

OORSPRONKELIJKE BIJDRAGEN



OVER GESLACHTSHORMONEN *)

DOOR

PROF. DR. ERNST LAQUEUR

616.314 : 616.4

De samenhang, die bestaat tusschen tandziekten en stoornissen van het overige organisme is bekend en daarom neemt met recht de belangstelling van de tandartsen ook voor de rest van het lichaam toe. Later zal men wellicht nauwelijks kunnen begrijpen, dat er eens een tijd was, waarin de tandartsen geen artsen waren en niet als zoodanig werden beschouwd en dat zij niet, zooals nu reeds met oor- en oogartsen het geval is, opgeleid werden tot artsen, uitgerust met een speciale tandheeskundige kennis.

Dat *er verband* bestaat tusschen *veranderingen in het gebit en hormonale stoornissen*, is reeds uit verschillende ervaringen gebleken, maar alvorens men hieruit conclusies mag trekken, dient nog het kaf van het koren te worden gescheiden.

Dat de met de hormonen zeer nauw verbonden verschijnselen van het geslachtsleven (puberteit, menstruatie, zwangerschap, climacterium, enz.) een invloed op het gebit hebben, hieraan bestaat geen twijfel, maar hoe deze samenhang is, is tot dusverre niet scherp analytisch nagegaan. Het kan in ieder geval van nut zijn, wanneer de werkelijk wetenschappelijk geïnteresseerde tandarts, die zich van den algemeenen samenhang bewust is, iets meer over de hormoonleer ervaart en omgekeerd kan ook de endocrinologie haar voordeel trekken uit ervaringen op het gebied der tandheeskunde.

Bij den verbazenden omvang, die zelfs het kleine gebied der

*) Naar twee voordrachten gehouden voor de Stichting W.T.A. van de Vereeniging van Nederlandsche Tandartsen, November 1939 in Amsterdam.

geslachtshormonen reeds genomen heeft, zullen in het volgende dan ook meer de *problemen* der geslachtshormonen behandeld worden, dan dat een veelheid van afzonderlijke feiten zal worden meegedeeld. Ook zullen de redenen besproken worden, waarom aanvankelijk de vooruitgang op dit gebied zoo lang op zich liet wachten, om eerst daarna zulk een groote vlucht te nemen. Eindelijk zullen vragen worden gesteld, waarvoor nog geen voldoende oplossing is gevonden, laat staan een direct antwoord is te geven.

Voor meer dan 90 jaren heeft de physioloog *Berthold* uit Goettingen een voor de geheele hormoonleer fundamentele proef genomen, waarvan hijzelf ook reeds ten volle het belang inzag. Toch heeft het vele jaren geduurd, voordat de hormoonleer algemeen als wetenschappelijk goed werd erkend en ze zich tot het machtige bouwwerk van tegenwoordig kon ontwikkelen. Aanvankelijk werd haar voortgang belemmerd door de *wetenschap*, daarna door de *politie*, terwijl ten slotte de *satyre* zich van haar meester maakte.

Toen n.l. *Berthold* vastgesteld had, dat een door castratie tot kapoen geworden haan door inplanting van testes zijn mannelijke wezen weer terug kan krijgen (afgezien natuurlijk van zijn vruchtbaarheid), besloot hij hieruit, dat *chemische* stoffen uit deze geïmplanteerde testes in den kringloop gebracht, den „consensus”, d.w.z. den samenhang van verschillende functies tot stand kunnen brengen, dien wij als den mannelijken verschijningsvorm van den haan hebben leeren kennen. Tegen deze bewering kante zich de toenmalige wetenschap, die de leer huldigde, dat het *zenuwstelsel* den samenhang tusschen de verschillende systemen tot stand brengt. De animale-physische physiologie en in het bijzonder de electrophysiologie vierden in die dagen hoogtij, en de biochemie, de leer van de biologisch werkzame stoffen, stond nog in de kinderschoenen.

Toen 40 jaar later de beroemde Fransche arts, *Brown-Séquard*, op 72-jarigen leeftijd door inspuiting van extracten uit testes van stieren een dergelijke verjongingskuur onderging, dat dit zelfs zijn assistenten opviel, vond dit voorbeeld op zoo uitgebreide schaal navolging en wenschten zoovele mannen een dergelijke behandeling te ondergaan,

dat de staat en in dit geval de *politie* meenden daartegen te moeten optreden en zoo raakte weer de leer op den achtergrond, dat de extracten, uit testes bereid, werkzame bestanddeelen bevatten, die alle mogelijke systemen activeeren.

Een nieuwe opleving deed zich ongeveer 20 jaren later gelden door de experimenten van *Steinach* en *Voronoff*, die nog veel meer opgang maakten, bestaande uit onderbinding van de zaadstrengen en uit transplantaties van apen-testes. Door een overdreven toepassing hiervan en een verkeerde uitlegging van de klinische ervaringen werden zij weldra slachtoffers van de *satyre*; „men” hield zich liever met dit vraagstuk niet bezig.

Toch had intusschen omstreeks denzelfden tijd, waarin *Brown-Séguard* zijn proeven nam, de leer van de door de klieren „met inwendige secretie” afgegeven stoffen zich verder ontwikkeld. De overtuiging begon door te dringen, dat zulke increten een belangrijke rol bij de samenwerking van verschillende functies te vervullen hebben.

Op het gebied van de geslachtshormonen is echter eerst sedert ongeveer 16 jaar een snelleren vooruitgang te constateeren, van het oogenblik af, dat men het *A.B.C.* van elk wetenschappelijk onderzoek en van het hormoononderzoek in het bijzonder niet meer verwaarloosde en men met een reeks factoren, die voor een werkelijke ontwikkeling onontbeerlijk zijn, rekening begon te houden.

Onder het *A.B.C.* is in ons geval het volgende te verstaan:

- A. Definitie van de begrippen, waarmee men werkt;
- B. Het loslaten van aprioristische voorstellingen;
- C. Het inzicht, dat bij biologisch werkzame stoffen in ieder geval drie hoedanigheden een overwegende beteekenis is toe te kennen:
 - a. haar qualiteit
 - b. haar quantiteit
 - c. in welke modaliteit ze optreedt.

A. Onder *hormonen* worden nu niet meer alle mogelijke, ergens uit het lichaam gewonnen, mengsels met de een of andere werking verstaan, maar stoffen, die nu reeds chemisch volledig geïdentificeerd zijn of door een of meer nauwkeurig

aan te geven werkingen goed te karakteriseeren zijn, zoolang zij nog niet in zuiveren vorm te bereiden zijn. Hormonen moeten aan de volgende eischen voldoen, om dien naam te mogen dragen:

1) Zij dienen met relatief eenvoudige, chemisch niet te sterk aangrijpende middelen uit bepaalde weefsels geëxtraheerd te kunnen worden.

2) In het lichaam gebracht onder normale, d.w.z. physiologische voorwaarden, moeten zij morphologische of functioneele, ook in het normale leven voorkomende, veranderingen teweeg kunnen brengen.

3) Zij moeten dit kunnen doen in kleine hoeveelheden, die voor het resultaat energetisch niet in aanmerking komen (milligrammen of gedeelten daarvan).

4) Zij moeten in de lichaamsvloeistoffen, dus als het ware op weg naar het te beïnvloeden orgaan, aan te toonen zijn.

Onder *sexuaalhormonen* in het bijzonder verstaat men die hormonen, waarbij de onder 2) genoemde physiologische veranderingen iets met den *sexus* te doen hebben.

Deze definitie toont aan, dat de ons ter beschikking staande begrippen niet erg scherp omgrensd zijn, maar dit ligt niet aan het onvermogen van hem, die de definitie opstelt, maar aan de natuur zelf, die geen sprongen maakt (*natura non facit saltus*), doch slechts overgangen kent.

Afgezien van de theorie heeft toch deze definitie van hormonen een groote practische beteekenis, omdat hierdoor een scherpe afgrenzing mogelijk is tusschen deze en kunstmatige producten, die gelijksoortige werkingen uitoefenen. Bij de therapeutische toepassing dezer laatste stoffen kan men slechts na zeer vele ervaringen en na langen tijd de zekerheid verkrijgen, dat zich niet naast de gewenschte effecten ook schadelijke invloeden doen gelden. Dit is veel minder van de natuurlijke hormonen te vreezen, waaraan het organisme, om zoo te zeggen, millioenen jaren tijd heeft gehad, te wennen. ¹⁾

¹⁾ Aanm. Er zij hier herinnerd aan de schadelijke werking van stoffen, die b.v. de schildklierhormonen zouden moeten vervangen, zooals dinitrophenol, of die in de plaats van insuline is aangeprezen: synthelin; of dit wellicht ook voor het vervangingsmiddel van menformon, het stilboestrol gelt, zal de tijd nog moeten leeren.

Hoe beter in het algemeen een definitie is, des te enger bakent ze de begrippen, waarmee wij te doen hebben, af en schakelt daardoor onnauwkeurige „Rahmen“-begrippen, zooals „maskulinisatie“, „feminisatie“, „vergrooting“, „activering“ en dergel. uit, welke ten deele op ongegronde extrapolatie's berusten. Hierdoor komen wij tot

B. *Het vermijden van aprioristische voorstellingen.*

Meestal baseeren zij zich op de een of andere waarneming, die verkeerd geïnterpreteerd wordt en wordt aldus reeds, alvorens een probleem in studie is genomen, daarvoor een oplossing gegeven. Voordat men nog een enkel hormoon in handen had, had men zich vooropgezette meeningen gevormd, die een werkelijk gefundeerd inzicht in den weg stonden. Wij noemen hiervan enkele:

1) Er bestaat slechts één geslachtshormoon voor elk geslacht.

2) Dit komt slechts in het z.g.n. homologe geslacht voor, n.l. een mannelijk hormoon bij den man en een vrouwelijk hormoon bij de vrouw.

3) Positieve werkingen richten zich slechts op homologe organen, het mannelijke hormoon op de penis etc. het vrouwelijke op de mamma etc.

4) Komt op abnormale wijze of met opzet door een experiment een heteroloog geslachtshormoon in het lichaam, dan heeft dit een remmenden invloed op de heterologe geslachtsorganen (remming van de penis of de prostata door het vrouwelijke hormoon etc.)

Al deze beweringen zijn voor een gedeelte of geheel onjuist.

C. *Overwegende beteekenis van de drie bovengenoemde hoedanigheden a, b, en c.*

a. Een stof moet *qualitatief* zoo nauwkeurig mogelijk gekarakteriseerd zijn, zoolang zij nog niet chemisch geïdentificeerd of synthetisch bereid is, om zijn biologische werking te kunnen beschrijven. Dank zij het onvermoeide streven van de chemici is de zuivere bereiding van een deel der tot nu toe bekende geslachtshormonen reeds gelukt.

b. Hetzelfde geldt voor de *quantiteit*. Nooit kan men van de werking van een stof *als zoodanig* spreken, men mag slechts

van een bepaalde werking spreken, wanneer deze betrekking heeft op een aangegeven hoeveelheid van een stof. Ook in het gewone leven hangt toch ook onze belangstelling ten nauwste samen met de quantiteit van een ding. Men interesseert zich ook slechts voor het goud in de zee, wanneer het winnen daarvan „loonend” zou zijn.

c. Tenslotte is de werking van een stof afhankelijk van den vorm, waarin ze verschijnt, dus van de *modaliteit*, wat hier o.a. wil zeggen, van het milieu, waarin ze in het lichaam wordt gebracht. Het belang hiervan bij biologische en therapeutische proefnemingen is over het algemeen veel te veel buiten beschouwing gelaten. (zie later).

Zooals ik zeide, is de vooruitgang op dit gebied behalve aan de inachtneming van de met A., B. en C. aangeduide punten ook nog aan een reeks andere factoren te danken en bij de bespreking hiervan zullen wijnog belangrijke feiten leeren kennen. Wanneer n.l. van een *biologische werking* wordt gesproken, dan is dit steeds een *zeer gecompliceerd iets*, dat niet slechts een scherpe definitie verlangt, maar ook een nauwkeurige analyse uit welke afzonderlijke effecten deze is samengesteld. Men denke b.v. aan een verklaring: „Een stof h doet bronst ontstaan”. Hoevele veranderingen ondergaat het organisme evenwel niet bij het tot stand komen van het phaenomeen, dat als „bronst” wordt aangeduid! Men kan dus zeggen, dat elke werking een som is van veranderingen, een som van verschillende effecten, die zich laat uitdrukken in de formule:

$$\text{I. } W = \Sigma (\text{eff.})$$

Maar ook met het organisme heeft men te rekenen. Het is niet zoo, dat een stof, ook wanneer deze ons naar qualiteit, quantiteit en modaliteit bekend is, een constant, onveranderd en ons bekend organisme of zelfs afzonderlijk orgaan tegenover zich vindt. Neen, de stof werkt op, nog beter reageert op, een oneindig samengesteld object en de reacties, die optreden zijn afhankelijk van een onnoemlijk aantal factoren, die zich tezamen als een bepaald phaenomeen aan ons voordoen. Wij kunnen dit weergeven in de formule:

$$\text{II. } \text{eff.} = \begin{cases} = \text{reactie van stof en organisme} \\ = \text{functie van } \Sigma \text{ Factoren} = \\ = f (F_1 + F_2 + \dots + F_{x_1} + F_{x_2} + F_{xn}) \end{cases}$$

Het is nu de speciale taak van den analytischen onderzoeker om ook de andere factoren, behalve die, welke adhaerent met de stof zijn, te leeren kennen en vooral zich bij elk effect en bij elke reactie bewust te worden, dat dit anders zal uitvallen niet slechts wanneer er iets aan de stof verandert, maar ook wanneer een der andere factoren een wijziging ondergaat. Wij komen hierop nog terug.

Eerst nog iets over de *werking* — hier niet verder te analyseren — van de geslachtshormonen en te beginnen van de vrouwelijke.

Ongeveer 1922 werd de vooruitgang ingeluid door de ontdekking van Amerikaansche onderzoekers, dat bij de bronst van knaagdieren bepaalde morphologische veranderingen in de uterus en vooral ook in de vagina, waar zij gemakkelijk waarneembaar zijn, optreden en wel in periodes, die naar gelang men met muizen, ratten of caviae te doen heeft, zich herhalen na 5,7 resp. 14 dagen. Deze veranderingen treden „nog niet” op vóór de puberteit en „niet meer” bij oude en gecasteerde dieren. Men kan ze dan te voorschijn roepen door inspuiting van het vocht van een rijpe follikel van een ovarium, resp. van steeds verder gezuiverde extracten hieruit. Doordat men zonder het dier te dooden de veranderingen in de scheede gemakkelijk door microscopisch onderzoek van den inhoud (uitstrijken door middel van een metalen lus) kan waarnemen, was hierop een quantitatieve methode op te bouwen. Men kon b.v. extracten zóó ver verdunnen, dat de als positief aangeduide veranderingen juist niet meer waar te nemen zijn (ijking door middel van een grensdosis).

Hier in Nederland bereikte men daardoor (Dingemans) het eerst de uiterste grens van zuiverheid en stelde men vast, dat men met $1/10.000$ mg van dit zoo ver gezuiverde preparaat bronst kon verwekken. Kort daarna werd dit extract ook in kristallijnen vorm in Amerika en dan ook spoedig bij ons bereid en hier *menformon* genoemd. De internationale naam werd later *oestron* (afgeleid van oestrus = bronst).

Gedurende den kringloop door het lichaam maakt de stof, dat de oorspronkelijk in het infantiele dier als een koord gesloten *vagina opengaat* als een buis; dat de *uterus* van jonge dieren in weinig dagen *sterk groeit*, vooral wat

betreft de musculatuur; dat de *borstklieren* tot ontwikkeling worden gebracht en niet alleen bij vrouwtjes maar ook bij mannetjes, zoowel bij gecasteerde als bij normale dieren. Zoo gelukte het ons ook den vader — althans bij *caviae* — tot zoogen te brengen. Verder kan men het *bekken* van virginee cavia's verwijden, zooals dit anders slechts gedurende de zwangerschap gebeurt.

Een duidelijke invloed wordt door menformon op het *veerenkleed* van vogels, bijv. van de gele Leghorn (F r e u d, etc.) uitgeoefend. De normale hennen hebben gele, daarentegen de hanen en de kapoenen zwarte veeren. Wordt nu bij de kapoenen na het plukken van de veeren menformon ingespoten, dan worden de nieuw gevormde veeren geel, zoodat men mannelijke dieren met een vrouwelijk veerenkleed kan doen ontstaan.

Weer andere vrouwelijke werkingen worden teweeggebracht door extracten, niet bereid uit het sap van follikels, maar uit een *ander uitgangsmateriaal*, het zoogenaamde *corpus luteum* (c.l.), dat ontstaat uit een follikel na het uitstooten van het ei. Tot de werkingen van c.l.-extracten behoort vermindering van de beweeglijkheid van den uterus, die juist door extracten uit het follikelsap wordt verhoogd. Dit is waarschijnlijk de reden, waarom met behulp van c.l.-extracten abortus kan worden voorkomen. Deze treedt b.v. ook op, wanneer gedurende de graviditeit het ovarium met zijn corpora lutea resp. deze laatste alleen worden verwijderd. Verder kan men na voorbehandeling van den uterus met follikel-extract door nabehandeling met c.l.-extract een verandering van het slijmvlies bereiken, welke de zoogenaamde *nidatie* (innesteling) van het bevruchte ei mogelijk maakt. Komt het niet tot een bevruchting, dan wordt het nieuw gevormde slijmvlies onder gelijktijdigen achteruitgang van het corpus luteum uitgestooten, hetgeen bij de hoogste zoogdieren en ook bij den mensch met bloeding gepaard gaat. Deze van oudsher bekende periodieke verandering van de vrouwelijke geslachtsorganen staat als menstruatie bekend. De werkzame stof uit de c.l.-extracten werd later bereid en draagt den naam progesteron.

Vóórdat wij nu nog verder over het vrouwelijk hormoon spreken, deel ik eerst nog iets over het *mannelijke* hormoon

mede. Zooals ik reeds vroeger zeide, is het bestaan hiervan het eerst van alle hormonen door Berthold erkend,

Echter gelukte het eerst in 1928 Loewe in Dorpat en Gallagher, Koch etc. in Chicago en kort daarna onafhankelijk hiervan in Amsterdam om de werkzaamheid van extracten, en wel uit testes, aan te toonen, zoowel door veranderingen in de secundaire geslachtsdeelen van den gecastreerden rat als door den groei van den kam van kapoenen. Een snellere vooruitgang werd eerst bereikt, toen men ook hier, evenals bij het vrouwelijk menformon, over een *quantitatieve* ijkings-methode beschikte. Deze bestond in het meten van de veranderingen van den kapoenen-kam, welke zeer exact kan geschieden volgens onze planimetrische methode (het meten van de foto's van den kam) (de Fremery) of volgens den ook door ons het eerst gevolgden photo-electrischen weg (Gradstein).

Het effect van de extracten beperkt zich niet slechts tot de genoemde *morphologische* veranderingen, maar strekt zich ook uit over voor het geslachtsleven belangrijke *functioneele* veranderingen. Zoo verkrijgen spermatozoën in de epidydimis, die daarin na de castratie zijn achtergebleven en hun beweeglijkheid hebben verloren, deze na toediening der extracten weer terug; het excreet in de uitvoergangen herneemt zijn normalen zuurgraad; door prikkeling van de hersenen kon men na toediening van het extract ook bij den gecastreerden cavia, weer een ejaculatie, natuurlijk zonder spermatozoën, te voorschijn roepen.

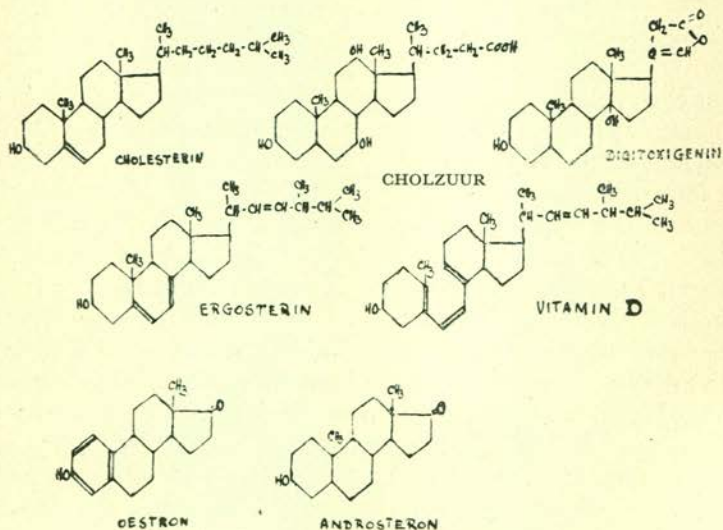
Na een steeds verdere reiniging van het extract bereidde Butenandt een zuivere stof uit 15000 liter urine van politieagenten te Berlijn en noemde het androsteron.

Zoo komen wij tot het vroeger genoemde punt C: Hoe is de qualiteit, welke beteekenis heeft de quantiteit en de modaliteit van geslachtshormonen?

Wat betreft de qualiteit blijkt er een nauwe, vroeger niet-vermoede samenhang te bestaan zoowel tusschen vrouwelijke en mannelijke hormonen onderling als tusschen deze en een stof, die in elke cel voorhanden is, het *cholesterine* en verder ook nog met zeer belangrijke stoffen als galzuren, vitamine D, digitalis-stoffen, die alle tot de sterinen behooren. Dit blijkt uit achterstaande formules. Kleine veranderingen in het molecule, zoowel van de vrouwelijke als van de mannelijke stof brengen

een duidelijke verandering in de werking teweeg, deels een versterking, deels een verzwakking. Zoo wordt b.v. door het verloren gaan van de ketogroep, waardoor het oestradiol resp. het androstendiol ontstaat, de werking versterkt. Waarschijnlijk is ook oestradiol de stof, die in hoofdzaak in de ovarien voorkomt en later in oestron wordt omgezet. Door een derde OH-groep meer wordt de werkzaamheid duidelijk zwakker althans wat betreft de bronstwerking (zie later).

Het is ook gelukt (Ruzicka, Butenandt) eenige



hormonen langs kunstmatigen weg uit cholesterine te bereiden door een soort semi-synthese. Praktisch had dit de groote betekenis, dat men door de verkregen grootere hoeveelheden met de therapeutische toepassing kon beginnen. Vóórdat men zoover was, had men voor de bereiding van slechts kleine hoeveelheden noodig voor de analyse en het onderzoek naar den structuur, naar ander uitgangsmateriaal in plaats van de gonaden moeten omzien. Wat het vrouwelijke hormoon betreft was hiervoor het follikelvocht nauwelijks voldoende. Een nieuwe bron vond men in de urine van vrouwen en vooral van zwangere vrouwen en nog rijkelijker in de urine van zwangere paarden.

Bij het zoeken naar nieuwe *bronnen*, waarin het natuurlijke geslachtshormoon voorkomt, viel ons reeds voor 14 jaar op, dat ook in de *urine* van *mannen* en merkwaardiger wijze ook in het zoo te zeggen mannelijkste orgaan, de *testis*, vrouwelijke n.l. oestrogene stoffen voorkomen. Daardoor bleek, dat de 2de onder punt B. genoemde aprioristische voorstelling onjuist was en zelfs in vollen omvang onjuist, want spoedig kon men aantonen, dat ook in elke urine van vrouwen mannelijk hormoon voorkwam en ook hier wederom in het zoo te zeggen vrouwelijkste orgaan, het ovarium. Dus de homologe hormonen blijven geenszins tot het z.g.n. homologe organisme beperkt en — voor zoover men dit uit de hoeveelheden voorkomend in de urine beoordeelen kan — zijn de hormonen van het andere geslacht onder normale omstandigheden niet eens in zoo veel geringere mate voorhanden.

Brengt men echter een heteroloog hormoon opzettelijk in grootere hoeveelheid in het organisme, dan kan men ook in het algemeen niet zeggen, dat de 4de aprioristische these over het bestaan van een antagonisme stand houdt, daar de heterologe organen geenszins steeds negatief beïnvloed worden en zich in zeer vele gevallen naast heterologe homologe werkingen ontvouwen. Zoo konden wij b.v. een kunstmatig *gynandromorphisme* bij een kapoen te voorschijn roepen, door de inspuiting van een extract uit de urine van een normalen man, waarin mannelijk naast vrouwelijk hormoon aanwezig is; men bereikte daardoor, dat de kam weer groeide, maar dat tegelijkertijd na het plukken van de zwarte borstveeren van den kapoen, niet deze terugkeerden, maar de gele, die typisch zijn voor de hen. Voor de definitie van het vrouwelijke of mannelijke hormoon is dus niet van belang, *waar* (d.w.z. bij welk geslacht) dit hormoon wordt aangetroffen, maar wel zijn werking, d.w.z. de verschuiving, die geslachtskenmerken ondergaan in vrouwelijke of mannelijke richting.

Toch wordt door het naast elkaar voorkomen van de hormonen van beiderlei geslacht en door de zoo juist geschilderde ervaringen, het vroeger genoemde 4de aprioristische postulaat niet geheel te niet gedaan, daar wel degelijk ook antagonistische phaenomenen voorkomen. Dit gelukt echter slechts dan, wanneer abnormaal groote hoeveelheden van het

heterologe hormoon opzettelijk toegediend worden. Zoo konden wij reeds 15 jaar geleden met menformon een duidelijke remming in de ontwikkeling van mannelijke organen bij jonge dieren verkrijgen, ja ook een degeneratie der organen bij volwassen dieren (z.g.n. *anti-masculine* werking). Weliswaar hebben wij hier niet met een onmiddellijk antagonisme te doen, daar zooals later waarschijnlijk werd, deze werking beruiste op de- in zekeren zin boven de gonaden staande — hypophyse.

Hoe dit ook zij, in ieder geval speelt de *hoeveelheid* van het heterologe hormoon een beslissende rol voor het al of niet tot stand komen van een antagonistische werking en daarmee zijn wij weer bij de punten *a.*, *b.* en *c.* aangeland, n.l. bij de beteekenis der *quantiteit* (*b*) naast de *qualiteit* (*a*). Deze blijkt o.a. ook daaruit, dat men ook voor elk der boven geschilderde werkingen op scheidde, uterus, kam, etc., verschillende hoeveelheden noodig heeft, die ook parallel loopen met den graad dezer werkingen. Hieruit blijkt, dat een z.g.n. „alles-of-niets-wet” hier niet van toepassing is. Men had deze op grond van ervaringen met transplantatie's aangenomen, waarbij b.v. een kam van een kapoen na transplantatie van een testis of in het geheel niet groeide of een maximale grootte bereikte.

Voor de therapeutische toediening van hormoonpreparaten is dit van groote beteekenis en men wachte zich voor de uitspraak: „*het hormoon helpt niet*”, hoogstens mag deze luiden: „*deze hoeveelheid van het hormoon helpt niet, een grootere dosis heeft echter wellicht wel effect.*”

Door nauwkeurige quantitative bepalingen werd ook het onderzoek naar de *qualiteit* belangrijk bevorderd. Men heeft met een bepaalde hoeveelheid van een testis-extract b.v. een 15 % oppervlaktegroei van den kapoenenkam gekregen en deze hoeveelheid een eenheid = 1 E genoemd. Met bepaalde hoeveelheden van urine-extracten was dit ook te bereiken. Geeft men 2 E van een *testis*-extract aan een rat, dan kan men hiermede het gewicht van de zaadblaas verdubbelen. Geeft men echter 2 E van een *urine*-extract, dan ontstaat nauwelijks een werking. Deze vertoont zich eerst, wanneer men 6 E van het urine-extract geeft. Wij trokken hieruit de conclusie, dat er een andere werkzame stof in de urine moet zijn dan in de testis, of dat eventueel in de laatste

nog iets anders aanwezig is, dat de werking aanzet. Beide veronderstellingen bleken juist. Door middel hiervan kwamen wij tot de bereiding van het zuivere hormoon uit de testes, het *testosteron* (D a v i d c.s.), en vonden bovendien een stof, die de werking versterkt en door ons x-stof genoemd werd (F r e u d c.s.). Terwijl het testosteron zeer spoedig na zijn ontdekking ook bij ons chemisch werd geïdentificeerd en korten tijd daarna door R u z i c k a en B u t e n a n d t weer half synthetisch werd bereid, is dit met de x-stof tot dusverre nog niet gelukt. Wel heeft men eenvoudige stoffen, die in veel opzichten met de x-stof verwant zijn (organische zuren) met testosteron verbonden en esters daaruit gevormd, deze worden nu therapeutisch zeer veel gebruikt. Hieruit blijkt de groote beteekenis van *coöperatie* van verschillende stoffen.

Het testosteron is in zijn structuur nauw verwant met het vroeger genoemde vrouwelijke hormoon uit corpora lutea, het *progesteron* (z. formule) en dit weer, (wat ik hier slechts terloops vermeld) met het voor het leven gewichtige hormoon uit de bijnier, het *corticosteron*.

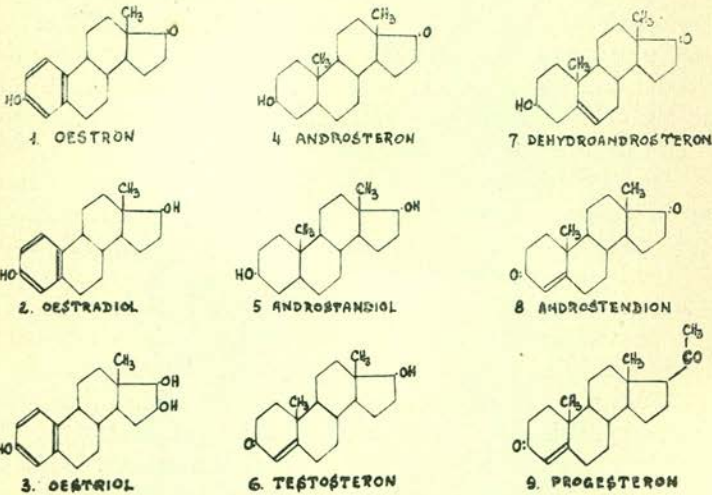
Behalve van testosteron zijn ook hier nog de formules aangegeven van andere mannelijke werkzame stoffen, die ten deele als zoodanig in urine voorkomen, ten deele volgens relatief eenvoudige methodes, daaruit te bereiden zijn. Zij zijn alle bij de gebruikelijke subcutane toediening zwakker dan het testosteron, soms zelfs 30 tot vele malen zwakker. Hetzelfde geldt, zooals reeds is gezegd, van de drie bronstgevende stoffen, die zich slechts door het aantal OH-groepen van elkaar onderscheiden en zeer verschillend van werking zijn; het sterkste is het oestradiol, het zwakste het oestriol.

Naast de qualiteit (*a.*) en de quantiteit (*b.*) speelt nu ook de modaliteit (*c.*), dus de wijze, waarop een stof in het lichaam wordt gebracht, een groote rol: of een hoeveelheid ineens gegeven wordt of verdeeld over verschillende doses, of in een waterig of olieachtig milieu, of peroral, percutaan (in een zalf), subcutaan of intraperitoneaal enz. enz.

Men bootst natuurlijk langs geen van deze wegen de natuur volkomen na, die vermoedelijk een ononderbroken toevloed onderhoudt vanuit het produceerende orgaan. Een sedert kort toegepaste methode komt de natuur meer nabij, men

brengt n.l. kleine tabletjes van het toe te dienen hormoon onder de huid. (P a r k e s). Hierdoor kan men een zeer langdurige werking door de waarschijnlijk voortdurend afgegeven kleine hoeveelheden bereiken. Bij voor het lichaam onontbeerlijke hormonen, als het zoo juist genoemde bijnierhormoon, heeft deze methode enkele malen levensreddend gewerkt, toen het succes van de andere toedieningswijzen min of meer dubieus was.

Herinneren wij ons de vroeger gegeven formule II, waarin



het biologisch *effect* als een *functie* van een reeks van *factoren* werd aangeduid, dan kan men de boven genoemde *a.*, *b.* en *c.*: kwaliteit, quantiteit en modaliteit ook onder deze factoren rangschikken, die nauwkeurig aan te geven zijn, bij de beschrijving van een stof. Doordat men dit veelal heeft nagelaten, ontstonden tegenstrijdigheden in de literatuur, die vermeden hadden kunnen worden door zorgvuldiger waarnemingen en vollediger beschrijvingen.

Onder de andere *factoren*, die vaak *verwaarloosd* zijn, behoort ook de *dier soort*. Wat voor de muis geldt, geldt nog heelemaal niet voor de oogenshijnlijk zoo nauw verwante rat; wat voor deze geldt, geldt soms ook voor den mensch, en weer niet voor den hond, enz. enz.

Maar niet slechts tusschen de verschillende diersoorten ook tusschen de individuen van éénzelfde diersoort komen opvallende verschillen in reactie voor, ja zelfs reageert hetzelfde individu den eenen keer anders dan den anderen (*inter- en intra-individueele* verschillen). Deze verschillen zijn veel grooter dan die bij de reacties op een lichaamsvreemde stof, vooral wanneer de hoeveelheid van het reeds in het lichaam aanwezige natuurlijke hormoon sterk wisselend is, en de van buiten toegediende hoeveelheid hierbij dus a.h.w. opgeteld moet worden.

Zeer belangrijk is de invloed van z.g.n. *uitwendige factoren: klimaat, seizoen* („der wunderschöne Monat Mai”), dagfactoren enz. De wetenschap zal deze invloeden nader moeten analyseeren en dan zal men wellicht bijzondere gevoeligheden bij patiënten niet meer als hysterie kenmerken maar uitwendige factoren als oorzaak hiervoor kunnen aanwijzen. De betekenis van licht- en warmtestralen heeft men reeds dikwijls leeren kennen. Wij, evenals ook andere onderzoekers, konden n.l. aantonen, dat de groei van den mannelijken kam door eenzelfde hoeveelheid hormoon in den zomer, bij eenzelfde behandeling van de dieren, voeding, stalling, etc. veel kleiner is dan in den winter. Het verschil verdwijnt, wanneer men de kapoenen het geheele jaar in het donker houdt.

Dat de invloed van de *voeding* op de geslachtsfunctie zeer groot is, weet men reeds lang en hoewel men zonder verdere analyse in een speciaal geval niet te snel tot een dergelijken invloed mag besluiten, ligt de waarschijnlijkheid in vele gevallen toch zeer voor de hand (oorlogsamennorrhoe gedurende den voorlaatsten wereldoorlog). En hiermede is feitelijk al een overgang gegeven tot de z.g.n. *inwendige*, met de geslachtshormonen samenwerkende factoren, daar het van buiten toegediende voedsel eerst een coöpererende factor wordt door de veranderingen, die het individu inwendig ondergaat.

Onder de vele inwendige factoren willen wij er slechts enkele noemen en wel den invloed, welke de *hormonen onderling* op elkaar hebben, zoowel de geslachtshormonen onder elkaar als ook die, welke daarvan verder verwijderd zijn.

Een *coöperatie* van de beide vrouwelijke hormonen,

menformon en progestine, hebben wij reeds boven bij de menstruatie besproken, maar ook heterologe hormonen, b.v. het vrouwelijke menformon, en het mannelijke kunnen in bepaalde hoeveelheden synergistisch samenwerken (pace-maker-werking van Freud), terwijl zij elkaar onder andere omstandigheden weer antagonistisch beïnvloeden.

Van groote practische beteekenis zijn ook de onderzoeken over geslachtshormonen en de prostata. Dit orgaan, maar ook vele andere secundaire mannelijke geslachtsorganen, wordt niet slechts door mannelijke hormonen maar ook door vrouwelijke, oestrogene, stoffen vergroot. Dit scheen ons, toen voor het eerst hierop de aandacht viel, paradoxaal en in strijd met de toen nog algemeen geldende 3de en 4de aprioristische postulaten, volgens welke de invloed van een heteroloog hormoon op een geslachtsorgaan, voor zoover aanwezig, slechts negatief kan zijn. Uit de analyse der prostata-vergrooting door menformon (de Jongh) blijkt echter, dat deze vergrooting ook geenszins identiek is met die, welke tengevolge van het mannelijke hormoon ontstaat, en elke leek zou het verschil kunnen constateeren tusschen prostatae ook bij gelijke gewichtstoename, wanneer die in het eene geval is teweeg gebracht door mannelijk en in het andere geval door vrouwelijk hormoon. Het menformon doet een abnormaal verhoord epitheel ontstaan, tegelijk met een hypertrophie van het bindweefsel, die doen denken aan de bronstveranderingen van de vagina.

Nu is het interessant, dat men deze veranderingen in de prostata, maar ook in de vagina en in andere organen, kan teniet doen door gelijktijdig mannelijke hormoon toe te dienen. Wij hadden reeds vroeger op grond van overwegingen, die door latere onderzoeken bevestigd werden, als therapie tegen de bij den man op leeftijd veel voorkomende prostata-hypertrophie „hombreol” voorgesteld; dit was het eerste preparaat met een werkelijk aan te toonen en gestandaardiseerd gehalte aan mannelijk hormoon. Het gebruik van dit mannelijke hormoon werd in een zeer groot aantal gevallen het eerst door v. Capellen met succes bekroond. Daar zooals wij zagen bij elken normalen man naast mannelijk hormoon vrouwelijk hormoon voorkomt,

zou men zich kunnen voorstellen, dat het ontstaan van de prostata-hypertrophie berustte op een relatief tekort aan mannelijk hormoon, waardoor het evenwicht tusschen beide hormonen verstoord wordt en het vrouwelijke overwicht krijgt (de Jongh). Door opzettelijke toediening van het mannelijke hormoon kan men dit evenwicht weer herstellen.

De coöperatie van de geslachtshormonen met de *hypophyse* en in het bijzonder met de voorkwab hebben wij reeds vroeger aangeduid. Men heeft deze klier „master gland” genoemd, omdat ze feitelijk door haar hormonen elke andere klier beïnvloedt en hierdoor direct een invloed op het geheele organisme en zijn functies heeft. Omgekeerd staat echter de hypophyse ook onder invloed van de geslachtshormonen en wordt door bepaalde hoeveelheden hiervan blijkbaar geremd. Hieraan moet ook misschien bij het einde van de puberteit het beëindigen van den groei worden toegeschreven, doordat het groeihormoon, dat, zooals bekend is, in de hypophyse voorkomt, wordt geremd.

Hetzelfde geldt voor het ophouden van de *lactatie* door remming van het lactotrope hormoon. Aan den anderen kant is waarschijnlijk het optreden van de castratie- en climacterische verschijnselen bij de vrouw toe te schrijven aan het wegvallen van de normale rem van de hypophyse, waarvoor objectief spreekt het verhoogde voorkomen van gonadotroop hormoon in het climacterium. Reeds vroeg was de samenhang van *schildklier* en geslachtsfunctie vooral bij de vrouw bekend door het opzwellen en ook door de functioneel verhoogde werkzaamheid van de schildklier vóór de menstruatie en tijdens de zwangerschap. Ook zij hier gewezen op den samenhang en de samenwerking met de hormonen van de *bijnieren*.

Hieruit blijkt, dat men een studie over de werking van de geslachtshormonen vrij van den invloed van andere hormonen en vrij van den invloed van het geheele organisme slechts onder zeer bijzondere omstandigheden kan maken. Dit is den laatsten tijd gelukt door het bestudeeren van *weefselcultures* in *vitro*. Slechts schijnbaar eenvoudiger dan experimenten op het geheele volwaardige organisme zijn de proeven op het *ei*, die echter zeer interessante gegevens wat betreft

de beïnvloeding van het geslacht door hormonen hebben opgeleverd. Door inspuiting b.v. van het vrouwelijke hormoon in een kippenei kan men zeer sterk het aantal hanen, dat geboren wordt, doen verminderen en iets dergelijks is ook door behandeling van embryonen van zoogdieren gelukt. Weliswaar keert dan veelal het zoo beïnvloede dier weer tot zijn oorspronkelijk geslacht terug.

Met de studie van de z.g.n. *lotgevallen* van het hormoon in het lichaam, die zeer veel omvat, heeft men nu eerst een aanvang gemaakt. Hiertoe behooren o.a. *plaats* en *wijze* van *ontstaan* van het hormoon en de *hoeveelheid*, waarin het in het *lichaam* voorkomt. Deze laatste is niet zonder meer uit de hoeveelheid in de urine af te leiden. Het zijn op zijn minst nog vijf andere grootheden, die hierop van invloed zijn: opname van buiten, productie, hoeveelheid in het bloed, opstapeling in bepaalde organen, afbraak.

Van bijzonder belang is de vraag, *waar* het hormoon geproduceerd wordt en in welke hoeveelheid. Uit een relatief groote ophooping op één plaats heeft men vaak zonder meer besloten, dat men hier ook met de productieplaats te doen heeft, zonder te bedenken, dat het even goed een stapelplaats zou kunnen zijn. Hierbij komt, dat men slechts in heel enkele gevallen de werkelijke structuur van de werkzame stof heeft kunnen vaststellen en meestal moest volstaan met de wetenschap, dat men te doen had met een „vrouwelijke stof”, die oestrogeen werkt, of met een „mannelijke stof”, die den groei van den kam resp. de zaadblaas bevordert.

Het voorkomen van oestrogene stoffen in planten, b.v. in wilgekatjes maakt ook de aanwezigheid in turf, teer en veen begrijpelijk.

Voor de klinische diagnose is belangrijk het voorkomen in bepaalde *gezwellen*. —

Over het fysiologisch-chemische proces bij het *ontstaan* van de hormonen weten wij nog zoo goed als niets, niet eens of al deze stoffen uit het cholesterine ontstaan of dat dit slechts een afbraakproduct is. Zeker weten wij slechts, dat dit niet „te vuur en te zwaard”, d.w.z. door hooge temperaturen en sterke zuren of alkaliën, oxydatie- of reductiemiddelen geschiedt, waarmee het geniale onderzoekers is

gelukt een reeks van stoffen te bereiden. Men is er echter wel in geslaagd om uit cholesterine-derivaten met behulp van levend materiaal, van gist en bacteriën, geslachtshormonen te bereiden, verder bij de doorstrooming van overlevende testes met bloed, dat zulke derivaten bevatte.

Op welke wijze het kunstmatig in het lichaam gebrachte geslachtshormoon daarin *opgenomen* wordt en in hoeverre het daarbij *veranderingen* ondergaat en of het *als zoodanig* en in welke hoeveelheid *tot de organen* komt, die het beïnvloedt, daarover weten wij niets. Men tracht zich door proeven daarover nader te orienteeren. Wel weet men door het consequent verzamelen van quantitative ervaringen, dat het verschil in werkzaamheid van verschillende stoffen, speciaal dat van de z.g.n. mannelijke, als testosteron, androsteron, dehydroandrosteron, enz. verdwijnt, wanneer men ze niet na de inspuiting als het ware het geheele lichaam laat doorloopen, doch wanneer ze direct in contact met het orgaan worden gebracht en b.v. op den kapoenenkam worden gesmeerd. Hieruit zou men afleiden, dat het onderscheid in werkzaamheid der verschillende stoffen eerder berust op een verschil in de wederwaardigheden, die de stoffen in het lichaam ondergaan (verschil in resorptie, afbraak etc.), dan op een meer of minder sterke werkzaamheid van de stoffen op zich zelf.

Waarom echter het eene systeem wel en het andere niet gevoelig is zonder dat deze een wezenlijk verschil in bouw vertoonen, daarover weten wij niets. Een stuk van de buikhuid van den aap in de huid rondom den anus gebracht, blijft, na toediening van menformon, bleek, te midden van de geheele geslachtsstreek „sexualskin”, die rood wordt en opzwellt. Omgekeerd wordt een stuk huid uit de geslachtsstreek gebracht in het hoornvlies van het oog onder invloed van menformon rood, terwijl de omgeving onveranderd blijft. Er moet dus een bijzondere affiniteit — een woord, dat overigens weinig zegt — bestaan tusschen bepaalde plekken van het lichaam en de geslachtshormonen, resp. de stoffen, die hieruit ontstaan en hun werkzaamheid uitoefenen. In het algemeen kan het verband tusschen een stof, die toegevend wordt of ergens in het lichaam ontstaat en het orgaan,

waarop het zijn werking uitoefent evengoed eng als los zijn (transformaties). Een wat grove vergelijking moge dit duidelijk maken: Voor ons is er geen stoffelijk verband tusschen het dubbelkje in een automaat geworpen en het te voorschijn komende stuk chocolade; slechts een kind of een wilde zou misschien kunnen denken, dat het een uit het andere is ontstaan. Daarentegen twijfelen wij er geen oogenblik aan bij het bezoeken van een cacao-fabriek, dat er wel verband bestaat tusschen het cacao-poeder, dat wij zagen verwerken en de bonbons, die ons later in het vele meters van het begin van de fabriek gelegen directie-kantoor worden aangeboden, hoe gecompliceerd en omslachtig het proces ook is, dat de cacao moet doorloopen om tot bonbon te worden. —

Waar wij nog slechts zoo kort iets over geslachtshormonen weten, is het begrijpelijk, dat wij ook wat betreft hun *therapeutisch* gebruik aan den aanvang staan. Toch heeft men met deze preparaten reeds allerhand kunnen bereiken zoowel bij *vrouwelijke* als bij *mannelijke* patiënten. Bij de eerste spelen de z.g.n. *climacterische bezwaren* een groote rol, waaronder de meeste vrouwen, die in de overgangsjaren komen, te lijden hebben. Er is geen twijfel aan, dat men deze bezwaren in een groot aantal gevallen ondervangen kan, o.a. ook het bijzonder lastige jeuken, dat voor oudere vrouwen vaak tot zoo'n ernstige kwaal kan worden. Door de preparaten (b.v. door menformon) is de mogelijkheid gegeven aan het ontbreken van de functie van het ovarium tegemoet te komen. Of men ook op rekening van de uitvalverschijnselen in het climacterium de daarin zoo veelvuldiger optredende *rheumatische* verschijnselen mag schrijven, is nog een open vraag, maar ongeacht de theorie heeft men hierin vaak door hormoontherapie verbetering kunnen brengen. Ook bij vóór de menopauze optredende menstruatiestoornissen bereikt men daarmee vaak gunstige resultaten. Het ontbreken der bloedingen, de z.g.n. *amenorrhoe*, bezwaart ook psychisch de vrouw meer, dan men zou denken, wanneer men ziet, hoezeer vrouwen vaak te lijden hebben onder de maandelijksche periodes. Doch ook bij de schijnbaar tegenovergestelde kwaal, de te veelvuldige en te overvloedige bloedingen, de *poly- en hypermenorrhoe*, is hetzelfde preparaat, het menformon, vaak heilvol

gebleken; verder ook bij *ontwikkelingsstoornissen* en bepaalde vormen van *infantiliteit*, zoowel als van *steriliteit*.

In de niet zoo zeldzaam voorkomende gevallen, waarin het vrouwen niet mogelijk was de zwangerschap tot een eind te brengen, heeft, zooals wij reeds zagen, het *corpus luteum-hormoon* (progestine) den *abortus* vaak kunnen voorkomen. Bij een nog ernstiger en levensgevaarlijker ziekte, de Cushing'sche ziekte, is door de boven aangeduide remming van de hypophyse door menformon, eenige malen een merkwaardige genezing bereikt.

De behandeling met *mannelijk hormoon* bij de *prostatahypertrophie* bij mannen hebben wij reeds eerder genoemd. Ofschoon men veel huiveriger is van een „mannelijk climacterium” te spreken dan van een vrouwelijk, dat door zulke duidelijke kenteekenen als het uitblijven van de menstruatie gekenmerkt is, lijdt het geen twijfel, dat vele verschijnselen ook op een dergelijken toestand bij den man wijzen. Ook in die gevallen kunnen mannelijke preparaten goede diensten bewijzen. Zelfs bij jongere mannen heeft men bij *ontbrekende potentie* hiermede successen geboekt, waarbij men uitging van absoluut vaststaande experimenteele ervaringen bij gecastreerde dieren. Zoo is het b.v. ook gelukt bij mannen, die door verminking in den oorlog tot eunuchen waren geworden, weer tot een normaal huwelijksleven te brengen (afgezien natuurlijk van de vruchtbaarheid).

Evenals bij vrouwen door vrouwelijke hormonen kunnen bij mannen door mannelijke hormonen *ontwikkelingsstoornissen* (hypogenitalisme) opgeheven althans veel verbeterd worden.

Dat men met *mannelijk hormoon* ook *typisch gynaecologische* afwijkingen, zooals zij voor een deel hier boven werden genoemd, kan bestrijden, in gevallen, waarin de therapie met *vrouwelijk hormoon* geen succes biedt, is na hetgeen wij vroeger besproken hebben, niet zóó paradoxaal als het schijnt, want ten eerste weten wij nu, dat in beide geslachten steeds beide soorten van hormonen voorkomen en ten tweede hebben wij de mogelijkheid eener chemische transformatie onder de oogen gezien. —

Zooals ik reeds zeide, men staat nog slechts aan het begin van de kennis over de hormonen en daarom ook nog slechts

aan den aanvang van de therapie met deze stoffen. Het lijdt echter geen twijfel, dat men, vooral ook door een zorgvuldige toepassing van de boven aangegeven principes en door steeds rekening te houden met quantiteit, qualiteit en modaliteit, maar ook met al de andere factoren alsmede met de synergistische en antagonistische werkingen der hormonen, tot steeds betere therapeutische resultaten zal geraken.

BLOEDINGEN NA TANDETRACTIES

DOOR

Dr. F. PETER

616.314 089 87] 06 : 616.314 0051

Reeds in 1922 viel het mij bij een discussie in een vergadering van een tandartsenvereniging op, dat voor bloedingen na tandextracties steeds weer het een of ander middel werd aanbevolen. Toen reeds leek het mij noodig er op te wijzen, dat wij dergelijke bloedingen pas goed kunnen beoordeelen na bestudeering van de klinische haematologie. Ik publiceerde met *S e b a s t i a n* een artikel, waarin ik niet maar eenvoudigweg over nabloeding, haemophilie enz. sprak, maar de door mij zelf waargenomen en uit de literatuur opgediepte gevallen systematisch rangschikte. Later gaf dit onderwerp mij nog eens aanleiding tot het publiceeren van twee gevallen, waarin het mij gelukte door een prophylactische behandeling ernstige, levensgevaarlijke bloedingen te voorkomen.

In den laatsten tijd kwamen mij weder eenige publicaties onder de oogen, die mij bewezen dat de systematische weg verlaten is. Wederom worden banale gevallen van nabloeding beschreven zonder degelijke klinische analyse en worden oude zoowel als nieuwe middelen aanbevolen. Het woord „haemophilie” is weer een verzamelbegrip geworden voor alle mogelijke bloedziekten.

Het staat vast dat 95 % van de nabloedingen, en misschien zelfs nog meer, betrekkelijk goedaardig zijn; zij komen door tamponade gemakkelijk tot staan of door allerlei andere middelen, die men gewoon is aan te wenden. Vandaar de goede resultaten. Maar het staat eveneens vast, dat wij ons

slechts een goed begrip van de bloedingen kunnen vormen door de ernstige gevallen te analyseeren. Van één ernstig geval leert men meer dan van 20 lichte, waar — zooals gezegd — de bloeding ook door eenvoudige middelen tot staan komt.

De frequentie van ernstige nabloedingen heb ik trachten vast te stellen door na te gaan hoe vaak ik in de tandheeskundige ambulance, die gedurende den wereldoorlog drie jaar lang onder mijn leiding stond, nabloedingen heb gezien. Het aantal extracties is zeer groot geweest, bedroeg in ieder geval vele honderden per maand. Daaronder konden vele tot de moeilijke gerekend worden. Maar alle nabloedingen, hoe talrijk dan ook, konden op twee na door tamponade met jodoformgaas worden gestelpt. Het ééne uitzonderingsgeval was een bloeding uit het antrum Highmori na extractie van verschillende wortels, het andere een bloeding uit de art. palat. maj., welke door den collega bij het openen van een verhemelte-absces was aangesneden.

Het spreekt vanzelf dat te velde weinig bloedingen tengevolge van bloed- of vaatziekten voorkomen en alleen deze baren ons zorgen. Twee maal deelden patiënten mij mede bloeders te zijn en een broer in aansluiting aan een tandextractie te hebben verloren, maar in beide gevallen kon slechts een gewone, door tamponade te stelpen, nabloeding waargenomen worden.

Ik liet in mijn veld-ambulatorium na elke extractie met koud water spoelen, ofschoon koude de bloeding bevordert. Ik koos opzettelijk deze methode omdat ik nabloeding juist wilde bevorderen. De patiënten vertrokken na de extractie vaak naar zeer afgelegen plaatsen; ik meende dat wij ons meer zekerheid omtrent eventueele nabloedingen konden verschaffen door zulk een bloeding in het operatievertrek te provoceeren.

De bloedingstijd is individueel geenszins constant en verschilt sterk bij verschillende individuen. Vaak bloedt een patiënt heviger na een gemakkelijke extractie dan een ander na een gecompliceerden ingreep, waarbij eventueel de wortels met de boor van elkaar gescheiden of uitgebeiteld moeten worden. Bij eenige ervaring kan de kleur van het bloed ons

in staat stellen gevolgtrekkingen omtrent de neiging tot bloeding te maken. Hoe lichter de kleur des te langer is de duur der haemostase.

Bijna alle door mij waargenomen gevallen kwamen voor in de klinische en privaatspraktijk en niet in de veldambulance.

Om tot een systematische rangschikking te komen dient in de eerste plaats de oorzaak van de bloeding te worden vastgesteld. Een bloeding kan door verwonding van een bloedvat tot stand komen (Sebastian en ik noemden dit een bloeding op anatomische basis) of door een bloedvat- of bloedziekte (wat wij een bloeding op physiologische basis hebben genoemd, ofschoon het juister ware geweest van een bloeding op pathologisch-physiologische basis te spreken). Bij de eerste soort bloedingen moet een therapie volgens anatomisch-chirurgische principes worden ingesteld, dus tamponade met of zonder geneesmiddel, naad, omsteking, vaatonderbinding ter plaatse of wanneer dit alles niet afdoende is onderbinding op de plaats van voorkeur. Zoo behandelde B. Klein te Weenen een bloeding uit de art. palat. maj., ontstaan door necrose der weeke deelen tengevolge van een injectie met tinct jodii bij de behandeling van een periostitis van een tweeden molaar, door omsteking, bracht H o f e r een zware bloeding na de operatie van een onderkaakscyste tot staan door onderbinding van de art. carotis ext. en Pichler een bloeding na een tongverwonding door onderbinding van de art. lingualis in het trigon. sublinguale.

Zeer zeker kan een bloeding van dezen aard gevaarlijk zijn; berucht zijn verwondingen van den bodem der mondholte bij het separeren van tanden en de heftige bloedingen uit de art. alveolaris inf. (art. mandibularis) na de extractie van onderkaaksmolaren. Maar met uitzondering van de hierboven genoemde gelukkig zelden voorkomende gevallen komen de bloedingen op anatomische basis na toepassing van de in de chirurgie gebruikelijke bloedstelpingsmethoden in den regel gemakkelijk tot staan. Het aantal bloedstelpende middelen is buitengewoon groot; ik tamponeer bij voorkeur met jodoform- of stryphnongaas. Het zwaartepunt ligt in de tamponade als zoodanig.

Veel meer te denken geven de bloedingen die door ziekelijke veranderingen van het bloed of de vaatwanden worden veroorzaakt. Het aantal tot deze groep behorende ziekten is zeer groot en een belangrijk deel daarvan vertoont de verschijnselen van de haemorrhagische diathese (in het vervolg h. d. genoemd), d.w.z. een verhoogde neiging tot (spontane) bloedingen, resp. een vertraging van de haemostase bij verwondingen. Helaas is de systematische indeeling dezer gevallen in de leerboeken zeer verschillend. Als wij nu een lijstje maken van de ziekten die in verband staan met de h. d. wordt de zaak nog gecompliceerder door de omstandigheid, dat bepaalde ziekten als „de haemorrhagische diathesen” worden te boek gesteld, die eigenlijk slechts ziekten *met* h. d. zijn. Wij moeten dit onderscheid goed in het oog houden en stellen ons dus het best op het standpunt van Schittenhelm, die 8 groepen ziekten van het haemopoëtisch stelsel onderscheidt. Slechts de vier eerste van deze 8 groepen, (waaronder wellicht 100 verschillende ziekten vallen) zijn voor ons van belang.

1. De eerste groep omvat de ziekten van de erythrocyten (ziekten van het erythropoëtisch stelsel). Hieronder tellen wij 16 verschillende soorten anaemieën. Slechts een drietal hiervan gaat gepaard met h. d., te weten de perniciëuse anaemie, de aplastische anaemie van Ehrlich en de osteoclastische anaemie. Bovendien behoort tot deze groep de polycythaemie, die gekenmerkt is door een enorme vermeerdering van het aantal roode bloedlichaampjes. Deze ziekte, ook wel Vaquez'sche ziekte genoemd, vertoont een sterke h. d.

2. In de tweede groep vinden wij de ziekten van de witte bloedlichaampjes (ziekten van het leucopoëtische stelsel). Hieronder vallen alle chronische en acute leucemieën. Vooral de laatste gaan gepaard met een sterke h. d.

3. De derde groep wordt gevormd door de purpura-ziekten, waarbij multipele puntvormige huid- en slijmvliesbloedingen het beeld beheerschen. Hiertoe behooren ziekten met vermindering of ontarding van de bloedlichaampjes, thrombopemieën genoemd (morbus maculosis Werlhoffi en Glauzman'sche thrombasthenie) en diverse rheumatische purpura, veroorzaakt door capillairtoxicose: purpura sim-

plex, peliosis rheumatica van Schönlein, purpura abdominalis van Henoch. Behalve deze onschadelijke ziekten rekent men tot deze groep ook de purpura fulminans bij kinderen, waarmee zware acute septische ziekten kunnen eindigen.

4. De vierde groep wordt in hoofdzaak vertegenwoordigd door de haemophilie, die volgens Schittenhelm op gebrek aan fibrine berust, maar waarvoor minstens een dozijn andere theorieën gangbaar zijn. Tot deze groep behoort ook een zeer zelden voorkomende ziekte: de fibrinopenie, waarvan tot nu toe slechts twee gevallen gediagnosticeerd zijn.

De derde en vierde groep omvatten de eigenlijke h. d., benevens scorbuut en de Möller-Barlowsche ziekte, die wel h. d. vertoonen, maar geen ziekten van het bloed en de bloedvaten zijn. Het zijn avitaminosen, die eigenlijk in een aparte groep moesten worden samengebracht.

Bij de groepen 5 tot 8 is geen sprake van h. d.; zij vallen buiten deze bespreking. Ik beperk mij dus tot de vier eerste groepen, maar ik moet hierbij aanstippen dat daarnaast nog heel wat gevallen van h. d. voorkomen, die men secundaire haemorrhagische diathesen zou kunnen noemen. Deze worden bij vele ernstige ziekten verwekt door beschadiging van de vaatwanden en veranderingen van het bloed. In dit opzicht zijn bekend: arteriosclerose, leverziekten, sepsis tengevolge van etterverwekkers of infectie (roodvonk, typhus), gezwellen van het beenstelsel, vooral beencarcinoom. Men zou hiertoe eveneens kunnen rekenen de aplastische Ehrliche anaemie, ook wel panmyelophyose genoemd. Deze absoluut dodelijke ziekte vertoont het beeld van een hevige anaemie en wordt veroorzaakt door verschillende zware vergiften, door uitgebreide osteosclerose, ernstige sepsis, radiumstralen enz. Ter verduidelijking vermeld ik hier twee door mij waargenomen gevallen van „secundaire h. d.”

Geval 1 speelde zich af bij een jonge vrouw, die na de baring septische verschijnselen kreeg met een ontsteking van de galblaas. Zij kwam in een subacuut stadium, maar bleef bedlegerig. De toestand verergerde daarna weer, zoodat patiënte in een sanatorium moest worden opgenomen, waar

mijn hulp werd ingeroepen ter behandeling van een metastatisch absces in het vestibulum oris. Op de incisie volgde een profuse bloeding ofschoon geen enkel bloedvat zichtbaar was geweest. De bloedstelping werd door vingercompressie gedurende $2\frac{1}{2}$ uur tot stand gebracht. Nadat een gaascompres op de wond was gelegd werd deze door uitwendigen druk op de wang gecompriëerd. De algemeene toestand van patiënte ging in de volgende dagen hard achteruit. Na ongeveer 8 weken exitus letalis.

Geval 2 werd waargenomen bij een 52-jarige vrouw, die ik reeds jaren lang had behandeld. Nadat zij zich verscheidene maanden niet had vertoond werd ik 's nachts ontboden met de mededeeling dat zij hevig uit het tandvleesch bloedde. De aanwezige huisarts verklaarde dat zij beencarcinoom had en niet te redden was. De bloeding kwam door compressie met jodoformgaas tot staan, herhaalde zich echter iederen nacht tot patiënte 10 dagen later stierf.

Men vraagt zich natuurlijk af wat de oorzaak is van de vertraging der haemostase en waardoor de bloeding tot staan komt. Steeds weer wordt aangenomen dat haemostase en bloedstolling identiek zijn. Ongetwijfeld speelt de bloedstolling een rol bij het ophouden der bloeding, maar daarmee is het probleem niet opgelost. Wij weten daarvan zelfs nog maar heel weinig af. Bij tal van h. d. is de bloedstollingstijd absoluut normaal. Er komen zelfs gevallen van h. d. voor, waarbij de bloedingstijd normaal is maar de bloeding toch niet tot staan komt, zoodat de patiënt kan doodbloeden. Zoo deelt b.v. *Werner Schulz*, die een van de beste monographiëen over dit onderwerp heeft geschreven, mede, dat morbus Werlhoffi wel een verlengden bloedingstijd, maar een normalen bloedstollingstijd heeft, terwijl bij de purpura van *Schönlein-Henoch* zoowel de bloedings- als bloedstollingstijd normaal zijn, evenals bij de avitaminosen. De haemophilie daarentegen is gekenmerkt door een beduidende verlenging van den bloedstollingstijd.

De bloedstolling is een zeer gecompliceerd proces. Het fibrinogeen van het plasma wordt daarbij omgezet tot fibrine. Het aantal theorieën over de wijze waarop dit zou geschieden is tamelijk groot. De theorie van *Lichtwitz* is vrij

eenvoudig: Voor de verandering van het fibrinogeen zijn twee fermenten noodig: thrombogeen, dat zich in het bloedplasma bevindt en thrombokinase, dat zijn ontstaan dankt aan te gronde gegane leucocythen, thrombocyten en endotheelcellen. Eerst door de inwerking van thrombokinase vormt zich uit thrombogeen het eigenlijke ferment, het thrombine, dat slechts werkzaam is bij aanwezigheid van kalkzouten.

Volgens een andere bloedstollingstheorie is activeering van den binnensten vaatwand noodig. Na verwonding van den vaatwand komt deze activeering tot stand door inwerking van thrombokinase, dat door agglutinatie en afsterving van thrombocyten ontstaat.

Ook *L i c h t w i t z* staat op het standpunt dat de thrombocyten een belangrijke rol spelen bij de verandering van het slappe bloedstolsel tot een vaste massa (door het uitspersen van serum en retractie). Hij beweert dat voor de haemostase de oppervlakte-activiteit van de vaatwanden, het gehalte aan bloedstolling-bevorderende stoffen en de retractiekracht van het stolsel gewichtiger zijn dan de samenstelling van het plasma zelf, d.w.z. gewichtiger dan de aanwezige hoeveelheid fibrinogeen. Fibrinogeen ontbreekt b.v. bij leverziekten, de endotheelanomalie is bijzonder groot bij haemophilie.

Volgens *D o m a r u s* is de haemostase afhankelijk van drie factoren: vermindering van het stollingsvermogen, anomalieën van het bloedstollingsmechanisme en van de capillairen, stoornissen van de zenuwregulatie.

Wij kunnen dus vaststellen dat de bloedstolling op zich zelf reeds een gecompliceerd proces is en dat de haemostase niet alleen van de bloedstolling afhangt maar ook van den toestand waarin de capillairwanden verkeerden. Volgens de meeste schrijvers spelen ook de thrombocyten een belangrijke rol. Het aantal van deze lichaampjes is wel is waar niet steeds verminderd, kan zelfs vermeerderd zijn, maar men neemt aan dat in dit geval het vermogen van deze cellen om ferment te vormen verloren is geraakt.

Geval 3. Een 76-jarige man draagt sinds 2 jaar een prothese. Ten slotte bleef slechts een caninus in de bovenkaak

over. Men deelde mij telefonisch mede, dat uit dezen tand plotseling een hevige bloedstroom vloeide. Ik nam als oorzaak bij dezen hoogbejaarden patiënt arteriosclerose aan. In sterk voortgeschreden gevallen kan deze tot profuse, letaal verloopende bloedingen leiden. Patiënt leed aan ouderdomszwakte en lichte griep. Geringe temperatuursverhooging. Bij onderzoek bleek de caninus geheel uitgehold te zijn. De gingiva was overal normaal. De tand werd met de vingers gemakkelijk verwijderd. Het gelukte mij, ook na urenlange pogingen in tegenwoordigheid van den huisarts, niet de bloeding tot staan te brengen. Na nog 3 à 4 uur zag ik verheven, roodachtige plekken onder den tong en aan de binnenvlakte der wangen. Daar patiënt duidelijk somnolent was, liet ik bloedonderzoek verrichten. Diagnose: leukaemie. Nog in den loop van den dag vertoonden zich darmbloedingen, waaraan patiënt een dag later bezweek. Een acute leukaemie komt op dezen leeftijd slechts zelden voor.

Geval 4. Een 42-jarige vrouw was reeds jaren lang, eenmaal per jaar, onder mijn behandeling. Het gebit was negenuef cariesvrij; er waren slechts 2 of 3 kleine silicaatcementvullingen gelegd. Het tandvleesch was steeds normaal. Op een nacht deelde patiënte mij telefonisch mede dat het tandvleesch bloedde. Daar een acute ziekte mij belette haar te bezoeken werd de bloeding door den huisarts gestelpt. Reeds den volgenden dag werd leukaemie geconstateerd en de milt geëxtirpeerd. Exitus na 5 dagen.

Dit geval is interessant omdat ik onmiddellijk na het telefoongesprek den huisarts opbelde en hem mijn vermoeden medeelde, dat het een of ander ernstig lijden de bloeding veroorzaakt zou hebben. Het ware anders onbegrijpelijk, waarom het in een mond, die in zulk een gunstige conditie was, tot een bloeding zou komen. Een uitgebreid verslag van het bloedonderzoek heb ik niet in handen kunnen krijgen, maar ik weet dat een jarenlang misbruik van een overigens onschadelijk slaapmiddel werd geconstateerd. Hier werd leukaemie gediagnosticeerd en niet agranulocytose, die ook tengevolge van geneesmiddelvergiftiging voorkomt, maar geen spoor van h. d. vertoont.

De milttextirpatie, bij bepaalde ziekten als ultimum refugium

aanbevolen, is een zeer zware ingreep. Zij wordt voornamelijk bij de aplastische anaemie toegepast.

Geval 5 is een buitengewoon zeldzaam geval bij een ouden heer met polycythaemia vera rubra. Ik heb dit reeds vroeger gepubliceerd. Het is belangrijk omdat hier een systematische Röntgenbestraling van de pijpbeenderen met zooveel succes werd toegepast, dat extracties, die bij dezen patiënt anders beslist levensgevaarlijke bloedingen veroorzaakt zouden hebben, volkomen normaal zonder nabloedingen verliepen.

Geval 6 deed zich voor bij een vrouw, die ik bijna 7 jaar onder contrôle had gehad. Ook dit geval heb ik reeds beschreven. De diagnose was morbus Werlhoffi met een aantal thrombocyten van 18—20000. Hevige tandvleeschbloedingen veroorzaakten groote moeilijkheden. Steeds weer kwam de huisarts daarbij te pas. Het geval kwam te mijner kennis door een urenlange bloeding na de extractie van een molaar. Dit gaf aanleiding tot bloedonderzoek en tot het stellen van een juiste diagnose bij deze patiënte, die toen 64 jaar was.

Anamnesticch interessant was dat zij gedurende haar geheele leven overigens niets van haar ziekte bemerkt had; zij had, naar haar zeggen, echter telkens in 1 tot 1½ jaar slechts éénmaal gemenstrueerd. Haar dochter was volkomen gezond.

Om haar van de kwellende tandvleeschbloedingen af te helpen probeerden wij geruimen tijd alle mogelijke kuren. Bestralingen van milt en lever hadden geen succes. Een nateïna-kuur gaf wel verbetering in de bloedcoagulatie, maar voorkwam de bloeding niet. Ook kon deze dure kuur slechts in beperkte mate worden toegepast. Systematische Röntgenbestraling van de pijpbeenderen bracht eenige verbetering. Daarna probeerden wij het met leverkuren, die bij perniciose anaemie zoo gunstig werken en door J a g i č bij Werlhoffzieken met succes in toepassing waren gebracht. Door steeds weer herhaalde leverkuren hebben wij eindelijk kunnen bereiken dat de spontane tandvleeschbloedingen uitbleven of althans zoo zwak waren, dat patiënte er geen last meer van had. Jaren later kon ik bij haar extracties verrichten zonder bijzondere nabloedingen. We kunnen hier echter niet van een volkomen genezing spreken; bij de laatste telling

in 1936 bedroeg het aantal thrombocyten slechts 15000. Patiënte overleed in 1937 op 71-jarigen leeftijd aan angina Ludovici. Bijzonderheden zijn mij niet bekend, maar ik veronderstel dat een kleine verwonding in de mondholte aanleiding heeft gegeven tot het ontstaan van een haematoom, dat septisch is geworden.

Wij kunnen nu overgaan tot de bespreking van de therapie.

Alle bloedingen, ook die welke door de een of andere ziekte veroorzaakt worden, moeten in de eerste plaats mechanisch, door tamponade, bestreden worden. Ik heb den druk van den tampon steeds versterkt door de patiënten te laten bijten op een in gaas gewikkeld stuk kurk. Men kan ook een beet en tegenbeet van een plastische massa vervaardigen en deze, na afkoeling in koud water, met gaas polsteren. Deze methode heb ik in een geval van echte haemophilie met succes toegepast. Hier was de nabloeding den 8en dag post extractionem opgetreden, bij een volkomen normaal wondverloop.

Het spreekt vanzelf dat het gaas met het een of ander medicament geïmpregneerd wordt. Dit kan een desinfiens zijn, waarmee wij rotting en ontsteking van den alveolus voorkomen. Men kan hiertoe ook een bloedstelpend middel kiezen. Ik gebruik bijna uitsluitend jodoformgaas. Bij zeer heftige bloedingen doopte ik dit in een 1⁰/₀₀ adrenaline-oplossing. Stryphnongaas, dat zoowel een desinfiens als een bloedstelpend middel bevat, werd in Weenen bij voorkeur toegepast. Met jodoformgaas en stryphnongaas kan men volstaan. Een ieder bepale zelf welk middel hij wil aanwenden; het zwaartepunt ligt immers in de tamponade als zoodanig. Het aantal aanbevolen middelen is legio; wij mogen aannemen dat zij alle bij goede tamponade goed werken.

Tot beter begrip moge hier een kort overzicht van verschillende interessante publicaties uit de literatuur volgen.

König onderzocht de wijziging van den bloedingstijd bij gezonde menschen na applicatie van verschillende chemisch en physisch werkende agentia. Zijn proeven bewezen dat warmte den bloedingstijd verkort en dat koude dien tijd verlengt. Bloedstelpende middelen, die algemeen worden aanbevolen, zooals coaguleen en claudeen, zijn zelfs als zij

koud worden toegepast onwerkzaam. Daarom bestraalde ik de patiënten na de tamponade met een warmtelamp (profunduslamp). Zij kunnen thuis warme compressen, b.v. een thermophoor, toepassen. De opvatting dat warmte vaatverwijdend werkt en de bloeding aanzet is dus als verouderd te beschouwen. Ik geloof dat de warmte gunstig werkt omdat zij de vorming van ferment bevordert, zooals ook chemische processen bij warmte sneller verlopen.

Belangrijk zijn ook de experimenten van E. Weil, die bij Werlhoff-zieken den bloedingstijd onder de inwerking van verschillende medicamenten onderzocht. Deze tijd wordt sterk beïnvloed door injecties van pituitrine, emetine, bloedserum of bloed, minder sterk door pepton en in 't geheel niet door adrenaline, amylnitriet, kalkzouten en Röntgenbestraling van de milt. Het is wel merkwaardig dat adrenaline-injecties geen werking vertoonden, terwijl adrenaline toch plaatselijk vaatvernauwend werkt. Deze experimenten toonen aan dat het vroeger zoo in zwang zijnde lactas calcicus niet den minsten invloed op den bloedingstijd heeft.

Een groote aanwinst voor de bestrijding van bloedingen was de ontdekking van Weil: het nuttig effect van bloedseruminjecties. Hiermede worden de voor een normale bloedstolling ontbrekende stoffen in natura in het bloed van den patiënt gebracht. Wij behoeven ons hierbij niet tot het menschelijk serum te beperken. Verschillende dierlijke sera kunnen worden ingespoten; het meest bekend zijn het tetanus- en diphtherieserum.

Schloszman kwam tot de ervaring dat slechts versche sera effect hebben. Hierdoor worden vele slechte resultaten, welke gepubliceerd zijn, verklaard. Door verschillende instituten worden versche sera afgeleverd. Het best is natuurlijk een bloedtransfusie.

Ook versch weefsel bevat serum met werkzame bestanddeelen. Wellicht verklaart dit de goede resultaten die door applicatie van melk en vleeschsap of schildkliersap zijn verkregen.

In het leerboek der inwendige geneeskunde van Brugsch worden de volgende haemostyptica aangegeven:

gelatina alba, intramusculair 10—40 cm³ van een 10—20% steriele oplossing.

chloret. natric., intraveneus 5—20 cm³ van een 10% steriele oplossing.

chloret. calcic., intraveneus 5—10 cm³ van een 10% steriele oplossing.

calcium-gluconaat (Sandoz) in ampullen à 10 cm³ van een 10% oplossing.

coaguleen = extract van runderbloedlichaampjes.

claudeen = extract van longweefsel (schapen).

Deze beide extracten mogen slechts plaatselijk worden aangewend.

In den laatsten tijd zijn van Amerikaansche zijde onderzoekingen verricht over de werking van enkele gerenommeerde middelen. Tainter en Thronson maten bij gezonde menschen gedurende 6 weken twee maal daags den coagulatie-tijd. De eerste en laatste twee weken dienden ter contrôle. In de daartusschen liggende derde en vierde week werden groote doses van verschillende middelen per os toegediend: calcium gluconaat, dagelijks 13,5 gr., calcium-gluconaat met vitamine D (viosterol), styptisaat en ceanothyne, welke middelen in Amerika veel gebruikt worden. De resultaten waren bedroevend; alleen calcium-gluconaat en viosterol bewerkten in enkele gevallen een verkorting van den stollingstijd van 10 %, een resultaat dat klinisch geen waarde heeft.

Tainter, Thronson en Richardson namen op dezelfde wijze een tweede reeks proeven, waarbij zij de haemostatische werking van gelatine, coaguleen en fibrogeen per os toegediend, en histidine, ook door intramusculaire injectie, onderzochten. De resultaten waren eveneens slecht. *Dat echter deze middelen bij locale applicatie gunstig op de wond inwerken wordt door deze schrijvers geenszins betwist.*

Ik leg er den nadruk op dat bij deze onderzoekingen de coagulatie-tijd en niet de bloedingstijd werd bepaald. Van de meeste dezer middelen toch wordt beweerd dat zij de bloedstolling bevorderen.

Styptisaat wordt uit het bekende veldkruid capsella bursa pastoris, ceanothyne uit de plant ceanothus americanus gehaald. Fibrogeen is een weefselextract, histidine een proteïne-derivaat; de andere middelen zijn overbekend.

Uit deze onderzoeken blijkt dat al deze middelen zelfs na wekenlange toediening per os geen preventieve uitwerking hebben. Volgens de schrijvers staat bij locale aanwending het door Mc. Farlane en Barnett in de therapie ingevoerde slangengift bovenaan. Zij gingen daarbij uit van de gedachte dat slangengift doodelijk werkt omdat het binnen de vaatwanden het bloed tot coagulatie brengt. Deze toxische werking is zeer groot. Het spreekt vanzelf dat dit gift, zooals elk ander voor therapeutische toediening sterk verdund moet worden. Slangengift wordt, tot een biljoen verdund, in ampullen in den handel gebracht en plaatselijk ingespoten.

Nog een nieuw middel moet hier worden genoemd: injectie van kippeneiwit met kaliumbromide.

Het ligt voor de hand dat bij avitaminosen vitamine moet worden gebruikt en wel vitamine C, dat wij sinds de ontdekking van Szent-Györgyi precies kennen en gemakkelijk kunnen voorschrijven. Dat scorbuut een avitaminose is weten wij reeds sinds jaren. Het is echter de vraag of vitamine bij andere h. d. effect heeft. Nateina Llopis schijnt uit een mengsel van verschillende vitaminen en kalkzouten te bestaan. De meeningen over dit middel zijn echter zeer verdeeld, terwijl de hooge prijs een uitgebreide toepassing onmogelijk maakt.

Hoe groot het aantal middelen ook is, steeds worden nieuwe ontdekt en aangeprezen.

Na de samenstelling van dit opstel bepleitten S. van Creveld en René Hamer (in het T. v. T., Jan. 1940) aan de hand van sterk sprekende gevallen het gebruik van uit runderplasma bereid „stollingsglobuline” bij lijders aan haemophilie; ongetwijfeld is de toepassing van dit middel wetenschappelijk volkomen gerechtvaardigd.

Samenvatting.

1. Bloedingen na tandheelkundig operatieve ingrepen zijn in twee groepen te verdeelen:
 - a. bloedingen op anatomische basis, door verwonding van kleinere of grotere bloedvaten. Zij worden volgens

- de regelen van de chirurgie behandeld: tamponade, naad, omsteking of onderbinding.
- b. bloedingen op pathologisch-physiologische basis, door ziekten van het bloed of vaatwanden verwekt. Ook hier wordt allereerst getamponeed met jodoform- of stryphnongaas. Warmte-applicatie wordt aanbevolen.
 2. Indien een haemorrhagische diathese wordt vermoed, dient onverwijld een internist geraadpleegd te worden, vooral wanneer de bloeding na tamponade niet tot staan komt.
 3. Het beste plaatselijk werkende middel is, volgens aangifte van Amerikaansche schrijvers, slangengift.
 4. Als de bloeding door plaatselijke behandeling niet tot staan komt komen injecties van dierlijk serum, nog beter bloedtransfusie, in aanmerking.
 5. Ook na het tot staan komen der bloeding moet steeds op een onderzoek door den internist worden aangedrongen.
 6. Een deel van de ziekten met h.d. is te genezen. De pernicieuze anaemie door leverkuren, de avitaminosen door toediening van vitaminen. Polycythaemie kan door systematische Röntgenbestralingen beduidend verbeterd worden. Ook zag ik bij Werlhoffsche ziekte verbetering door levertherapie.
Gemakkelijk te genezen zijn eenige purpuraziekten.
 7. Gerefereerd werd een geval van polycythaemie en een van Werlhoffsche ziekte, waar na een preventieve therapie extracties zonder nabloedingen verricht konden worden.

LITERATUUR:

Boeken:

- Krause und Garré: Lehrbuch der Therapie innerer Krankheiten. Jena 1911.
 Domarus: Grundriss der inneren Medizin. Berlin 1934.
 Brugsch: Lehrbuch der inneren Medizin. Wien 1937.
 Schittenhelm: Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Gewebe.
 Lichtwitz: Krankheiten des Stoffwechsels und der Ernährung.

Lichtwitz: Allgemeine Therapie.

De drie laatste verhandelingen zijn opgenomen in het Lehrbuch der inneren Medizin. Springer, Berlin 1931.

Tijdschriften:

Kirsch: Haemophilie. D.Z.W. 1938, No. 30. (Met literatuur over haemophilie.)

Tainter and Thronson: Haemostatic effects of administration of calcium, viosterol, styptisate and ceonathyn by mouth. J.A.D.A. 1938, No. 4.

Tainter, Thronson and Richardson: allyed haemostatic action of gelatin, coagulen, fibrogen and histidin administered by mouth. J.A.D.A. 1939, No. 3.

Koesis und Hasko: D.M.W. 1938, No. 36.

Roemer: Secale cornutum in der operatieven Zahnheilkunde. D.Z.W. 1938, No. 49.

Peter und Sebastian: Gefahrdrohende Momente in der Zahnheilkunde. Z. f. Stom. 1924, No. 3.

Peter: Beitrag zur prophylaktischen Behandlung von Blutungen nach Zahnärztl. Eingriffen. Z. f. Stom. 1937, No. 11.

WELK MEDICAMENT SLAAN DE TANDARTSEN HET HOOGSTE AAN?

*Naar aanleiding van de enquête, gehouden op de Vergadering van 4 Mei 1940
van de Vereeniging van Nederlandsche Tandartsen.*

616. 314 085 × 7.

Ieder onzer bereikt zoo nu en dan het verzoek om, hetzij aan huis dan wel in een ziekeninrichting een patiënt te behandelen, die niet in staat is zelf naar den tandarts te gaan. In den regel betreft het acute klachten, omtrent welker aard en plaats men doorgaans van den telefonischen of anderen boodschapper niets naders te weten kan komen, dan dat de zieke pijn heeft, verder niets.

Men staat dan meteen voor de vraag: wat moet ik allemaal meenemen? Want uit ervaring weet ook ieder hoe „prettig” het is om, wanneer men zich bij de selectie van instrumenten en medicamenten op allerlei mogelijkheden heeft voorbereid, ter plaatse te constateeren, dat het juist een ander geval betreft, dan de vele waarop men gewapend is. Waarmee — inleidend — alleen maar gezegd wil zijn, dat het niet zoo gemakkelijk is om op een gegeven oogenblik aan alles te denken. Het wordt in zoodanige omstandigheden dan een kwestie van zich behelpen met hetgeen men — vaak te ver van huis om zich het ontbrekende na te laten brengen — tot zijn beschikking heeft en de nood maakt veelal vindingrijk.

Voor een dergelijk probleem: met welk medicament kan men zich in geval van nood het beste redden? plaatste de voorzitter van de Vereeniging van Nederlandsche Tandartsen, de heer N o r d, zijn toehoorders op de vergadering

van 4 Mei l.l. toen hij hun het volgende vraagstuk ter oplossing voorlegde:

„Op een eiland, waar voor dat doel niets te krijgen is, moet tandheelkundige hulp worden verleend. De tandarts heeft daar de beschikking over een volledig instrumentarium, maar mag slechts één medicament meenemen. Aan welk middel zoudt Gij in dat geval de voorkeur geven?”

„Indien Gij twee, drie of meer medicamenten zoudt mogen meenemen, welke zoudt Gij dan in volgorde uitkiezen?”

„Geef in deze volgorde een lijstje en vermeld daarbij het aantal jaren, dat Gij in de praktijk zijt.”

Den aanwezigen werd tien minuten tijd gegund om orde te stellen op de gedachten, die hun door langere of kortere ervaring werden ingegeven, ten einde, natuurlijk zonder ruggespraak met hun bureu, de rangorde van hun medicamenteuze voorkeur op schrift vast te leggen.

Het materiaal van deze enquête, waaraan 76 collega's deel namen, werd aan de redactie van ons Tijdschrift ter verwerking overgedragen, als gevolg waarvan te dezer plaatse aan den uitslag eenige beschouwingen worden vastgeknoopt.

Alvorens de uitkomsten te bespreken, verdient het aanbeveling om zich rekenschap te geven van de gevallen, waarvoor de tandarts op het hypothetische eiland zoo al kan komen te staan. Veel verschil met wat in de dagelijksche praktijk op het vasteland de hoofdschotel vormt, mag men niet veronderstellen. Zijn hulp zal dus gevraagd worden voor gevallen van enkelvoudige caries, pulpitis, pulpangraen, wortelvliesontsteking, apicaal absces en voorts gingivale aandoeningen van diversen aard. Aangezien extractie niet zelden als therapie zal worden toegepast, moet ook met nabloeding en dolor post extractionem rekening worden gehouden. Voor het overige mogen we wel aannemen, dat in de voornaamste plaats pijn of hinder de eilanders naar den tandarts zal drijven en niet een gecultiveerde voorzorg inzake gebitsconserveering, zoodra het gerucht

van diens aankomst tot in alle baaien en krekten zal zijn doorgedrongen. Dit zijn zoo in het kort de factoren, waarmee de op tandheelkundig avontuur sloop gaande tandarts rekening zal moeten houden bij het bepalen van zijn keuze van het eenige medicament uit de bonte reeks, hetwelk hij zal mogen meenemen en waarmee hij dus in de uiteenloopende gevallen zooveel mogelijk moet kunnen doen om zijn insulaire patiënten van hun lasten te bevrijden.

Waarom hebben nu de aanwezigen op 4 Mei hun universele voorkeur geschonken? In de 76 antwoorden is 54 maal het meenemen van injectievlloeistof als het meest doeltreffende aangegeven, welk middel derhalve door 7 van de 10 ter vergadering aanwezige praktici aan de spits is gesteld.

Inderdaad zou de tandarts, naar wiens hulp op het eiland reikhalzend zou worden uitgezien, met dit „medicament” in veel gevallen succesvol werkzaam kunnen zijn. Eerstens zou hij onder plaatselijke gevoelloosmaking, door middel van extractie van alle pijnlijke pulpitische elementen de eilanders kunnen verlichten; in sommige gevallen zou hij bij periodontitische verschijnselen de geleidings-anaesthesie te baat kunnen nemen om een min of meer effectieve verdooving te bewerkstelligen, al zou hij het risico van een infectie aan de insteekplaats, door het gemis van een desinfectiemiddel, in den koop moeten nemen. Te meenen, gelijk een der deelnemers deed, dat men met niets anders dan extracties rekening behoeft te houden omdat, naar hij toelichtte, „op een eiland dit verlangd wordt”, ware in strijd met de ervaring in de praktijk. Niet de extractie wordt verlangd, maar de bevrijding van pijn; vrees voor de tang kan ook daar bestaan! Buitendien kunnen bezwaren bestaan tegen deze mutilatie van het gebit (fronttanden) of een contraindicatie (haemophilie), welke conserveerend optreden noodzakelijk maakt. In die gevallen zou, zoo goed en zoo kwaad als het gaat, een ontstoken pulpa onder aseptische voorzorgen kunnen worden geëxtirpeerd.

Bij aandoeningen der gingiva kan na zorgvuldige, mechanische reiniging der tanden, tandhalzen en tandvleesch

onder gebruikmaking van warm water, dat op elk eiland in genoegzame hoeveelheid aanwezig kan worden verondersteld (zelfs op het regenarme Curaçao), met injectievloeistof de pijnlijkheid eener gingivitis worden bestreden.

Men kan derhalve concludeerend vaststellen, dat met dit „medicament” in een groote meerderheid van gevallen de insulaire tandlijders doeltreffend geholpen kunnen worden, en dat deze keuze als een juiste mag worden aangemerkt. Tenzij men zich — gelijk een der deelnemers deed — op het standpunt plaatst, dat injectievloeistof buiten beschouwing moet blijven, omdat het geen medicament in den strikten zin van het woord zou zijn. Deze woord-criticus kan met zijn opvatting tweëerlei hebben bedoeld: of wel dat het geen enkelvoudig geneesmiddel is, doch een min of meer samengesteld praeparaat, dan wel dat met de werking er van geen eingenlijke genezing, doch slechts opheffing der aan de behandeling verbonden pijnlijkheid wordt nagestreefd. Deze collega met overigens te waardeeren critischen zin, heeft zich evenwel noodeloos het hoofd gebroken over de beteekenis van het woord en het begrip medicament, want volgens een arrest van den Hoogen Raad in 1914, verstaat het spraakgebruik onder geneesmiddelen zoowel bepaalde enkelvoudige middelen als mengsels, terwijl volgens de definitie onder een geneesmiddel wordt verstaan elke stof of elk complex van stoffen, die met het lichaam in aanraking worden gebracht met het doel te genezen. Het bizondere oogmerk der pijnopheffing tijdens de genezing brengende behandeling, kan dus evenmin in ons verband een beperking opleveren bij het rangschikken van injectievloeistof onder de medicamenten.

Wij kunnen dus blijven bij de conclusie, dat dit middel in veel gevallen met succes kan worden aangewend. Er blijven natuurlijk over die omstandigheden, waarin op grond van contra-indicaties tegen plaatselijke of regionale gevoelloosmaking, zooals periodontitische, resp. ostitische infectie, het middel in den steek laat. Maar dan zou de tandarts nog altijd met het beschikbare instrumentarium door het openleggen van de pulpakamer en het mechanisch verwijderen van den gangraeneuzen kanaalinhoud, de oor-

zaak der ontsteking kunnen verwijderen en door afvloeiing van afscheidingsproducten uit het periapicale ontstekingsgebied trachten verlichting te geven. Voor het overige zou hij dan, als dit niet gelukt, tot de heroieke therapie der onverdoofde extractie zijn toevlucht moeten nemen.

Gaan wij nu de samenstelling van de resteerende voorkeurstemmen na, ten getale van de overblijvende 20 briefjes, dan spreekt het vanzelf, dat de daarbij naar de eerste plaats verwezen medicamenten tegenover de injectievloeistof slechts een zeer bescheiden aanhang vertoonen. Na onderzoek blijkt dan dat phenol 4 maal, phenolkamfer 1 maal, chloorphenolkamfer 2 maal, kresol 1 maal, eugenol 3 maal, waterstofsperoxide 3 maal, joodtinctuur 1 maal en paraformaldehyde 1 maal bovenaan de lijst geplaatst werden.

Om nu de rangorde zuiver te bepalen, is het gewenscht rekening te houden met de chemische en pharmacologische verwantschap van de vier eerstgenoemde middelen. Want het verschil tusschen phenol en phenolkamfer (oplossing van C h l u m s k y) bestaat alleen in de verdunning en daardoor tempering der etsende eigenschap van carbolzuur. Ditzelfde geldt voor chloorphenol, dat in zijn werking eenzelfde karakter heeft als de stof, waarvan het door additie van chloor is afgeleid en eveneens in combinatie met kamfer de caustische werking verliest, doch als antisepticum niets van zijn kracht inboet (met menthol aangeduid als C.K.M.-oplossing). Het betreft hier dus leden van de phenolgroep, welke in dit verband gevoegelijk als een geheel mogen worden gerekend, uit hoofde van hun in principe gelijksoortige werking. Feitelijk zou hiertoe ook nog te rekenen zijn tricresol, hetwelk in zijn algemeene werking sterk op die van phenol gelijk.

Wij krijgen dus deze afdalende rij: phenol, chloorphenol (beide in combinatie met kamfer) en trikresol met 7 stemmen, eugenol en H_2O_2 elk met 3, alcohol met 2, joodtinctuur, paraformaldehyd elk met 1 stem.

Nemen wij carbol als oudste en meest bekende medicament onder de loupe, dan kan worden vastgesteld, dat daarmee in uiteenlopende gevallen aardig wat ten bate van de insulaire patiënten zou kunnen worden gedaan, dank zij de

combinatie van antiseptische en verdoovende eigenschappen. Voorop dient te worden gesteld, dat een verdooving van de extractiepijn er niet mee kan worden bereikt, zoodat het middel daarvoor geheel in den steek laat. Wanneer dus de tandarts zijn eilanders dit leed zou willen besparen, dan zou hij tot conserveerende behandeling dienen te besluiten. In dat opzicht stelt het middel, in den vorm van phenolum liquefactum niet te leur; door de necrotiserende werking op de pulpa zonder ontstekingsverschijnselen, is het mogelijk hiermee in eenige zittingen en met voorzichtige instrumenteele behandeling de pulpa dusdanig te necrotiseeren, dat de lijder van zijn lasten kan worden bevrijd. Bij periodontale aandoeningen, is de desinfecteerende kracht voldoende om den gangraeneuzen wortelkanaalinhoud onschadelijk te maken en bijgevolg de oorzaak op te heffen. Bij tandvleschontstekingen is de pijnstillende werking van de waterige oplossing zeer waardevol, terwijl de pijnlijkheid van aphteuse zweertjes door aanstippen met vervloeide carbol als bij tooverslag vaak verdwijnt. Al deze bruikbare eigenschappen bezitten natuurlijk ook de genoemde combinaties van phenol en chloorphenol met kamfer (en menthol of thymol) in verhoogde of mindere mate, al naar het geval en de aanwending in onverdunden vorm of in waterige oplossing (b.v. bij dolor post extractionem). Voor den laatstgenoemden verdunnen vorm is phenol alleen het meest geschikt.

Aansluitend bij de phenolgroep vindt eugenol als eerst in aanmerking komend medicament voor de insulaire hulpverleening een drietal aanhangers. Welke goede diensten het bij de conserveerende behandeling bewijst door de pijnstillende werking bij irritatie en enkele andere vormen van pulpitis, voor het overige kan de tandarts op het eiland slechts voorloopige resultaten boeken, daar op necrose van de pulpa ook bij herhaalde applicatie niet met zekerheid kan worden gerekend, want de atrophie, die er vaak het gevolg van is, leidt slechts in enkele — niet vooruit te bepalen gevallen, tot dit doel. Dank zij de antiseptische en desodori-seerende eigenschappen, is bij voortgezette aanwending wel op genoegzame ontsmetting bij pulpagangraen te rekenen, om een patiënt van de pijnlijke gevolgen eener wortelvlies

ontsteking te bevrijden, maar voor een duurzame desinfectie der wortelkanalen is het middel niet betrouwbaar. Tijdens en na de extractie kan het natuurlijk geen diensten bewijzen, al zou bij dolor en bij gebrek aan beter desnoods met een warme waterige emulsie getracht kunnen worden eenige verlichting te verschaffen, op grond van het phenolgehalte.

Ook op waterstofsperoxide (resp. de geconcentreerde oplossingen in den vorm van perhydrol etc.) wordt drie maal de keuze bepaald als universeel middel. Als algemeen desinfectans bij aandoeningen der mondslijmvliezen en ter voorbereiding van de (onverdoofde) extractie, heeft het natuurlijk groote waarde, op welke laatstgenoemde therapie de tandarts in het meerendeel der gevallen is aangewezen. Caries van den 1-en en 2-en graad zouden bij conserveerende behandeling met de geconcentreerde oplossing gedesinfecteerd kunnen worden, evenals pulpaganraen (anaerobe bacterien!) en derzelve consecutieve gevolgoestanden ermee tot genezing gebracht. De aandoeningen der levende pulpa zouden echter alleen met de tang hardhandig te verhelpen zijn. Resumeerend moet dus deze uitverkiezing achtergesteld worden bij de eerder genoemde geneesmiddelen gelijk uit een vergelijking op de bijgevoegde overzichtstabel duidelijk blijkt.

Van den alcohol, welke twee maal bovenaan werd geplaatst, kan ondanks de goede eigenschappen, die velen weten te waardeeren, de tandarts op expeditie niet veel rechtstreeksche baat verwachten. Als reinigingsmiddel bij gebitsvervuiling en ter ondersteuning van de reiniging, bewijst hij goede diensten, evenals bij de behandeling van enkelvoudige carieuze defecten. Voor het overige heeft het middel geen specifieke werking, tenzij meegenomen per bemande flesch, om de gedruktheid des gemoeds der patiënten (in het vooruitzicht op de onvermijdelijke en pijnlijke extractie) te converteeren in de stemming des kanaries, dewelke na toediening van spiritus juniperi dilutus in zijn houding duidelijk te kennen gaf voor de kat geen vrees meer te koesteren, haar bijkans te tartten.

Wat ten slotte te zeggen van joodtinctuur en paraformaldehyd, die elk door één collega op het schild zijn verheven?

De keuze van het eerste middel lijkt meer ingegeven door de zorg om infecties te voorkomen, resp. te bestrijden, dan om aan de te verwachten behandelingen een bijdrage tot doeltreffende uitvoering te leveren. Door deze zeer beperkte toepassingsmogelijkheid staat dit medicament wel heel ver ten achter bij de verschillende, eerder genoemde middelen.

Paraform zou door de afsplitsing van formalinedamp als desinfectans bij pulpagangraen gebruikt kunnen worden, maar verdere diensten zouden er niet aan te ontleenen zijn.

Hebben wij ons voorloopig bepaald tot een vermelding en waardeering van de medicamenten, die in volgorde de meeste „voorkeursstemmen” hebben verworven, zoo geeft dit nog geen volledig beeld van de waarde, die de gebruikers in totaal er aan toekennen. Om deze te benaderen, kan men niet volstaan door eenvoudig het aantal stemmen voor de tweede en volgende plaats op de lijst bij elkaar te tellen. Bij de verscheidenheid van namen en volgorde, zou zij niet voldoende tot uitdrukking komen. Tot dat doel is het gewenscht de lijst als geheel in aanmerking te nemen en aan de rangorde op de ingekomen briefjes een bepaalde puntenwaarde toe te kennen. Alhoewel bij die waardebepalings een zekere willekeur niet vermeden kan worden, is het wellicht het meest verantwoord een afdalende puntenwaarde als volgt te nemen: voor vermelding bovenaan de lijst 1 punt, op de tweede plaats $\frac{1}{2}$ punt, op de derde plaats $\frac{1}{3}$ punt, op de vierde $\frac{1}{4}$ punt, op de vijfde $\frac{1}{5}$ punt en op de zesde $\frac{1}{6}$ punt. Nog verder te gaan is voor ons doel niet noodzakelijk, aangezien bij de hoeveelheid der genoemde middelen aan het rangnummer geen enkele practische beteekenis meer kan worden toegekend.

Passen wij nu deze berekening toe, dan is de uitslag als volgt:

1. Injectievloeistof	56,5 punten
2. Phenol en chloorphenol met hun combinaties resp. 13,5 en 6,7 punten, totaal	20,2 „
3. Arsenik	13,3 „
4. Alkohol	13 „
5. Eugenol	10,7 „

6. Tinct. jodii 10,2 punten
 7. Waterstof superoxide 9,7 „
 8. Jodoform 4,8 „

Nieuw en met een goede plaats (no. 3) op de lijst, verschijnt als sterk gewaardeerd medicament arsenik op het tableau, dat 16 maal als no. 2 is aangegeven en in het geheel tot en met de zesde plaats, 36 keer is genoteerd.

Gaat men nu aan de hand van de gebleken volgorde na met welk minimum aantal middelen een tandarts genoegzaam uitgerust is om alle voorkomende omstandigheden zoowel chirurgisch als conserveerend het hoofd te kunnen bieden, dan kan hij met de drie boven aan de lijst geplaatste geneesmiddelen: injectievloeistof, phenol (of chloorphenol) en arsenik volstaan, hetgeen uit de overzichtstabel inzake de bruikbaarheid der gekozen medicamenten door het volledige aantal +-teekens duidelijk naar voren komt.

Overzichtstabel inzake de bruikbaarheid van de geneesmiddelen.

Naam	Aantal punten	ex-tractie	enkelv. caries	pulpitis	periodon- titis gangraen	gingivitis	dolor post extract.
			conserveerende behandeling				
1. Injectievloeistof .	56,5	+	—	(+)	—	(+)	(+)
2. Phenol enz.	20,2	—	+	(+)	+	+	+
3. Arsenik	13,3	—	—	+	—	—	—
4. Alcohol	13,—	—	(+)	—	—	—	—
5. Eugenol	10,7	—	+	(+)	(+)	—	—
6. Tinct. Iodii	10,2	—	(+)	—	+	+	+
7. Waterstofperoxide	9,7	—	+	—	+	+	+
8. Jodoform	4,8	—	—	—	—	(+)	+

N.B. De betrekkelijke bruikbaarheid is weergegeven door het tusschen haakjes plaatsen van het positieve teeken (+).

Wil men nu nog nagaan of en in hoeverre het aantal praktijkjaren verband houdt met de gebleken voorkeur voor het meenemen van injectievloeistof als eenig medicament, dan kan als uitslag van dat onderzoek worden vast-

gesteld, dat van de 8 aanwezigen ter vergadering met 5 of minder praktijkjaren, er 7 zich daarvoor hebben uitgesproken, van de 19 met minder dan 11 jaren deden 15 dezelfde keuze; onder de practici met 11 tot 20 jaren waren het er van 21 niet meer dan 14. Van 11 collega's met 21 tot 30 praktijkjaren, deden er niet meer dan 6 deze keus, terwijl van 5 aanwezigen met 31 tot meer dan 40 jaren ancienniteit 3 een anaestheticum prefereerden. Acht deelnemers waren vermoedelijk zoozeer verdiept in het opmaken van hun verlanglijstje, dat zij vergaten hun praktijkservaring in een cijfer vast te leggen.

Men ziet derhalve, dat de verdooving voor de extractie een belangrijker plaats in de tandheelkundige behoeften der jongeren inneemt dan bij hen, die reeds meer dan 5 jaren achter den rug hebben, of 10 zoo men wil.

Men moet daaruit nu ook weer niet afleiden dat deze voorkeur der junioren in juveniele zachtgeaardheid haar oorsprong vindt, want twee collega's met resp. 3 en 6 praktijkjaren hebben een anaestheticum geen plaats op hun lijstje waardig gekeurd. Wilden zij wellicht uitsluitend langs conserveerenden weg hun insulaire praktijk uitoefenen, zal men kunnen vragen. Helaas moet het antwoord ontkennend luiden, want als no. 3 vermeldde beiden een bloedstelpend middel. Volledigheidshalve zij hieraan toegevoegd, dat nog één practicus met 40 jaren dienst geen ampullen mee op reis verlangt.

Nu zal de lezer nòg nieuwsgierig zijn en willen weten of de hoofdprijs is getrokken met een lijstje, dat door den uitslag der enquête is bevestigd als het meest doeltreffend. Neen, geen der deelnemers heeft ook maar ten naastenbij dit geluk gehad. Maar een eervolle vermelding moet worden gedaan van twee collega's met resp. 10 en 4 jaren praktijk, die in hun keuze van de eerste drie medicamenten het bij het juiste eind hebben gehad en daarmee gewapend vol vertrouwen de onbekende insulaire toekomst tegemoet hadden kunnen gaan!

B.