



Een experimenteele studie over bloedtransfusie

<https://hdl.handle.net/1874/277587>

192 *19 Dec 1922*

EEN EXPERIMENTEELE STUDIE OVER BLOEDTRANSFUSIE.



Diss.
Utrecht

1922

HERMAN LEO MARIE van der HOFF.

**EEN EXPERIMENTEELE STUDIE
OVER BLOEDTRANSFUSIE.**

LA RUELLE'SCHE ACCIDENZDRUCKEREI
(INH. JOS. DETERRE & SOHN), AACHEN

Diss. Utrecht 1922

EEN EXPERIMENTEELE STUDIE OVER BLOEDTRANSFUSIE.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN
DEN RECTOR-MAGNIFICUS PROF. J. F. NIERMEYER,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT VAN LETTEREN
EN WIJSBEGEERTE, VOOR DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG
14 DECEMBER 1922, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR,
DOOR

HERMAN LEO MARIE van der HOFF,
GEBOREN TE UTRECHT.



VOOR MIJN AANSTAANDE VROUW.

Voor de meesten, ook voor mij, beteekent de voltooiing van een proefschrift het afscheid van de Universiteit. Ik benut daarom deze gelegenheid U, Hooggeleerden, die tot mijn vorming bijdroegen, dank te zeggen voor mijn opleiding.

Gij, Hooggeleerde HYMANS VAN DEN BERGH, waart mijn leermeester niet en slechts zelden heb ik U ontmoet. De vriendelijkheid echter, waarmee Gij het promotorschap hebt aanvaard en de gewaardeerde wijze, waarop Gij Uw critiek gegeven hebt, zullen mij altijd een aangename herinnering blijven.

Ook aan U, Hooggeachte Professoren BEYSENS en SCHRIJNEN, heb ik veel te danken, wat mijn algemeene vorming betreft. Uw colleges en Uw persoonlijke omgang blijf ik altijd gedenken.

Dank ook aan U, Zeergeleerde HUSTINX. Uw nooit verslappende werklust was mij een prikkel, om aan de samenstelling van dit proefschrift te beginnen. Het rijke materiaal van Uwe afdeeling is voor studeerenden een onuitputtelijke bron.

Dat een zoo zuiver experimenteele studie in een particuliere kliniek gemaakt kon worden, dank ik aan U, Zeergeleerde CROBACH, daar Gij alle benoodigde hulpmiddelen mij ter beschikking hebt gesteld.

U, Hooggeachte Nievergeldt en U Zusters van ons laboratorium, die niet alleen Uw vrijen tijd, maar vaak ook Uw nachtrust geofferd hebt, om de proeven te kunnen nemen, dank ik bij de voltooiing van deze studie.

INHOUD.

	Pag.
Inleiding	1
De Erythrocytencurve	11
a) Het roode bloedbeeld	21
b) Het tellen der schimmen	26
c) De refractie van het serum	35
De haemoglobine-curve en de index-kromme. .	41

INLEIDING.

In 1921 begon men op de chirurgische afdeeling van het St. Jozefziekenhuis te Heerlen op meer uitgebreide schaal bloed te transfundeeren en in overleg met den chef der afdeeling namen wij het onderwerp in studie. De literatuur bleek uitgebreider dan wij gedacht hadden en naarmate het inzicht in de zaak vorderde, bleek het noodig het studieveld te begrenzen. "Bloedtransfusie" bleek geen onderwerp voor een proefschrift te zijn en allengs isoleerden wij uit het enorme getal problemen, hetwelk zich aan dit vraagstuk vasthechtte, dit eene: hoelang blijft het getransfundeerde bloed in de bloedbaan? Om die vraag te beantwoorden wilden wij in de eerste plaats gebruik maken van de telling der roode bloedlichaampjes.

Nu weet ieder, die de litteratuur in dit opzicht een weinig kent, dat er onderzoekers zijn, die meenen met vrij groote nauwkeurigheid de numerieke bloedverandering na een transfusie te kunnen berekenen. Nog niet lang geleden heeft Halbertsma, die in de kliniek van Gorter een proefschrift bewerkte, een aantal van dergelijke berekeningen gepubliceerd. Wat is eenvoudiger? Een patient heeft een zeker aantal erythrocyten per kubieke millimeter en zijn totale hoeveelheid bloed wordt op een dertiende van zijn lichaamsgewicht geschat. De donor heeft een bekende hoeveelheid roode bloedlichaampjes per inhoudsmaat, terwijl de hoeveelheid, die getransfundeerd wordt, eveneens bekend is. In de veronderstelling, dat het vocht, hetwelk

geïnjecteerd wordt, spoedig door den patient uit de bloedbaan wordt verwijderd, laat zich nu gemakkelijk berekenen, hoeveel erythrocyten de ontvanger na de transfusie per kubieke millimeter moet bezitten.

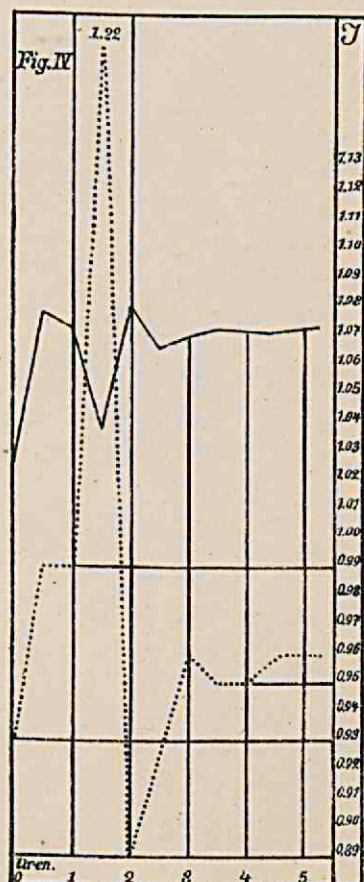
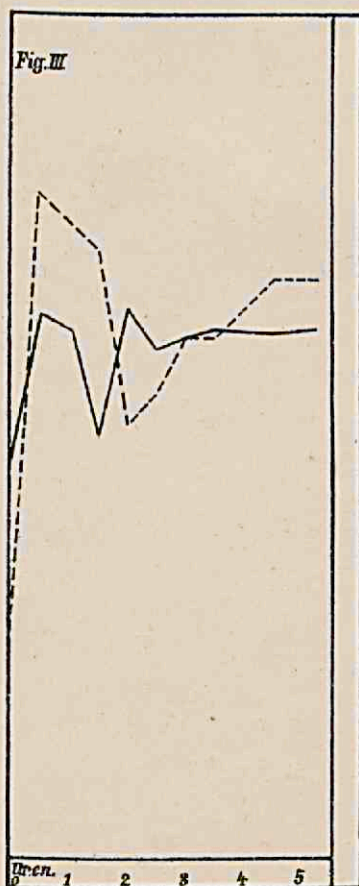
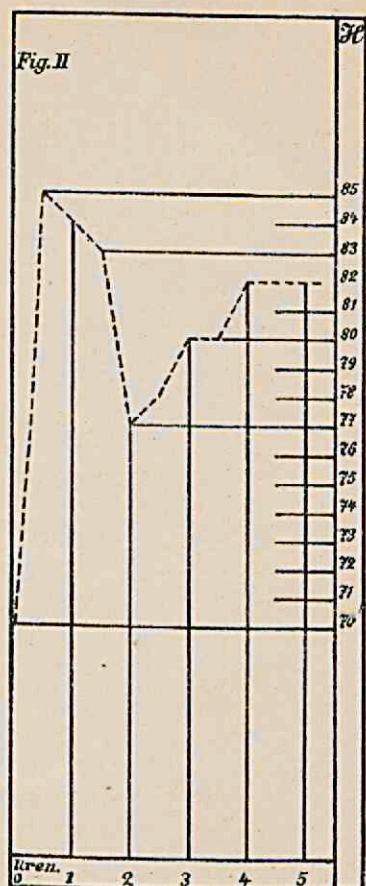
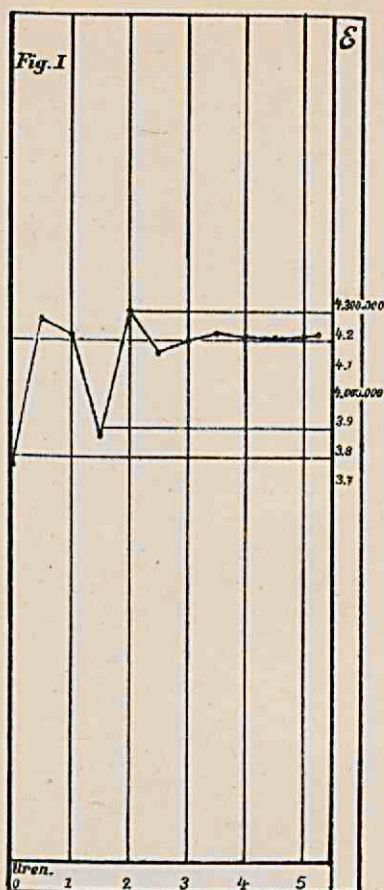
Een dergelijk voorbeeld werkt aanstekelijk en bij de eerste dertig transfusies, die op onze afdeeling gedaan werden, telden wij de roode bloedlichaampjes voor en na de overdracht en bepaalden eveneens dit getal bij den donator. Doch nu bleek, dat deze becijfering faalde, ook al hield men rekening met het feit, dat menige donor na de aftapping ongeveer tien procent minder erythrocyten heeft dan voor de afname, omdat hij reeds tijdens de afname zelf aan het verdunnen ging. Soms was onze uitkomst te hoog, soms te laag, en die verschillen bedroegen honderd procent en meer. Wel waren er enkele waarnemingen, waarbij de berekening uitkwam, maar daartegen waren toch grondige bezwaren in te brengen. Het spreekt immers vanzelf, dat men hetzelfde spel kan spelen met het haemoglobinegetal, dat men, op dezelfde gronden, van tevoren kan bepalen hoeveel haemoglobine een patient na de transfusie moet bezitten. In die gevallen nu, waarin de berekening van het erythrocytengetal klopte, mislukte ze bij de haemoglobine waarneming, zoo dat het voor ons vaststond, dat het feit, dat Halbertsma bij vier van zijn zes gevallen succes had, louter op toeval berustte, tenzij later zou blijken, dat zuigelingen anders reageeren dan volwassen personen, wat, indien daarvoor geen gegronde redenen kunnen worden gegeven, niet aannemelijk is.

Nu ondervond de waarneming na de transfusie wel eens eenige vertraging: de donator wilde graag den patient eens zien, of het halen van den zieke uit de operatiekamer door de zusters van de zaal duurde wat langer dan gewoonlijk, en wij vroegen ons af, of misschien dit tijdsverschil oorzaak kon zijn van het mislukken der berekeningen. Bij de eerstvolgende transfusies deden wij dezelfde waarnemingen vlak vóór en onmiddellijk na de overdracht van

het bloed, doch nu telden wij bovendien een uur post transfusionem nog eens en toen bleek, dat er groote verschillen aan den dag traden. De patienten hadden op dat oogenblik soms een millioen erythrocyten minder dan vlak na de transfusie; het haemoglobinegetal en ook de index waren geheel veranderd. Door die ervaring wijs geworden begonnen wij nu serie-tellingen: vlak voor en vlak na de transfusie, terwijl de patient nog op de operatietafel lag en daarna, met tusschenpoozen van een kwartier, gedurende de eerstvolgende 6-7-8 uren. Zoo kwam de curve voor den dag, waarover deze studie handelt, een curve, die duidelijk aantoon, waarom elke berekening falen moet en die tevens doet zien, dat de vraag, of een patient na de transfusie meer of minder erythrocyten heeft dan voor de transfusie, of hij meer of minder haemoglobine, hooger en of lageren index heeft, volkomen afhangt van het oogenblik, waarop de vraag wordt gesteld. Dit feit brengt eenheid onder de zoozeer verschillende waarnemingen, die in de litteratuur beschreven zijn, daar zelfs zij, die post transfusionem minder erythrocyten, minder haemoglobine en lageren index hebben waargenomen dan voor de bloedoverdracht, toch zullen blijken evengoed te hebben gezien als zij die hoogere getallen vonden.

DE BEPALING VAN HET ERYTHRO- CYTENGETAL EN HET HAEMOGLOBINE- GEHALTE NA BLOEDTRANSFUSIE.

Methode van injectie en van onderzoek. Als bloedgevers worden slechts gezonde personen genomen, waarvan het agglutinatie-onderzoek ten opzichte van het bloed van den patient negatief uitvalt, dus menschen uit dezelfde groep als de patient. Steeds werd citraat-bloed overgebracht en dan altijd 500 gram, tenzij anders staat aangegeven. Het bloed wordt opgevangen in een geparaffineerd vat, waarin een oplossing van drie procent natriumcitraat zit. De afname geschiedt door venepunctie of venesectie onder stuwing. De injectie geschiedt door venepunctie en met behulp van een honderd-gram spuit. Daar de naald met gummi slang voor de afname eerst met steriele paraffinum liquidum wordt doorgespoten, heeft men van stolling niet den minsten last. Als plaats van injectie wordt meestentijds de cubitaal-vene gekozen, soms de vena jugularis externa. De bepaling van het erythrocytengetal en het haemoglobine-gehalte vóór de transfusie benevens de eerste na de transfusie gebeuren, terwijl de patient nog op de operatietafel ligt. Daarna geschieden de waarnemingen met regelmatige tusschenpoozen van 15—20 of 30 minuten



gedurende vijf tot acht uren. Voor een vijftien minuten-onderzoek zijn drie personen noodig. De haemoglobine-bepaling geschiedt volgens Sahli.

Het kind v. d. B. is vier jaar oud en heeft een haemophile diathese. Nog kort geleden heeft het heftige neusbloedingen gehad en er wordt besloten tot een transfusie niet wegens anaemie maar als therapeutisch hulpmiddel tegen de haemophilie, zooals door verschillende onderzoekers wordt aangeraden. De moeder geeft 200 gram bloed.

Figuur I geeft aan het verloop van het getal erythrocyten, dat wij bij een half uur-waarneming vonden. Vóór de transfusie had het kind er 3700000. Onmiddellijk na de overdracht 4280000, en daarna zagen wij tot onze verbazing (het was een onzer eerste serie-waarnemingen) een regelmatige daling. Een uur na de eerste waarneming post transfusionem bereikte de val haar diepste punt (3880000), zoodat er nauwelijks meer erythrocyten per cub. mill. aanwezig waren dan vóór den ingreep. De waarneming van het daaropvolgende half uur gaf weer een stijging tot ongeveer dezelfde hoogte als de eerste waarneming na de transfusie. Daarna is de schommeling verdwenen en terwijl wij voorttellen tot 5¹/₄ uur na de transfusie blijft het aantal erythrocyten ongeveer terzelfder hoogte staan, zoodat wij eindigen met een toename te constateeren van 466000 erythrocyten per kubieke millimeter.

Het spreekt vanzelf, dat wij de mogelijkheid van een waarnemingsfout onder de oogen hebben gezien, doch het bestaan van een soortgelijke kromme in het Sahli-getal bij dezelfde transfusie pleitte daartegen, terwijl het feit, dat wij van dezelfde patient met denzelfden donor later

een curve kregen, die sprekend geleek op deze, o. i. afdoende bewijs leverde, dat de waarneming juist was.

Het ligt voor de hand deze curve te splitsen in een opstijgenden tak en een V-curve en daar soortgelijke veranderingen bij elke transfusie plaats vonden, zagen wij ons voor de moeilijkheid geplaatst de vraag te overwegen en zoo mogelijk op te lossen in hoeverre:

I. de opstijgende tak afhankelijk was:

- a) van het kwantum ingespoten bloed,
- b) van uitscheiding van vocht uit de bloedbaan en dus van toenemende concentratie,
- c) van event. productie of leverantie door den patient uit zijn voorraad jonge erythrocyten, en bovendien in hoeverre:

II. de V-curve, die zich daarbij aansloot, was:

- a) een destructie-productie curve,
- b) een verdunnings-concentratie lijn.

Fig. II geeft ons van hetzelfde geval de waarneming over het haemoglobinegetal volgens Sahli. Eerst is er een toename van 70 tot 85, daarna langzame neiging tot vallen en na twee uren zakt het Sa-getal vrij snel tot 77. Hierop volgt een langzame, meer glooiende stijging in de curve en na ongeveer vijf uren wordt een rustpunt bereikt bij 82.

Op den eersten aanblik lijkt dit vrij eenvoudig, want de curve dekt in hare beweging de erythrocytenlijn. Het gecompliceerde van de kwestie treedt echter aan den dag, wanneer wij nu beide curven op elkaar projecteeren, zooals is geschied in fig. III. Dan blijkt namelijk, dat de kromme van het Sahli-getal valt ná die van het erythrocytengetal en dat het diepste punt van de Sahli-curve bereikt wordt op het oogenblik, dat de erythrocytencurve alweder tot hare vroegere hoogte is teruggekeerd. De beteekenis van deze waarneming wordt eerst recht duidelijk, wanneer wij voor elke telling den index berekenen en

nu de erythrocyten-curve projecteeren op de index kromme (fig. IV). De patient had vóór de transfusie een index van 0,93, onmiddellijk post transfusionem 0,99, hetgeen op het eerste gezicht niet verwondert, daar de donor een index had van 1,05. Maar wegens het achterblijven van de Sahli-curve krijgt het kind op het oogenblik van den diepsten E-val een index van 1,22, *dus hooger dan de begin-index van den patient zelf en hooger dan die van zijn donor*. Een half uur later was het 0,90, *dus lager dan zijn eigen begin-index en die van zijn geveer* en na vijf uren wordt een rustpunt bereikt in 0,96.

Haemolyse dringt zich als eerste gedachte op. De V-curve van de erythrocyten zou een destructie-val kunnen zijn en omdat bij de berekening der erythrocyten de schimmen niet meegeteld kunnen worden, terwijl de in het plasma vrij aanwezige haemoglobine voor het Sahli-getal wel waarde heeft, krijgt men een hoogen index. Als dan een half uur later de vrije haemoglobine uit de bloedbaan is weggenomen, vindt men een lagen index, lager zelfs dan die van den patient voor de transfusie, omdat ook zijn bloed door het vreemde bloed gedeeltelijk haemolytisch kan geworden zijn, en dus veel half-schimmen bevat.

Bij nader onderzoek blijkt het proces ingewikkelder. Reeds op fig. IV zien wij en later komen daar nog andere voorbeelden van, dat de index zich beweegt tegen de E-lijn in. Dus wanneer

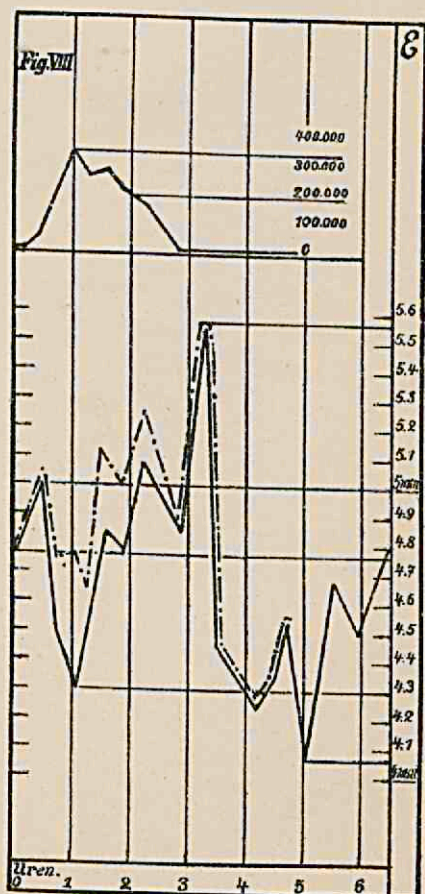
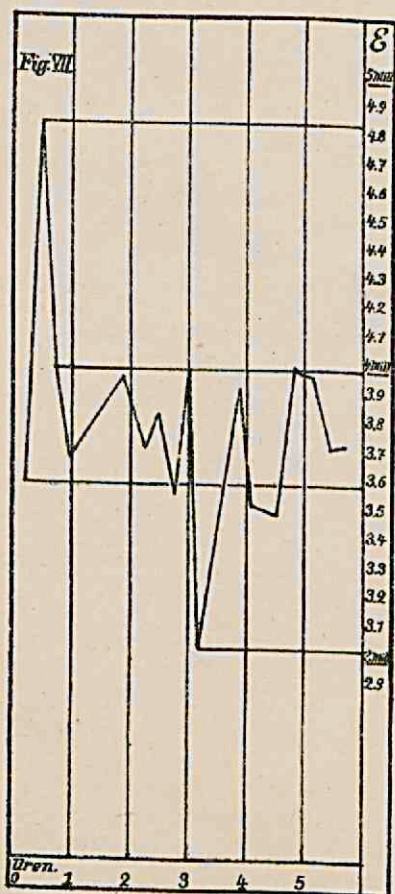
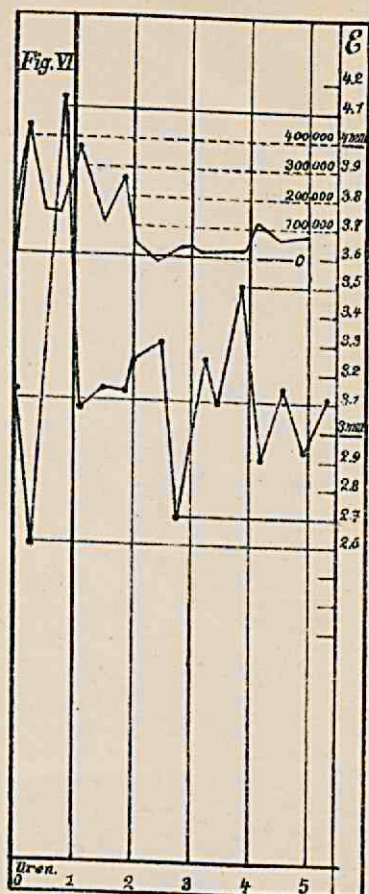
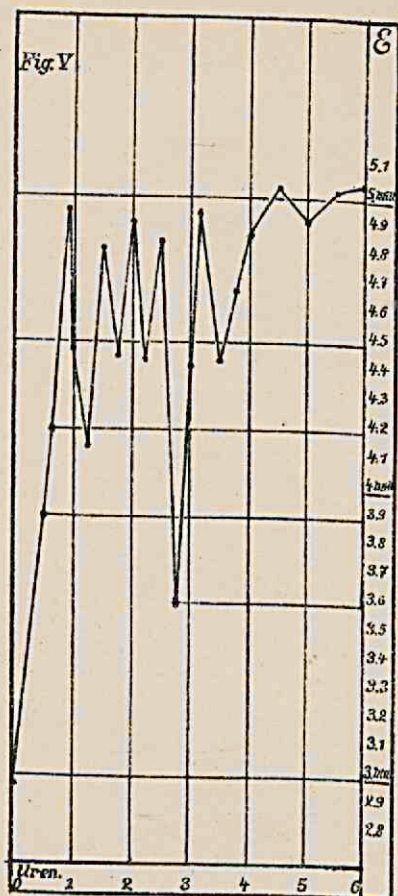
*de E-lijn daalt, stijgt de index; en wanneer
de E-lijn stijgt, daalt de index.*

Nu is het eerste gedeelte van deze stelling goed te rijmen met de haemolyse-theorie, doch het tweede deel minder. Welke aanleiding heeft het E-getal om na haemolyse zoo spoedig weder omhoog te gaan en waarom daalt dan de index? Verdwijnen van het vrije haemoglobine zou men kunnen geven als verklaring van den vallenden index,

doch daarmee is de stijging van de E-curve niet opgehelderd. Over de bezwaren, die men tegen deze haemolyse-onderstelling nog verder kan inbrengen, zullen wij later nog spreken. De tegenbeweging van E-lijn en indexkromme vindt men in het hier beschreven geval niet bij de waarneming vóór en de eerste waarneming na de transfusie; doch dit is ook een bijzonder tijdperk, waarin rekening gehouden moet worden met de bloedmenging, die dan plaats vindt.

Wij willen deze vier figuren eens bij meerdere transfusies gaan bezien om ze onderling te vergelijken. Beginnen wij met de erythrocytencurve.





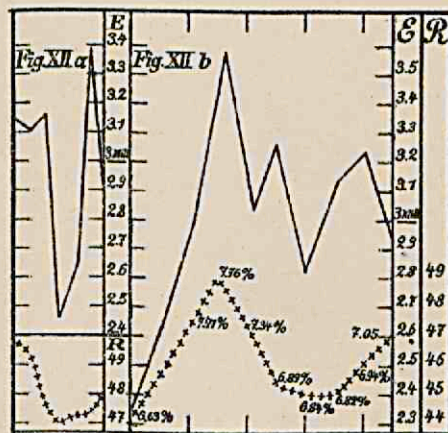
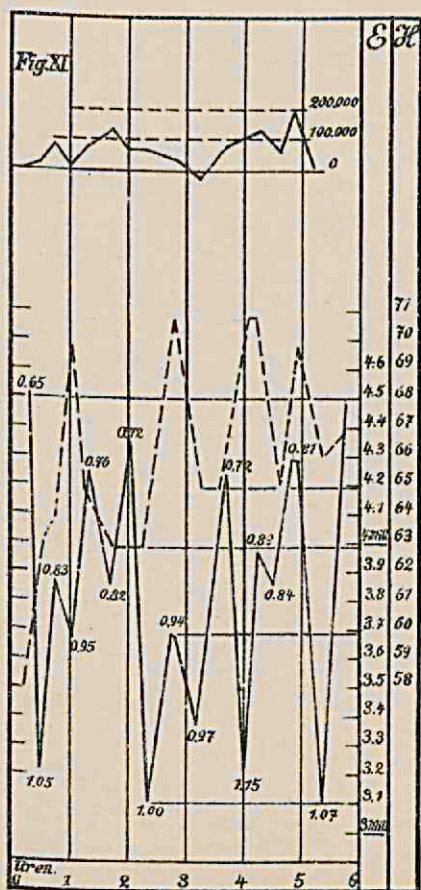
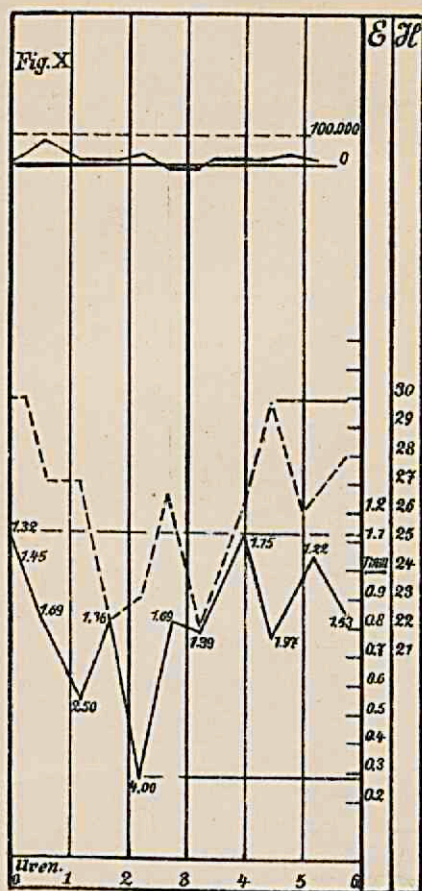
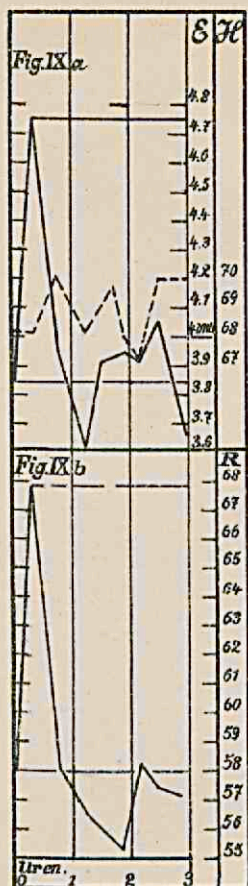
DE ERYTHROCYTENCURVE.

Ware het zoo, dat elke curve juist geleeke op de andere, dan zou het nader bestudeeren heel wat gemakkelijker zijn. Doch hoewel er groote overeenkomst is onder alle waarnemingen, er zijn toch ook ingrijpende verschillen. Over een 25-tal van deze curven beschikkend, kunnen wij als onze ervaring mededeelen, dat, wanneer men 500 gram citraatbloed transfundeert, in het E-getal een wisseling ontstaat, die in het algemeen is terug te brengen tot een opstijgende lijn en een aansluitende, soms repeteerende V-curve. Dat deze kromme lijn zoo rustig is als de eerst besprokene, komt zelden voor, maar dat het hoofdtype van de waarneming er aldus uitziet, is regel. Dat er vrij ingrijpende verschillen zijn, spreekt vanzelf. Iedere patient en iedere donor is een individu, een eenling op de wereld, zonder dubbelganger en bovendien was elke patient op zijn manier ziek. De een kreeg wegens haemophilie, de ander wegens acute verbloeding met shock-verschijnselen, een derde wegens pern. anaemie bloed bijgebracht. Soms was de patient zwaar septisch, soms werd hij in aansluiting aan de transfusie geopereerd. Meer dan de verschillen moet het feit van de overeenkomst verwondering wekken.

Het kind D. dat 300 gram bloed overgebracht kreeg, vertoonde de curve van fig. V. Had de eerst besprokene kromme (fig. I) onmiddellijk post transfusionem haar hoogtepunt, deze lijn gaf eerst bij de vierde waarneming (dus de derde p. t.) het grootste getal. Beginnend met 2850 000, heeft de patient onmiddellijk p. t. 3 900 000 dus ongeveer

1 000 000 meer, doch in de nu volgende 20 minuten werkte hij zich nog 1 000 000 hoger. Dit mag misschien gedeeltelijk verklaard worden door een betere bloedsverdeeling, waarschijnlijk is de voornaamste factor van deze tweede toename een uitdrijven van het teveel aan vocht. Wie een tiental malen stelselmatig zijn bloedgevers telt vóór en eenigen tijd na de afname, zal ervaren, dat zij, na een vene-punctie van 500 gram vaak 10 procent erythrocyten per kubieke millimeter verliezen in hun perifere vaatstelsel. De eenige verklaring, die hier in aanmerking komt, is deze, dat de donor door verdunning tracht de totale bloedhoeveelheid weder op te voeren tot het kwantum vóór de afname. Het kan dus niet verwonderen, dat de ontvanger het tegenovergestelde doet, het "teveel" aan vocht uitscheidt en zodoende nog na de transfusie een stijgende lijn vertoont. Wij beschikken over waarnemingen, waarbij de top eerst anderhalf uur na de transfusie bereikt werd, zooals b. v. in fig. XII b. waar, na een injectie van 500 gram, de eerste telling slechts een overschot gaf van 250 000 n. l. toename van 2 350 000 tot 2 600 000. Eerst na anderhalf uur werd de top van 3 680 000 bereikt en dit kan toch slecht nog aan betere bloedverdeeling als oorzaak worden toegeschreven. Vermoedelijk zit dus in de opstijgende lijn een concentratiefactor, berustend op het feit, dat de ontvanger het vloeibare deel, dat hij ontving, geheel of gedeeltelijk tracht te verwijderen en zooals wij verderop zullen zien, kunnen wij voor dit vermoeden nog een gegeven bijbrengen, dat de waarschijnlijkheid uitermate verhoogt.

Dat deze lijn ook gedeeltelijk afhankelijk is van de hoeveelheid ingespoten bloed, spreekt vanzelf. D. w. z. er wordt een groot getal erythrocyten in het vaatstelsel gespoten en daar het onredelijk is aan te nemen, dat zij alle onmiddellijk uit de bloedbaan worden weggenomen, mogen wij dus wel aannemen, dat wij bij de eerste tellingen de ingespoten erythrocyten althans voor een deel meetellen. De proeven van Heidenhain, die roode bloedlichaampjes



van kippen bij konijnen inspoof, mogen misschien voor de tegenovergestelde meening pleiten, de resultaten van deze proeven kunnen m. i. niet vergeleken worden met den toestand na een bloedtransfusie, die met bijzondere voorzorgen genomen wordt. Er zijn te groote gradueele, misschien mogen wij zeggen essentiele verschillen. Daarenboven kunnen wij ook langs anderen weg aantonen, dat zij kort na de transfusie in de bloedbaan aanwezig zijn, speciaal n. l. bij die patienten, wier erythrocyten een andere resistentie tegenover zoutsolutie hebben dan die van den donor. Wanneer n. l. een transfusie plaats vindt bij een patient, waarvan de erythrocyten zeer resistent zijn tegenover NaCl, zoodat hij een lage bovengrens bezit b. v. van 0,33 en de roode bloedlichaampjes van den donor hebben een normale resistentie van 0,45, dan verwacht men, hetgeen in de drie gevallen, die wij konden waarnemen ook inderdaad juist bleek te zijn, dat de patient na de transfusie een schijnbare resistentie heeft van 0,45, hetgeen er op wijst, dat de ingespoten erythrocyten inderdaad in de bloedbaan aanwezig zijn. Dit resistentie-verschil kan men ook benutten om te bepalen, hoelang de erythrocyten in de bloedbaan blijven en de resultaten van die bepaling hopen wij elders te publiceeren.

Begrijpelijkcrwijls hebben wij nog eens getracht de eerste telling na de transfusie en het hoogtepunt van de opstijgende lijn in verband te brengen met de hoeveelheid overgebracht bloed. Reeds beschikten wij over een 15-tal curven, waarbij elke berekening had gefaald, toen enkele waarnemingen overduidelijk maakten, dat geen van deze critische punten op eenigerlei wijze, althans niet op eenvoudige manier, met de overgebrachte bloedhoeveelheid in verband stonden.

Zoo ziet men b. v. in fig. 12 a, die het eerste deel van een lange curve voorstelt, hoe, ondanks de injectie van 500 gram, het getal E. van den patient drie tellingen terzelfder hoogte bleef, terwijl het daarna vrij snel, zonder

dat er eenige toename was geweest, zakte van 3150000 tot 2450000. Trouwens ook fig. 8 wijst reeds in dezelfde richting; ook hier was de eerste toename na het transfuus zeer gering en de curve van patient R. (fig. 6) begon met een val van 500000 E. om eerst daarna te stijgen en na ongeveer drie uur de groote inzinking mede te maken. Later hebben wij nog bij twee andere patienten een dergelijken beginval meegemaakt.

Speciaal uit deze waarnemingen blijkt dus, dat de eerste telling p. t. niet op een eenvoudige wijze met de hoeveelheid overgebracht bloed verband houdt.

Wanneer er echter een mooie opstijgende lijn is, houdt het hoogtepunt van die lijn toch ook geen rechtstreeksch verband met de hoeveelheid ingespoten bloed. Dit ziet men het best in fig. 9. Deze curve is van patient S., die een therapeutische injectie kreeg van 10 gram, waarbij onmiddellijk p. t. een toename werd bereikt van ongeveer 1000000 E.

Dat dit geen waarnemingsfout is, wordt allerwaarschijnlijkst door het feit, dat een ander, die de bepalingen in verband met concentratie-verschijnselen deed, een toename vond, die daarmee volkomen klopte, zoodat deze enorme toename geheel op rekening van de concentratie moet worden gesteld. Hiermede leeren wij tevens een tweede reden kennen, waarom de patient neiging tot concentratie kan vertoonen; want hier wordt de concentratie niet veroorzaakt door het uitscheiden van het overvloedig ontvangen vocht, maar uitsluitend door het feit, dat er 10 cc. vreemd bloed in de baan wordt gebracht. Wel zijn wij verplicht hier bij te voegen, dat van de vijf curven, die wij over kleine injecties bezitten, dit de eenige was, die een toename vertoonde. De vier andere hadden alle neiging tot vallen en soms tot diep vallen.

Deze laatste waarneming en soortgelijke van dien aard, zooals een toename van 3000000 E. per kub. mill. door een transfusie van 300 gram, maken het ook on-

waarschijnlijk, dat deze opstijgende beweging der E.-curve in groote mate verband zou houden met eigen productie van het lichaam. De toename is te groot en te snel dan dat dit juist zou kunnen zijn. Bovendien zou men, wanneer er van zoo sterke productie sprake was, of beter gezegd, van zoo groote leverantie door het lichaam, allerlei jeugdvormen verwachten en zooals wij bij de serie-tellingen van het roode bloedbeeld zullen zien, zijn de veranderingen in dit opzicht niet van dien aard, dat dit aannemelijk is; want alleen in de polychromatophilie komen grootere schommelingen voor en dan meestentijds alleen nog maar, als er reeds vóór de transfusie een behoorlijk getal polychromatophile cellen aanwezig was.

Overzien wij dus de waarnemingen over de opstijgende tak, dan zeggen wij, dat productie misschien in zeer geringe mate, concentratie-veranderingen in zeer sterke mate bijdragen tot deze lijn. Dat de overgebrachte erythrocyten in den beginne althans mede tellen, is vanzelf sprekend; doch voorloopig is op geen enkele wijze een wiskundig verband te leggen tusschen de grootte van de toename in de opstijgende lijn en de overgebrachte hoeveelheid bloed.

Alvorens nu na te gaan de refractie-veranderingen, die in het serum plaats vinden, veranderingen, die ons uitermate sterk de overtuiging opdringen, dat deze curve een concentratie-verdunningslijn is, willen wij het verschijnsel van de inzinking nog eerst bespreken.

De fig. 5 heeft na haar opstijgende lijn een plateau-vorm, die niet vlak is maar neiging heeft tot vallen en opstaan met schommelingen van 4 tot 7 honderd duizend maar dan, na $2\frac{3}{4}$ uur, treedt peracut een diepe val op, als was er iets plotselings gebeurd. Reeds bij de volgende telling, een kwartier later, heeft de lijn zich naar boven gewerkt en een kwartier daarna bereikt zij haar vroegere hoogte alsof er niets was geschied. Hoe makkelijk had bij dit geval de inzinking in het beeld gemist kunnen worden, indien met grootere tusschenpoozen was waar-

genomen. Na dit critieke punt komt er eenige rust in het beeld en na zes uren wordt de telling gestaakt. Er was op dat oogenblik een erythrocyten-overschot, ten opzichte van de waarneming voor de transfusie, van 2200000 E.

Fig. 7 geeft een ietwat ander beeld. Na de plotse-linge toename, die nu weer eens haar hoogtepunt vindt onmiddellijk na de transfusie, treedt een diepe val op, zoodat het schijnt, als hadden wij een half uur na de transfusie niets gewonnen. Maar na $2\frac{1}{2}$ uur wordt de toestand critieker. Snel treedt een daling in, die uitgaat tot ver beneden het punt van uitgang vóór de transfusie. Een half uur later komt de geruststelling, want de curve is weder gestegen en de betrekkelijke rust, die er nu komt, eindigt na zes uren met een hoeveelheid E. per kub. mill. ongeveer gelijk staande met het getal, dat wij vóór de transfusie hadden. En hiermede is tevens de laatste kans voor een wiskundige berekening verkeken; want ook het oogenblik van rust na de schommeling is geen punt, dat door cijfers vastgelegd kan worden. Bij den een bevindt het zich ongeveer ter hoogte van het beginpunt, bij den ander boeken wij enkele millioenen winst en daar tusschen komen allerlei overgangsvormen voor. Lager eindigen dan het beginpunt hebben wij na zes uur tellen niet waargenomen. Wel zagen wij, zooals wij boven reeds beschreven, dat de val uitging tot beneden het punt van aanvang.

Hoelang men door moet tellen om tot rust te komen, is moeilijk te zeggen. Meestal is zes uren voldoende, maar vaak telden wij acht uren zonder nog tot een geschikt eindpunt geraakt te zijn, wijl de curve nog steeds slingerde. Maar toch hadden wij na zes uren tellen steeds een diepen val gehad en kwam er in de curve een betrekkelijke rust.

Over het oogenblik, de diepte en den vorm van den val kunnen wij kort zijn, omdat er geen regelmaat in te treffen is. Vaak begint hij direct na de transfusie, soms eerst na twee, drie uren, een enkele maal nog later. Nu

eens is hij glooiend en weinig inzinkend soms steil en diep als in fig. 5 en 7, zoodat hij uitgaat tot ver beneden het beginpunt vóór de transfusie, soms ook repeteert hij, zooals wij verderop zullen zien.

Destructie of verdunning? is de vraag bij dezen val. Ook nu wijst de weg der redeneering naar verdunning en concentratie. Zou het mogelijk zijn zóó diep en zóó snel te vallen, vaak in enkele minuten louter door destructie en zou het lichaam in staat zijn even snel te zorgen voor leverantie en aanmaak? Het is niet aannemelijk en bovendien beschikken wij over enkele waarnemingen, waarbij de val repeteerde en zou er nu telkens een destructie plaats vinden van telkens ongeveer 1000000 E. per kub. mill.? De onwaarschijnlijkheid daarvan is zoo groot, dat wij met de mogelijkheid practisch geen rekening behoeven te houden. Veronderstellen wij eens, dat het inderdaad een destructieve val was, zou het dan vernietiging zijn van het ingespoten bloed of van het eigen bloed?

Fig. 10 is de curve van een vrouw met pern. anaemie. Nadat zij viermaal van denzelfden donor 500 gram bloed had gekregen met geen andere reactie dan een lichte temperatuurverheffing, werd voor de vijfde maal slechts 20 gram geïnjecteerd. Van de groote injectie beschikken wij over een curve, die in deze studie niet is afgedrukt, waaraan wij dezelfde verschijnselen konden waarnemen als de tot nu toe beschrevene, zoodat wij geneigd zijn aan te nemen, dat de patient met pern. an. in deze eerste uren op dezelfde wijze op de injectie reageert als andere personen. In fig. 10 zien wij als resultaat van die kleine inspuiting met het bloed van dezen, bij de huidige kennis van zaken, idealen donor een langzame maar zekere daling, zoodat wij beginnend met een erythrocyten-getal van 1140000 na $2\frac{1}{4}$ uur 290000 E. telden, op welk oogenblik de patient *bewusteloos* werd, daarna weder stijging en na zes uren een toestand als waarvan werd uitgegaan. Deze inspuiting gaf de les bij sterke anaemie zeker met kleine

injecties voorzichtig te zijn. Bij 500 gr. transfusies mag de curve al eens een enkele maal dieper vallen dan het beginpunt, over het algemeen ligt dit laagste punt van de inzinking toch hoger dan het beginpunt, wat blijkens deze ervaring bij sterke anaemie een groot voordeel is. Indien dus de daling van het getal E. een destructieve was, zou zij althans voor een deel er een zijn van het eigen bloed, zooals uit dit geval blijkt.

Sterk tegen deze meening pleit de waarneming gedaan in fig. 11.

Op therapeutische gronden kreeg deze vrouw met haar laag haemoglobinegehalte een injectie van 20 gram en deze blijkbaar niet ideale donor bezorgde haar bij deze eerste transfusie dorst, zweeten, temperatuursverhooging, braken en diarrhoe. Haar E.-curve werd er eene, die een val vertoonde van 1300000 E., welke val zich viermaal achtereen herhaalde en hierbij is toch allermintst aan te nemen, dat ieder maal een destructie van 1300000 E. per kub. mill. plaats vond, hetgeen bij deze patiente gelijk zou staan met destructie van meer dan haar totale kwantum erythrocyten voor de transfusie. De kleine injectie deed haar geen kwaad, want, nadat zij langen tijd een Sa-getal gehad had van 35, verliet zij korten tijd na de transfusie de kliniek met een Hae-gehalte van 72.

Maar niet enkel bij kleine transfusies leiden deze overwegingen tot het besluit, dat deze dalende beweging der E. lijn geen destructieve daling kan zijn. Ook de nauwkeurige beschouwing van de curve bij grootere injecties leert ons hetzelfde. Wij zien immers aan fig. 5 behalve den grooten val ook vele kleinere en indien elke daling een destructieve was, dan zou de optelling van deze dalingen de grootte der vernieling moeten aangeven, hetgeen leidt tot dezelfde onaannemelijke veronderstelling, als boven besproken, dat het bloed van den patient geheel vernietigd en geheel vernieuwd was. Bezien wij ook eens de twee groote dalingen in fig. 8 samen ongeveer ter grootte

van 2000000 en dit bij een patient, die geen enkele klinische reactie vertoonde, zelfs geen temperatuursverhoging. Zou zoo'n rust denkbaar zijn, terwijl zulk een vernieling der meest noodzakelijke lichaamcellen plaats heeft? Ten slotte: hoe moeten wij aan met een beginval in de curve, indien wij aan destructie de hoofdrol toeschrijven? Onmiddellijke en totale vernietiging van al het ingespoten en een deel van het eigen bloed, zou de oplossing moeten zijn, zonder dat wij, zooals wij verderop zullen zien voldoende aantal schimmen in het bloed kunnen vinden, om een haemolyse van dien omvang aannemelijk te maken.

Want volgens een methode, die bij den graad van nauwkeurigheid in de bepaling van het getal erythrocyten niet achter staat, kunnen wij het aantal circuleerende schimmen bepalen en, zooals wij hier beneden zullen zien, kan het aantal schimmen den val niet verklaren, het dal in de curve niet vullen.

Door de enkele beschouwing van de curve komen wij dus tot de conclusie, dat de groote E.-wisseling waarschijnlijk berust op concentratie-verschijnselen. Wij zeiden echter reeds, dat ook het experiment ons argumenten verschaft voor deze veronderstelling en wij willen nu achtereenvolgens aantoonen, wat betreft de mogelijkheid van:

1. *productie*: dat de veranderingen in het roode bloedbeeld zoo schaarsch zijn, dat productie geen belangrijke rol speelt,
2. *destructie*: dat de hoeveelheid gevonden schimmen de dalende lijn niet voldoende kan verklaren, en wat betreft
3. *concentratie en verdunning*: dat de refractie-veranderingen in het serum parallel loopen met de E. lijn en dus voldoende verklaring geven van deze curve.

Wij willen deze drie stellingen achtereenvolgens bespreken.

Het roode bloedbeeld voor en na transfusie.

Methode van onderzoek. Elke maal, dat geprikt werd ten einde de erythrocyten te tellen en het haemoglobinegehalte te bepalen, werd ook een uitstrijkpreparaat gemaakt. Op hetzelfde oogenblik stelden wij het getal der leucocyten vast. De preparaten werden na afloop der serie-telling gekleurd volgens Leihnsman, alle tegelijk, dus onder dezelfde omstandigheden. Den volgenden dag werden de verschillende soorten in het witte bloedbeeld geteld over 200 cellen. De veranderingen, die in dit witte bloedbeeld plaats grijpen, hopen wij elders te bespreken. Tegelijkertijd werden de verschillende soorten van erythrocyten (normoblasten, megaloblasten etc.), die wij hierbij tegen kwamen, genoteerd en daar wij het getal witte bloedlichaampjes per kub. mill. wisten, was het weinig moeite het getal afwijkende erythrocyten per kub. mill. te bepalen. De onderstaande tabellen geven het aantal verschillende soorten erythrocyten *per millioen* roode bloedlichaampjes, hetgeen wegens de wisseling van het getal E. per kub. mill. een betere maatstaf is voor de verandering in het roode bloedbeeld dan dat men het getal erythrocytensoorten per kub. mill. opgeeft. Op deze wijze hebben wij de beschikking gekregen over acht volledige series. Dat wij het niet van alle patienten hebben kunnen doen, vindt zijn oorzaak in het feit, dat de waarneming overbelast dreigde te worden, temeer daar het tellen der schimmen, zooals wij verderop zullen zien, het noodzakelijk maakte elke E.-telling dubbel te doen, en omdat wij bij de vroeger besproken seriebepaling van E. en haemoglobine nu eens deze dan weer gene extra waarneming deden, waarvan er vele in deze studie nog niet besproken zijn. Uit deze tabellen blijkt, dat alleen in de polychromatophilie eenigermate belangrijke schommelingen voorkomen en anders niet.

Telling.	Polychr.	Normobl.	Megalobl.	Basoph.	Anisoc.	Poihyloc.	Telling.	Polychr.	Normobl.	Megalobl.	Basoph.	Anisoc.	Poihyloc.
A							E						
1	175	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0
2	200	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
3	225	0	0	0	0	0	3	15	0	0	0	0	0
4	?	?	?	?	?	?	4	0	0	0	0	0	0
5	215	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
6	250	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0
7	300	0	0	0	0	0	7	22	0	0	0	0	0
8	290	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0
9	350	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0
10	408	0	0	0	0	0	10	10	0	0	0	0	0
11	400	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0
12	?	?	?	?	?	?	12	0	0	0	0	0	0
13	330	0	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	0
14	290	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0
15	270	0	0	0	0	0	15	16	0	0	0	0	0
16	?	?	?	?	?	?	16	0	0	0	0	0	0
17	240	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0
18	191	0	0	0	0	0	18	0	0	0	0	0	0
19	200	0	0	0	0	0							
20	533	0	0	0	0	0							
B							F						
1	281	78	46	6	+	+	1	22	0	0	0	+	+
2	327	59	13	13	+	+	2	45	0	0	0	+	+
3	189	70	26	17	+	+	3	80	0	0	0	+	+
4	177	11	46	0	+	+	4	10	0	0	0	+	+
5	341	18	18	36	+	+	5	35	0	0	0	+	+
6	223	6	6	0	+	+	6	20	0	0	0	+	+
7	162	6	16	0	+	+	7	22	0	0	0	+	+
8	?	?	?	?	+	+							
9	411	0	17	0	+	+	G						
10	436	40	0	19	+	+	1	6450	0	0	0	0	0
11	458	20	10	0	+	+	2	7400	0	0	0	0	0
12	379	19	6	13	+	+	3	5710	0	0	0	0	0
13	280	35	14	21	+	+	4	6450	0	0	0	0	0
14	294	0	7	7	+	+	5	8000	0	0	0	0	0
C							6	5000	0	0	0	0	0
1	48	0	0	0	0	0	7	12 500	0	0	0	0	0
2	87	0	0	0	0	0	8	4090	0	0	0	0	0
3	427	0	0	0	0	0	9	3570	0	0	0	0	0
4	?	0	0	0	0	0	10	4440	0	0	0	0	0
5	258	0	0	0	0	0	11	5000	0	0	0	0	0
6	200	0	0	0	0	0	12	6450	0	0	0	0	0
7	67	0	0	0	0	0	13	6060	0	0	0	0	0
8	48	0	0	0	0	0	14	10 800	0	0	0	0	0
9	12	0	0	0	0	0	15	12 500	0	0	0	0	0
10	?	0	0	0	0	0	16	11 900	0	0	0	0	0
11	?	0	0	0	0	0							
D							H						
1	0	0	0	0	0	0	1	84	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	2	165	0	8	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	3	240	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	4	252	0	13	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	5	306	0	12	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	6	240	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	7	187	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0							
9	0	0	0	0	0	0							
10	0	0	0	0	0	0							

Serie A behoort bij fig. V. — Serie C behoort bij fig. I. — Serie D is van den zelfden pat. en zelfden donor als fig. I. Serie E behoort bij fig. VII. — Serie G behoort bij fig. VI.

De eerste telling is altijd die, welke vlak voor de transfusie geschiedde.

De getallen geven de soorten erythrocyten aan per millioen R. Bl. dus met per cub. mill.

Telling.	Polychr.	Normobl.	Megalobl.	Basoph.	Anisoc.	Poihyloc.	Telling.	Polychr.	Normobl.	Megalobl.	Basoph.	Anisoc.	Poihyloc.
A							E						
1	175	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0
2	200	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
3	225	0	0	0	0	0	3	15	0	0	0	0	0
4	?	?	?	?	?	?	4	0	0	0	0	0	0
5	215	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
6	250	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0
7	300	0	0	0	0	0	7	22	0	0	0	0	0
8	290	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0
9	350	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0
10	408	0	0	0	0	0	10	10	0	0	0	0	0
11	400	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0
12	?	?	?	?	?	?	12	0	0	0	0	0	0
13	330	0	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	0
14	290	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0
15	270	0	0	0	0	0	15	16	0	0	0	0	0
16	?	?	?	?	?	?	16	0	0	0	0	0	0
17	240	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0
18	191	0	0	0	0	0	18	0	0	0	0	0	0
19	200	0	0	0	0	0							
20	533	0	0	0	0	0	F						
B							1	22	0	0	0	+	+
1	281	78	46	6	+	+	2	45	0	0	0	+	+
2	327	59	13	13	+	+	3	80	0	0	0	+	+
3	189	70	26	17	+	+	4	10	0	0	0	+	+
4	177	11	46	0	+	+	5	35	0	0	0	+	+
5	341	18	18	36	+	+	6	20	0	0	0	+	+
6	223	6	6	0	+	+	7	22	0	0	0	+	+
7	162	6	16	0	+	+	G						
8	?	?	?	?	+	+	1	6450	0	0	0	0	0
9	411	0	17	0	+	+	2	7400	0	0	0	0	0
10	436	40	0	19	+	+	3	5710	0	0	0	0	0
11	458	20	10	0	+	+	4	6450	0	0	0	0	0
12	379	19	6	13	+	+	5	8000	0	0	0	0	0
13	280	35	14	21	+	+	6	5000	0	0	0	0	0
14	294	0	7	7	+	+	7	12 500	0	0	0	0	0
C							8	4090	0	0	0	0	0
1	48	0	0	0	0	0	9	3570	0	0	0	0	0
2	87	0	0	0	0	0	10	4440	0	0	0	0	0
3	427	0	0	0	0	0	11	5000	0	0	0	0	0
4	?	0	0	0	0	0	12	6450	0	0	0	0	0
5	258	0	0	0	0	0	13	6060	0	0	0	0	0
6	200	0	0	0	0	0	14	10 800	0	0	0	0	0
7	67	0	0	0	0	0	15	12 500	0	0	0	0	0
8	48	0	0	0	0	0	16	11 900	0	0	0	0	0
9	12	0	0	0	0	0	H						
10	?	0	0	0	0	0	1	84	0	0	0	0	0
11	?	0	0	0	0	0	2	165	0	8	0	0	0
D							3	240	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	4	252	0	13	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	5	306	0	12	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	6	240	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	7	187	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0							
6	0	0	0	0	0	0							
7	0	0	0	0	0	0							
8	0	0	0	0	0	0							
9	0	0	0	0	0	0							
10	0	0	0	0	0	0							

Serie A behoort bij fig. V. — Serie C behoort bij fig. I. — Serie D is van den zelfden pat. en zelfden donor als fig. I. Serie E behoort bij fig. VII. — Serie G behoort bij fig. VI.

De eerste telling is altijd die, welke vlak voor de transfusie geschiedde.

De getallen geven de soorten erythrocyten aan per miljoen R. Bl. dus met per cub. mill.

Veel commentaar is overbodig. Allereerst merken wij op, dat zes van de acht tabellen in het geheel geen normoblasten, megaloblasten en basophiel-gekorrelde erythrocyten vertoonen, terwijl er bovendien geen veranderingen optraden ten opzichte van de anisocytose en poikilocytose. De enkele normoblast, die optrad bij serie H mag als een verschijnsel van prikkeling worden opgevat, toch zijn het er zoo weinig, dat men ze moeilijk in rekening kan brengen. Eenigszins anders staat het met de patiente van serie B. Zij had een pern. an., wat de waardeering der bloedbeeldwisseling moeilijker maakt. Toch zijn ook hier de veranderingen in de drie genoemde soorten niet van dien aard, dat ze recht geven tot gevolgtrekkingen ten opzichte van de prikkeling van het merg. De getallen zijn daarvoor te klein. Eenmaal hebben wij bij deze patiente in een niet complete en daarom niet afgedrukte serie een werkelijke overstroming met normoblasten aangetroffen, zoodat er bij enkele tellingen 25 maal meer waren dan vóór de transfusie. Het bloed kwam van een anderen donor dan die van serie B en daar de patiente na die transfusie een koude rilling kreeg, komt de vraag aan de orde, of het niet-ideaal zijn van den donor, samenhangt met meerdere mergprikkeling, hetgeen wij wegens te weinig ervaring niet wagen te beslissen.

Alleen in de polychromatophilie komen belangrijke veranderingen voor. Zonder nu elke serie afzonderlijk te bespreken merken wij op, dat de meesten p. t. een toename der polychromatophilie krijgen, welke daarna weder geleidelijk afneemt. Zoo ontstaat een beweging in de polychromatophilie, die soms merkwaardig regelmatig is, zooals bij serie C en H, waarbij men de beweging als een boog zou kunnen uitzetten. Dit zijn echter juist twee betrekkelijk kleine serie's, zoodat dit wel toeval kan zijn. Is de beweging wat onregelmatiger en vertoonen zich een of meer vallen in de lijn, zooals bij serie G met zijn geweldige polychromatophilie of bij serie B, dan is het ons niet gelukt

verband te leggen tusschen de kromme lijn, die men van de polychromatophilie zou kunnen opzetten en die welke men van het getal erythrocyten, het haemoglobine-gehalte, den index of het aantal schimmen kan uitzetten.

In serie D bleef alles blanco en in serie E waren de veranderingen zoo gering, dat men ze practisch nul kan stellen. Dit waren patienten, die zelf ook geen polychromatophilie hadden voor de transfusie. Wij kunnen dus gevoeglijk zeggen, dat, waar na transfusie alleen beweging ontstaat in de polychromatophilie en ook deze nog kan ontbreken, als de patient zelf voor de transfusie geen polychromatophilie had, de groote soms repeteerende schommeling in het erythrocytengetal, wat het opstijgend deel der beweging betreft, niet mag verklaard worden door productie of leverantie van het lichaam, daar dan de veranderingen in het roode bloedbeeld grooter zouden moeten zijn.

Hoe wij de polychromatophile wisseling moeten verklaren, weten wij niet. De schommelingen zijn te groot, dan dat wij ze aan een fout in de kleuringstechniek kunnen toeschrijven. Ware het zoo en zou men moeten zeggen, dat zelfs in de polychromatophilie geen belangrijke wisseling optrad, dan zou dit alleen het bewijs, dat geleverd moest worden, nog sterker maken. Wij laten aan anderen over te beslissen of polychromatophilie een teeken van jeugd dan wel van degeneratie is. Was het eene waar dan zou men lichte mergprikkeling kunnen aannemen, wat wij ook gaarne willen doen, indien men maar niet de toenemende beweging der erythrocyten daardoor tracht te verklaren. Zou het zijn, dat de pol. cel een degeneratief product was, dan zou men een destructie proces moeten aannemen en ook dit kunnen wij accepteeren; want al willen wij de E-wisseling door concentratie-verschillen verklaren, wij nemen toch gelijktijdige destructieve processen aan, zooals wij bij het bespreken der schimmen zullen zien.

Het tellen der schimmen.

Vanaf het eerste oogenblik, dat wij na een transfusie den diepen E.-val met gelijktijdigen hoogen index zagen, hebben wij getracht haemolyse aan te toonen. Dit kan geschieden langs twee wegen n. l. door het aanwijzen der vrije haemoglobine en ten tweede door het aantoonen van schimmen.

In de litteratuur, althans voor zoover ze ons ten dienste stond, vonden wij daaromtrent niet anders dan, dat men schimmen weder zichtbaar kan maken door ze te behandelen met pikrinezuur, of zouten van zware metalen, dus door gebruik te maken van het feit, dat deze stoffen eiwit neerslaan. Nadat wij eerst getracht hadden dit gegeven tot een kwantitatieve bepaling om te werken, hebben wij nadien nog menige andere methode, die wij zelf zochten, vaarwel moeten zeggen. Alleen de als laatste te bespreken werkwijze is steekhoudend gebleken. Het materiaal voor onderzoek staat ruimschoots ten dienste, daar men met gedestilleerd water natuurlijk uit elk bloed net zooveel schimmen kan maken als men zelf wil. Laten wij de verschillende werkwijzen beschrijven en beginnen wij met een methode berustend op het gebruik van:

I. chemische middelen.

Wanneer men een uitstrijkpreparaat maakt van kunstmatig gewonnen schimmen, dit laat drogen en dan behandelt b. v. met pikrinezuur, worden de schimmen weder zichtbaar. Wij hebben toen op de gewone wijze bloed afgenomen doch in plaats van de vloeistof van Hayem een dezer chemische middelen in verschillende concentraties gebruikt. Wij hoopten dan een getal te vinden, dat vergeleken kon worden met het cijfer, dat wij langs den gewonen weg hadden waargenomen. Doch hoe wij het ook aanvatten steeds trad klontering van de erythrocyten op, zoodat een

eenigermate nauwkeurige telling niet doenlijk was. Deze proeven mislukten.

Eveneens mislukte de poging om met deze chemische middelen een uitstrijkpreparaat te bewerken en zoo het aantal schimmen te achterhalen. Wanneer men namelijk een uitstrijk preparaat totaal aftelt met een net in het oculair en het preparaat zelf in de kruistafel, dan telt men, wanneer men het preparaat behandeld heeft met een der chemische middelen, ook de schimmen mee. Het getallen-verschil van de tellingen voor en na de behandeling zou dan het aantal schimmen moeten voorstellen. Maar ook de normale mensch gaf bij tijd en wijle veertig tot vijftig procent verschil en daarmee was de methode veroordeeld. Wij zijn toen van een andere gedachte uitgegaan en namen onze toevlucht tot:

II. de kleuring.

Wanneer wij een uitstrijkpreparaat maken van schimmen en dan kleuren volgens Leihnsman, krijgen wij weder goed zichtbare erythrocyten. Wij begonnen toen, als derde methode, in de pipet diverse kleurstoffen, zooals fuchsine, eosine en dergelijke, in verschillende concentraties en mengsels op te zuigen en begonnen weder onze tellingen in de telkamer met onze water-schimmen. Ook deze methode mislukte; want behalve dat verschillende kleurstoffen neerslagen gaven in de telkamer, wat de telling onzuiver maakte, bleek het ook, dat b. v. fuchsine de erythrocyten oploste, zoodat men enkele malen na elkaar tellend steeds minder E. vindt. Wij verlieten dus deze methode en gingen over naar een vierde, die hetzelfde principe als grondslag had, doch met meer kans van slagen dan de vorige. Wanneer zich n. l. de schimmen in het uitstrijkpreparaat laten kleuren, dan kan men derhalve uit zoo'n preparaat de verhouding leeren kennen van het getal E. en het getal der witte bloedlichaampjes. Men kan deze verhouding echter ook verkrijgen door de

gewone telling in de telkamers. Daar men nu op de eerste manier de schimmen meetelt en op de tweede manier niet, zou men, zoo redeneerden wij, door aftrekking van beide getallen-waarden, het aantal circuleerende schimmen kunnen leeren kennen. Wanneer men echter een uitstrijkpreparaat maakt, is het een bekende ervaring, dat voornamelijk aan den rand de leucocyten zitten, dat er dus geen gelijkmatige verdeling der leucocyten is over het preparaat. Men zou derhalve het geheele glas moeten tellen, wat per telling in de millioenen loopt. Dat was een onbegonnen werk en bovendien hoeveel bleef er hangen aan het glas, waarmee gestreken werd? Wij gingen dus te werk, als bij het tellen van bloedplaatjes, maakten een kleinen vingerprik en lieten op die plaats een druppel 3% natriumcitraat vallen, welke stof ons beter beviel dan zoutsolutie van verschillende concentratie of ook de vloeistof van Ringer en die van Deetjens. Even roerden wij en op dat mengsel hielden wij een objectglas. Zodoende kwam er op het voorwerpglas een druppel sterk verdund citraatbloed. Wij lieten dezen drogen en kleurden hem. Nu werd de geheele druppel met een telraampje en door middel van de olie-emersie afgeteld: erythrocyten en leucocyten. Na eenige oefening brachten wij het zoover, dat wij steeds een goed verdunden en goed verdeelden druppel hadden met ongeveer 10000 erythrocyten. Ongeveer honderdmaal hebben wij deze bepaling verricht, nadat wij ons eerst van de betrouwbaarheid der methode bij normale personen hadden vergewist. Het is merkwaardig zoo goed als deze relatieve telling bij gezonde menschen uitkomt. Een tiental malen deden wij het bij niet getransfundeerden en vonden slechts luttele verschillen van enkele procenten b. v. 5300000 E. en 8600 W. Bl. in de telkamers en tegelijkertijd 14 W. Bl. en 9000 E. op het objectglas. Derhalve was het berekende getal E. $\frac{8600}{14} \times 9000 = 5530000$ en daar wij in het geheel niet wisten, hoeveel het getal

schimmen p. t. zou bedragen, waren wij over deze (met het oog op het grove der methode) goed kloppende berekening tevreden. Het kan ons alleen nog maar spijten, dat het niet slechter bij normale personen is uitgekomen, want dan hadden wij ons de telling van die honderden en honderden duizenden E. bespaard. Het bleek n. l., dat de berekening vóór de transfusie bij de patienten goed klopte maar na de transfusie kwamen zóó groote verschillen aan den dag, dat het onaannemelijk was deze aan schimmen toe te schrijven. Wij willen deze waardeloos gebleken proeven niet afdrukken, alleen mede deelen, dat men onmiddellijk na transfusie soms getallen berekende van 12000 000 E., terwijl de patient slechts 2000 000 R. Bl. volgens de telkamer had, om een oogenblik later weder 6000 000 tot uitkomst te krijgen. Daarmede was ook deze methode veroordeeld; toch bleef het merkwaardig, dat de getallen vóór de transfusie meest vrij nauwkeurig klopten en na transfusie niet meer. Nu ligt het voor de hand te zeggen, dat de verklaring ook gezocht kan worden in het feit, dat misschien de W. Bl. na transfusie geleden hebben en na de verschillende manipulaties zich op het objectglas niet meer als duidelijke W. Bl. vertoonen. Daardoor moet, gelijk vanzelf spreekt, eveneens een hoog getal E. berekend worden. Onmogelijk is dit niet en in ieder geval in overeenstemming met sommige waarnemingen van den laatsten tijd, dat de opsonische index na transfusie vermindert en dus een beschadiging der leucocyten aanneemelijk is. Voor wij ten slotte naar wensch slaagden, probeerden wij het nog eenmaal door middel van:

III. een Tuschpreparaat.

Wij zogen schimmen op met verschillende soorten inkt. Doch in de telkamer merkten wij, dat een onverdunde laag vloeistof de erythrocyten in de telkamer zoo overdekte, dat wij geen E. zagen en in verdunde soluties viel het licht behalve door de E. ook weer door het inktveld,

zoodat wij geen telling konden verrichten. Eerst de zesde methode bracht afdoende hulp. Zij berust op het eenvoudige principe van het:

IV, donkerveld.

Wij beredeneerden dat, waar men schimmen wel met het donkerveld ziet en niet met doorvallend licht, het verschil van deze twee tellingen het getal schimmen aangeeft, dat in de bloedbaan circuleert. Wanneer men echter de gewone telkamer voor deze donkerveldmethode gebruikt, komt de lichtkegel niet hoog genoeg wegens de dikte van het glas, zoodat men de telkamer niet zien kan. Men moet daarom een zeer dunne telkamer nemen, die wij zelf maakten door een gewone telkamer los te weeken in Xylol.-alcohol en deze over te plakken op dun gepolijst glas. Indien men deze zelfgemaakte telkamer ikt en vergelijkt met fabriekswerk, dan kan het blijken, dat zij te weinig of teveel inhoud heeft, doch dat hindert niets. Immers de gewone telling verricht men met een geijkte telkamer en de onze dient alleen om het percentage schimmen te berekenen per millioen E. Vindt men derhalve in de zelfgemaakte telkamer $\text{Lichtveld} = 5\,000\,000 \text{ E.}$ en $\text{Donkerveld} = 6\,000\,000 \text{ E.}$, dan volgt daaruit, dat er, behalve het getal E., dat in de bloedbaan circuleert, nog twintig procent schimmen aanwezig zijn. Vindt men dus met de fabriekstelkamer $3\,000\,000 \text{ E.}$ in het lichtveld, dan noteeren wij twintig procent schimmen $= 60\,000$ schimmen. Indien niet anders vermeld staat, zijn de hieronder volgende getallen altijd bedoeld per kub. mill. Hadden wij een goede dunne kamer van de fabriek kunnen krijgen, dan was deze dubbele telling overbodig geweest. Wij zuigen dus een willekeurige hoeveelheid bloed op in een pipet (meestal een halve pipet om een duidelijke telling mogelijk te maken en ook om tijdverlies te voorkomen). Wij vullen na de pipet vijf minuten geschud te hebben de telkamer, en laten deze dan vijftien minuten rusten onder het microscoop, om de ery-

throcysten tot rust te laten komen en wij tellen nu *precies dezelfde hokjes* eerst met doorvallend licht, daarna in het donkerveld. Het verschil is het getal schimmen, waarvan men, op grond eener telling der E. met doorvallend licht in de fabriekstelkamer, gemakkelijk het getal per millioen E. kan berekenen. Wie beschikt over een microscoop, dat tegelijk licht- en donkerveld kan maken, heeft bovendien het voordeel, dat hij de telkamer de tweede maal niet naar het donkerveld behoeft over te brengen.

Van tevoren kunnen wij reeds zeggen, welke fouten zich kunnen voordoen. Eerstens kan de telling slordig geschieden, doch de erythrocyt is in het donkerveld zoo goed te herkennen, dat vergissen vrijwel uitgesloten is. Zooals spreekt kan men in het donkerveld de schimmen van de erythrocyten niet onderscheiden: het is hetzelfde zilveren ringetje op de zwarte vlakte. Het is dus alleen het getallenverschil, dat ons het getal schimmen aangeeft. Nu is het mogelijk, dat een erythrocyt over de lijn wipt en zich aan de telling van dat hokje onttrekt, doch dat maakt voor de binnenste hokjes geen verschil, omdat zij dan toch bij de andere raampjes worden geteld. Alleen aan den rand is het mogelijk, dat een erythrocyt verdwijnt of er bij komt. Doch deze kansen zijn voor licht- en donkerveld gelijk. Een erythrocyt meer of minder geeft een verschil van 10000 E. en dus mag aan zulke kleine verschillen in het algemeen geen waarde worden gehecht. Wel blijkt echter, dat, wanneer men normaal bloed, verdund met de vloeistof van Hayem, telt, men vrij geregeld 10—20000 E. te veel vindt in het donkerveld. Dit zou men dus misschien, daar het een vrij constant verschijnsel is, kunnen beschouwen als het aantal schimmen, dat bij normale menschen circuleert. Het getal personen, waarbij wij deze bepaling verichten, is echter te klein om deze conclusie als zeker aan te nemen. Wij hebben dergelijke tellingen alleen gedaan om de zuiverheid der methode te controleeren. Soms is het getal in licht- en donkerveld precies gelijk, een enkele

maal in het donkerveld 10—20 000 minder, hetgeen op een telfout moet berusten. Zonder ons nu verder in te laten met de oorzaak van deze verschillen zeggen wij, dat normaal bloed bij tellen in licht- en donkerveld verschillen geven kan van 10—20 000 E., verreweg in de meeste gevallen ten voordeele van het donkerveld. Dergelijke verschillen hebben dus ten opzichte van de vraag, of er haemolyse optreedt na bloedtransfusie, geen waarde. Wij hebben de beschikking gekregen over elf complete series van schimmen-tellingen en wel:

- 8 na 500 gram citraatbloed-transfusie,
- 2 na 10 gram citraatbloed-transfusie,
- 1 na 750 gram auto-transfusie (extra-uterine graviditeit).

Twee zaken vragen nu voornamelijk onze belangstelling:

- A Kan het aantal schimmen het dal in de E-curve geheel vullen en wordt dus de inzinking geheel door haemolyse verklaard?
- B en wanneer dit niet zoo is, gelijk blijken zal het geval te zijn, van hoe grooten omvang is de destructie dan wel?

Wij hebben in deze studie een viertal schimmen-bepalingen afgedrukt en wij kunnen ze achtereenvolgens bezien.

Fig. 8. De lijn, die als een —.—.—. loopt vlak boven de aangesloten lijn der E. is die van de getallen in het donkerveld en geeft dus het getal E. + S. aan. Wij zien hier uit, dat de twee dalen, die zich in deze curven bevinden, niet geheel gedempt worden door de schimmen. Wel is de eerste inzinking vrij goed gevuld, doch de tweede snelle daling levert geen overschot op. Boven in de figuur hebben wij het overschot, dat wil dus zeggen het aantal schimmen, op een rechte lijn uitgezet. Wij vinden dan voor de transfusie 10 000 schimmen; de eerste telling p. t. 60 000; de

tweede telling p. t. 350 000; daarna treedt een langzame daling in en na drie uren zijn er nog slechts 20 000 over, hetgeen niet tot bijzondere opmerkingen aanleiding geeft. Op het oogenblik, dat wij een overschot van 350 000 E. hadden, was dus het getal in het donkerveld 35 meer dan in het lichtveld, hetgeen er tegen pleit, dat dit een waarnemingsfout zou zijn evenals, in dit geval, de regelmatigheid van het proces, zooals uit de boven in de figuur afgedrukte schimmen-curve blijkt.

Zoo regelmatig is het proces echter niet altijd, hetgeen uit fig. 6 blijkt. Hierbij is het getal schimmen alleen op de rechte lijn boven in de figuur uitgezet. De eerste waarneming is er eene van meer dan 400 000 schimmen en nu, met schommelingen dalend, bereiken wij na $2\frac{1}{2}$ uur de nullijn, waar wij zelfs een oogenblik 10 000 te weinig telden, een fout, waarvan wij boven reeds de mogelijkheid en de waarde bespraken. Na eenigen rusttijd, waarbij steeds een overschot van 20—30 000 werd gevonden, komt er weder een lichte stijging tot 60 000, waarmee de telling gesloten werd. Merkwaardigerwijze kan hier het getal schimmen den beginval nagenoeg vullen en het spijt ons, dat wij over deze curve geen concentratie-waarneming bezitten, daar, indien dit juist is, de dalende serum-refractie, waarover wij nog zullen spreken, hier had moeten ontbreken. De eigenlijke val in deze curve na $2\frac{3}{4}$ uur wordt echter niet gevuld. De val was groot 600 000 E. en wij telden 20 000 schimmen.

Wie nog niet overtuigd mocht zijn vindt het sterkste bewijs in fig. 10 handelend over een transfusie van 10 gram, waarbij de waarneming van het donkerveld altijd schommelde om die van het lichtveld. Slechts heel in den beginne telden wij een overschot van 60 000, doch daarna overschreden wij het getal van 20 000 niet meer en ondanks dit gebrek aan schimmen viel het erythrocyten-getal 850 000 n. l. van 1 140 000 tot 290 000 E. Deze waarneming mag ons niet verleiden te denken, dat men bij kleine

transfusies geen schimmen vindt, want in fig. 11, eveneens een kleine transfusie, vonden wij ze wel. Op een ietwat onregelmatige wijze en niet eens bij de eerste telling p. t. kregen wij een overschot, dat onregelmatig slingerde en eenmaal het getal 180 000 bereikte. Het is ook hierbij overduidelijk, dat het getal schimmen het dal niet vult. Quod erat demonstrandum.

Van hoe grooten omvang het destructie-proces dan wel is, hebben wij nu feitelijk tegelijk gesproken. Een groote moeilijkheid doet zich bij deze vraag altijd voor. Wij zijn steeds van de gedachte uitgegaan, dat het destructieve proces een sero-haemolytisch proces zou moeten zijn.

Kan het niet wezen een phagocytair of een lienaar proces, waarbij de milt met verbluffende snelheid de schimmen weder wegnam? Over het phagocytair deel hebben wij eenige ervaring, omdat wij het aantal circuleerende phagocytotische cellen hebben nagegaan; daarbij blijkt het een zeldzaamheid, dat men een leucocyt met een opgenomen erythrocyt in de bloedbaan tegenkomt. De getallen hierover publiceeren wij met de bespreking over het witte bloedbeeld; wij kunnen derhalve deze ook van tevoren reeds eenigszins onaannemelijke veronderstelling niet aanvaarden. Zou de milt dan misschien de erythrocyten of hun schimmen snel uit de bloedbaan wegnemen, zóó snel, dat het getal schimmen, het welk ontstaat, veel grooter is, dan wij bemerken. Onmogelijk is het niet en ook niet onwaarschijnlijk in dien zin, dat men van de milt veel verwachten kan. Wij hebben echter geen reden deze suppositie als werkhypothese te nemen. Zelfs patienten, die een liter bloed kregen, vertoonden onmiddellijk na de overdracht geen klinisch aantoonbare miltzwelling en slechts een enkele maal vonden wij een miltvergrooting enkele dagen na de transfusie. Doch bovendien kunnen wij het niet aannemelijk vinden, omdat, indien de dalende lijn in de E.-curve zou moeten beteekenen het wegnemen van de erythrocyten door de milt, de beginval, de repeteerende

val en ook de heele opstijgende beweging der E.-curve ons tot onmogelijke consequenties zou voeren.

Daar wij over het destructieve proces nog eens zullen spreken bij de haemoglobine-bepaling, sluiten wij dit hoofdstuk met de opmerking, dat, bij drie van de zes serie-tellingen over groote transfusies, het aantal schimmen niet boven de 200 000 uitkwam; doch daar in die gevallen de patient zelf ook weinig erythrocyten had, beteekent dit getal omgerekend per millioen E., toch nog een belangrijke hoeveelheid. Ten slotte vermelden wij, dat bij een auto-transfusie, waarbij 750 gram werd geënjiceerd een V-curve zonder opstijgende tak ontstond, zoodat de patiente ondanks de groote hoeveelheid overgebracht bloed, geen oogenblik meer E. per kub. mill. had dan voor de transfusie en dat het aantal schimmen gedurende de geheele curve niet meer bedroeg dan 100 000 per kub. mill. Zoo stond het dus vast, dat het dal in de E.-curve niet met lijken van roode bloedlichaampjes was te vullen. Er bleef toen niets anders over dan ter verklaring verdunning en concentratie aan te nemen; wij hebben getracht deze aan te toonen door middel van de refractie-bepaling van het serum.

De refractie-bepaling van het serum.

De toestand van getransfundeerde patienten laat als regel niet toe een reeks van venepuncties te doen. Gelukkig is de techniek van den refractometer zoo verfijnd, dat met een enkelen druppel volstaan kan worden. De gewone methode om een druppel serum te winnen n. l. die van capillaire opzuiging uit een vingerprik, dichtsmelten van het glas en daarna centrifugeeren heeft het nadeel van sterke stolling door warmte en van tijdverlies. Dit wordt voorkomen door de volgende

methode.

Een capillair van ongeveer 10 cm. lengte en 1 mm. diameter is door een klein stukje caoutchouc verbonden

met eenzelfde gummibuisje als waarmee wij bloed opzuigen voor de haemoglobine-bepaling. Als de capillair met het bloed uit den vingerprik is volgezogen, wordt ze niet toegesmolten, maar onmiddellijk in het glazen buisje van de centrifuge geplaatst. In dit glazen buisje zit een enkele druppel kwik (niet meer, daar anders de centrifuge niet snel genoeg draait). Het kwik sluit de capillair af en wanneer men na het centrifugeeren afbreekt op de scheiding van erythrocyten en serum, verwijdt men uit het heldere gedeelte nog een wit stremsel en er blijft een druppel serum achter, juist groot genoeg om de refractie te bepalen. De bloedafname moet uit den aard der zaak naast de centrifuge gebeuren.

Afname van de refractie beteekent procentsgewijze vermindering van de lichtbrekende stoffen. Zij zou kunnen tot stand komen door verdwijnen van deze stoffen uit het serum, hetgeen reeds door de snelheid, waarmee het proces kan plaats vinden, onwaarschijnlijk is; of door het indringen in het serum van water (of althans van een stof met geringer lichtbrekend vermogen dan het serum), hetgeen het meest voor de hand ligt. Omgekeerd zal snelle toenemende refractie op wateruitscheiding berusten.

In de eerste plaats wijden wij onze aandacht nog eens aan fig. 9b om te zien, dat de refractie onmiddellijk na de 10-gram injectie steeg van 58 tot 68. Het was als schrok het periphere vaatstelsel en perste een groot deel van zijn vocht naar buiten. Daar het tijdverschil tusschen de twee waarnemingen hoogstens een kwartier heeft bedragen, moet in dien tijd de verandering tot stand gekomen zijn. De snelle toename van het getal erythrocyten per kub. mill. komt nu beter verklaarbaar voor, en zonder groote beteekenis te hechten aan berekening (want voorloopig heeft de wiskundige formule in dit opzicht weinig

waarde meer) blijft het toch merkwaardig, hoe deze concentratiepunten kloppen met de getallen van de erythrocyten.

De proeven werden genomen bij 17 graden C. en dan staat een refractie van 58 gelijk met een oplossing van 9,89 procent NaCl en een lichtbrekend vermogen van 68 met een van 12,29 procent NaCl. Wie zich de moeite van de berekening wil geven, zal ervaren, dat deze getallen zich, op een gering verschil na, verhouden als de cijfers der erythrocyten: 3 840 000 en 4 720 000. Bij de volgende telling vallen en refractie en E.-getal tot hun oude niveau terug en daarna krijgen beide curven neiging tot dalen met een daarop volgende verheffing. In het kort gezegd: bij deze kleine injectie, waarbij de hoeveelheid ingespoten bloed geen rol kan spelen, vertoonen de curven van refractie en erythrocyten veranderingen, die elkaar dekken d. w. z. met het hooge E-getal verscheen een hooge refractie, die wij geneigd zijn toe te schrijven aan wateruitscheiding en de daarop volgende daling van beide moet verklaard worden door het tegenovergestelde proces.

Wel beschikken wij nog over vele refractie-bepalingen, maar slechts over een beperkt getal, tegelijk met de erythrocyten-waarneming gedaan, daar deze proef behalve drie personen voor de erythrocyten-bepaling ook nog een vierde voor de refractie eischt. Toch hebben wij een vijftal van deze series kunnen onderzoeken. Twee ervan hebben wij nog afgedrukt.

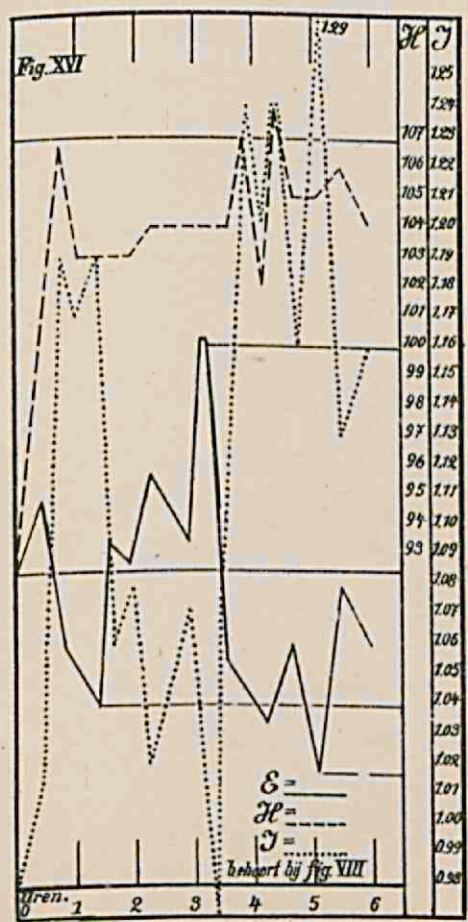
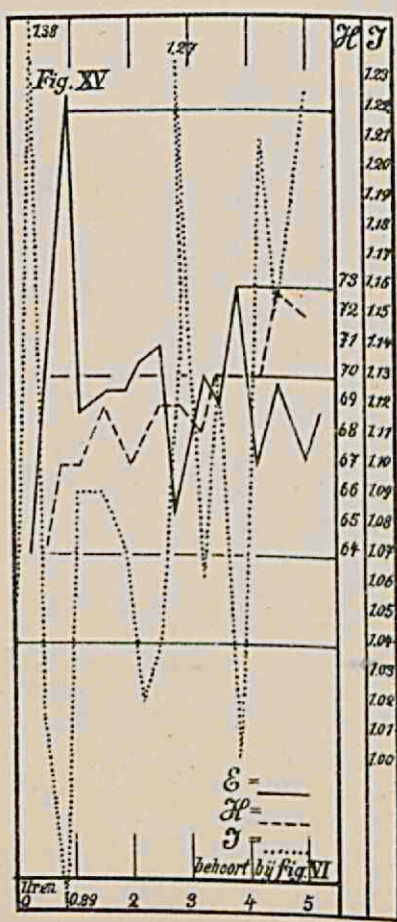
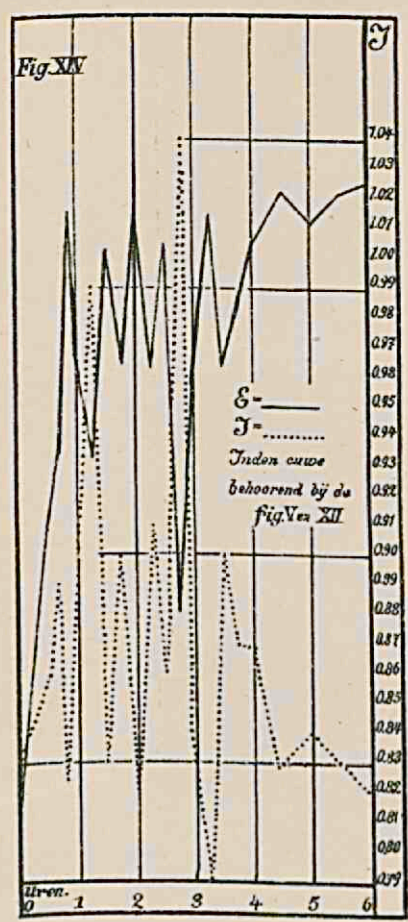
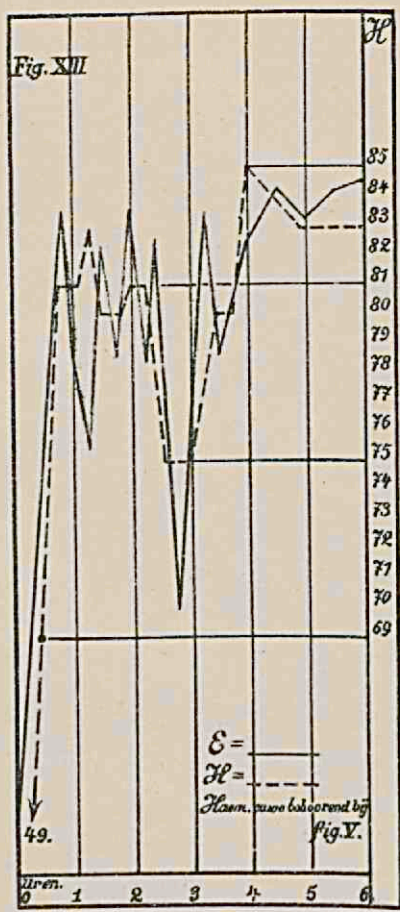
In fig. 12 vinden wij de beginstukken van twee erythrocyten-curven, beide met hun refractie-verandering ge-projecteerd. De eene, 12a, is eene normale n. l. een opstijgende tak met aansluitende daling, de andere 12b is een der afwijkende curven n. l. eerst drie stilstaande getallen en daarna een val. Beide patienten ontvingen vijfhonderd gram citraatbloed en merkwaardigerwijze correspondeeren weder de refractie-veranderingen met de erythrocyten-beweging. Bij de 1^o (normale) curve zien wij een opstijgenden refractie-tak met volgende V-curve; bij

de afwijkende waarneming 12b zien wij geen opstijgenden tak, maar een onmiddellijke daling. Uit den aard der zaak is nu elke berekening uit den booze; want de hoeveelheid overgebracht bloed (500 gram) legt nu groot gewicht in de schaal door zijn ander lichtbrekend vermogen, hetgeen het voornamelijk dankt aan de toevoeging van de citras-natricus. Zoo had b. v. het citraat plasma van de transfusie 12a een refractie-cijfer van 54,2; dat van 12b een van 50,4. Deze voor normale personen zoo lage cijfers worden waarschijnlijk veroorzaakt door het bijvoegen van 3% natrium-citraat, daar een oplossing van die sterkte slechts een refractie geeft van 25,5. De beteekenis van deze drie gevallen ligt in het feit, dat de E.-curve neiging heeft te loopen, zooals de refractie-curve van het serum gaat.

Het aantal series, dat wij op deze wijze verkregen hebben, is te gering om dieper op de studie van dit verschijnsel in te gaan. Dat niet altijd juist het hoogste en diepste punt van beide curven correspondeerden, verwondert ons niet. De mogelijkheid van waarnemingsfouten toch is zoo groot, dat wij ons tevreden mogen stellen met te constateeren, dat bij beide curven is een gelijktijdige neiging tot vallen en opstaan, verloopend in denzelfden zin en dus waarschijnlijk beide berustend op hetzelfde verschijnsel n. l. concentratie en verdunning. Dat er kans is op verandering in de refractie tengevolge van physico-chemische processen moeten wij nog even aanstippen. Zoo kan b. v. het losraken van de haemoglobine uit de erythrocyten een verhoogde refractie geven van het serum. Doch in de eerste plaats kan een ieder ervaren, dat men een behoorlijke hoeveelheid vrije haemoglobine moet hebben alvorens er een refractie-verandering van 15 tot 16 komt in gedestilleerd water. De juiste hoeveelheid ervan hebben wij niet bepaald doch bovendien spreekt dit nog slechts ten voordeele van de stelling, die de groote inzinking der E.-curve aan verdunning wil toeschrijven; want indien de haemolyse op dat oogenblik belangrijke verhooging der

refractie had gegeven, zou deze onder aftrek van dit getal nog lager moeten zijn en derhalve, zonder medetelling van de haemoglobine, de inzinking in de refractie-curve nog dieper. Wij meenen dus te hebben aangetoond, dat de groote wisseling in het E.-getal na bloedtransfusie voornamelijk berust op concentratie en verdunning.





DE HAEMOGLOBINE-CURVE EN DE INDEX-KROMME.

Nu wij weten, dat de groote val in het E.-getal voornamelijk door concentratie-verschijnselen wordt teweeg gebracht, verwondert ons eenzelfde verschijnsel bij het Hae-getal minder. Wat is op het eerste hooren gemakkelijker te begrijpen? Immers de verdunning treft tegelijk het getal E. en zijn bezit aan haemoglobine en derhalve is niets aannemelijker dan dat met het getal E. ook de hoeveelheid haemoglobine per inhoudsmaat daalt. In fig. 2 zagen wij een voorbeeld van een dergelijken val, doch fig. 3 zette ons onmiddellijk voor een nieuwe groote moeilijkheid: het Sahligetal zakte achter de E.-curve aan. Het spreekt vanzelf, dat wij bij deze eerste waarneming de verklaring zochten in de haemolyse. Want indien het inderdaad juist was, dat de transfusie tot haemolyse aanleiding gaf, zouden de circuleerende schimmen niet mede tellen voor het E.-getal, terwijl de vrij in de bloedbaan circuleerende haemoglobine wel meetelde in den haemoglobinometer. Zoo kon de hooge index van 1,22 (fig. 4) verklaard worden. Toen (zoo veronderstellen wij) ook de vrije haemoglobine uit de bloedbaan werd weggenomen, zakte deze schijn-index van 1,22 tot 0,89 en de eerste hoewel geringe moeilijkheid tegen deze haemolyse-suppositie ontstond, toen daarna de index weer steeg van 0,89 tot 0,96 wat, als wij over geen andere waarnemingen beschikten, gemakkelijk voor een waarnemingsfout kon doorgaan. Overzien wij fig. 4 dan blijkt in dit zeer eenvoudige type, dat de index-curve het spiegelbeeld is van de E.-kromme.

Fig. 13 behoort bij kind D., waarvan wij in fig. 5 reeds de enkelvoudige E.-curve leerden kennen. Met de opstijgende lijn der erythrocyten vertoont ook de haemoglobine-curve een opgaande beweging van 49 tot 81 en ging nu de curve van het eerste voorbeeld onmiddellijk tot den val over, hier blijven beide staan, een plateau vormend; eerst na $2\frac{3}{4}$ uur komt de daling en het schijnt alsof de haemoglobine-curve zijn diepste punt heeft voor den E.-val; doch dit is schijn, want het feit, dat de H.-curve gedurende een half uur (drie tellingen) terzelfder hoogte blijft, terwijl het E.-getal reeds weder lang stijgend is, beteekent op zich zelf een val. Dat deze zienswijze juist is, wordt bewezen door fig. 14, waar men E.-curve en index-kromme tegen elkaar in ziet gaan, juist als bij het eenvoudige V-type van fig. 4, doch nu zien wij in de index-lijn niet één enkele rijzing en één enkelen val zooals daar, maar een reeks van slingeringen, die imponeeren als een serie van haemolyse-golfjes. Maar juist deze repetitie maakt weder de haemolyse-suppositie bedenkelijk; want dat zou ieder maal een nieuwe destructie beteekenen, in het geheel enkele van kleinere beteekenis, maar twee van vrij groote importantie; immers eenmaal slingert de index van 0,83 over 0,99 tot 0,83, terwijl wij de tweede maal een wisseling zien van 0,86 over 1,00 naar 0,79 en wij beschikken over series, waarin behalve kleinere uitwijkingen van den index drie, vier en meer grootere slagen voorkwamen. Het verschijnsel van den slingerenden index, dat wij in fig. 4 in zijn eenvoudigsten vorm leerden kennen, kan zich dus herhalen, zoo sterk, dat het door haemolyse met destructie niet aannemelijk te verklaren is.

In het begin onzer waarnemingen hadden wij in verband met dit index-verschijnsel eens de volgende veronderstelling gemaakt: zou het niet mogelijk zijn, dat er haemolyse komt en dat de schimmen in staat zijn of in staat worden gesteld de vrije haemoglobine weer in zich op te nemen, dan was het geheele verschijnsel van den

slingerenden index en het spiegelbeeld zijn der E.-curve in principe verklaard. Immers dan zou de schim na opname der haemoglobine weer zichtbaar worden, het getal E. zou stijgen en daar de hoeveelheid haemoglobine in de bloedbaan hetzelfde bleef, werd de index lager. Mede om deze reden hebben wij ons zooveel moeite gegeven een methode te zoeken, waarmede wij het aantal schimmen nauwkeurig konden bepalen. Over het getal van deze E.-schaduw spraken wij reeds en indien deze haemolyse-suppositie juist geweest ware, hadden twee zaken moeten blijken:

1. dat de hoogste index samen viel met het grootste getal schimmen,
2. dat, wanneer men voor de index-bepaling, het haemoglobine-getal deelt door tweemaal het getal erythrocyten plus schimmen, dus tweemaal het getal, dat in het donkerveld gevonden was, men weder een normalen index vindt.

Beide consequenties der suppositie bleken niet aan de werkelijkheid te beantwoorden. Van de twee tot nu toe besproken gevallen van indexwisseling bezitten wij geen schimmen-bepaling, doch wij kunnen ons wenden tot enkele andere curven. Zoo ziet men b. v. in fig. 15 een voorbeeld van E.- en I.-curve (over de H.-kromme van dit geval spreken wij nog later) en in fig. 6 hebben wij de schimmen daarvan uitgezet. Ook zonder getallen te noemen, ziet men onmiddellijk, dat na $2\frac{1}{2}$ uur, als er practisch gesproken geen schimmen meer zijn, de index nog evenzoo goed doorgaat met slingeren en ook hoge toppen bereikt; tegelijkertijd volgt hier uit, dat het medetellen van het getal schaduw hier weinig invloed zou hebben. Dezelfde waarneming kan men doen aan fig. 16, waarvan de schimmen in fig. 8 zijn uitgezet en waarbij men aan het einde der curve eveneens indextoppen ziet, die allermint door schimmen, die toen ontbraken, kunnen verklaard worden.

De slingerende index hangt dus niet af van de haemolyse en voor deze meening kunnen wij nog meer argumenten bijbrengen, want ook bij kleine 10 gram injecties ziet men dezelfde verschijnselen. Bij de beschouwing van fig. 11 wezen wij reeds wegens den herhaalden E.-val een destructieproces van de hand, daar dit wegens de injectie van slechts 10 gram heterogeen sanguis een vernieling van het eigen bloed zou moeten zijn. Wij hebben nu langs de E.-curve de verschillende indices op de verschillende oogenblikken uitgezet en wij zien ook hier de slingering, hoogten bereikend van 1,00, 1,05, 1,07, 1,15 maar ook lager gelegen cijfers als 0,65, 0,72, 0,80 en ook hier, bij deze kleine transfusie, het verschijnsel van het spiegelbeeld. Het sterkste voorbeeld, dat wij kunnen aanhalen, geeft fig. 10. Ook hier zijn de indices in cijfers langs de E.-curve gezet en wij noteeren op het oogenblik, dat de vrouw 290000 E. had een index van 4,00. Hoe sceptisch wij ook zelf tegenover deze waarnemingen stonden, hier konden wij toch moeilijk een zoo groote vergissing aannemen. De vrouw (het was een pern. an.) was begonnen met een index van 1,32 en nu stijgt ze langs lijnen van geleidelijkheid over 1,45, 1,69 naar 2,50, keert nog even weer tot 1,36 om dan tot 4,00 te stijgen. Het getal schimmen, dat boven in de figuur staat aangegeven is zoo gering, dat men ook zonder becijfering ziet, dat deze indices niet te verklaren zijn al betrekken wij de E.-schaduwen in de berekening. Het proces van den slingerenden index is dus niet afhankelijk van haemolyse noch van het eigen- noch van het heterogene bloed en daar het in evensterke mate bij groote als bij kleine transfusies wordt gevonden, moeten wij de nadere verklaring zoeken in een proces, dat zich in het eigen materiaal van de patient afspeelt.

Nu kan men allerlei supposities bedenken en speciaal de milt in die veronderstellingen een rol toebedeelen, maar waartoe? Hoogstens kunnen deze dienst doen als nieuwe werk-hypothesen, waarvan de beschrijving buiten het kader

van deze studie valt. Wij willen liever trachten uit het bestaande materiaal nog iets te putten voor de verklaring van dit verschijnsel. Overdenken wij nu eens deze stelling:

als de E.-curve daalt, stijgt de index;

als de E.-curve stijgt, daalt de index.

Moet dan het geheim van dit raadsel gezocht worden in de verdunning? Want de verandering van het E.-getal was immers voornamelijk een concentratie-verschijnsel. Laten wij ons eens anders uitdrukken en zeggen:

het haemoglobine-gehalte heeft neiging om, ondanks de concentratiewisseling der erythrocyten, zijn constante per kub. mill. te bewaren.

Drukken wij ons zoo uit, dan sluit dit tevens in, dat de index-kromme het spiegelbeeld is van de E.-lijn. Bovendien heeft deze wijze van uitdrukken nog een ander voordeel. Het spreekt vanzelf, dat er onder de waargenomen gevallen ook waren, die heel onregelmatige slingeringen vertoonden zoowel van E. als van H. als van I. Hoe kan het anders, soms waarnemingen temidden van operatieve ingrepen, soms, zooals bij sepsis, terwijl de mors atra niet ver meer scheen. Dan bewoog zich temidden van de onregelmatige E.-lijn de H.-kromme als een zelfstandig zijn, zoodat men niet meer kon zeggen, dat de H.-curve viel en opstond na de E.-curve. Maar in den grond der zaak was dit ook bij de regelmatigste gevallen toch alleen een loomer bewegen van het H.-getal en dit trager zijn demonstreerde zich in het eenvoudige V.-type als een vallen na- en een opstaan na de E.-curve, wat het duidelijkst werd in het spiegelbeeld zijn van de E.-curve en de index-kromme. En juist dit laatste werd, zelfs in de onregelmatigste curven, waargenomen, zoodat, al kon aan deze gevallen de neiging tot constant zijn van het H.-getal niet zoo mooi worden aangewezen als bij het eenvoudige V. type, men juist op grond van dit spiegelbeeld zijn der E.- en I.-curve, ook in deze z. g. onregel-

matige gevallen diezelfde neiging tot constant zijn van het H.-getal mocht aannemen. Zien wij b. v. naar fig. 15, dan zijn de slingeren in het H.-getal niet evenwaardig aan die der E.; het schijnt zelfs alsof het H.-getal zich rustig naar boven dringt. Wel valt het H.-getal van 72 tot 64 nadat het eerst van 66 tot 72 door de transfusie geklommen is, maar dan dringt het verder weer zonder vallen omhoog van 64 tot 72—73. De slingerende index is er weer, dus, omgekeerd gezegd, is ook dit verschijnsel er: het H.-getal beweegt zich loomer dan het getal E.

Hetzelfde kan men opmerken bij fig. 16, waar de patient van 93 tot 107 stijgend, zijn H.-gehalte met kleine schommelingen vasthoudt, ondanks de groote slagen in de E.-curve. Dus ook hier in deze onregelmatige gevallen, wij zouden haast zeggen, de mooiste voorbeelden van neiging tot stand vastigheid, mooier feitelijk dan de achter de E.-curve aan vallende H.-kromme. Want hoewel deze eerstbesproken gevallen schooner lijken door hun regelmatigheid, moet men toch zeggen, dat, indien bij nog nadere bestudeering deze formuleering juist blijkt te zijn, deze eerste gevallen de zwakste voorbeelden waren, daar zij, hoewel trager, toch moesten vallen bij de optredende verdunning van het bloed en de neiging tot constant zijn van het H.-getal alleen bewezen werd door het spiegelbeeld zijn, terwijl deze schijnbaar onregelmatige gevallen hun neiging bewijzen niet alleen door hun index, maar door ook metterdaad hun H.-getal op constante hoogte te houden.

Hoever ten slotte deze „neiging” gaan kan, leert men uit ons materiaal het best uit de figuren 9, 10, 11, alle afkomstig van 10 gram transfusie's. In fig. 9 ziet men na de injectie de geweldige E.-toename, waarvan wij reeds verklaarden, waarom wij een vergissing uitgesloten achtten; doch ondanks de E.-wisseling blijft het H.-getal ongeveer gelijk. Dit geval geeft ook tevens een blik in de snelheid, waarmee dit proces plaats grijpt; want deze waarnemingen

zijn om het kwartier geschied en ook op andere plaatsen namen wij index-veranderingen waar van 50% en meer, die binnen het kwartier tot stand gekomen moesten zijn. In fig. 10 (pern. an.) heeft de H.-curve ook een V. vorm, die zich echter gedeeltelijk tegen de E. curve in beweegt en dit laatste ziet men ook in fig. 11, waar men eveneens een H.-curve ziet, die zich op vele plaatsen tegen de E. curve in beweegt.

Moet dus, zoo vroegen wij, de verklaring van het verschijnsel van den slingerenden index of, zoo men wil, van de neiging tot standvastigheid bij het H.-getal gezocht worden in de verdunning en is het misschien een veiligheidsinrichting van de natuur? Het was merkwaardig, hoe rustig de vrouw met haar 290 000 E. adem haalde, veel rustiger althans dan men bij zoo'n proces verwachten zou. Zorgt de natuur misschien voor regeling in dien zin, dat de voor de ademhaling noodzakelijke haemoglobine in zijn kwantiteit geen te groote schommelingen ondergaat?

Er is nog een andere reden, waarom wij geneigd zijn deze verklaring aan te nemen. Wij hebben vaak waargenomen en willen het zoo spoedig mogelijk weer controleren, dat een donor die 500 gr. bloed afstond eveneens met een hooger index eindigde, dan hij voor de bloed-aftapping had. Dus ook bij den donator, zou men willen zeggen, eenzelfde verschijnsel. Immers ook hier, wij bespraken het reeds, vindt men na de afname minder E. per kub. mill. en dit moet men toch allerwaarschijnlijkst aan verdunning toeschrijven en dus ook hier zou de verdunning met een hooger index gepaard gaan.

Is het dan toch niet mogelijk, dat deze zaak ten slotte berust op waarnemingsfouten? Daartegen pleit de regelmatigheid der waarneming, daartegen pleit het feit, dat wij eenmaal bij eenzelfde patient met denzelfden donor precies dezelfde curve vonden, daartegen pleit ook hetgeen wij voor onszelf hebben genoemd: het *Sahli-overschot*.

Wij kunnen n. l. de volgende suppositie maken: de patient begint b. v. met een haemoglobine-getal van 50 behoorend bij een E.-getal van 3 000 000. Stel nu, dat alle E., die de patient op een bepaald oogenblik meer heeft dan 3 000 000 van den donor zijn, dan is, omdat de index van den donor bekend is, ook de hoeveelheid haemoglobine, die erbij kwam, bekend. Wij zouden dus kunnen weten, hoeveel het H.-gehalte in die eenmaal voorop gezette suppositie op dat oogenblik zou moeten bedragen. Vonden wij in werkelijkheid bij de patient meer haemoglobine dan wij berekenden, zoo schrijven wij +, hebben wij minder gevonden, dan schrijven wij —. Uit den aard der zaak noteeren wij bij de eerste telling, die van vóór de transfusie, nul, omdat wij noch tekort komen noch overhouden. De tellingen van kolom 1, 2 en 3 zijn om het half uur gedaan, die van 4 om het kwartier. Kolom 1 behoort bij de figuren 1 tot 4.

	I	II	III	IV
1 ^e telling	0	0	0	0
2 ^e „	+ 3,66	+ 1,06	— 8,52	— 8,7
3 ^e „	+ 3,97	+ 1,82	— 5,79	+ 2,3
4 ^e „	+ 11,40	+ 2,49	— 3,67	+ 14,2
5 ^e „	— 4,77	+ 5,65	— 1,39	— 9,5
6 ^e „	+ 1,44	— 11,40	+ 3,17	— 8,6
7 ^e „	+ 0,85	+ 1,64	+ 4,59	— 0,2
8 ^e „	— 0,24	+ 2,47		+ 3,0
9 ^e „	+ 1,79	— 0,31		+ 7,7
10 ^e „				— 0,4
11 ^e „				— 1,4
12 ^e „				— 3,7

In kolom 1 zien wij dus het overschot regelmatig stijgen. Was de eerste telling p. t. 3,66, de vierde was 11,4 te hoog en niet schoksgewijs maar regelmatig werkt dit getal zich omhoog; doch dan komt er ineens bij den diepen H.-val een daling van ongeveer 16 n. l. een inzinking

tot — 4,77, daarna volgt een omhoog klimmen met lichte slingering.

De tweede kolom is van dezelfde patient met eenzelfde donor. Ook nu is er een regelmatig zich opwerken van 1,06 tot 5,65 en dan volgt peracuu't een val van 17, dus een val van dezelfde grootte als de vorige en ongeveer terzelfder tijd. Beter aanwijs voor de regelmatigheid in dit proces kan men moeilijk wenschen.

Kolom 3 is onze allereerste waarneming, waarbij wij het oogenblik van den val waarschijnlijk niet hebben afgewacht, omdat wij het bestaan nog niet vermoedden. Doch ook hier zien wij een zeer regelmatig klimmen van een tekort van 8,52 tot een overschot van 4,59.

Kolom 4 geeft tenslotte deze berekening voor een curve, waarin tweemaal een val voorkomt. Ook hier vinden wij geen willekeurige sprongen, maar een regelmaat in het naar boven klimmen. Beginnend met een tekort van 8,7 wordt dit deficit kleiner tot er ten slotte een overschot komt van 14,2; daarop volgt een val tot — 9,5, dan weer een moeizaam zich omhoog werken tot 7,7 en daarna weder een val.

Wij hebben niet meer van deze tabellen gemaakt, want eerstens is de suppositie onjuist en ten tweede weten wij met de beteekenis dezer cijfers geen weg. Zij bewijzen alleen de regelmatigheid van het proces.

Wel zijn zij ons aanleiding om nog iets te zeggen over de eerste tellingen na de transfusie. Wij hebben reeds vroeger aangestipt, dat het spiegelbeeld zijn van E.- en I.-curve niet opging voor de allereerste tellingen en weten dit aan het feit, dat dit een bijzonder tijdperk was, waarin de bloedmenging plaats had. Dat het ook nog uit anderen hoofde merkwaardig is, bewijzen deze tabellen, omdat sommige beginnen met een overschot, andere met een deficit, een feit, waarvoor wij geen verklaring kunnen geven. Hoe merkwaardig dit begin-tijdperk is, kan men nog anders aantoonen, waarbij tevens blijkt, dat zich in deze periode,

behalve bloedmenging, nog andere meer ingewikkelde processen moeten afspelen. Men kan n. l. zeggen: de erythrocyten van den patient hebben een index groot α en die van den donor groot β . De patient heeft na de transfusie een bepaalde hoeveelheid E. en een bepaalde hoeveelheid H. Men kan dus uitrekenen, hoeveel E. in dit getal van den donor zijn en hoeveel van den patient: het omgekeerde dus van hetgeen men vroeger heeft gedaan. De uitkomsten zijn zoo dwaas, dat wij ze liever niet noteeren. Men kan krijgen, dat er 100 000 van den patient en 3 000 000 van den donor moeten zijn, maar evengoed kan het omgekeerde gebeuren, terwijl het feit, dat soms onmiddellijk na transfusie een index voorkomt, die lager is dan die van den donor en van de patient de berekening zelfs onmogelijk maakt.

Overzien wij dus dit laatste hoofdstuk over den index, dan zeggen wij, dat er na een bloedtransfusie een indexwisseling optreedt, die het spiegelbeeld is van de E. kromme. Wij zijn derhalve geneigd een gelijke oorzaak voor beide processen aan te nemen. De verbluffende snelheid, waarmee ofwel het Hae.-gehalte der erythrocyten zelf, ofwel het kleurend vermogen van het haemoglobine zou moeten veranderen, blijft echter onverklaarbaar. Nieuwe kruisproeven brengen misschien nieuw inzicht.

LITTERATUUR.

In deze studie is geen litteratuur verwerkt noch zijn er historische- of andere beschouwingen gehouden. Wij meenen echter anderen, die zich eveneens met de studie van dit onderwerp bezig houden van dienst te kunnen zijn door het afdrukken der litteratuur-opgaven, die wij bij de bestudeering der bloedtransfusie tegenkwamen.

- ABELMANN. J. of the Amer. med. ass. LXIV 1915 pag. 1315; Surg. Gyn. Obst. 1918 11 pag. 88.
- AFANASJEW. Centr.-Bl. für Chirurg. 1884 nr. 41.
- AGOTE-LEWISON. Annal. de l'inst. mod. d. l. Cl. Med. Febr. 1915.
- ANNALES DE L'INST. PASTEUR. Dl. 18 nr. 11.
- ASHBY. J. Exp. Med. 1919.
- BEDDARD A. P. Guy's Hospital reports Vol. LV 1901.
- BEHNE und LIEBER. Mitt. aus d. Grenzgeb. der Med. und Chir. 1921.
- BERARD und LUMIÈRE. J. of Amer. ass. LXV nr. 6.
- BERGMANN. Schicksale der Transfusion im letzten Dezennium. Zentr.-Bl. für Chirurg. 1883 nr. 47 Orig.-Verlag A. Birschwald 1883.
- BERNHEIM. Juli 1921 J. Amer. med. ass.; Annals of Surg. 1909 Oct.; J. Amer. med. ass. 1912 6 April; J. Amer. med. ass. Oct. 1915; Journ. Amer. med. ass. Jan. 1909; Journ. med. ass. 1917 Aug.; Bloodtransf., Haemorr. and the anaemias Lippincotts 1917.
- BIER A. Münch. Med. W. 1901; Münch. Med. W. 1912 nr. 6.
- BIOCHEM. Zeitschrift 1921 pag. 33.
- BLAIR BELL. British med. journ. nr. 3097 p. 625.
- BON. T. v. G. 21 Mei 1921.
- BONNEAU R. Journ. de pract. 1—2 Avril 1922.
- BOYOOTT & DOUGLAS J. Path. and Bact. 1909; British med. journ. nr. 2525 22 Mei 1909.
- BREM. Journ. of the Amer. med. ass. Bd. 67 nr. 3 1916 15 July.
- BÜRGER L. Zentr.-Bl. für Chirurg. 1908 nr. 45; Therap. Halbmon.-Schr. 1921 pag. 386.
- BULLIARD H. Journ. de phys. et de path. gen. 1921 p. 80—91.

- CAHN. Med. Record Bd. 90 Heft 16 1918 14 Oct.
 CARREL A. Lyon Chirurg. 1908 nr. 1.
 CASTELLO & STURLI. Münch. Med. W. 1902.
 CAVAZZANI. Rixista Veneta 1886 Sept./Oct.
 CHARLES & SLADDEN. Brit. med. journ. 1919 pag. 402.
 ZENTR.-BL. F. CHIR. 1921 24 Dez.; 1920 p. 490.
 CHEINISSE. Presse med. 25 Febr. 1921; Année therap. 1912.
 CHERRY & LANGROCK. Journ. of Amer. med. ass. Juli 1916.
 CLOUGH & RICHTER. Bull John Hopskins Hosp. 1918.
 MAC CLURE & DUNN. Journ. Hopskins hosp. bull. 1917 Maart.
 COCA. Univ. of Pennsylv. med. bull. 1908 Oct.; Virchows Arch. 1909.
 COENEN. Münch. Med. W. 1919 nr. 11; Münch. Med. W. 1918 nr. 1;
 Zentr.-Bl. f. Chirurg. 1911 nr. 38.
 CONSTANTI-VIGOT. Presse med. 1918 nr. 61.
 COOLY & VAUGHAN. Journ. of the Amer. med. ass. Vol. LX nr. 6 1913.
 CORONA A. Giorn. della R. accad. d. med. Torine 1884 nr. 6/7.
 COURTY. Journ. des sciences med. de Lille 27 Fevr. 1921.
 CRILE. Transact. of the amer. Surg. assoc. Bd. XXVII 1909; Hemorrhage and Transfusion 1909.
 CURTIS & DAVID. Journ. of the Amer. med. ass. Vol. LVII nr. 18;
 Journ. of the Amer. med. ass. Vol. LVI nr. 1; Journ. of the
 Amer. med. ass. Jan. 1911 en Juli 1913.
 DEJOUAN. Arch. de med. et de pharm. militaire 1914 nr. 3 Maart.
 DOEDERLEIN. Deutsche Med. W. 1920 nr. 17.
 DREYER. Ergebnisse der Chir. u. Orthop. Bd. 6 1913.
 DRINKER & BRITTINGHAM. Arch. of Intern. Med. 1919.
 DUDGEON. Proc. Roy. Soc. Vol. LXXX pag. 531.
 DUNGERN and HIRSCHFELD. Zeitschrift f. Immunität 1911 pag. 526.
 DUPUY DE FRENELLE. Paris chir. Maart 1922.
 DIJKE. Lancet 25 Maart 1921; Brit. J. Exp. Path. 1922.
 v. DZIEMBOWSKI. Zeitschr. f. Ärztliche Fortbildung 1919 nr. 11.
 EBERLE. Zwitserse Med. W. 1920 nr. 43.
 EDEN. Zentr.-Bl. f. Chir. 1921 pag. 1855.
 EHRLICH. Ges. Arb. Z. Immunitats pag. 1904.
 ELOESSER. Münch. Med. W. 1916 nr. 1.
 ELSBERG. J. Amer. med. ass. 1909 blz. 887.
 FERRATA A. Berl. Klin. W.
 FISCHER. Münch. Med. W. 1916 nr. 13; Zur Frage der Bluttransfusion im Krieg; J. of the Amer. med. ass. Vol. LIX nr. 10.
 FLOERCKEN. Zentr.-Bl. für Chirurg. 1911 nr. 9 p. 305; Münch. Med. W. 1912 nr. 49.
 FOERSTER AND WHIPPLE. Amer. J. Phys. 1922 pag. 393.
 FULLERTON, DREYER, BAZETT. The Lancet 12 Mei 1917.

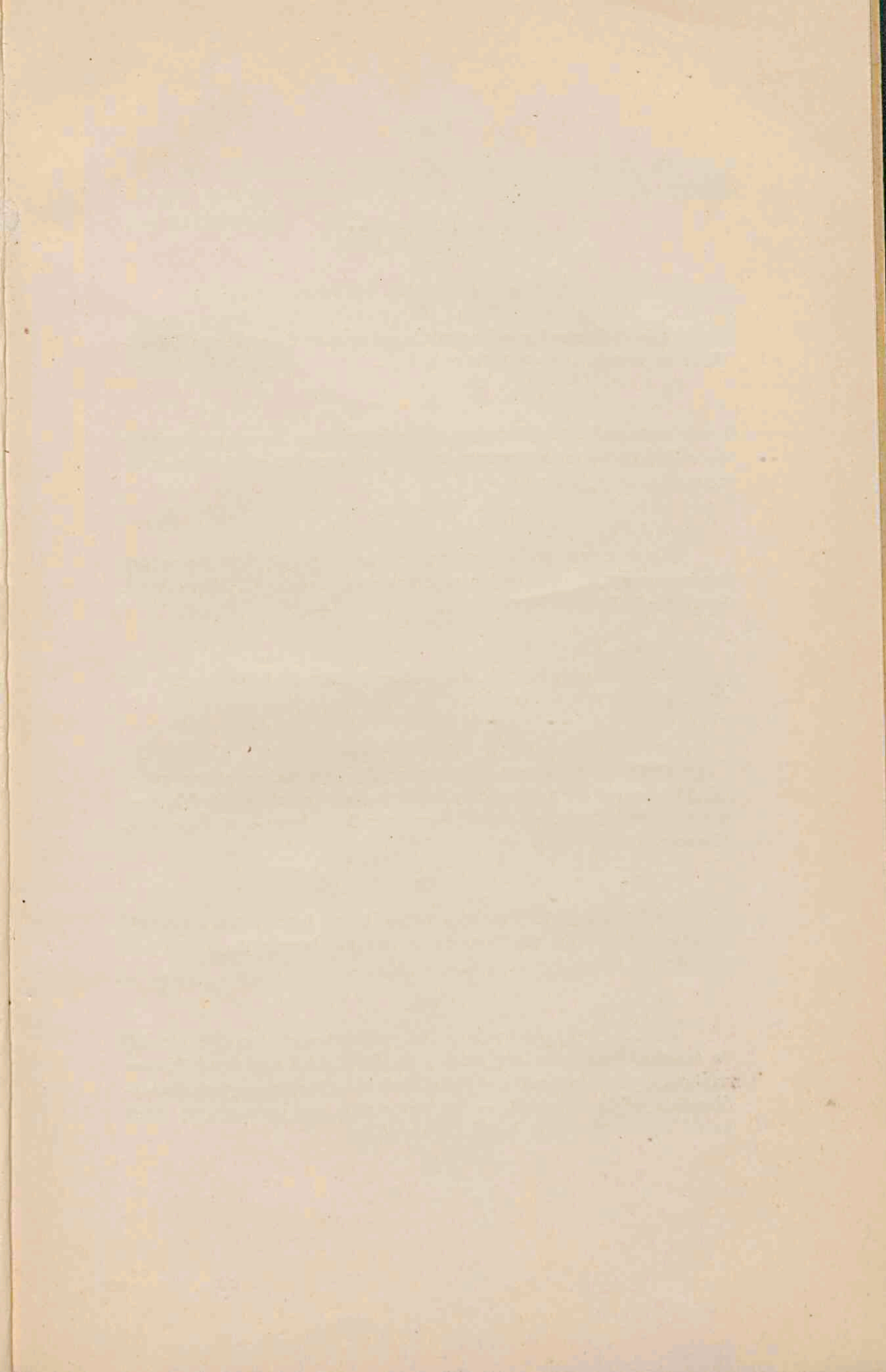
- FRANK. New-York med. journ. 1908 Nov. 28.
- FRAZIER. Journ. of the Amer. med. ass. Vol. LVIII nr. 7.
- FREUND H. Klin. W. 1922 nr. 24 en 25; D. Arch. (Klin. Med. 1911 (105) 1912 (106); Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 1920 en 1921; Med. Klin. 1920 (pag. 347).
- FREY. British med. journ. nr. 3087 28 Febr. 1920.
- FURUKAWA. Klin. W. 8 April 1922.
- GAARENSTROOM T. V. G. 1921 12 Febr.
- GARBAT. Journ. Amer. med. ass. 1916 13 Mei.
- GELPKE. Zentr.-Bl. f. Chir. nr. 48 1920.
- GOEBELL & POGGEMANN. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1914 p. 560.
- GOLDMANN. Münch. Med. W. 1917 nr. 39.
- GOODMAN. Annals of surg. 1910 Oct.
- GORTER. Versl. Ned. Ver. v. Paediatric 20 Juni 1920.
- GOSNER. Deutsche Med. W. 1907 nr. 25.
- GRAEF W. Zeitschrift f. Ärztl. Fortbildung 1921 nr. 19.
- GRAHAM. Edinb. Med. J. Bd. 24 nr. 3 en 5.
- GUILLOT & DEHELLY. Arch. Prov. de chirurg 1913 9 Sept.; Bull. et Mem. de la soc. de chirurg de Paris 1912 XXXVIII nr. 17 pag. 621.
- HABERLAND H. F. O. Deutsche Med. W. 1920 nr. 7; Zeitschr. f. Chir. Bd. CXLV Heft 5 u. 6; Zentr.-Bl. f. Chir. 1918 16 Maart.
- HADJI PETROS. Volkmann's Sammlung Klin. Vortr. nr. 800/02.
- HALBAN. Zentr.-Bl. f. Bact. 1905.
- HALBERTSMA. Proefschrift Leiden; T. v. G. 16 Sept. 1922.
- HANZLIK AND KARSNER J. Pharm. and Exp. Ther. 1920 pag. 379.
- HARL. Bioch. Zeitschr. 1911 pag. III.
- HARTMANN. J. of the Amer. med. ass. Jan. 1922.
- HAYEN. La transfus. du sang 1882; Comptes rend. de seances de l'acad. de sc. 1884 nr. 12.
- HEDON. Presse med. 1917.
- HENDERSON AND HAGAN. J. Amer. med. ass. 1922 pag. 698.
- HENNINGTON CH. Buff. med. journ. 1913 Dec. Vol. LXIX nr. 5.
- HENSCHEN. Zentr.-Bl. f. Chir. 1916 pag. 201.
- HEROLD. Münch. Med. W. 1919 nr. 11.
- HERTIG. Wiener Med. Bl. 1891 nr. 50.
- HESS. Deutsch. Arch. Klin. Med. 1909.
- HEYD-GORDON. Med. Record Jan. 1921.
- HILLER A. Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. V Heft 1.
- HIRSCHFELD AND HIRSCHFELD. The lancet 1919 pag. 675.
- HOTZ G. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1910 Bd. CIV pag. 603; Bruns Beiträge z. Klin. Chir. Bd. C. Heft 1; Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte 1919 nr. 27.

- HUCK. Bull. John Hopkins Hosp. Maart 1915.
- INGEBRIGSTEN. Norsk Mag. for L. Jaargang 76 nr. 5 1915; c. f. Norv. med. Arch. Bd. XLVIII Abt. I. Heft 2.
- ITAMI. Folia haematol. 1908; Arch. Exp. Path. and Pharm. 1910.
- JEANBREAU. Bull. et Mem. de la Soc. de chir. de Paris Oct. 1917; Presse med. 1918 Heft 7; Bull. et Mem. de la Soc. de chir. de Paris July 1907.
- JONGH C. L. de. Ned. Maandschrift voor Gen. 1921 nr. 12.
- KABELIK. Wiener Klin. W. 1918 nr. 2.
- KARSNER. J. Amer. med. ass. 1918 pag. 769.
- KEYFES GEOFFRY. Blood transfusion.
- KIMPTON & BROWN. Journ. Amer. med. ass. July 1913; Boston med. & surg. j. 1918 Maart.
- KLEIN. Wiener Klin. W. 1902.
- KLINGER. Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte 1918 nr. 31; Münch. Med. W. 1918 nr. 23; Münch. Med. W. Juny 1918.
- KOECKERT. Journ. of Imm. Nov. 1920.
- KREUTZER. Münch. Med. W. 1916 nr. 42.
- KROPVELD. N. T. G. 27 Mei 1922.
- KRUSE. Amer. J. Phys. 1919 pag. 137.
- KUCZYNSKI. Münch. Med. W. 1918 nr. 18.
- KUEHNE. Zentr.-Bl. f. d. Med. Wissenschaft 1864.
- LABAT G. Presse med. Jan. 1922.
- LABAT M. Gaston. Paris chirurgical Febr. 1922; Paris chirurg. 13e jaargang nr. 3.
- LAFOND J. Contribution à l'étude de la transf. sang, technique, instruments, ses résultats Paris 1920.
- LANDOIS. Beiträge z. Transfusion des Blutes 1879; Transfusion des Blutes 1875.
- LANDON. J. of the Amer. med. ass. 1913 Vol. LXI nr. 7.
- LANDSTEINER. Münch. Med. W. 1903; Zentr.-Bl. f. Bact. 1900; Wiener Klin. W. 1901.
- LANDSTEINER & LEINER. Wiener Klin. W. 1900.
- LAWTHROP J. 1731 Philosophical transactions & collections of med. & Ph. papers.
- LEARMOUTH. J. of genetics Aug. 1920.
- LEE. Brit. med. J. 1917 pag. 684.
- LESPINASSE. Journ. of the Amer. med. ass. Bd. LXII nr. 24.
- LEWISON. Med. Record 1915 23. Jan.; Journ. of the Amer. med. Sc. Vol. CL Dec. 1915; Surg. Gyn. and Obst. Vol. XXI nr. 1 1915 Juli; Amer. journ. of obst. & dis. of woman & children Vol. 77 1918; Münch. Med. W. 1915 nr. 21; Annals of surg. 1916 Nov.; Amer. journ. of the med. sc. Vol. 157 p. 253 1919.

- LIBMAN & OTTENBERG. Journ. of the Amer. med. ass. Bd. LXII nr. 20.
- LICHTENSTEIN. Arch. f. Gyn. Bd. 109 Heft 3; Münch. Med. W. 1915 nr. 47.
- LINDEMAN. Münch. Med. W. 1919 nr. 11; Amer. J. Dis. of children 1913 nr. 28; Journ. of Amer. med. ass. LXVI 1916 26 Febr.; Journ. of the Amer. med. ass. LXII 1914 nr. 1913.
- LINTZ. Journ. of the Amer. med. ass. Bd. LXVI 1916 12 Febr.
- LITTLE. Journ. of the Amer. med. ass. nr. 11 1920.
- LUMIÈRE. Rôle des coll. chez les êtres vivants. Masson et Cie 1921.
- MANN. Amer. j. Phys. 1919 pag. 86.
- MARTIN. Über die Transf. bei Blutungen Neuentbunderer, Berlin 1859.
- MASON. Surg. Gyn. and Obst. Vol. XX nr. 6 1915 July.
- MAYDL C. Wiener Med. Jahrb. 1884 Heft 1.
- MELENY STEARS, FORTUINE. Amer. Journ. of med. Sc. 154 nr. 5.
- MEYER, E. Klin. W. 1922 nr. 1; Med. Klin. 1918 nr. 19.
- MILULICZ. Wiener Klin. 1884 Heft 7.
- MILLER. Med. Record Bd. LXXXVIII 1915; New-York med. journ. 20 Maart 1920; New-York med. journ. 13 Maart 1920.
- MOLDOVAN. Deutsche Med. W. 1910 nr. 52.
- MORAWITZ, P. Münch. Med. W. 1907 nr. 16; Deutsche Med. W. 1910.
- MOREL, L. Arch. gener. de chirurg. VIII 1914.
- MOSS. Bull. J. Hopkins hosp. 1910; Amer. J. med. Sc. 1914 p. 698; J. Amer. med. ass. Juni 1917.
- MUIR AND M'NEE. J. Path. and Bact. 1911/12.
- MURARD, J. La transf. de sang chate par le procédé de Jeanbrau (étude d'après 60 cas) Lyon Chirurg. Jan./Febr. 1 1918;
- MURATH. Münch. Med. W. 1917 nr. 30.
- NELSON, MORTIMER & PERCY. In Surg. Diagn. & treatment.
- NIKLAS. Münch. med. W. 1916 nr. 40.
- NOVY. Journ. Amer. med. ass. July 1916.
- NUSSBAUM. Ther. Monatshefte 1887 Oct.
- OEHLECKER. Münch. Med. W. 1919 nr. 32; Arch. f. Klin. Chir. 1921; Zentr.-Bl. f. Chir. 1919 nr. 2.
- OLIVECRONA. Acta chir. Scand. 1921 pag. 1.
- ORTH. Med. Klin. 1919 nr. 40.
- v. OTT. Virchow's Archiv 93 pag. 114; Zentr.-Bl. f. Chir. 1883 nr. 17.
- OTTENBERG. J. Exp. Med. 1911 XIII p. 425.
- OTTENBERG & KALISKO. Journ. Amer. med. ass. 1913.
- OTTENBERG THALHIMER. Journ. of med. research XXXIII p. 213.
- OTTENBERG & LIEBERMAN. Journ. Amer. med. ass. 1915 p. 2163.

- OTTENBERG & EPSTEIN. Arch. int. Med. Mei 1909.
OTTENBERG. Annals of surg. 1908 April; Proc. Soc. exp. Biol. Med. New-York 1916.
OTTENBERG KALISKO & FRIEDMAN. Journ. of med. res. Bd. XXVIII p. 141.
OTTENBERG & KALISKO. Deutsche Med. W. 1913 nr. 46.
PAYER. Münch. Med. W. 1912 nr. 15; Münch. Med. W. 1912 nr. 18.
PEMBERTON, J. DE. Collectes papers of the Majo Cl. 1918.
PEREY. Surg. Gyn. and Obst. Sept. 1915 nr. 3.
PETERSON J. Journ. of Amer. med. ass. LXVI 1916 22 April.
PETTAVEL. Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte 1918 nr. 26 en 27.
PHILIPOWICZ. Wiener Klin. W. 1916 nr. 38.
PLEHN. Berl. Klin. W. 1914 nr. 48.
POPE. Journ. of Amer. med. ass. 1913 vol. 60 nr. 17.
PORSTEMPSKI. Sperimentale 1887 nr. 3.
PRIMEROSE. Annals of surg. Aug. 1918.
PRIMEROSE-RYERSON. British med. ass. nr. 2907 16 Sept. 1916.
RAMSAY. British med. journ. 5 Juni 1920.
REUSENT OTTENBERG AND DAVID J. KALISKO. Journ. of the Amer. med. ass. Vol. LXI nr. 24 1913 pag. 2138; D. Med. W. 1913 nr. 46.
REVUE DE CHIR. 1909 pag. 1004; 1911 pag. 206 en 267.
ROBERTSON. Arch. Int. Med. 1915 pag. 429; British med. journ. 27 April 1918; British med. journ. nr. 2099 1918; Journ. of Exp. Med. Aug. 1917; British med. journ. 8 July 1916; British med. journ. 24 Nov. 1917; Annals of surg. 1918 nr. 1; Journ. Exped. Med. 1917.
ROBERTSON & ROUS. J. Exp. Med. 1917; Journ. of Exp. Med. Febr. 1922; Journ. of Exp. Med. Mei 1918.
ROEDELIIUS. Zentr.-Bl. f. Chir. 1918 pag. 599.
ROGGE. Münch. Med. W. 1917 nr. 50.
ROUS & OLIVER. Journ. Exp. Med. 1918.
ROUS & ROBERTSON. Journ. of Exp. Med. April 1918.
ROUS & TURNER. Journ. of Amer. med. ass. 1915 pag. 1980.
ROUSELLE, J. Progrès med. 1884 nr. 21—42.
RUECK. Med. Rec. Bd. LXXXIX Heft 16 1916 15 April.
SANDFORD. Med. Clin. of N. Amer. Vol. III nr. 3.
SATTERLEE & HOOKER. Journ. of Amer. med. ass. LXVI 1916 26 Febr.; Journ. of Amer. med. ass. LXVI 9; Journ. of Amer. med. ass. 1914; Journ. of Amer. med. ass. LXII nr. 23; Surg. Gyn. & Obst. 1914 XIX p. 235.
SAUERBRUCH. Münch. Med. W. 1915 nr. 45.
SCHAEFER. Münch. Med. W. 1918 nr. 33.

- SCHOLTEN. Infusion und Bluttransf.
SCHOENE. Med. Klin. 1919 nr. 15.
SCHUTZ. Berl. Klin. W.
SCHUETZE. Brit. J. Exp. Path. 1921 Febr.
SEIFERT. Würzb. Abh. Bd. 18 1919 3 en 4.
SHATTOCK. Trans. Path. Soc. London 1899 pag. 279; Journ. Path.
and Bact. 1900.
SHAWAN. Amer. journ. med. Sc. 1919.
SIMONS. Journ. of Amer. med. ass.
SPISCHARNY. Zentr.-Bl. f. Chir. 1886 nr. 28.
STICH. Klin. W. 13 Mei 1922.
STORM v. LEEUWEN. Een studiereis naar America.
TUFFIER. Presse med. 1912 nr. 62.
UNGER. Journ. of the Amer. med. ass. 1921 Dec.; Journ. Amer.
med. ass. Febr. en Sept. 1915; Journ. Amer. med. ass. 1919 pag. 815.
VINCENT. Boston med. & surg. journ. 1912 25 April; Surg. Gyn.
Obst. Nov. 1916 nr. 5.
VINCENT BETH. Dep. of surg. of the med. school of the Harvard
Univ. (Sull. nr. 7 1912 Maart); Bull. of the dep. of surg. of
the med. school of Harvard Univ. 1912 VII pag. 43.
VIVIAN. Annals of surg. 1919 nr. 4.
VLEMINCKX. Bull. de l'acad. royale de med. de Belge XVIII nr. 4.
VORONOFF. Pr. Med. nr. 61 1911.
WALTER. Münch. Med. W. 1917 nr. 27.
WEDERHAKE. Münch. Med. W. 1917 nr. 45.
WEICHARDT. Münch. Med. W. 1918.
WEIL. Journ. of Amer. med. ass. LXIV nr. 5 1915.
WIDAL-MRAMI-BRISSAND. Presse med. 1921 nr. 19.
WIETING. Zentr.-Bl. f. Chir. 1911 nr. 37.
WILLIAMSON. Lancet nr. 5042 17 April 1920.
WOLF. Münch. Med. W. 1919 nr. 11.
v. ZIEMSEN Über sub. cut. Blutinfusion, Salzwasserinf. und Intra-
veneuze Transfus. 1887 Klin. Vorträge 112; Deutsche Arch.
f. Klin. Med. 1892.
ZIEMSEN. Münch. Med. W. 1894 nr. 18.
ZIMMERMANN. Münch. Med. W. 1920 nr. 31.
ZUNS & GOVAERTS. Comptes rend des Seances de la Soc. de
biolog. 31 Juli 1920.
-



STELLINGEN.

I

Waar technisch goed mogelijk, verdient de operatie van Polyak-West de voorkeur boven die van Toti.

II

Het verdient aanbeveling bij het verrichten van een amputatie de snijvlakten van de zenuwen te cauteriseeren, teneinde amputatie-neuromen te voorkomen.

III

Wanneer een prolaps geopereerd wordt, is de verzorging van fascien en spieren een eerste vereischte (anders bij C. Mout. Acad. Proefschrift Leiden 9 Dec. 1921).

IV

Het is waarschijnlijk, dat getransfundeerd bloed spoedig uit de bloedbaan wordt verwijderd.

V

Ten onrechte meent Köhler door zijn proeven op chimpansees het bestaan van oordeelkundige handelingen (einsichtige Tätigkeiten) bewezen te hebben. (Abhandlungen der Berl. Acad. f. W. Physisch-Mathem. Klasse No. 1 1917.)

VI

Behandeling van Psoriasis vulgaris met intraveneuze zwavel-injecties (hyposulfis-natricus) zooals Ravaut beschrijft, is niet aan te raden.

VII

De zorg voor de hygienische volksbelangen beruste niet bij de afzonderlijke gemeente, noch — gelijk het bij de Tweede Kamer aanhangige ontwerp van wet betreffende instelling van gezondheidsdiensten zulks voorstelt — bij een kring van gemeenten, doch hetzij bij de provincie hetzij bij het Rijk.

VIII

Na bloedtransfusie treedt een schommeling op in het getal erythrocyten per cub. mill. Dit is v. n. l. het gevolg van concentratieverandering.

IX

Het is onmogelijk een eenvoudig wiskundig verband te leggen tusschen het getal erythrocyten van den patient voor en na de overdracht, door het in berekening brengen van de overgebrachte hoeveelheid bloed.

X

Men kan het aantal in het bloed circuleerende schimmen even nauwkeurig tellen als het getal erythrocyten.



