

huisarts en wetenschap



MAANDBLAD

VAN HET NEDERLANDS HUISARTSEN GENOOTSCHAP

AANWINSTEN

Acute insufficiëntie van de ademhaling

DOOR H. LABADIE, ARTS*

Op 6 oktober 1959 wordt de heer B., oud 44 jaar, op de beademingsafdeling opgenomen. Uit de anamnese blijkt, dat patiënt reeds vele jaren toenemend kortademig is geweest. Hij heeft in 1953 tweemaal een pleuritis gehad, waarvoor hij respectievelijk zes en zeven weken op bed heeft gelegen. In hetzelfde jaar moest hij nog worden opgenomen voor een pneumonie. Bij het klinisch onderzoek, hetwelk te Rotterdam plaats vond, kwam aan het licht, dat patiënt een astmatische bronchitis had. Sinds die tijd hoest hij vrij veel en is de kortademigheid toegenomen, waardoor hij vijf- tot zesmaal per dag van een Dyspnoesanspray gebruik moet maken.

Sedert begin augustus heeft patiënt een sterke slaapneiging; hij heeft krampen in de benen, gepaard gaande aan een doof gevoel en tintelen. Tegen eind augustus laat hij wel eens een kopje of een sigaret uit handen vallen; hij heeft een gevoel van machteloosheid in beide handen en het is net alsof er trekinkjes door de handen gaan. De laatste drie maanden is hij ongeveer zes kg afgevallen.

Patiënt werd, verdacht van een tumor cerebri, 9 september op de neurologische afdeling van ons ziekenhuis opgenomen. Het electroëncefalogram vertoont bradyritmie en een wisselende diffuse cerebrale functiestoornis; bij algemeen neurologisch onderzoek, in de liquor en op de röntgenfoto van de schedel worden geen afwijkingen gevonden. Bij intern onderzoek vindt men een duidelijk dyspnoïsche man met een emfysemateuze thorax. Over beide longen verlengd expirium, basaal enkele vochtige ronchi. Röntgenfoto van de thorax: duidelijk emfyseem; de rechter sinus is verkleefd, en in de linker top bevin-

den zich enkele oude haardjes. Het hart is niet vergroot, de harttonen zijn zuiver. De polsfrequentie bedraagt 100 per minuut, de pols is regelmatig en eequaal. De bloeddruk is 130/80 mm Hg. Er zijn geen oedemen. Het electrocardiogram vertoont een rechtsbelasting. In de sputumcultuur: enkele kolonies pneumokokken. Diagnose: astmatische bronchitis en emfyseem. Rechtsbelasting, geen decompensatie. Therapie: phenobarbital, Globenicol en euphylline-suppositoria.

Op 5 oktober wordt patiënt zonder duidelijke neurologische diagnose ontslagen. Op 6 oktober wordt hij echter weer op dezelfde afdeling opgenomen. Patiënt is nu suf, zeer dyspnoïsch, sterk cyanotisch, het gelaat is congestief en gezwollen en er is een sterk oedeem van de conjunctiva palpebrae en conjunctiva bulbi (chemosis). Alle spieren zijn sterk gespannen, de buik is plankhard maar niet pijnlijk.

De in consult geroepen longarts dient patiënt terstond Micoren en euphylline toe, waardoor de toestand iets verbetert. De hierna verrichte gasanalyse van het arteriële bloed brengt aan het licht, dat er een zeer sterke daling van de zuurstofverzadiging bestaat (68 procent, normaal 98 procent), een zeer sterke verhoging van de koolzuurspanning (99,5 mm Hg, normaal 40 mm Hg) en een zeer sterke daling van de pH (7,20, normaal 7,40), kortom het beeld van een sterke ongecompenseerde respiratoire acidose en anoxie, veroorzaakt door een ernstige acute respiratoire insufficiëntie.

In verband met deze levensbedreigende toestand wordt besloten over te gaan op kunstmatige beademing. Patiënt wordt hiertoe na tracheotomie en het inbrengen van een Rüsch beademingscanule overgebracht naar de beademingsafdeling, waar hij aangesloten wordt aan een Lundia-respirator. Door ex-

* Hoofd van de beademingsafdeling van de gemeenteziekenhuizen van 's-Gravenhage.

tra zuurstoftoevoer aan het apparaat bedraagt het zuurstofgehalte van de door de patiënt ingeademde lucht circa 50. Hoewel de beademing in het begin niet erg vlot en patiënt erg tegen het apparaat inademt, wordt de algemene toestand toch veel beter. Bij het bronchiaaltoilet wordt er zeer veel sputum afgezogen.

Therapieprogramma: Kemicitine eerste dag 2 g, daarna viermaal daags 750 mg; Euphylline driemaal daags 480 mg in suppositoria; prednison gedurende drie dagen 40 mg, waarna de dosis met 5 mg per dag wordt verminderd tot 10 mg per dag. In verband met de nu duidelijke longstuwung op de röntgenfoto, wordt patiënt tevens vrij snel gedigitaliseerd met 1,8 mg in drie dagen en met een onderhoudsdosering van 0,1 mg per dag. Verder frequente wisselgigging, tapotage en bronchiaaltoilet.

Dezelfde avond is patiënt erg in de war en wild, zodat zelfs gedurende enkele uren met de hand moet worden beademd. Hij wordt hierna rustiger en ademt beter mee. Het verdere verloop is gunstig. Na een week is patiënt weer geheel helder, hij eet zeer goed, drinkt veel en ademt uitstekend met de Lundia-respirator mee. Gasanalyse van het arteriële bloed: zuurstofverzadiging $85\frac{1}{2}$ procent, koolzuurspanning: 54,9 mm Hg en pH: 7,40. Op 26 oktober wordt bij spontaan ademen een zuurstofsaturatie van $82\frac{1}{2}$ procent gevonden, een koolzuurspanning van 46,7 mm Hg en een pH van 7,45. Er bestaat dus nog een lichte maar nu gecompenseerde respiratoire acidose en een nog vrij sterke zuurstofonderverzadiging. Daar het vermoeden bestaat, dat in verband met patiënt's waarschijnlijk zeer slechte longfuncties geen betere gasanalytische waarden zullen worden verkregen, wordt patiënt langzaam afgewend van de kunstmatige beademing.

Op 21 november wordt van de Rüsche canule overgegaan op een zilveren canule, twee dagen hierna wordt ook deze verwijderd. Op 14 januari kan patiënt met een onderhoudsdosering van 5 mg prednison en 2x500 mg tetracycline per dag worden ontslagen. Het longfunctie-onderzoek kort voor het ontslag verricht, vertoont het beeld van een zeer ernstig longemfyseem, met minimale ventilatoire reserves en vrijwel geen reactie op antispasmodica (in casu aleudrine per inhalatie).

Naar aanleiding van dit typische geval van een acute ademhalingsinsufficiëntie op basis van een ernstig longemfyseem rijzen verschillende vragen. Men zou zich ten eerste kunnen afvragen welke van de boven beschreven verschijnselen te wijten zijn aan de anoxie en welke aan de verhoging van de koolzuurspanning of aan de acidose op zich zelf.

De algemene verschijnselen van een lichte tot matige anoxie zijn ongeveer dezelfde als van een lichte dronkenschap: ongeremd optreden, overmoedigheid, incoherentie, rusteloosheid, oordeelszwakte en verminderde visus. (Men denke bijvoorbeeld aan het beeld van de anoxische bronchiticus of emphysematicus, die de artsen tutoyeert, onhebbelijk optreedt tegen de verpleegsters, met sputumpotten

gooit, kortom het beeld vertoont van de ongeremde beschonkene). Bij toenemen van de anoxie gaat deze toestand ongemerkt en min of meer acuut over in de volgende fase van sufheid, coma, epileptiforme insulten en dood.

Kenmerkend voor de anoxie is het ontbreken van gewaarwordingen van onbehagen en met name het ontbreken van dyspnoe. Een lichte vergroting van het ademminuutvolume treedt pas op bij vrij lage zuurstofspanningen in het arteriële bloed. Zelfs bij een zuurstofgehalte van circa 10 in de inademingslucht, hetgeen zeer dicht is bij het percentage waarbij coma en insulten optreden, is de vergroting van het ademminuutvolume niet van dien aard, dat de mensen er een gevoel van dyspnoe door krijgen. Juist dit ontbreken van subjectieve nare en als zodanig waarschuwende symptomen maakt de anoxie zo gevaarlijk — men denke bijvoorbeeld aan de kolenampvergiftiging. In verband hiermee is door Lindbergh in Amerika dan ook een methode ontwikkeld, die beoogt vliegers te leren de eerste symptomen van een anoxie tijdig te herkennen.

De vraag, welke de symptomen van een verhoogde koolzuurspanning zijn, is veel moeilijker te beantwoorden. Proeven, waarbij in kort tijdsbestek verschillende CO_2 -mengsels worden ingeademd, zijn namelijk niet geschikt ons iets te leren over de invloed van CO_2 alleen. Uit de formule van Henderson-Hasselbalch $\text{pH} = 6,1 + \log \frac{(\text{BHCO}_3)}{0,03 \text{ pCO}_2}$ blijkt

immers, dat bij gelijkblijvende BHCO_3 de pH zal dalen bij stijging van de koolzuurspanning.

Het is met deze proeven dan ook niet uit te maken welke symptomen te wijten zijn aan de verhoging van de koolzuurspanning en welke aan de pH-daling. Tegenwoordig wordt meer en meer aangenomen, dat verhoging van de arteriële koolzuurspanning zelf weinig symptomen geeft. Onze eigen observaties op de beademingsafdeling zijn hiermee wel in overeenstemming. Het is namelijk gebleken, dat patiënten zeer hoge CO_2 -spanningen zelfs tot 100 en 120 mm Hg zonder merkbare afwijkingen kunnen verdragen, mits deze stijging langzaam tot stand is gekomen en de pH door renale compensatie normaal gebleven of weer geworden is. Het is dan ook zeer waarschijnlijk, dat de symptomen, die gewoonlijk aan de hypercapnie (CO_2 -intoxicatie) worden toegeschreven, in feite grotendeels worden veroorzaakt door de acidose op zichzelf (daling van de arteriële pH).

Laten we enkele van deze symptomen eens nader onder de loep nemen. Het eerste wat ons opvalt als we aan het ziekbed staan is het veranderde uiterlijk van de patiënt. Het gelaat is congestief en in latere stadia vaak zo gezwollen, dat patiënt er vrijwel onherkenbaar door wordt. Een van de merkwaardigste symptomen is het conjunctivaal oedeem, zowel van de conjunctiva palpebrae als van de conjunctiva bulbi (chemosis). Vooral dit laatste kan zo extreem zijn, dat de ogen niet meer kunnen worden gesloten en de oedemateuze conjunctiva tussen de oogleden uitpuilt. De oogleden zelf zijn eveneens gezwollen,

glazig en doorschijnend en het beeld kan in ernstige gevallen doen denken aan een trombose van de sinus cavernosus. Over de oorzaak van dit gelokaliseerde oedeem van gelaat en nek tasten wij nog in het duister, evenals over het frequent voorkomende papiloedeem.

De patiënten transpireren in eerste instantie zoals van Weerden het uitdrukt „rond kin en bakkebaarden”, later kan dit echter overgaan in zeer profuus zweten over het gehele lichaam. De arteriële bloeddruk wordt hoger tengevolge van de perifere vasoconstrictie door prikkeling van het vasomotoren-centrum, hetgeen met zich meebrengt, dat zowel de systolische als de diastolische druk aanmerkelijk kunnen stijgen. Men late zich echter niet verleiden bij een normale bloeddruk een CO₂-intoxicatie uit te sluiten, want vooral in de latere en subterminale stadia kan de verhoging van de druk weer teruggaan en kan zelfs een hypotensie optreden, zeer waarschijnlijk tengevolge van verlamming, door de intoxicatie, van het vasomotoren-centrum. Eenzelfde patroon zien we ook bij de ventilatie: in eerste instantie wordt de ademhaling dieper en frequenter bij stijgende CO₂-concentraties in de inademiningslucht. Wordt deze concentratie echter te hoog dan zien we dat de ademhaling vrij abrupt weer minder diep wordt om tenslotte over te gaan in een frequente en zeer oppervlakkige ventilatie.

Kety c.s. vonden bij hun proeven geen relatie tussen de arteriële koolzuurspanning en de ventilatie, maar wel een als boven beschreven ventilatiepatroon ten opzichte van de arteriële pH. Daalt de pH onder de 7,20 dan stijgt het ademminuutvolume snel, tot een piek bereikt wordt bij een pH van circa 7,0, om bij lagere pH's weer vrij sterk te dalen. Deze waarnemingen zouden er op wijzen, dat er inderdaad sprake moet zijn van een intoxicatie van het ademhalingscentrum, ten gevolge waarvan dit centrum niet meer of in veel mindere mate functioneert.

Of dit minder goed functioneren van het ademhalingscentrum — hetgeen zich bijvoorbeeld kan uiten in een verhoging van de prikkel drempelwaarde — tengevolge van een hypercarbie of acidose ook al in wat vroegere stadia voorkomt, is een belangrijke doch nog niet bewezen zaak. Dit vraagstuk is namelijk nogal actueel in verband met het probleem van de zogenaamde zuurstofintoxicatie. Dienen we namelijk patiënten met een sterke hypoxie en hypercarbie, dat wil zeggen patiënten met een ernstige algemene stoornis van de alveolaire ventilatie, zuurstof toe, dan zien we zeer vaak, dat de cyanose wel afneemt, maar dat de patiënt suffer en soms zelfs comateus wordt. Bij spirografie blijkt de ventilatie oppervlakkiger te zijn geworden en soms zelfs zo oppervlakkig, dat er praktisch sprake is van apnoe.

De verklaring van een en ander lijkt niet zeer moeilijk. Er zijn namelijk twee ademhalingscentra, één in de medulla reagerend op verschillen in CO₂-spanning (of op pH veranderingen?) en de chemoreceptoren van het glomus caroticum en aorticum, reagerend op veranderingen in de O₂-spanning. De laatste centra treden bij een acute hypoxie echter pas in

werking bij vrij lage O₂-spanningen (zie hiervoor). Bij uitval of minder goed functioneren van het medullaire centrum beginnen de chemoreceptoren na enige tijd (12-24 uur) ook op hogere O₂-spanningen te reageren, waardoor zij in staat zijn de ademhalingsregulatie van het medullaire centrum over te nemen. Indien we nu echter door toediening van zuurstof de O₂-spanning zodanig verhogen, dat de chemoreceptoren niet meer worden geprikkeld, heeft de patiënt geen enkel functionerend centrum meer over en ontstaat er een sterke hypoventilatie tot apnoe toe. Door deze hypoventilatie kan er nog minder koolzuur worden uitgewassen en wordt de respiratoire acidose ernstiger. Deze levensbedreigende toestand wordt dan vaak gemaskeerd door het rose (goed geoxygeneerde) uiterlijk van de patiënt. De eventuele letale afloop komt gewoonlijk dan nog vrij onverwacht.

De naam zuurstofintoxicatie voor de boven beschreven gang van zaken is dan ook niet juist en werkt verwarrend, omdat er in feite helemaal geen sprake is van een intoxicatie door zuurstof maar van een acidose, die door het toedienen van zuurstof alleen maar ernstiger wordt.

Wat betreft de neurologische en psychische verschijnselen van de CO₂-intoxicatie (onrust, verwardheid, delire, sufheid en tenslotte coma) kan het volgende worden gezegd. Ten eerste is gebleken, dat verhoging van de arteriële CO₂-spanning, of verlaging van de arteriële pH gepaard gaat met een vergroting van de cerebrale circulatie en wel door vaatverwijding (Kety en Schmidt). Door Patterson c.s. werd buitendien aangetoond, dat de cerebrale circulatie bij een groep emphysematici vergroot was en dat deze vergroting min of meer samenhangt met de toename van de arteriële koolzuurspanning. Werd aan deze tegelijk hypoxische patiënten 85-100 procent zuurstof te ademen gegeven, dan steeg, zoals reeds boven vermeld, de koolzuurspanning nog verder en daalde ook de pH, hetgeen gepaard ging met een verdere vergroting van de hersendoorbloeding. Zuivere zuurstof toegediend aan normalen vermindert de hersendoorbloeding. Bij deze emphysematici bleek dan ook, dat het effect van de CO₂-stijging en de pH-daling veel groter was dan het tegengerichte effect van de O₂-toediening. Zoals reeds gezegd, wordt deze vergroting van de hersendoorbloeding bereikt door dilatatie van de hersenvaten — dit in tegenstelling dus tot de rest van het lichaam, waar CO₂ een vasoconstrictie bewerkstelligt.* Men zou zich kunnen indenken, dat verwijding van de hersenvaten zou moeten leiden tot verhoging van de intracraniale druk. De liquordruk gemeten door Patterson c.s. bij zes emphysematici bedroeg gemiddeld 198 mm H₂O (normaal 100-200 mm H₂O). Gedurende zuurstofademen, waarbij ook de cerebrale

* CO₂ oefent namelijk een directe vasodilatatoire werking uit op de vaten. In de perifere circulatie overheerst echter de vasoconstrictoire werking uitgaande van het vasomotoren-centrum. De hersenvaten staan niet onder invloed van dit centrum en reageren alleen op directe chemische prikkels, bijvoorbeeld de pH, de O₂- en de CO₂-spanning van het bloed.

doorbloeding groter werd, steeg de druk tot gemiddeld 279 mm H₂O, in één geval zelfs tot 479 mm H₂O.

Ook *Davis* en *Mackinnon* maten de liquordruk bij emphysematici en ook zij vonden dat tijdens zuurstoftoediening de liquordruk zeer sterk kon stijgen, in sommige gevallen tot meer dan 500 mm H₂O.

Deze toeneming van de intracraniele druk zou de neurologische en psychische veranderingen bij de CO₂-intoxicatie kunnen verklaren. Het is, voor zover mij bekend, echter nog niet definitief vastgesteld of deze afwijkingen inderdaad worden veroorzaakt door de verhoogde hersendruk dan wel door de daling van de intracellulaire pH en de daarmee gepaard gaande stoornissen in de celstofwisseling of door de combinatie van beide factoren.

In verband hiermee kan een andere afwijking worden genoemd, die ten gevolge van een ernstige respiratoire acidose kan optreden namelijk de progressieve daling van het hemoglobinegehalte van het bloed. Deze daling, die wij bij een groot aantal van onze patiënten met acute exacerbaties van chronische niet specifieke longaandoeningen hebben kunnen waarnemen, treedt op na een ernstige respiratoire acidose, zelfs indien deze van betrekkelijk korte duur — enige uren — is geweest.

Het hemoglobinegehalte kan zeer snel dalen en wel één tot meerdere gramprocenten per week. Bij hematologisch onderzoek (C. H. W. Leeksa) blijkt een toegenomen fragiliteit globulaire te bestaan en de overlevingsduur van de erythrocyten, bepaald met de radiochromomethode, is verkort. Het beenmerg vertoont hierbij een normale activiteit en niet, zoals kon worden verwacht, een hypo-activiteit — bijvoorbeeld door anoxische remming — of compensatoire hyperactiviteit. Er kan geen ijzerdeficiëntie worden aangetoond. Uiteraard werd tevens nauwkeurig onderzoek verricht naar het voorkomen van occulte bloedingen, die echter niet konden worden aangetoond. Over het ontstaan van deze acute progressieve anemie zijn de akten nog niet gesloten. In de schaarse literatuur over dit onderwerp worden twee mogelijkheden genoemd. *Sherwood Jones* vermeldt een onderzoek naar het metabolisme van erythrocyten in gevallen van diabetische acidose en van erythrocyten in vitro geïncubeerd in een glucoseoplossing met een lage pH. Bij beide groepen worden veranderingen aangetroffen, die wijzen op verstoring van het celmetabolisme; in de woorden van *Jones*: „There is — evidence — that acidosis is detrimental to cellular processes”. Dezelfde afwijkingen werden door de schrijver ook gevonden in gevallen van renale en respiratoire acidose.

Enkele van deze door *Jones* gevonden afwijkingen zijn het vergrote watergehalte van de erythrocyt, een toename van het intracellulaire chloor (de verhouding intracellulaire Cl tot plasma Cl staat in lineaire, omgekeerde verhouding tot de pH van het serum), een afname van het intracellulaire kalium en stoornissen in de fosfaathuishouding. Men mag zeker aannemen, dat het vergrote watergehalte van de erythrocyten een vergroting van de fragiliteit tenge-

volge zal hebben. Uit eigen waarnemingen is ook bekend, dat de fragiliteit van cellen in veneus bloed, dat na vrij langdurige stuwning wordt verkregen, eveneens is vergroot, waarschijnlijk door de tijdens de stuwning optredende verlaging van de pH en daarmee gepaard gaande verschuiving van chloor naar de cellen toe.

De mogelijkheid bestaat dus, dat tijdens de respiratoire acidose veranderingen in het celmetabolisme optreden, die leiden tot een sterk verkorte levensduur van de erythrocyten. Afgaande op onze eigen ervaringen zouden deze veranderingen reeds na kortdurende acidotische perioden kunnen ontstaan en onomkeerbaar zijn. Waarom het beenmerg niet reageert met hyperactiviteit is nog geheel onbekend. Een andere mogelijkheid van ontstaan van de anemie wordt door *Rouing* in zijn kortgeleden verschenen proefschrift geopperd. *Rouing* vroeg zich namelijk af, waarom emphysematici en bronchitici met een chronisch infect inplaats van een polyglobulie dikwijls een verlaagd hemoglobinegehalte hebben. *Rouing* meent, dat het chronische infect door toxische beschadiging van het beenmerg een verlaging van het hemoglobinegehalte bewerkstelligt. Hoewel deze mogelijkheid speciaal in chronische gevallen niet kan worden uitgesloten, menen wij toch, dat de oorzaak van de door ons geobserveerde acute ernstige daling en van het hemoglobinegehalte eerder moet worden gezocht in de door *Sherwood Jones* beschreven veranderingen van het celmetabolisme. Ook de uitkomsten van het hematologisch onderzoek wijzen ons inziens in deze richting.

Een bijzonder interessant probleem vormen verder ook de stoornissen in het electrolytenpatroon van het bloed tijdens de respiratoire acidose. De stijging van het totale bicarbonaatgehalte door renale compensatie en de daarmee gepaard gaande vermindering van het chloorgehalte van het serum zijn algemeen bekend. Minder algemeen bekend — hoewel in de vakliteratuur reeds uitvoerig beschreven — is echter de hyperkaliëmie door verschuiving van het intracellulaire kalium naar de extra-cellulaire vloeistof en de zeer waarschijnlijk daarmee gepaard gaande depletie van het intracellulaire kalium. Nog minder bekend is het feit, dat het serumnatrium tot zeer lage waarden (115 meq/l) kan dalen. Vooral over het gedrag van het serumnatrium tijdens de respiratoire acidose bestaat nog een grote controverse. Sommige auteurs menen tijdens de respiratoire acidose stijging, anderen daarentegen daling van het serumnatrium te hebben waargenomen.

Een deel van deze controverse is zeker terug te brengen op de onvergelykbaarheid van de verschillende methoden van onderzoek. Een van de belangrijkste verschillen in methodiek betreft de duur van de acidose. Het maakt groot verschil of men het onderzoek verricht tijdens een kortdurende spontane of geïnduceerde, dan wel bij een chronische al of niet geheel gecompenseerde acidose.

Een interessante complicatie van de hyperkaliëmie, respectievelijk vermindering van het intracellulaire kalium, zijn de hiermee gepaard gaande of hierdoor

veroorzaakte tubulaire afwijkingen — beschreven door onder anderen *Relman* en *Schwartz* — die tot nierfunctiestoornissen leiden. Gelukkig blijken deze tubulaire afwijkingen reversibel te zijn.

Bij onze patiënten worden in het acute stadium van de respiratoire acidose dikwijls urineafwijkingen gevonden en wel een positieve reactie op albumen en in het sediment wat erythrocyten en leukocyten. Bij nierfunctieproeven wordt dan zowel een storing van de glomerulaire als van de tubulaire functie gevonden, die beide reversibel zijn en weer geheel kunnen verdwijnen. Ook op dit gebied zijn er nog heel wat problemen die een oplossing vragen.

Verder zou ik nog willen wijzen op een voor de praktijk waarschijnlijk belangrijker aspect van de acidose, namelijk het gedrag van het maagzuur. Reeds hebben verschillende schrijvers, vooral van patholoog-anatomische zijde, de aandacht gevestigd op het frequenter voorkomen van maagulcera bij patiënten met chronische longaandoeningen. In ons land werd hierop de aandacht gevestigd door onder anderen *Levy*. Een zeer belangwekkend artikel over dit onderwerp verscheen van de hand van *Flint* en *Warrack*. Deze auteurs vonden een hoog percentage maag- en duodenum ulcera (21 procent) bij obductie van patiënten met emfyseem en cor pulmonale, die in de terminale fase langdurige perioden van sterke hypoxie, hypercapnie en acidose hadden doorgemaakt. Heftige maagbloedingen en/of maagperforaties vormden in een groot percentage de onmiddellijke oorzaak van de dood.

Op grond van deze gegevens werd door *Allibone* en *Flint* gezicht naar verband tussen maagbloedingen en maagperforaties en acute of chronische bronchitis. Dit verband werd niet gevonden, waarbij echter nadrukkelijk werd gesteld, dat bij slechts twee van de 72 gevallen van acute of chronische respiratoire infecties symptomen van een cor pulmonale werden gevonden. In beide artikelen wordt dan ook verondersteld, dat de primaire oorzaak van het frequente voorkomen van ulcera in fatale gevallen van longemfyseem eerder moet worden gezocht in gestoorde bloedgasverhoudingen. Nader experimenteel onderzoek in deze leek de schrijvers dan ook zeer gewenst.

In verband met deze artikelen en met onze eigen ervaring zijn wij er toe overgegaan zuurwaardebepalingen van het maagsap te verrichten tijdens de acidose en daarna, als de acidose door de kunstmatige beademing was opgeheven. Vrijwel altijd werden hierbij tijdens de acidotische periode hogere maagzuurwaarden gevonden. Ook hier deed zich weer het probleem voor of er een oorzakelijk verband moest worden gezocht tussen de arteriële koolzuurspanning respectievelijk de arteriële of intracellulaire pH en de aciditeit van het maagsap. Daar wij niet in staat zijn de intracellulaire pH te meten, bleef ons over te differentiëren tussen arteriële koolzuurspanning en arteriële pH. Hiertoe werd bij een patiënt met een langdurig bestaande ongecompenseerde respiratoire acidose (dit niettegenstaande kunstmatige beademing) een infuus aangelegd van

bicarbonas natricus. Via de formule van Henderson-Hasselbalch en de replacementformule voor bicarbonaat kan de benodigde hoeveelheid bicarbonaat voor elke gewenste stijging van de pH worden berekend en op deze manier waren wij dus in staat de acidose te compenseren, dat wil zeggen de pH tot een normale waarde te doen stijgen terwijl de arteriële koolzuurspanning ongeveer gelijk bleef.

De proef werd enkele malen herhaald en de aciditeit van het maagzuur bepaald tijdens de ongecompenseerde en tijdens de kunstmatig gecompenseerde fase. De aciditeit van het maagzuur bleek hierbij zeer nauwkeurig de schommelingen van de pH te volgen: bij een lage arteriële pH hoge maagzuurwaarden en bij een hoge arteriële pH tijdens de gecompenseerde fase lage maagzuurwaarden.

In een zeer zorgvuldig onderzoek gaan *Browne* en *Vineberg* het verband na tussen de aciditeit van het maagsap, de arteriële pH en het totale koolzuurgehalte, een en ander tijdens normoventilatie, hyperventilatie en infusen van respectievelijk bicarbonas natricus en HCl of melkzuur. Het zou in dit artikel te ver voeren om diep in te gaan op alle aspecten en resultaten van dit onderzoek. Als eindresultaat komen schrijvers echter tot de conclusie, dat hoewel de interpretatie van alle resultaten zeer moeilijk is, het wel waarschijnlijk is, dat noch de pH noch de koolzuurspanning maar het totale koolzuurgehalte van het bloed in directe relatie staat tot de aciditeit van het maagsap.

De resultaten van ons onderzoek zijn hiermee dus niet geheel in overeenstemming. Tegen de interpretatie van *Browne* en *Vineberg* kan echter worden aangevoerd, dat auteurs ten eerste niet steeds een duidelijk onderscheid maken tussen de hoeveelheid geproduceerd maagzuur en de aciditeit van dit maagzuur. Bij een van hun proefjes met een HCl-infuus blijkt bijvoorbeeld, dat de secretie minder werd naar dat het vrije en totale zuurgehalte een lichte stijging vertoonde. Ten tweede bereikten auteurs met hun infusen in korte tijd arteriële pH's, die in feite, en zoals ook uit één der proeven blijkt, onverenigbaar zijn met het leven. Mede op grond van onze eigen ervaringen kunnen wij gevoeglijk aannemen, dat bij dergelijke pH's (bijvoorbeeld van 7,0) het intracellulaire metabolisme sterk moet zijn gestoord. Onze eigen proeven daarentegen hebben steeds betrekking gehad op pH-gebieden, waarin nog een min of meer normaal reactiepatroon mocht worden verwacht. Uit deze onderzoeken mag uit de aard der zaak niet worden afgeleid, dat maagulcera worden veroorzaakt door een respiratoire acidose of meer beperkend, dat een acidose maagulcera veroorzaakt. De bevindingen van andere auteurs, dat maagulcera frequenter voorkomen bij patiënten met chronische longaandoeningen, het onderzoek van *Browne* en *Vineberg* en onze eigen bovenvermelde bevindingen, wettigen echter zeker het vermoeden, dat er toch wel enig verband bestaat tussen de respiratoire acidose en de maagulcera bij longpatiënten.

Zelf verloren wij op een totaal van 60 beademings-

patiënten met chronische respiratoire aandoeningen twee patiënten aan ernstige maagbloeding en één aan een acute maagperforatie. Bij obductie van de laatste patiënt werden in de maag talrijke acute ulcera en erosies gevonden en een perforatie met een middellijn van ongeveer 1½ cm.

Een zeer frequent voorkomende complicatie van de ernstige respiratoire acidose is verder de maagdilatatie, vaak samen gaande met of voorafgegaan door meteorisme. In het begin was vooral de maagdilatatie, waarbij een ernstige shock kan optreden, zeer gevreesd. In de loop van de tijd hebben wij echter geleerd, dat met terstond begonnen adequate therapie, voornamelijk bestaande uit een goede drainage — liefst heveldrainage en knie-elleboogligging of rechter zijligging — de dilatatie in enkele dagen weer terug kan gaan. Wat het meteorisme door verminderde motiliteit van de darmen betreft zagen wij tweemaal een paralytische ileus optreden, waarbij eenmaal zelfs operatief moest worden ingegrepen. Uiteraard is ook hier het zoeken naar de oorzaak en het voorkomen van deze complicaties belangrijker dan de symptomatische behandeling.

Na zorgvuldige observaties en veelvuldige discussies leek de mogelijkheid niet uitgesloten, dat beide afwijkingen verband zouden houden met de kaliumdepletie. *Wright* en ook *Sollman* beschreven reeds zwelling van de buik als gevolg van een gebrek aan kalium. Een en ander is zeker te begrijpen als we rekening houden met de sterke invloed van kalium op de nervus vagus, „de motor van het hele maagdarmkanaal”. Opmerkelijk is ook, dat wij vaak een maagdilatatie hebben zien ontstaan terstond nadat met kunstmatige ventilatie werd begonnen, of als patiënten werden gehyperventileerd. De verklaring hiervoor is wat moeilijker te geven. Gezien echter tegen de achtergrond van de zeer nauwe samenhang van de respiratoire centra en de vagus, lijkt de mogelijkheid niet uitgesloten, dat kunstmatige(hyper)ventilatie een negatieve invloed op de vagus zou kunnen uitoefenen. Wat de eerste mogelijkheid, de kaliumdepletie, betreft, is het ons de laatste tijd gelukt door tijdig toedienen van extra kalium in de vorm van KCl maagdilataties te voorkomen. Dit vereist echter dagelijkse bepalingen van het serumkalium om het moment vast te stellen, waarop de hyperkaliëmie overgaat in een normokaliëmie, het tijdstip, waarop — voorzichtig — met de KCl-toediening kan worden begonnen. Indien men wacht tot het moment, waarop ook het serumkalium te laag wordt, is de depletie reeds te ver voortgeschreden en dreigt het gevaar van de maagdilatatie.

Wat de tweede factor betreft trachten wij zoveel mogelijk overventilatie te voorkomen. Ook op dit gebied is echter nog zeer veel te onderzoeken en te leren.

De laatste beschouwing, die ik in het kader van dit artikel over de acute ernstige respiratoire acidose zou willen houden, betreft het toedienen van sedativa aan deze patiënten.

Van de opiaten en de barbitalen is bekend, dat zij

een depressie kunnen uitoefenen op het ademhalings- en vasomotorencentrum en het is onze ervaring, dat dit nog sterker het geval is indien deze centra reeds zijn geïntoxiceerd of geïntoxiceerd. Het is meerdere malen voorgekomen dat patiënten met ademhalingsmoeilijkheden na toediening van opiaten of barbitalen een ernstige acute respiratoire insufficiëntie kregen, die kunstmatige beademing noodzakelijk maakte. Toediening van deze sedativa bij dergelijke patiënten moet dan ook met klem worden ontraden. Ook met *Largactil* dient men zeer voorzichtig te zijn, daar *Largactil* een potentiërende werking kan uitoefenen op een reeds bestaande intoxicatie met name de CO₂-intoxicatie. Zelf zagen wij bij toepassing van dit middel herhaaldelijk, dat de patiënten in stede van rustiger, veel onrustiger werden tot psychotisch toe. Moet per se een sedativum worden gegeven, dan is chloralhydraat in gummi arabicum (bijvoorbeeld 1 g chloralhydraat in 10 ml arabische gom per rectum) een goedwerkend en ons inziens ongevaarlijk middel.

Ik hoop in dit artikel enig inzicht te hebben gegeven in de verschillende aspecten en complicaties van de acute ernstige ademhalingsinsufficiëntie bij chronische longaandoeningen. Zowel de anoxie als de acidose zijn uitermate schadelijk zowel voor het hart als voor het cerebrum, waarbij men niet mag vergeten, dat bij de meeste patiënten reeds een chronisch cor pulmonale bestaat, veroorzaakt hetzij door de vergrote vaatweerstand in de longen — door vasoconstrictie of verlies aan vaten —, hetzij door de reeds lang bestaande min of meer ernstige hypoxie. Vroegtijdige en adequate behandeling is dan ook zeker gewenst.

Ik hoop echter ook, dat ik erin geslaagd ben te laten zien, dat het behandelen van deze patiënten vele moeilijkheden met zich meebrengt en dat er nog zeer veel onopgeloste problemen zijn. Hoewel de mortaliteit op onze afdeling zeer hoog is, ongeveer 50 procent, vormt de overige 50 procent toch nog altijd een voldoende stimulus om op de ingeslagen weg voort te gaan en te trachten, door meer inzicht en kennis en betere methodieken, een groter aantal patiënten over deze moeilijke fase heen te helpen.

Allibone, A. en F. J. Flint (1958) *Lancet II*, 179.

Browne, J. S. L. en A. M. Vineberg (1932) *J. Physiol. (Lond.)* 75, 345.

Davies, C. E. en J. Mackinnon (1949) *Lancet II*, 883.

Flint, F. J. en A. J. N. Warrack (1958) *Lancet II*, 178.

Kety, S. S., B. D. Polis, D. S. Nadler en C. F. Schmidt (1948) *J. clin. Invest.* 27, 500.

Kety, S. S. en C. F. Schmidt (1948) *J. clin. Invest.* 27, 484.

Levy, J. S. (1958) *Proc. of the Tuberc. Research Council* no. 45, 40.

Patterson, J. L., A. Heyman en T. W. Duke (1952) *Amer. J. Med.* 12, 382.

Relman, A. S. en W. B. Schwartz (1956) *New. Engl. J. Med.* 255, 195.

Rouing, P. J. E. (1960) Hypoxemie, erythropoïese en hemolyse. Acadamisch proefschrift, Groningen.

Sherwood Jones, E. (1958) *Clin. Sci.* 17, 309.

Sollman, T. (1942) *A manual of pharmacology*. W. B. Saunders Company.

Wright, S. (1952) *Applied physiology*. Oxford University Press.