveelheid voedsel worden gewogen, die ze per halve of per heele week hebben gegeten, de voedselbakken moeten met het juiste voedsel worden gevuld, het voedsel dat meestal uit vijf of zes verschillende ingrediënten bestaat, moet zorgvuldig worden toe bereid en dat alles moet weer zoo geschieden, dat geen vergissingen kunnen voorkomen.

Na afloop van het wegen komt de assistente, die het register bijhoudt, daarmee in de kamer van Osborne en Mendel, nadat zij intusschen de gevonden gewichten in de gewichtscurve heeft aangeteekend. Van elken rat wordt nu de toestand beoordeeld. Om dit te vergemakkelijken is op de kaart, die van elken rat wordt aangehouden de groeicurve van een normaal dier aangegeven, en men kan dus met een enkelen oogopslag zien, of een bepaald dier in groei begint achter te blijven, of een achterstand in groei weer is ingehaald, enz. Stuk voor stuk worden al de 100 gewogen ratten nagegaan en worden aanwijzingen gegeven omtrent het diët voor de volgende halve week.

Behalve de tweehonderd proefratten zijn in de andere vertrekken nog een groot aantal ratten in voorraad. De meeste proeven worden n.l. verricht op jonge ratten, omdat deze naar verhouding tot hun gewicht enorm snel groeien, zoodat stoornissen in den groei — door onvoldoende diët teweeg gebracht — snel kunnen worden opgemerkt. De jonge ratten, die voor de proeven dienen, worden alle in het laboratorium zelf gekweekt en daarvoor is natuurlijk de afzonderlijke rattenstal noodig.

Het spreekt vanzelf, dat voor een dergelijk bedrijf een groot personeel noodig is en het is nu weer een van de voordeelen van de laboratoria van America, dat werkelijk ook geld beschikbaar blijkt te zijn om een voldoende aantal assistenten, technici, bedienden, werkvrouwen enz. in dienst te kunnen nemen.

Veel personeel, dat voor zuiver technische zaken zorgt en het routine-werk verricht en inrichting van het geheele bedrijf op business-wijze, dat zijn de twee karakteristieke dingen van Osborne's laboratorium en trouwens van vele laboratoria in America. En wanneer dan de leiding van het onderzoek in een dergelijk laboratorium in handen is van menschen met een zoo scherp intellect als Osborne en Mendel dat bezitten, dan

is het geen wonder dat bijzonder goed werk uit hun laboratorium te voorschijn komt.

Ik had vóór ik Osborne en Mendel ontmoette, zeer in het algemeen een idee omtrent de richting, waarin zij onderzoek deden en ik wist iets van hun resultaten. Maar overstelpend was het te ervaren, hoe ingewikkeld de techniek van deze onderzoeken is en hoe groot de moeilijkheden zijn, die zich bij dergelijke vraagstukken voordoen. Het principe is eenvoudig genoeg, het is hetzelfde, dat haast bij elk natuurwetenschappelijk onderzoek geldt: alle factoren op één na constant houden en die ééne factor laten varieeren. Maar de uitvoering van het principe is in dit geval zeer moeilijk.

Een groot genot was het voor mij om mee te maken hoe van al de proefdieren door Osborne en Mendel en de assistente de groeicurve werd bestudeerd en hun opmerkingen en discussies aan te hooren. Ik vernam daarbij natuurlijk een massa zaken, die mij geheel onbekend waren.

Een enkele belangwekkende bijzonderheid, die ik hoorde kan ik mededeelen:

Men kan door op een bepaalde wijze een ontoerijkend voedsel te geven jonge ratten in een zoodanige conditie brengen, dat zij wel in leven blijven, maar niet of weinig groeien en geen jongen krijgen. Op die wijze verkrijgt men b.v. een rat, die een jaar oud is, maar veel te klein en te licht voor zijn leeftijd is. Geeft men nu plotseling dit dier een volledig voedsel, dan gaat hij zeer snel groeien en zijn groeicurve verloopt dan veel steiler, dan de curve van een normaal groeiende rat van hetzelfde gewicht ooit is. Dat beteekent dus, dat hij zijn achterstallige gewicht in zeer korten tijd inhaalt. Dit experimenteel gevonden feit was — zooals Dr. Osborne mij meedeelde — bij dierfokkers allang bekend. Zij wisten, dat het voordeliger is om een dier eerst onvoldoende te voeden — dus juist genoeg te geven om te beletten dat het sterft — om het dan vlak voor den verkoop snel op hoog gewicht te brengen. Wordt het dier gedurende de geheele groeiperiode goed gevoed, dan is totaal meer voedsel noodig om het op een gewicht van dezelfde hoogte te brengen.

Merkwaardig is ook nog het volgende:

Als regel is een vrouwelijke rat op een leeftijd van 280

dagen geslachtsrijp. Zij werpt dan 6 maal. Na het tweede levensjaar komen geen jongen meer. Wordt nu een rat tot het eind van haar tweede levensjaar in een toestand van ondervoeding gehouden, zoodat ze niet voldoende groeit en geen jongen werpt, dan kan men in het derde jaar door een volledig voedsel te geven het dier op normale grootte brengen en dan volgt nog een heele periode, waarin het dier vruchtbaar is en normale jongen werpt. Feitelijk is dus op die wijze de levensduur van het dier verlengd.

Deze en nog vele andere bijzonderheden deelden Osborne en Mendel mij mede en dit ging alles met een eenvoudigheid en een royale openhartigheid, zooals men dat maar zelden aantreft. Niet alleen de vraagstukken, die al onderzocht en afgesloten waren werden medegedeeld, maar allerlei bijzonderheden over de onderzoekingen, die nog in gang waren, werden met groote openhartigheid besproken.

HOOFDSTUK XXI.

ZIEKENHUIZEN EN LABORATORIA.

Behalve het hospitaal van het Rockefeller instituut zag ik in America nog drie groote ziekenhuizen n.l. het Presbyterian Hospital te New-York, waar Dr. Longcope en Dr. Palmer mij rondleidden en het Massachusetts- en het Peter Bent Brigham Hospital te Boston, die Dr. Edsall en Dr. Peabody mij lieten zien. Een fout beging ik door niet ook het Mount Sinai Hospital in New-York te bezichtigen, want dat schijnt een der allermooiste ziekenhuizen in America te zijn. Dr. Lewisohn had mij aangeboden het mij te toonen en een klein gedeelte ervan zag ik inderdaad, maar tot een behoorlijk bezoek heb ik het niet gebracht, het werd van dag tot dag uitgesteld en tenslotte was het te laat.

Van de ziekenhuizen, die ik dan wel zag wil ik eenige algemeene indrukken mededeelen, en ook eenige technische bijzonderheden.

Wanneer men als vreemde in een dergelijk ziekenhuis op een der zalen komt en wanneer men dan om het bed van een patiënt eenige professoren, assistenten en studenten ziet staan, dan is het eerste wat opvalt, de gemakkelijke manier waarmede de jongeren met hun chefs omgaan. Als men niet de verhoudingen kent en de namen weet, dan is het niet mogelijk om een ook maar eenigszins juiste diagnose te maken van de plaats die de verschillende personen op den hiërarchieken ladder innemen. Dit komt in de eerste plaats, doordat — zooals ik al eens meer vermeld heb — de professoren afstand hebben gedaan van hun alwetendheid. Komt een kwestie van bloed-ziekten ter sprake en heeft een van de assistenten daar een bepaalde studie van gemaakt, dan is *hij* de autoriteit, dan

wordt zijn oordeel door den chef gevraagd en dat oordeel wordt *geapprecieerd*. Ook de omgang van de studenten met de assistenten en de professoren is naar het mij toeschijnt gemakkelijker en vrijer dan men dat in ons land dikwijls ziet. En dat schijnt niet alleen in de enkele ziekenhuizen, die ik zag, zoo te zijn, maar algemeen voor te komen.

Heeft men eenige oogenblikken op een ziekenzaal vertoefd, dan wordt men getroffen door een andere bijzonderheid en wel een van technischen aard. Men hoort n.l. plotseling uit een hoek van een kamer een vreemde stem iets roepen, b.v.: telephone, Dr. Longcope, Dr. Longcope. Als men dan opkijkt, ziet men dat het geluid komt uit een spreekapparaat in den hoek van het vertrek. Deze spreekapparaten heeft men — althans in de groote ziekenhuizen die ik zag — in elke zaal, in elk laboratorium-vertrek en in elke zitkamer en al deze toestellen zijn verbonden met een spreekbuis in de portierskamer. Meldt zich dus bij den portier iemand aan, die een der doktoren wil spreken, dan krijgt men niet dat eindelooze gezoek en getelephoneer, dat wij hier altijd hebben, maar de portier neemt de spreekbuis en roept de naam van den betrokken dokter af en dat wordt dan overal gehoord, zoodat de man in kwestie dadelijk naar de telephoon kan gaan en zich met den portier in verbinding kan stellen.

Dit schijnt mij toe een zeer praktische inrichting te zijn en nu toch technische zaken zijn ter sprake gebracht, kan ik tevens nog een andere bijzonderheid vermelden, die ik in het Massachusetts hospital zag.

In elk ziekenhuis heeft men natuurlijk voortdurend klachten van patiënten, die zeggen dat ze 's nachts maar bellen en bellen en dat er nooit een verpleegster komt en in elk ziekenhuis heeft men natuurlijk ook verpleegsters, die de patiënten inderdaad maar laten bellen. In het Massachusetts hospital kan men die zaak nauwkeurig controleeren. Zoodra 's nachts een patiënt belt, begint in de portierskamer een registratie-apparaat te schrijven op een draaiende trommel en dit apparaat schrijft door, totdat de verpleegster op de kamer van den patiënt is gekomen en daar ergens een stop in een contact heeft gestoken. Den volgenden morgen kan dan op de minuut na worden gezien hoe lang de verpleegsters de patiënten hebben

laten wachten en hoe dikwijls deze hebben moeten bellen.

Een andere bijzonderheid, maar nu niet van technischen aard, is de afwezigheid van tuberculose-lijders op de interne afdeelingen.

Een tuberculose-lijder behoort niet in een ziekenhuis, maar in de open lucht, hetzij thuis of in een sanatorium. Dat wisten wij in Europa al 30 jaar en waarschijnlijk al langer. Daar praatten wij en schreven wij al 30 jaar geleden over en wij deden dat vermoedelijk al vóór America er nog over dacht. Maar over 30 jaar zullen wij er nog over *praten*. Maar America heeft nu al bereikt, dat men in de gewone ziekenhuizen geen tuberculose meer ziet, zoodat de jonge artsen, die iets van tuberculose willen leeren, een tijd lang naar een sanatorium moeten gaan.

Bij mijn bezoek aan de interne afdeeling van het Presbyterian Hospital zag ik één tuberculose-lijder. Hij was als noodgeval opgenomen en zou over eenige dagen worden overgebracht naar het Bellevue Hospital (dat is een stadsziekenhuis, het Presbyterian Hospital is een particuliere instelling) en vandaar naar een stads- of staatssanatorium. New-York is voor wat betreft de tuberculose-bestrijding in wijken verdeeld. Van alle gevallen, die in een wijk voorkomen, wordt op een bepaalde plaats in die wijk aangifte gedaan en er wordt overwogen, of verzorging thuis met behulp van een wijkverpleegster mogelijk is, en als dat niet gaat wordt de lijder — naar ik meen steeds via het Bellevue Hospital — naar een sanatorium vervoerd. Ik vernam, dat de invloed van deze maatregel op de frequentie van de tuberculose zeer duidelijk is waar te nemen.

Misschien zijn deze dingen, die voor mij nieuw waren en die mijn bewondering opwekten bij de deskundigen op dit gebied in Holland al lang bekend. Zoo niet, dan meen ik, dat een bestudeering van de wijze, waarop de tuberculose in America bestreden wordt, zeer belangwekkend zou kunnen zijn. Ingevoerd is het Americaansche systeem in Holland in ieder geval nog allerm minst. America is — ik wees daar al meermalen op — het land van uitersten. De wijze waarop de tuberculose-bestrijding is ter hand genomen is typisch Americaansch. Men doet er de dingen of niet of ineens heel intensief.

Er zijn tal van misstanden, en misschien erger dan in andere

landen. Maar zijn de Americanen eenmaal goed overtuigd, dat het een misstand is, dan worden dadelijk zulke krachtige maatregelen genomen, dat ze op dat punt ineens andere landen ver vooruit komen. Wanneer men denkt aan de massa's en massa's van tuberculose-lijders, die nog altijd in onze ziekenhuizen tusschen de anderen op de zalen liggen, dan zou men wenschen, dat Holland ook eens een beetje in een uiterste verviel. Wij mogen dankbaar zijn, dat bij ons geen morphine-vraagstuk bestaat, maar in sommige opzichten zou wat Americaansche stuwkracht ons geen kwaad doen.

Wanneer men na een bezoek aan de ziekenzalen te hebben gebracht, ook de andere afdeelingen van het ziekenhuis ziet, dan valt op de ruime plaats, die beschikbaar is voor laboratorium-werk. Daarmede bedoel ik niet, dat die laboratoria alle zoo mooi zijn, want in sommige hospitalen — zooals b.v. het Presbyterian hospital — die al lang veel te klein geworden zijn, heeft men op alle mogelijke wijzen met de ruimte moeten woekeren, om nog plaats te krijgen, maar tenslotte is alles daar dan toch en in de nieuwe ziekenhuizen is zeer veel zorg besteed aan de laboratoria. Daarmede hangt samen, dat de theoretische vakken, vooral de physiologische chemie, de bacteriologie en de serologie, veel meer *in* de kliniek zijn gebracht. Het geheele klinisch bedrijf steunt op deze theoretische vakken. Het komt mij voor, dat men in dit opzicht in America bepaald een geheele schrede in de goede richting heeft gedaan.

Wat ik al zeer sterk doorgevoerd in het Rockefeller instituut had gezien, n.l. verdeling van arbeid, zoodat chefs van afdeelingen en oudere assistenten van een massa vervelend routine-werk worden ontheven en niet zelf uren lang behoeven te zitten schrijven aan brieven of publicaties, dat vindt men in meer of mindere mate in de ziekenhuizen terug. Ook hier secretaressen en rekenlinealen in de „offices” en „technicians” in de laboratoria.

Als ik nu mijn algemeene indrukken over de ziekenhuizen, die ik zag, in enkele woorden moet samenvatten, dan zou ik willen zeggen, dat het karakteristieke in deze ziekenhuizen is: aangename verhoudingen tusschen chefs en ondergeschikten — verdeling van arbeid, geen routine-werk voor degenen, die

wetenschappelijk werk verrichten — groote samenwerking van kliniek en laboratorium door het brengen van de laboratorium-werkers *in* de kliniek — en in het algemeen gebruikmaken van die hulpmiddelen, die men ook in groote zaken benut. Met dit laatste bedoel ik, dat de geheele administratie van ziektegeschiedenissen, van Röntgenphoto's, van protocollen, van proeven enz. meer op „business”-wijze geschiedt. Zeer voortreffelijk is o.a. het geheele systeem van ziektegeschiedenissen voor de kliniek en de polikliniek geregeld in het Presbyterian Hospital te New-York. Dr. Palmer toonde mij dit geheele systeem in alle finesses en gaf mij een gedrukte beschrijving ervan mee en een serie van alle modellen van ziektegeschiedenissen, die in het hospitaal in gebruik zijn. Zeer interessant is o.a. het „follow-up system”, dat daar in gebruik is en dat tot doel heeft om — ook nadat de patiënten het hospitaal verlaten hebben — met hen in contact te blijven en geregeld inlichtingen omtrent hun toestand te verkrijgen. Het idee is natuurlijk niet nieuw, maar karakteristiek is de wijze, waarop het wordt uitgevoerd.

* * *

Het Massachusetts Hospital.

Tenslotte nog een zeer korte beschrijving van het Massachusetts Hospital te Boston, dat het grootste is, dat ik zag. Hoe groot het is kan men beseffen, als men verneemt dat per jaar de polikliniek bezocht wordt door 35.000 patiënten en dat men er soms 900 op een dag heeft, en dat b.v. in de serologische afdeeling van het hospitaal per week 300 reacties van Wassermann worden gedaan. Ik weet niet hoeveel bedden het hospitaal heeft, maar het aantal is geweldig groot. Men neemt er niet alleen derde klas patiënten op, maar er zijn ook een honderdtal eerste- en tweedeklas kamers. De chef van het hospitaal, Dr. Edsall, kan evenals de oudere associates, zijn particuliere patiënten in deze kliniek opnemen. Dr. Edsall heeft als regel genomen — en hetzelfde doet Prof. Cushing in zijn afdeeling in het Peter Bent Brigham Hospital — om geen praktijk te doen buiten het hospitaal. Dit schijnt mij toe de beste oplossing te zijn van de moeilijke vraag of een klinisch professor al dan niet praktijk zal doen. Op deze wijze kunnen

zij hun particuliere patiënten behandelen, zonder dat het onderwijs of hun wetenschappelijk werk er maar eenigszins door behoeft te lijden. De klinische professoren verdienen dan wel niet zooveel geld, als zij zouden kunnen doen, indien zij onbeperkte consulten aannamen, maar zij hebben toch het groote voordeel van zich een behoorlijk inkomen te kunnen verschaffen en toch evenveel aandacht aan hun patiënten te kunnen besteden, als een full-time professor dit kan doen.

Het Massachusetts Hospital heeft twee afdeelingen, die nog een bijzondere vermelding verdienen n.l. de afdeeling voor socialen arbeid en de „industrial” kliniek.

De afdeeling voor socialen arbeid doet buitengewoon nuttig werk. Dr. Cabot schijnt degeen te zijn, die in America den stoot heeft gegeven tot het oprichten van dergelijke klinieken. Men heeft gerealiseerd, dat in behoeftige gezinnen in gevallen van ziekte — vooral van de huisvrouw — meer gedaan moet worden, dan het aanbieden van geneeskundige hulp alleen. De ziekte of zwakte van de huisvrouw roept tal van omstandigheden in het leven, die *en* voor haarzelf *en* voor de familie soms nog erger zijn dan haar ziekte zelf en die bovendien haar herstel belemmeren. Dit in orde te brengen is de taak voor de afdeeling voor socialen arbeid. Om die taak te kunnen volbrengen zijn noodig goede werkkrachten, maar in de allereerste plaats geld. En dit laatste is te Boston voor dit doel inderdaad beschikbaar, zoodat men daar het sociale werk op groote schaal heeft kunnen inrichten. Het beginsel is alweer in het geheel niet nieuw en ook in ons land bekend, maar karakteristiek is, dat *in* het Massachusetts Hospital een afzonderlijke afdeeling voor socialen arbeid is ingericht, die onder leiding staat van Miss Cannon — de zuster van den bekenden physioloog — waarin 18 gesalariëerde „social workers” werkzaam zijn en tevens nog een 40-tal volontairs.

De „industrial” kliniek.

De industrial clinic is een hobby van Dr. Edsall. De leiding ervan is gegeven aan Dr. Drinker, die zich voor deze zaken interesseert en o.a. de redacteur is van de journal of industrial physiology. De bedoeling van de industrial clinic is natuurlijk het bestudeeren van den invloed, die het beroep op het ontstaan van ziekten uitoefent. Zoodra van een patiënt, die

zich in de polikliniek van het hospitaal aanmeldt, wordt vermoed, dat zijn ziekte in verband kan staan met zijn beroep, wordt hij naar de afdeeling van Dr. Drinker verwezen en deze heeft op die wijze in het eerste jaar, dat de kliniek bestond reeds 5000 patiënten kunnen onderzoeken. Men wil op deze manier in de eerste plaats een groot materiaal verzamelen en hoopt dan later belangrijke gegevens daaruit te kunnen putten. Toen ik het hospitaal bezocht was in het bijzonder de mangaan-vergiftiging in studie genomen naar aanleiding van een aantal gevallen, die zich in het afgelopen jaar hadden voorgedaan.

* . *

Laboratoria.

Bijzonderheden over de verschillende laboratoria zijn hier en daar in de vorige hoofdstukken al vermeld. Hier zou ik nog één punt ter sprake willen brengen, dat mij bijzonder trof n.l. de zeer ruime gelegenheid die in de physiologische en pharmacologische laboratoria aanwezig is voor de studenten. Dat zag ik in Baltimore in de laboratoria van de John Hopkins university, in Boston in de laboratoria van Folin, Reid Hunt enz., in New-Haven bij Yandell Hendersón en in New-York bij de physiologen Lee en Lusk en bij de pharmacologen Lieb en Hatcher.

Het meest trof mij als pharmacoloog de scherpe tegenstelling tusschen datgene, wat men in de vier pharmacologische laboratoria, die ik zag, kan doen en hetgeen in Holland aan de vier universiteiten gedaan wordt.

Zoowel bij Abel, bij Reid Hunt, bij Lieb als bij Hatcher waren ruime zalen aanwezig met een groot aantal werktafels voor de studenten. En er is daar niet alleen gelegenheid voor de studenten om proeven op koudbloedige dieren te nemen, maar ook op ruime schaal kunnen proeven op warmbloedige dieren worden verricht. Alles wat daarvoor noodig is, kymographia, narcose-apparaten, bloedsdruktoestellen, canules enz. vindt men in ruime hoeveelheden. „Mijn opvatting is”, zei Dr. Lieb te New-York, die buitengewoon veel tijd aan de praktische opleiding van zijn studenten geeft, „dat geen apparaat te goed is voor den student. Men kan niet verlangen, dat ze

met ambitie werken, als ze niet behoorlijke toestellen hebben". Folin uitte zich in gelijken zin. Ik zag bij hem ca. 15 à 20 micro-balansen in de practicumzaal staan ten gebruike van de studenten. Die toestellen lijden natuurlijk zeer, wanneer ze voortdurend door ongeoeffenden worden gebruikt, maar dat nadeel neemt men in den koop mee. Studenten kunnen niet leeren nauwkeurig te werken als ze geen nauwkeurige toestellen hebben. Dergelijke opvattingen kosten veel geld, maar het komt mij voor, dat dat geld goed besteed is.

Voor zoover ik weet is het laboratorium van prof. Magnus te Utrecht het eenige in Holland, waar een uitgebreid practicum in pharmacologie aan de studenten wordt gegeven. De universiteiten, die ik in America bezocht, hadden alle een zeer goed practicum en beschikten daarvoor over meer localiteit, meer toestellen en vooral ook meer assistentie, dan wij in Utrecht. Ook in dit opzicht is America ons dus vooruit. Heel langzaam begint in Holland de opvatting door te dringen, dat de experimenteele pharmacologie voor de medische studenten een buitengemeen gewichtige zaak is en dat de arts meer van pharmacologie *moet* weten dan hij nu doet, al was het alleen maar, omdat hij moet kunnen beoordeelen, wat hij van de talloze nieuwe geneesmiddelen, die telken jare op de markt gebracht worden, *zeker niet* moet gebruiken.

Het is al weer hetzelfde als met de tuberculose-bestrijding. Jaren geleden was men in America vermoedelijk bij ons achter. Op een goed oogenblik ging men beseffen dat die toestand niet deugde, men ging aan het werk en nu is men ons een heel eind voor. Dat wil zeggen de goede universiteiten zijn ons voor. Het schijnt, dat in een aantal van de kleinere universiteiten van America het met de experimenteele pharmacologie al even miserabel is als in eenige der Hollandsche universiteiten, maar dat is voor ons een schrale troost, want we willen toch niet alleen met de minder goede universiteiten in America vergeleken worden!

LITERATUUR.

- 1) Monographs of the Rockefeller Institute for medical Research no. 7. Acute Lobar Pneumonia prevention and serum treatment by O. Avery, H. Chickering, R. Cole and A. Dochez.
- 2) *J. Rinkes*. De optochine therapie bij croupeuze pneumonie. Acad. proefschrift. Amsterdam 1919.
- 3) *C. Klieneberger*. Pneumokokkenserum und kruppöse Pneumokokken Pneumonie. Ther. Monatsh. 1919, p. 173.
- 4) *R. Cole*. Prevention of pneumonia Journ. of the Amer. med. assoc. Vol. 81, p. 635, 1918.
- 5) *Donald D. van Slyke*. Studies of acidosis II. Journ. of biolog. chem. Vol. 30, p. 347, 1917.
- 6) *L. J. Henderson*. Ergebnisse der Physiologie, 1909.
- 7) *D. van Slyke and G. Cullen*. Journ. of biolog. chem. Vol. 30, p. 289, 1917.
- 8) id. id. id. Vol. 30, p. 335, 1917.
- 9) id. id. id. Vol. 30, p. 336, 1917.
- 10) *R. Fitz and D. van Slyke*. id. Vol. 30, p. 389, 1917.
- 11) id. id. id. Vol. 30, p. 389, 1917.
- 12) *D. van Slyke*. id. Vol. 33, p. 271, 1918.
- 13) *Fridericia*. Berl. Klin. Wochenschr 1914, p. 1268.
- 14) *D. van Slyke, E. Stillman and G. Cullen*. Journ. of biolog. chem. Vol. 30, p. 401, 1917.
- 15) *Stillman, van Slyke, Cullen and Fitz*. Journ. of biolog. chem. Vol. 30, p. 417, 1917.
- 16) *D. van Slyke*. Studies of acidosis VII. Journ. of biolog. chem. Vol. 32, p. 1, 1917.
- 17) *D. van Slyke and R. Fitz*. Studies of acidosis VIII. Journ. of biolog. chem. Vol. 32, p. 41, 1917.
- 18) *Sellards*. Bull. John. Hopkins hospit. 1912, vol. 23, p. 289.
- 19) *Palmer and Henderson*. Arch. int. med. Vol. 12, p. 153, 1913.
- 20) *W. Palmer and D. van Slyke*. Studies of acidosis IX. Journ. of biolog. chemistr. Vol. 32, p. 499, 1917.
- 21) *W. Palmer*. Journ. of biolog. chem. Vol. 33, p. 119, 1918.
- 22) *C. Lundsgaard*. Journ. of exp. med. Vol. 27, p. 133, 1918.
- 23) *L. Michaelis*. Die Wasserstoffionenkonzentration, Berlin 1914.
- 24) *W. Clark and H. Lubs*. Journ. of Bacteriol. 1917, vol. II, p. 1.
- 25) *G. S. Walpole*. Biochem. Journ. Vol. 5, p. 207, 1911.
- 26) *O. Avery and G. Cullen*. Journ. of exp. med. Vol. 29, p. 215, 1919.
- 27) *P. Lecomte du Noüy*. Cicatrization of wounds II. Journ. of exp. med.
- 28) *P. Lecomte du Noüy*. Cicatrization of wounds III. Journ. of exp. med. Vol. 24, p. 461, 1916.
- 29) *P. Lecomte du Noüy*. Cicatrization of wounds IV. Journ. of exp. med. Vol. 25, p. 721, 1917.
- 30) *P. Lecomte du Noüy*. Cicatrization of wounds X. Journ. of exp. med. Vol. 29, p. 329, 1919.
- 31) *P. Rous, O. Robertson and J. Oliver*. Journ. of exp. med. Vol. 29, p. 283, 1919.
- 32) *P. Rous and J. Oliver*. Journ. of exp. med. Vol. 28, p. 629, 1918.

- 33) *P. Rous*, Journ. exp. med. Vol. 28, p. 645, 1918.
- 34) *P. Rous* and *J. Turner*. Journ. of the Amer. med. association. Vol. 64, p. 1980, 1915.
- 35) *Jacques Loeb*. Amphoteric colloids I—IV. The journal of general physiology. Vol. I, p. 39; vol. I, p. 237; vol. I, p. 363; vol. I, p. 483, 1918.
- 36) *Jacques Loeb*. Journ. of general physiology. Vol. I, p. 81, 1918.
- 37) *Jacques Loeb* and *J. Northrop*. Journ. of biolog. chemistry. Vol. 32, p. 103, 1917.
- 38) *J. Abel* and *Crawford*. John Hopkins Hosp. Bull. 1897, vol. 8, p. 151.
- 39) *J. Abel*, *Pincoffs* and *Rouiller*. Am. Journ. of physiol. Vol. 44, p. 320, 1917.
- 40) *J. Abel* and *M. Pincoffs*. Proc. of the nat. acad. of sciences. Vol. 3, p. 507, 1917.
- 41) *D. I. Macht*. Journ. of the Amer. med. assoc. Vol. 64, p. 1489, 1915.
- 42) *D. I. Macht*, *H. Levy* and *Ch. Levy*. Proc. nat. acad. of sciences. Vol. I, p. 582, 1915.
- 43) *D. I. Macht*, *H. Levy* and *Ch. Levy*. Journ. of Pharm. and exp. Ther. Vol. 8, p. 1, 1916.
- 44) *D. I. Macht*. Trans. of ass. of Amer. physicians, 1916.
- 45) *id.* Amer. Journ. of the med. sciences Vol. 152, p. 16, 1916.
- 46) *D. R. Hooker*. The perfusion of the mammalian medulla. Amer. journ. physiol. Vol. 38, p. 200, 1915.
- 47) *D. I. Macht*. Journ. of urology. Vol. I, 1917.
- 48) *id.* Journ. of pharm. and exp. therap. Vol. 9, p. 121, 1916.
- 49) *D. I. Macht* and *Sh. Isaacs*. Psychobiology. Vol. I, p. 19, 1917.
- 50) *D. I. Macht*. Journ. of the Am. med. assoc. Vol. 68, p. 1230, 1917.
- 51) *id.* The Journ. of urology. Vol. II, p. 43, 1918.
- 52) *id.* The Journ. of pharm. and exp. therap. Vol. 10, p. 509, 1918.
- 53) *id.* The Journ. of urology Vol. II, p. 211, 1918.
- 54) *id.* The Journ. of pharm. and exp. therap. Vol. 11, p. 389, 1918.
- 55) *Pal*. Deutsche med. Wochenschr. 1913, pag. 395; 2068; 2514.
- 56) *D. I. Macht*. Arch. of internal medicine. Vol. 17, p. 786, 1916.
- 57) *id.* Journ. of pharm. and exp. therap. Vol. 11, p. 419, 1918.
- 58) *id.* *id.* Vol. 11, p. 263, 1918.
- 59) *D. I. Macht* and *S. Matsumoto*. Proc. soc. for. exp. biology and med. 1919, p. 86.
- 60) *Marshall*. Journ. of biol. chem. Vol. 14, p. 283, 1913.
- 61) *L. J. Geselschap*. Ned. Tijdschr. voor Geneesk. 1913, 2e helft p. 661.
- 62) *D. van Slyke* and *G. Cullen*. Journ. of biol. chem. Vol. 19, p. 211, 1914.
- 63) *J. Mateer* and *E. Marshall*. *id.* Vol. 25, p. 297, 1916.
- 64) *Lynch*, *Smith* and *Marshall*. Journ. of pharm. and exp. therap. Vol. 12, p. 265, 1918.
- 65) *Lynch*, *Smith* and *Marshall*. Journ. of pharm. and exp. therap. Vol. 12, p. 291, 1918.
- 66) *E. Marshall* and *D. Davis*. Journ. of pharm. and exp. therap. Vol. 8, p. 525, 1916.
- 67) *P. Lamson*. Journ. of pharm. and exp. therap. Vol. 7, p. 169, 1915.
- 68) *id.* *id.* Vol. 8, p. 167, 1916.
- 69) *id.* *id.* Vol. 8, p. 247, 1916.
- 70) *id.* *id.* Vol. 9, p. 129, 1916.
- 71) *id.* Proc. of the nat. acad. of sciences. Vol. 2, p. 365, 1916.
- 72) *Yandell Henderson* (en een aantal medewerkers). Journ. of the Amer. med. association. Vol. 71, p. 1382, 1918.
- 73) *Y. Henderson*, *Prince* and *Haggard*. Journ. of pharm. and exp. therap. Vol. 11, p. 189, 1918.
- 74) *Y. Henderson* and *S. Harvey*. Am. Journ. of physiol. Vol. 44, p. 533, 1918.
- 75) *Y. Henderson* and *Th. Barringa*. *id.* Vol. 31, p. 352, 1918.
- 76) *B. M. Bernstein*. Bloodtransfusions, Hemorrhage and the Anemias, Philadelphia. London 1917.

- 77) *R. Lewisohn*. Med. Rec Jan 23, 1915.
- 78) *id.* Surgery, gynecology and obstetrics July 1915, p. 37.
- 79) *id.* Amer. journ. of the med. sciences Vol 150, p 886, 1915.
- 80) *id.* Annals of surgery for November 1916.
- 81) *id.* Journ. of the Amer. med assoc. Vol. 78, p. 826, 1917.
- 82) *id.* Amer. journ. of obstetrics and diseases of women and children. Vol. 77, 1918.
- 83) *R. Lewisohn*. Amer. journ. of the med. sciences Vol. 157, p. 253, 1919.
- 84) *W. L. Moss*. Bull. of the John Hopkins Hospital. Vol. 21, no. 228, March 1910, p. 63.
- 85) Medical War Manuel no. 6 Laboratory methods of the U.-S. Army 2de edition, Lea and Febiger, Philadelphia and New-York 1919.
- 86) *P. Rous* and *J. R. Turner*. Journ. of the Amer. med assoc. Vol. 64, p. 1980, 1915
- 87) *Alexander Lambert*. New-York State journ. of medicine. Jan. 1910.
- 88) *id.* Journ. of the Amer. med. assoc Vol. 56, p. 503, 1911.
- 89) *id.* Boston med and surgical journ. Vol. 166, p. 615, 1912.
- 90) *id.* Journ. of the Amer. med assoc. Vol. 60, p. 1933, 1913.
- 91) *id.* Medical record. 13 Febr. 1915.
- 92) *Cecil Chesterton*. A History of the United States. London 1919.
- 93) *Reid Hunt* and *Taveau*. Bull. no. 73 of the Hyg. Lab. Publ. Health Service Washington 1911.
- 94) *W. Weiland*. Pflügers archiv. Bd. 147, p. 171, 1912.
- 95) *J. W. Le Heux* Kon. Akad. v. Wetenschappen, Amsterdam. Wis- en natuurk. afd. Deel XX, no. 6, 1917.
- 96) *I. Chandler Walker*. Arch. of int. med Vol 22, p. 466, 1918.
- 97) *id.* The Boston med. and surgical journal, 29 Aug. 1918.
- 98) *id.* Arch. of int. med. Vol. 23, p. 220, 1919.
- 99) *id.* Am. journ. of the med sciences. Vol. 157, p. 409, 1919.
- 100) *W. B. Cannon*. The mechanical factors of digestion. London 1911
- 101) *J. Bronfenbrenner*, *M. Schlesinger* and *W. Mitchell*. Journ. of the Amer. med. assoc. Vol. 65, p. 1268, 1915.
- 102) *J. Bronfenbrenner*. Journ. of labor. and clinical medic. Vol. I, no. 2.
- 103) *id.* Proc. of the Soc. for exper. biology and medic. Vol. XIII, p. 1078, 1915.
- 104) *J. Bronfenbrenner*. Journ. of labor. and clinical med. Vol. I, no. 8, 1916.
- 105) *W. A. Jacobs*. The journ. of exp. medicine. Vol. 23, p. 563, 1916.
- 106) *W. A. Jacobs*, *M. Heidelberger* and *H. Amoss*. The journ. of exp. med. Vol. 23, p. 569, 1916.
- 107) *W. A. Jacobs*, *M. Heidelberger* and *C. Bull*. The journ. of exp. med. Vol. 23, p. 577, 1916.
- 108) *L. Pearce* and *W. Brown*. Journ. of exp. med. Vol. 28, p. 109, 1918.

UITGAVEN VAN J. B. WOLTERS — GRONINGEN, DEN HAAG.

LEERBOEK DER PHARMACOLOGIE

IN HET BIJZONDER REKENING HOUDENDE
MET DE BEHOEFTE VAN DE STUDENTEN
:- IN DE TANDHEELKUNDE :-

DOOR

Dr. W. STORM VAN LEEUWEN,
Hoogleraar in de Geneesmiddelleer te Leiden.

EERSTE DEEL. — MET 49 AFBEELDINGEN.

Prijs f 6,20

PHYSIOLOGISCHE WAARDEBEPALINGEN VAN GENEESMIDDELEN

EN

METHODEN TOT HET ONDERZOEKEN VAN
DE WERKZAAMHEID VAN MENGSELS VAN
NARCOTICA EN LOCAALANAESTHETICA

DOOR

Dr. W. STORM VAN LEEUWEN,
Hoogleraar in de Geneesmiddelleer te Leiden.

Prijs f 2,80

UITGAVEN VAN J. B. WOLTERS — GRONINGEN, DEN HAAG.
STORM VAN LEEUWEN, *Indrukken van een studiereis naar America.*

Dr. B. J. Kouwer, Kraamverpleging. Geïllustreerd met
12 gekleurde en 177 zwarte figuren, gebonden, 3e, her-
ziene druk f 6,90

Dr. W. Nolen, Dr. A. A. Hijmans van den Bergh en
Dr. J. Siegenbeek van Heukelom, Levensverzekering-
geneeskunde. Een leidraad voor artsen en voor studenten
in de Geneeskunde. Met illustraties in en buiten den
tekst, gebonden 2e druk f 17,50

K. de Snoo, Beknopt leerboek der Verloskunde. Geïllus-
treerd met 9 gekleurde en 244 zwarte afbeeldingen, met
register, ingenaaid f 8,50, gebonden 2e druk f 9,90

F. Tijdens, Kraamverpleging en voeding van het kind in
het eerste levensjaar. Geïllustreerde leidraad ten dienste
van moeder- en bakercursussen. Uitgegeven door en ten
bate van de Provinciaal Groningsche Vereeniging „Het
Groene Kruis”, ingenaaid f 1,90, gebonden . . 2e druk f 2,90
Voor deelnemers aan baker- of moedercursussen,
ingenaaid f 1,20, gebonden f 2,20, aan te vragen bij
den schrijver.

Dr. C. T. van Valkenburg, Algemeene klinische localisatie
in het zenuwstelsel. Een handleiding voor artsen en stu-
denten, met 58 afbeeldingen in den tekst, gebonden . f 4,90

Dr. D. de Vries Reilingh, Techniek en Kliniek der Bloeds-
drukmeting. Een leidraad voor artsen en studenten in
de geneeskunst, met figuren, gebonden f 4,50

M. J. SCHRÖDER,
LEERBOEK DER RECEPTUURKUNDE,
bewerkt door **P. VAN DER WIELEN.**
GEÏLLUSTREERD.

VIJFDE DRUK. -:- -:- -:- -:- f 8,50

M. J. SCHRÖDER en Dr. H. G. DE ZAAIJER,
HANDLEIDING BIJ HET ONDERWIJS
IN DE RECEPTUUR.

- I. **M. J. Schröder**, Scheikunde, bewerkt door **P. van der Wielen**, geïllustreerd, gebonden, *4e herziene druk* f 3,90
- II. **Dr. H. G. de Zaaier**, Pharmacognosie, bewerkt door **Dr. L. E. Goester**, geïllustreerd, gebonden, *3e herziene druk* - 4,90
- III. **M. J. Schröder**, Natuurkunde. Geïllustr., 2 deelen.
1e deel, bewerkt door **P. van der Wielen**, gebonden, *3e druk* - 3,25
2e deel, bewerkt door **P. van der Wielen**, gebonden, *3e herziene druk* - 3,25
- IV. **H. J. Spitsen**, Latijn, gebonden. *3e herziene druk* - 2,25
- V. **M. J. Schröder**, Oefeningen in het lezen en vertalen van recepten, met Hulpboekje, gebonden. - 3,90
- VI. **C. G. Baert**, Repetitorium voor receptuur, scheikunde en natuurkunde, gebonden - 3,25
- VII. **A. C. Huijsse**, Beknopt leerboek der Natuurlijke Historie, geïllustreerd met zwarte en gekleurde platen, gebonden - 2,90

-
- Dr. **H. J. Backer**, Oude chemische werktuigen en laboratoria
van Zosimos tot Boerhave, geïllustreerd f 1,90
-
- Dr. **J. Böeseken**, Leerboek der Scheikunde, met 89 fig.,
ingenaaid f 4,25, gebonden 5e druk f 4,90
-
- Dr. **A. F. Holleman**, Leerboek der Chemie. Twee deelen.
1e deel: Anorganische chemie, met 80 figuren in den
tekst en 1 spectraalplaat, gebonden, 6e, geheel herz. druk f 11,50
2e deel: Organische chemie, met 72 figuren in den tekst,
gebonden 8e, geheel herz. druk f 11,50
-
- Dr. **A. F. Holleman**, Practische oefeningen in de Orga-
nische Chemie, gebonden, 3e, geheel omgewerkte druk f 2,50
-
- Dr. **F. M. Jaeger**, Eine Anleitung zur Ausführung exakter
physiko-chemischer Messungen bei höheren Tempera-
turen. Mit besonderer Berücksichtigung des Studiums
der Mineralsynthese und der Silikatchemie, mit 35 Text-
figuren, gebonden f 4,90
-
- Dr. **F. M. Jaeger**, Elementen en atomen, eens en thans.
Schetsen uit de ontwikkelings-geschiedenis der elementen-
leer en atomistiek, voor studeerenden in de Natuur-
wetenschappen aan Nederlandsche Universiteiten en
Hoogeschoolen. Met 25 figuren en 32 portretten, gebonden f 8,75
-
- Dr. **F. M. Jaeger**, Historische Studiën. Bijdrage tot de
kennis van de geschiedenis der Natuurwetenschappen
in de Nederlanden gedurende de 16e en 17e eeuw. Met
45 figuren en portretten, gebonden f 7,50
-
- Wilhelm Ostwald**, Grondslagen der Chemie. Een inleiding
tot alle chemische leerboeken. Vertaald door Dr. **W. P.**
Jorissen, ingenaaid f 5,25, gebonden f 6,25
-
- Dr. **W. F. R. Suringar**, Geïllustreerde Zakflora. Handleiding
tot het bepalen van de in Nederland wildgroeijende
planten, in aansluiting met de werken der Nederlandsche
Botanische Vereeniging. Bewerkt door Dr. **L. Vuyck**,
met 558 afbeeldingen, vervaardigd door Dr. **J. M. Geerts**,
gebonden 13e druk f 5,90
-

