

SAMENVATTING

Beschrijving van een patiënte met pyelo-ureteritis cystica. In de anamnese kwamen op niersteencolieken lijkende aanvallen met cystitis-klachten voor. Er konden geen stenen of bepaalde ziekteverwekkers worden gevonden. De diagnose werd op grond van het typische röntgenbeeld gesteld.

SUMMARY

A case of pyelo-ureteritis cystica. — Description of a patient suffering from pyelo-ureteritis cystica. The anamnesis made mention of attacks suggesting renal colic with cystitis. No calculi or pathogenic agents could be found. The diagnosis was made on the strength of the typical röntgen picture.

Literatuur: L. J. ARDUINO (1946) *J. Urol.* **55**, 149. W. D. BIEBERBACH, PH. H. COOK en R. H. GOODALE (1934) *Amer. J. Roentgenol.* **31**, 778. A. E. BOTHE en D. S. CRISTOL (1942) *Amer. J. Roentgenol.* **48**, 787. F. HINMAN, C. M. JOHNSON en J. H. MC. CORKLE (1936) *J. Urol.* **35**, 174. L. KENDALL (1933) *J. Urol.* **39**, 645. G. F. PETERSEN (1951) *Acta radiol. (Stockh.)* **35**, 363. F. KNUTSSON (1953) *Acta radiol. (Stockh.)* **16**, 43. J. R. VON RONNEN en H. DORMAAR (1950) **34**, 96.

Februari 1954

CAPITA SELECTA



HET ADAPTATIESYNDROOM VAN SELYE

DOOR PROF. DR. J. H. GAARENSTROOM, TE GRONINGEN

Het is nu ongeveer 18 jaar geleden, dat van de „alarmreactie” of beter het „adaptatiesyndroom” (general adaptation syndrome: G.A.S.) voor het eerst werd melding gemaakt door de in Canada werkende onderzoeker SELYE. Het begrip werd geschapen naar aanleiding van een aantal waarnemingen bij proefdieren, waarbij bleek, dat deze op schadelijke prikkels, zoals infectie, verwonding, vergiftiging, koude, warmte, spierversmoedigheid, röntgenstralen en emotionele spanning, reageerden met een bepaalde groep van symptomen. Deze zijn: bijniervergroting met histologische kenmerken van activiteit in de schors, involutie van thymus en lymfeklieren, leucocytose, lymphopenie en eosinopenie, eiwitafbraak, veranderde koolhydraatstofwisseling, stoornissen in de electrolytstofwisseling en vele andere verschijnselen. Het complex van actie en reactie, dus de schadelijke invloed en de reactie van het lichaam daarop, wordt door SELYE „stress” genoemd. Deze moeilijk te vertalen term is langzamerhand ook in andere landen ingeburgerd. De schadelijke prikkel noemt hij „stressor agent”, of ook wel „stressor”; de reactie „stress reaction”. Het gebruik, vooral door niet ingewijden, van het woord „stress”, wanneer „stressor agent” wordt bedoeld, is, ook volgens SELYE zelf, afkeurenswaardig, in verband met de verwarring die daardoor ontstaat.

Indien tevoren de bijnier is weggenomen, heeft een schadelijke prikkel niet bovengenoemde gevolgen voor de rest van het lichaam, terwijl bij gehypofysectomeerde dieren zowel de bijnierveranderingen als de overige symptomen uitblijven. Zonder dat er van een schadelijke prikkel sprake was, konden dezelfde verschijnselen worden opgewekt door toediening van hypofyse-extracten aan bijnierhoudende dieren, of bijnierschorsextracten aan bijnierhoudende, zowel als bijnierloze dieren. Op grond van deze gegevens ontstond de volgende theorie: Elke schadelijke prikkel geeft, naast specifieke verschijnselen en primaire locale reacties, aanleiding tot een in actie komen van het „hypofyse-bijnier-systeem”. De hypofyse wordt hierbij geprikkeld tot uitstorting van ACTH (corticotrophine), dat de bijnierschors stimuleert.

Het gevolg daarvan is dat door dit orgaan één of meer steroïden van het type cortison* worden afgescheiden. Op grond van het reeds vroeger bekende feit, dat bij nierlozen ook hypophyseloze dieren zeer weinig bestand zijn tegen schadelijke invloeden, neemt men aan, dat de uitstorting van cortison bijdraagt tot de adaptatie van het lichaam aan deze invloeden.

Wanneer de omstandigheden daartoe aanleiding geven, verloopt, volgens SELYE, het adaptatiesyndroom in drie fasen. De eerste is de „alarmreactie”, gedurende welke de bijnierschors zich door sterke activiteit tracht aan te passen bij de veranderde toestand. Wanneer niet spoedig de dood intreedt, ontstaat de „resistentiephase”, gedurende welke tussen de beschadiging en de reactie van de bijnier ongeveer een evenwicht heerst. Kan, door de ernst van de schadelijke invloed, dit evenwicht niet gehandhaafd blijven, dan volgt de „uitputtingsphase”. Men veronderstelt, dat in alle fasen de bijnier in absolute zin meer cortison afscheidt dan onder normale omstandigheden. Tijdens de alarmreactie en de uitputtingsphase is er echter sprake van een relatief tekort door de grote behoefte van het lichaam, terwijl er tijdens de resistentiephase een evenwicht tussen behoefte en productie zou zijn, of soms een teveel aan hormoon door tijdelijke overcompensatie.

Een niet opgelost probleem is dat van de „first mediator”. Het is namelijk niet bekend, wat het gemeenschappelijke in alle „stressors” is, zodanig, dat er altijd eenzelfde reactie van de hypofyse volgt. In een aantal gevallen is gevonden, dat de schadelijke prikkel via sensibele zenuwen de hypofyse bereikte; onder andere omstandigheden bleek echter ook na doorsnijding van de zenuwen het effect in te treden. Ook de in een aantal proeven aange- toonde invloed van de hypothalamus als schakel tussen prikkel en reactie van de hypofyse, bleek zich niet altijd te doen gelden. Als eventuele humorale invloed, die de prikkel overbrengt, komen in aanmerking eiwitafbraakpro- ducten, die tijdens „stress” in meer dan normale hoeveelheden circuleren. Als zodanig kan men histamine beschouwen, doch gegronde aanwijzingen dat dit product in de alarmreactie een bijzondere plaats inneemt, zijn er niet. Ook van adrenaline heeft men wel gedacht dat het de stof was die in laatste instantie de ACTH-afgifte zou doen plaats vinden, maar de betrekkelijkheid van dit standpunt blijkt, als men in aanmerking neemt, dat ook bijniermergloze dieren op verschillende schadelijke prikkels met een normale hypofyse- stimuleringsreageren. Evenmin bevredigt de opvatting, dat de hypofyse- activiteit wordt teweeggebracht door een laag gehalte in het bloed aan cortison, als gevolg van een verhoogd verbruik in de periferie. Dit is ongetwijfeld een factor, die mede van belang is, maar het kan niet de enige zijn, omdat men een stijging van de ACTH-afgifte tijdens „stress” heeft kunnen vast- stellen bij dieren, waarbij door infusie voortdurend een hoge cortisonspiegel werd onderhouden.

De tijdens de alarmreactie intredende hypertrophie van de schors beperkt zich tot de middelste van de drie zones van de bijnierschors: de zona fasciculata; de zona glomerulosa en zona reticularis veranderen niet noemenswaard. De zona fasciculata wordt beschouwd als de productieplaats van „cortison”. In het acute stadium van de stimulerings hebben verder in de bijnierschors enkele chemische veranderingen plaats, namelijk een daling van het in de bijnier in hoge concentratie voorkomende vitamine C, en daling van het cholesterol- gehalte. De reden van eerstgenoemde daling is onbekend; die van het choleste- rolgehalte zou kunnen worden veroorzaakt, doordat deze stof als moeder- substantie voor steroïden dient. In het bloed en in de urine stijgt meestal het

*Gemakshalve wordt verder van cortison gesproken, ofschoon men niet zeker weet, of dit, dan wel een ander steroïd uit de bijnierschors, zij het dan met zeer verwante werking, als het bij de adaptatie betrokken hormoon moet worden beschouwd.

gehalte aan de zogenaamde 11-oxysteroiden; in de urine neemt het gehalte aan 17-ketosteroiden toe. Beide zijn tot zekere hoogte als maatstaf voor de cortisonproductie van de bijnierschors te beschouwen.

De verschijnselen van het adaptatiesyndroom zijn het best waar te nemen, wanneer het organisme wordt getroffen door een ernstig trauma. Men heeft evenwel vastgesteld, dat ook lichte schadelijke prikkels, zelfs die welke inhaerent zijn aan het dagelijks leven, zoals de tijdens de dagelijkse periode stijgende vermoeidheid, de inspanning door normale spierarbeid, enz. aanleiding zijn tot lichte stijgingen in de activiteit van de bijnier. Hierin komt dus het bijzondere belang van dit orgaan voor de handhaving van de toestand, die men homöostasis noemt, tot uiting.

De vraag, die iedereen bovenal belang inboezemt, is *op welke wijze* de bijnierschors een bijdrage levert tot de adaptatie. Een afdoend antwoord hierop is op het ogenblik niet te geven. Veel betekenis heeft men aanvankelijk gehecht aan het uiteenvallen van lymphocyten, waardoor γ -globulinen zouden vrijkomen en daardoor het gehalte aan immuunstoffen zou toenemen. Ten eerste huldigt men tegenwoordig echter de mening dat de, niet door cortison tot uiteenvallen gebrachte plasmacellen de dragers van antistoffen zijn, ten tweede bestaat over het al of niet veranderen van het gehalte aan deze stoffen na toediening van bijnierschorschormoon, de meest tegenstrijdige literatuur. Men meent op het ogenblik, dat de bijnier voor de *productie* van antistoffen van geen betekenis is.

Op een ander uitgangspunt voor een hypothese is enige jaren geleden door TAUSK de aandacht gevestigd, namelijk op de welbekende eigenschap van cortison om allerlei weefselreacties, die ontstaan door de inwerking van schadelijke prikkels, tegen te gaan. Bedoeld is de remming van weefselregeneratie, van ontstekingsverschijnselen, zoals hyperaemie, leucocyten-infiltratie en phagocytose, van sommige overgevoelighedsreacties, enz. Op het eerste gezicht lijken deze effecten geen zeer nuttige bijdrage tot de adaptatie aan het schadelijk agens te zijn. Men zou evenwel kunnen veronderstellen, dat, wanneer de schadelijke prikkel zeer sterk is, de locale reacties hierop van te grote omvang zouden worden, hetgeen de reservecapaciteit van het lichaam te veel aantast. Terwille van de algemene toestand zou dan een remming nodig zijn, welke door het in circulatie brengen van meer cortison tot stand zou komen. Is er bij een hevige schadelijke prikkel geen of te weinig cortison beschikbaar, dan zou dit leiden tot een serie van explosieve afweerreacties, waaraan het lichaam door uitputting te gronde gaat; is er te veel cortison, dan is de afweer te gering en is het de prikkel zelf, die letaal is. Een adaequate secretie van de bijnierschors zou de voorwaarden voor het organisme als geheel optimaal doen zijn.

Als enigszins hierbij aansluitend zou men de theorie van SELYE over de „*diseases of adaptation*” kunnen beschouwen. Hij vond, dat bij proefdieren, die gedurende enige tijd met hoge doses desoxycorticosteron waren behandeld, een aantal afwijkingen ontstonden, vooral nephrosclerose, hypertensie, periarteriitis en arthritis, zij het dan dat hiervoor meestal ook nog andere voorwaarden, bij voorbeeld extra toevoer van NaCl en unilaterale nephrectomie, noodzakelijk waren*. Het ontstaan van deze verschijnselen kon hij beletten, door de dieren behalve desoxycorticosteron, cortison te geven. Hierin vond SELYE aanleiding om te denken, dat bovengenoemde, ook bij de mens voorkomende afwijkingen kunnen ontstaan, of althans het ontstaan kan worden begunstigd, door een abnormaal evenwicht tussen de beide bijnier-

*Op het feit, dat ook het somatotrophine (groeihormoon) het ontstaan van deze afwijkingen bevordert, wordt ter wille van de eenvoud niet ingegaan.

schorshormonen: desoxycorticosteron* en cortison. Het bestaan van een specifiek agens als oorzaak van de ziekte wordt niet uitgesloten, maar de betekenis ervan wordt slechts betrekkelijk geacht. De theorie uitbreidend tot vrijwel alle aandoeningen redeneert SELYE verder als volgt: De symptomen van een ziekte zijn altijd een mengeling van de schade, die door het ziekteverwekkend agens rechtstreeks wordt toegebracht en datgene wat de uiting is van de afweer van het lichaam. Bij de afweer is de bijnierschors betrokken en het ziektebeeld zal dus mede worden bepaald door de activiteit van dit orgaan. Te weinig of relatief te weinig cortison, of, zo men wil, te veel of relatief te veel desoxycorticosteron, kan de reactie op een bepaald agens te sterk of op andere wijze inadaequaat doen zijn. Bij de echte „adaptatie-ziekten” bepaalt de reactie van de bijnier het symptomencomplex. Ook bij vele andere ziekten zal echter een deel van de verschijnselen van de bijnier afkomstig zijn en ook deze zijn dus tot op zekere hoogte adaptatieziekten.

Een voorbeeld moge dit alles toelichten: SELYE heeft bij proefdieren door het teweegbrengen van beschadigingen in de buurt van een gewricht een plaatselijke reactie verwekt. Deze ontwikkelde zich tot een volledige peri-arthritis, waarbij ook veranderingen in het inwendige van het gewricht zelf ontstonden, als aan het dier desoxycorticosteron werd toegediend; cortison kon daarentegen de verschijnselen tegengaan. In analogie hiermede zou men rheumatoïde arthritis kunnen beschouwen als een ziekte, beginnend met de inwerking van een niet nader bekend agens, dat een zekere, wellicht op zich zelf onbetekenende beschadiging in de omgeving van gewrichten teweegbrengt. De ernst van de afwijking kan nu toenemen tot het bij rheuma gewoonlijk waargenomen beeld, als de bijnier op deze prikkel abnormaal reageert, dat wil zeggen een (relatief) teveel aan desoxycorticosteron produceert. In overeenstemming hiermede is de verbetering van de laesies door cortison; in tegenspraak ermede is, dat er bij deze ziekte van een abnormale verhouding tussen de door de eigen bijnier geproduceerde hoeveelheden desoxycorticosteron en cortison nooit iets gebleken is, en dat toediening van desoxycorticosteron de symptomen niet verergert. In te gaan op de tegenwerpingen van SELYE tegen deze bezwaren en het verdere „pro” en „contra” in dit concrete geval, zou ons te ver voeren.

Als samenvattend oordeel over de theorie van de adaptatieziekten kan ten eerste worden gezegd, dat er nog onvoldoende argumenten bestaan ten gunste van een teveel of relatief teveel aan desoxycorticosteron als verwekker of mede-verwekker van een groot aantal ziekten. De andere helft van de theorie, dus het denkbeeld, dat een tekort aan cortison als zodanig kan dienen, steunt op de combinatie van twee waarnemingen: 1e. de remming van een aantal locale reacties op traumata door toediening van dit middel en 2e. het therapeutische succes er van bij een aantal ziekten, waarbij men het bestaan van een te overvloedige reactie op een (meestal onbekend) schadelijk agens kan veronderstellen. Toch is deze opvatting onbevredigend. Er zijn namelijk ook een aantal andere werkingen van corticosteron, die men zeker niet remmend kan noemen en waarvan men de betekenis tijdens „stress” slechts kan gissen. Wat bij voorbeeld te denken van het nut van verhoogde eiwitafbraak door cortison, als een schadelijke prikkel op zichzelf reeds aanleiding tot zulk een afbraak geeft. Waarvoor dient het uiteenvallen van lymfocyten en eosinophile leucocyten? Wat is de bedoeling van de mobilisatie van glycose? In het laatste geval kan men aan dekking van een vergrote caloriebehoefte denken, maar dit blijft vage veronderstelling.

*Of dit een werkelijk bijnierschorshormon is, is nog veel minder zeker dan in het geval van cortison. Het nieuwe, op de Na-K-stofwisseling werkzame electrocortine werkt vele malen zo sterk als desoxycorticosteron.

Gedurende de laatste jaren wordt van gezaghebbende Amerikaanse zijde (SAYERS, INGLE, ENGEL) bovendien de aandacht gevestigd op een aantal gegevens, die het bepalen van de functie van de bijnier tijdens „stress” nog moeilijker maakt dan het reeds was. Deze auteurs leggen sterk de nadruk op het feit, dat het effect van cortison zeer kan wisselen naar gelang de omstandigheden waaronder het wordt toegediend; onder bepaalde voorwaarden kan zelfs het tegenovergestelde worden gevonden van wat men gewoonlijk ziet. Een aantal feiten in dit verband zijn de volgende: *a.* toediening van cortison aan bijnierloze dieren verhoogt de weerstand tegen infectie, toediening ervan bij normale dieren vermindert de resistentie, *b.* epitheel-vorming bij experimentele wonden wordt door cortison geremd; bij lupus erythematodes bevordert deze stof echter de vorming van epitheelcellen, *c.* hoge doses cortison bevorderen de eiwitafbraak; toediening van cortison bij bijnierloze dieren stimuleert evenwel eiwitopbouw en kan ook onder andere omstandigheden tot groei aanleiding geven, *d.* bij aan diabetes lijdende dieren heeft de toediening van cortison een verhoging van de suiker-uitscheiding ten gevolge; stelt men ze echter aan koude bloot, waardoor de eigen bijnierschors-activiteit toeneemt, dan daalt het glycosegehalte van de urine.

Behalve dit stelden genoemde onderzoekers met zekerheid vast, dat een aantal tijdens „stress” intredende, aan een uitstorting van bijnierschorshormon toegeschreven verschijnselen, ook nog ontstonden bij bijnierloze dieren, waarvan de normale stofwisseling werd gehandhaafd door toediening van cortison.

Uit deze gegevens leiden zij de volgende opvatting af: Het lichaam reageert, gelijk sinds lang bekend is, op een schadelijke prikkel met een aantal reacties, die naar gelang de aard van het agens zeer verschillend, zelfs tegengesteld aan elkaar kunnen zijn, maar tot algemeen doel hebben de „homoiostasis” te handhaven. Hiertoe moet er een zekere hoeveelheid bijnierschorshormon circuleren; het gehalte daaraan moet hoger zijn naarmate het trauma ernstiger is. Een concentratie van bijnierschorshormon, die adaequaat is als reactie op een zeer schadelijke prikkel, is te hoog voor een prikkel van geringere intensiteit.

Ziedaar in zeer compacte vorm een overzicht van de voornaamste gegevens over de functie van de bijnierschors tijdens „stress”. Een aantal belangwekkende punten moeten buiten beschouwing worden gelaten, waaronder het verband tussen bijnierschorshormonen en andere bij de weerstand als belangrijk veronderstelde stoffen, zoals (het zo dicht bij de bijnierschors gevormde) adrenaline en verder vitamine C.

Kan uit dit alles iets worden afgeleid ten behoeve van de praktijk? Men zou kunnen denken, dat men bij een aantal aandoeningen, die men daarvoor het meest aangewezen acht, pogingen kan doen om het aandeel van de bijnier in de pathogenese nader vast te stellen. Kan men bij voorbeeld van bepaalde verschijnselen van een ziekte zeggen, dat zij zijn veroorzaakt door een te grote of te geringe cortison-productie? Dit is zeer moeilijk. Gelijk SELYE telkens weer betoogt, bepalen de aard van het primaire agens en de eigenschappen van het aangetaste weefsel, hoe de bijnier reageert; de wisselingen hierin kunnen kwantitatief en kwalitatief zodanig zijn, dat veelal geen kenmerkende, met zekerheid aan de bijnierschors toe te schrijven verschijnselen zijn aan te wijzen. Bepalingen van cortison of producten daarvan in lichaamsvochten kunnen ten hoogste laten zien, dat er tijdens vele ziekten meer bijnierschorshormon wordt gevormd dan normaal. Of dit ter behandeling van de aandoening voldoende, te veel of te weinig is, kan men niet schatten, evenmin als het mogelijk is te beoordelen of in zulk een geval behandeling met ACTH of cortison wenselijk zou zijn.

Wat het laatste betreft: volgens de theorie van SELYE kunnen deze hormonen in principe van nut zijn bij *alle* aandoeningen. Slechts door de middelen

clínisch te proberen, kan men komen tot het opstellen van indicaties. Wanneer de behandeling resultaat heeft, betekent dat nog niet, dat er in het betrokken geval een tekort aan bijnierschorsactiviteit heeft bestaan. Men zou eerder denken dat dit niet het geval is, omdat bij een enigermate langdurige behandeling met deze stoffen altijd overdoseringsverschijnselen ontstaan, welke uitblijven bij dieren, welke een trauma hebben ondergaan, en waarbij men de tevoren weggenomen bijnier vervangt door bijnierschorshormon.

De theorie van het adaptatiesyndroom en de hieruit wel niet rechtstreeks voortgevloeide, maar hiermee toch verband houdende betekenis van ACTH en cortison als geneesmiddelen met geheel nieuwe potenties, behoren tot de grondslagen, waarop het medisch denken in deze tijd rust. Dit houdt een bijzondere hulde in aan SELYE, die de voornaamste stoot tot deze voorwaartse schrede in de geneeskunde heeft gegeven.

LITERATUUR

H. SELYE, *Stress*, en *Annual reports on stress* 1951 en 1952. Montreal.

M. TAUSK, *Het hormoon* (1951) **15**, 173.

G. SAYERS (1950) *Physiol. Rev.* **30**, 244.

D. J. INGLE (1952) *J. Endocrin.* **8**, 23.

F. L. ENGEL (1953) *J. clin. Endocrin.* **13**, 1555.

April 1954

VRAAG EN ANTWOORD



INVLOED VAN MODERNE GENEESMIDDELEN OP DE AARD VAN INFLUENZA-EPIDEMIEËN

Vraag No. 58. Is er iets bekend omtrent de invloed, die de nieuwere chemotherapeutica en antibiotica uitoefenen op virussen? Heeft men al proeven op dieren genomen, om na te gaan of virussen met bepaalde ziekteverwekkende eigenschappen, na contact in vitro met verschillende mengsels van een der nieuwere therapeutica, veranderingen ondergaan, respectievelijk virulenter of minder virulent worden in hun ziekteverwekkende eigenschappen?

Deze vraag wordt gesteld naar aanleiding van mijn indruk dat het karakter van de influenza-epidemieën aan het veranderen is. Het beloop lijkt veel geprotraheerder, minder monosymptomatisch, en toont telkens rechtes, die nu eens de luchtwegen betreffen, dan weer het maagdarmkanaal, vaak ook de oren.

Daar dit samenvalt met de invoering van vele nieuwe therapeutica, moet althans de vraag worden overwogen of er geen verband hiertussen bestaat.

Antwoord. In de eerste plaats wordt gevraagd naar de invloed van nieuwere chemotherapeutica (antibiotica) op virussen in het algemeen, en in de tweede plaats naar de invloed op influenza-virus in het bijzonder.

Tot dusverre is het bekend, dat van de groep van geïsoleerde virussen alleen de Rickettsiae en de virussen van de psittacosis-ornithosis-groep een sterke invloed van antibiotica ondergaan, zodat ziekten die door deze virussen worden veroorzaakt, doeltreffend kunnen worden behandeld met aureomycine (chloor-tetracycline), chlooramphenicol of terramycine (oxy-tetracycline). Ook het nog niet geïsoleerde virus van de primaire atypische pneumonie reageert op antibiotica met een „breed spectrum”. Bij proeven met eieren of op dieren is het echter niet gebleken dat het influenza-virus enige invloed van antibiotica ondervindt.

Ten aanzien van de indruk, die de vrager heeft, dat influenza op het ogenblik anders verloopt dan vroeger, kan worden gezegd, dat men met de klinische diagnose van influenza uiterst voorzichtig moet zijn, indien men zich niet midden in een epidemie bevindt. Slechts een klein gedeelte van