Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Proefondervindelijk onderzoek omtrent den toestand der lever bij aanhoudende belemmering van den afvoer der gal uit dit orgaan

https://hdl.handle.net/1874/282849

1925

PROEFONDERVINDELIJK ONDERZOEK OMTRENT

DEN TOESTAND DER LEVER

BIJ AANHOUDENDE BELEMMERING VAN DEN AFVOER DER GAL UIT DIT ORGAAN



JAN HARKINK

A. qu.
192

PROEFONDERVINDELIJK ONDERZOEK OMTRENT DEN TOESTAND DER LEVER BIJ AANHOUDENDE BELEMMERING VAN DEN AFVOER VAN GAL UIT DIT ORGAAN

A. qu. 192, 1925

PROEFONDERVINDELIJK ONDERZOEK OMTRENT DEN TOESTAND DER LEVER BIJ AANHOUDENDE BELEMMERING VAN DEN AFVOER DER GAL UIT DIT ORGAAN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS Dr. H. F. NIERSTRASZ, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG 9 JULI 1925 DES NAMIDDAGS VIER UUR

DOOR

JAN HARKINK, ARTS,

GEBOREN TE LOCHEM.

UNIVERSITEITS BIBLIOTHEEK UTRECHT

'S-GRAVENHAGE N. V. SIJTHOFF'S BOEKDRUKRERIJ MCMXXV

Aan mijnen Vader.
Aan de nagedachtenis mijner Moeder.

VOORREDE.

Bij het bewerken van dit proefschrift, zooveel jaren, nadat ik de Hoogeschool te Utrecht verliet, gingen mijn gedachten meer dan anders terug naar mijn studietijd ; ook naar U, Hoogleeraren en Oud-Hoogleeraren der Medische en Natuurkundige Faculteiten, van wie ik een dankbaar leerling geweest en gebleven ben. Niet in het minst naar hen, eens sieraden onzer Hoogeschool, die thans niet meer zijn. De beelden van Hubrecht, Heilbronner, Talma en Pekelharing rijzen hierbij voor mij op. Met weemoed gedenk ik hunner. Erkentelijk blijf ik hun, evenals U, voor het aandeel in mijn vorming tot mensch en tot medicus.

Hooggeleerde Ringer, Hooggeachte Promotor, ik noemde zooeven Pekelharing, Uwen ook voor mij onvergetelijken voorganger. Hij was het, die mij de eerste beginselen der Physiologische Chemie bijbracht, die ook het eerst mij leerde, welke de eischen zijn van wetenschappelijk onderzoek. Gij, Hooggeachte Promotor, waart reeds toen, nu zoo lang geleden, mij met raad en daad behulpzaam. Bij het onderzoek, waarvan dit proefschrift de vrucht is, mocht ik dezelfde bereidwilligheid en daadwerkelijken steun van U ondervinden, terwijl ik verder door U werd ingewijd in de nieuwe vondsten en opvattingen aangaande de Physiologische Chemie, vondsten en opvattingen, waarmede ik, door den aard van mijn werkkring, niet vertrouwd was geraakt en welke zoo vaak en zoo veel verschilden van die, welke in mijn studietijd min of meer als vaststaande werden beschouwd. Voor dit alles dank ik U.

Aan U, Zeergeleerde Schoemaker, een woord van bijzonderen dank. Door uw groote welwillendheid werd ik in staat gesteld als uw volontair-assistent mijn $2\frac{1}{2}$ jarig studieverlof nuttig te gebruiken. Veel leerde ik van het schouwen naar Uw buitengewone operatietechniek, veel ook door allerlei werk op Uw zoo groote en belangrijke afdeelingen te verrichten. Daarvoor in de eerste plaats blijf ik U dankbaar. Daarnaast hebt gij mij met raad en daad gesteund, zoo vaak ik dien noodig had, zoowel wat de keuze van het onderwerp van mijn proefschrift als de uitwerking ervan betreft. Ook daarvoor ben ik U erkentelijk.

U, Zeergeleerde Koch, kan ik niet in enkele woorden danken, zooals ik dat zou willen doen. In de jaren der mobili-

satie waart gij mijn chef in het Militaire Hospitaal te Utrecht. Van dien tijd heb ik steeds een aangename herinnering behouden. Maar de kracht dezer herinnering wordt overtroffen door het gevoel van erkentelijkheid voor hetgeen ik gedurende mijn studieverlof van U als Directeur der Gemeentelijke Ziekenhuizen van 's-Gravenhage mocht ondervinden. Dank zij U, kon ik al dien tijd in het Ziekenhuis wonen, daar, waar mijn werk was. Door Uw toedoen ook alleen kon ik het onderwerp van mijn proefschrift behandelen zooals gewenscht was. Zeer vele waren mijn eischen en verlangens. Steeds weer gaaft gij, van ganscher harte en met bekwamen spoed, aan mijne wenschen gehoor. Daaraan, en aan de goede inrichting van Uw laboratorium is het alleen te danken, dat bij mijn onderzoek rekening kon worden gehouden met alle voorwaarden, door de wetenschap gesteld.

Doktoren van het Haagsche Gemeente-Ziekenhuis, U wil ik danken voor al hetgeen ik van U mocht leeren. In het bijzonder wensch ik U, Zeergeleerde Rochat, te zeggen, hoezeer ik het op prijs stel, dat Uw laboratorium steeds te mijner beschikking stond.

Ook jegens U, Zeergeleerde Schirm, voel ik mij gedrongen een woord van bijzonderen dank te spreken voor de meer dan gewone bereidwilligheid, waarmede al mijn vele wenschen op Uw gebied vervuld werden.

Assistenten en oud-assistenten van het Gemeente-Ziekenhuis aan den Zuidwal, te laat noemde ik U. Allereerst aan U allen mijn oprechte dank voor de gastvrijheid, die ik in zoo menig opzicht van U ondervinden mocht. Dank zij vooral Uw kameraadschappelijken omgang, zal ik de jaren, doorgebracht in het Ziekenhuis, niet licht vergeten. Maar daarnaast moet ik U allen, en in het bijzonder U, Geleerde Bresser, Geleerde Berman en Zeergeleerde Sprenger, van harte danken voor den zeer grooten steun, dien ik van U bij het bewerken van mijn proefschrift mocht genieten, wanneer en hoe vaak ook ik daarom mocht vragen. Te meer stel ik dit op prijs, omdat reeds de beslommeringen van Uw eigen dagelijksche werk niet weinige waren.

Ik eindig met een woord van niet minder groote erkentelijkheid voor allen, die mij verder op zoo velerlei wijze behulpzaam waren bij mijn werk. Ik denk hierbij vooral aan de zusters der operatie-kamer en aan het personeel van het laboratorium. Hunne hulp kan ik niet genoeg waardeeren.

INLEIDING.

Op het congres der Duitsche chirurgen te Berlijn in 1923 hield Hotz*) een voordracht naar aanleiding van ruim 12000 operaties, die in de laatste 5 jaren verricht waren wegens aandoeningen der galwegen, ontstaan onder invloed van galsteenen. Allerlei aandoeningen waren hieronder begrepen, van de lichtste tot de verwikkeldste ; de uitgevoerde operaties omvatten van de eenvoudigste tot de moeilijkste. Zij waren verricht door tezamen 56 chirurgen.

Hotz sprak voornl. over de sterfte bij deze operaties, die hij bedenkelijk hoog noemde. Zij bedroeg ruim 9 % over het geheele aantal, en liep voor de verschillende heelkundigen uiteen van ruim 3 tot 27 %.

Ten einde te laten zien, dat Hotz met de woorden „bedenkelijk hoog" niet te veel zeide, zullen wij in tabelvorm nog eenige cijfers van enkele andere heelkundigen afzonderlijk laten volgen. (Tabel 1.) Gedeeltelijk zijn deze cijfers misschien begrepen in die van Hotz, gedeeltelijk vallen zij er buiten. Alle hebben betrekking op operaties, verricht wegens aandoeningen, wier ontstaan aan galsteenen te wijten is. De „sterfte" wil steeds zeggen de onmiddellijke sterfte na de operatie.

---

*) Voor de geraadpleegde literatuur zie men de alphabetische lijst op blz. 147.

TABEL 1.

Heelkundigen		Aantal der operaties	Sterfte in % v/h aantal
LIEK	1924	138	14
ENDERLEN . .	1923	728	6.6
BRENTANO . .	1923	280	13.2
HABERLAND .	1923	232	7.4
ZOEPFFEL . .	1922	113	15
HEIDENHAIN .	1921	533	8
HINZ	1921	98	9
ROHDE	1919	282	11
EICHMEIJER .	1910	730	3.5

Het getal achter den naam van den heelkundige beteekent het jaar, waarin de mededeeling gedaan werd.

Wat de laatstgenoemde cijfers betreft, die van Eichmeyer uit de kliniek van Kehr, daarbij moet opgemerkt worden, dat hierin niet begrepen zijn de gevallen, waarbij het galsteenlijden ernstige verwikkelingen vertoonde, zooals cholangitis, cholaemie en biliaire cirrhose, wat bij de anderen gewoonlijk wel het geval is. Hierdoor kan, althans voor een deel, wel verklaard worden, dat zijn sterftecijfer zoo aanmerkelijk veel lager is dan dat der andere heelkundigen.

Bezien wij de bovenstaande cijfers, dan treffen ons twee dingen :

1°. het vrij groote verschil tusschen de sterfte-cijfers onderling voor de afzonderlijke heelkundigen.

2°. de aanzienlijke hoogte van het sterftecijfer in 't algemeen, in vergelijking met dat voor ongeveer even ingrijpende operaties, verricht wegens afwijkingen aan andere organen. Voor de maag-resecties bv., verricht wegens het bestaan van een zweer in den wand van de maag of van den twaalfvingerigen darm, bedraagt het 2 à 3 % zoo o.a. volgens de belangrijke statistiek van Schoemaker, die een paar honderd gevallen omvat.

De woorden van H o t z zijn dus zeker te verantwoorden.

Wat het genoemde onder 1°. betreft, zullen wij volstaan met enkele omstandigheden te vermelden, die tot het verschil meewerken.

a. de aanwijzingen, die de verschillende heelkundigen bij hun operaties laten gelden, zijn niet dezelfde. Juist met betrekking tot de ingrepen wegens afwijkingen van de galwegen heerscht daarin alles behalve eenstemmigheid. De een opereert bij voorkeur zoo vroeg mogelijk, dwz. zoodra de ziekte zich goed en wel geopenbaard heeft. Ernstige verwikkelingen kunnen dan in het algemeen nog niet ontstaan zijn ; de organen van het lichaam hebben nog maar weinig door de ziekte geleden. Bovendien, en dit is een zeer belangrijk voordeel, zullen de patiënten van dezen chirurg meerendeels nog in de kracht van hun leven verkeeren, wat hun leeftijd betreft. Immers, het begin van het galsteen-lijden valt gewoonlijk vóór het 45e levensjaar. Wie vroeg opereert, zal dus op een geringere sterfte mogen rekenen dan hij, die niet zoo spoedig tot operatie overgaat of daartoe niet in de gelegenheid is.

b. de sterfte-cijfers van onze tabel zijn niet steeds op dezelfde manier berekend. Wij merkten dit reeds boven op, wat betreft de cijfers van E i c h m e ij e r. Echter, ook de overigen gingen niet steeds op dezelfde wijze te werk. Sommigen b.v. schakelden de gevallen uit, die de meest ernstige verwikkelingen vertoonden, als peritonitis en pancreatitis acuta. Anderen weer die, waarin de operatie zich niet bepaalde tot een ingreep op de zieke galwegen, doch ook uitgestrekt moest worden op een der naburige organen, omdat ook dit ziek bleek te zijn. Beide verwikkelingen komen niet zelden voor, zoodat het al of niet meetellen dezer gevallen invloed kan hebben op het sterftecijfer.

c. de technische vaardigheid van den heelkundige spreekt misschien ook een woordje mee. In de tabel van H o t z treft tenminste, dat de heelkundigen, die de grootste aantallen operaties verrichtten, in 't algemeen zich ook in de laagste sterfte-cijfers konden verheugen. Het zou echter ook kunnen zijn, dat zij, die met de kleinere aantallen voor den dag kwamen, behoorden tot hen, die slechts tot operatie overgingen, als alle omstandigheden daartoe dwongen. Dat dezulken op deze wijze kleine aantallen krijgen, met hooge sterfte, is duidelijk.

Gaan wij nu over tot het bespreken van het onder 2° genoemde punt, nl. de aanzienlijke hoogte der sterfte bij galsteen-operaties in 't algemeen.

Aan de hand vooral van de gegevens van Hotz zullen wij trachten, hiervoor een verklaring te geven. Bezien wij deze gegevens nader, dan blijken er weer verschillende factoren te zijn, waaraan de ongewoon groote hoogte van de sterftekans moet toegeschreven worden. De voornaamste dier factoren zullen wij opnoemen :

a. de leeftijd boven het 40e en 45e jaar. Uit een der tabellen van Hotz blijkt, dat de sterfte onder patiënten beneden het 45e levensjaar gering is, en met den leeftijd langzaam en geleidelijk stijgt ; tot het 20e jaar bedraagt zij 3 % ; voor patiënten tusschen 40 en 45 jaar 7 %. Voor lijders boven het 45e jaar neemt de sterftekans met sprongen toe, en wordt zij zeer hoog ; boven het 70e jaar is zij niet minder dan 35 %.

Hetzelfde leeren wij uit de tabel van Enderlen. Voor zijn patiënten, geöpereerd wegens galsteen-lijden, bedroeg de sterftekans tusschen het 20e en het 40e jaar 2 %, tusschen het 40e en het 70e jaar $10^1/_2$ %.

De hooge leeftijd heeft hier dus wel een zeer grooten invloed. Hij werkt hier in dubbel opzicht nadeelig ; ten eerste als zoodanig ; ten tweede door de verzwakking, die het lichaam dan, behalve door den leeftijd zelf, heeft ondergaan ten gevolge der ziekte. Dit volgt uit haar aard en voortgang. De galsteen-ziekte immers openbaart zich gewoonlijk reeds op jongeren leeftijd, om zich telkens te herhalen in den loop der jaren.

b. het verrichten der operatie in het acute tijdperk der ziekte. Uit de mededeelingen van Hotz blijkt, dat de sterfte in dat geval twee maal zoo hoog is, als wanneer de operatie kan geschieden in een rustig tijdperk. In het laatste geval vindt hij 7 %, in het eerste 13 % sterfte. Het verschil vindt zijn verklaring in het feit, dat de toestand der patiënten, die in het acute tijdperk geöpereerd worden, vaak zeer ernstig is ; zoo ernstig, dat de chirurg gewoonlijk geen rustiger en veiliger tijdperk kan of durft afwachten.

c. het niet meer vrij zijn der diepliggende galwegen. Met Laméris kan men drie opeenvolgende graden van afwijking onderscheiden bij het voortschrijden der galsteenziekte en der ontsteking van de galwegen :

1e graad : alleen de galblaas is aangedaan ; de diepliggende galwegen zijn nog vrij.

2e graad : de diepliggende galwegen, d. choledochus en dd. hepatici, zijn niet meer vrij. Zij herbergen nu ook galsteenen, of deelen nu ook in de ontsteking.

3e graad : ook de galwegen in de lever zijn niet meer vrij , 't zij, dat ook hierin nu steenen zetelen, wat zeldzaam is ; 't zij, dat de ontsteking nu ook tot hierin is doorgedrongen. Zooals wij nog zullen zien, gebeurt dit laatste zeer vaak ; vooral, wanneer eenmaal de groote uitvoerbuizen der gal aangedaan zijn. Daarom zullen in het vervolg der uiteenzettingen de 2e en de 3e graad samengevat worden, en als tweede groep gesteld worden tegenover de eerste groep, d.w.z. die, waarbij de afwijkingen zich nog beperken tot die van den 1en graad.

Bezien wij uit dit oogpunt de verschillende statistieken, dan blijkt uit zoo goed als alle, dat de sterftekans veel grooter wordt, zoodra ook de diepliggende galwegen aangetast zijn. Voor de eerste groep is zij vrij laag, voor de tweede twee tot eenige keeren zoo hoog. In de volgende tabel (tabel 2) zullen wij de betreffende cijfers bijeenbrengen.

TABEL 2.

Heelkundigen	Eerste groep		Tweede groep	
	Aantal	Sterfte in %	Aantal	Sterfte in %
ZOEPFFEL. .	81	5	11	25
HEIDENHAIN	375	5	158	15
ROHDE . . .	230	6.5	52	31
EICHMEIJER.	364	3.3	366	3.5
BECKMAN . .	255	2	96	5

Tot slot nog de belangrijkste cijfers, n.l. die, welke H o t z opgeeft. Voor 7500 gevallen, behoorend tot de eerste groep, berekent hij een onmiddellijke operatie-sterfte van 6,5 % ; voor 3000 gevallen uit de tweede groep bedroeg zij bijna 12 %. Uit bovenstaande cijfers blijken weer twee dingen :

1°. een aanzienlijk verschil tusschen de genoemde heelkundigen onderling, vooral, wat betreft de sterftecijfers der tweede groep. De factoren, die deze verschillen helpen bepalen, zullen wij hier stilzwijgend voorbijgaan. Grootendeels trouwens zijn het dezelfde als die opgesomd zijn bij de verklaring der cijfers van tabel 1. Slechts moet iets gezegd worden over de getallen, welke Eichmeijer geeft. Deze springen n.l. uit den band, tenminste voor zoover betreft het feit, dat de sterfte voor de beide groepen vrijwel gelijk is. Nadere inlichting omtrent de wijze, waarop hij zijn berekeningen gemaakt heeft, geeft de schrijver niet. Hij vermeldt alleen, dat zijn eerste groep samengesteld is uit gevallen, waarbij alleen de galblaas weggenomen werd ; bij die der tweede groep werd tevens de ductus choledochus geopend, doch uitgeschakeld werden hierbij die gvallen, waarbij zich verwikkelingen voordeden, als cholangitis diffusa, cholaemie, biliaire cirrhose der lever. Bestonden dergelijke afwijkingen, dan was ook onder zijn handen de sterfte zeer groot. Hij deelt n.l. mede, dat van 27 gevallen, die zoodanige verwikkelingen vertoonden, niet minder dan 19 na de operatie doodelijk afliepen. Wij mogen dus wel aannemen, dat in elk geval het sterftecijfer, dat Eichmeijer voor de tweede groep opgeeft, te gunstig is, in verhouding tot dat der andere heelkundigen.

2°. een groot verschil tusschen de sterftecijfers voor de eerste en voor de tweede groep, ten nadeele der laatste.

Waardoor ontstaat dit verschil? Hoe komt het, dat de sterftekans betrekkelijk gering is, zoolang de galsteenen nog alleen huizen in de galblaas, terwijl die kans veel grooter wordt, zoodra diezelfste steenen zich in de diepliggende galwegen genesteld hebben ?

Men zou kunnen denken, dat dit komt, doordat ingrepen, verricht bij de tweede groep van gevallen, misschien in 't algemeen moeilijker zullen zijn, meer tijd zullen eischen, toediening van een grooter hoeveelheid van het bedwelmingsmiddel zullen vragen, en aldus meer gevaren met zich zullen brengen dan operaties bij lijders, bij wie alleen de galblaas ziek is. Vaak is het inderdaad zoo, doch voor wie eenigszins op de hoogte is van de heelkunde bij galsteen-ziekten, is het duidelijk, dat genoemd verschil toch niet veel invloed kan hebben op de sterfte-cijfers der beide groepen.

Dichter bij de waarheid komen wij, door voor elk der

beide groepen na te gaan, welke de doodsoorzaken zijn, welke sterfte elke doodsoorzaak afzonderlijk veroorzaakt, en aan de hand van deze uitkomsten beide groepen met elkaar te vergelijken. Wij zullen dit doen naar aanleiding der gegevens van H o t z. De uitkomsten zijn bijeengebracht in tabel 3. Ten einde afgeronde cijfers te krijgen, ook voor de minder vaak voorkomende doodsoorzaken, is daarbij niet, zooals vroeger, de sterfte uitgedrukt op 100 operaties, doch op 1000.

TABEL 3.

Sterfte per 1000 geopereerden.

	Doodsoorzaken.									in t geheel
	Peritonitis	Cholangitis	Onstilbare bloeding tengevolge der cholaemie	Degeneratie der lever	Embolie	Longontsteking	Hartlijden	Pancreas-aandoeningen	Collaps. Narcose.	
Eerste groep	20	2			5	14	8		3	52
Tweede groep	25	13	8	4	4	19	11	5	9	98

Wij merken nog op, dat enkele andere doodsoorzaken, als ileus en nier-lijden, weggelaten zijn in de tabel, omdat deze zoo zelden voorkomen.

Vergelijken wij aan de hand van bovenstaande tabel de cijfers voor de beide groepen, dan zien wij, dat vrijwel alle genoemde doodsoorzaken vaker voorkomen bij de tweede dan bij de eerste groep. Groot echter is het verschil, wat betreft de doodsoorzaken : collaps en narcose, pancreas-aandoening, onstilbare bloeding, cholangitis en ontaarding der lever. Drie ervan spelen bij de eerste groep zelfs bijna in het geheel geen rol, terwijl zij bij de tweede groep toch zeker niet verwaarloosd mogen worden. Wij zullen elk dezer vijf

doodsoorzaken in het kort afzonderlijk wat nader beschouwen, en daarbij vooral nagaan, of zij vóór of tijdens de operatie verschijnselen geven, welke verschijnselen dit zijn, en hoe zij opgespoord kunnen worden. Op deze manier kunnen wij een beter inzicht krijgen in onze kennis aangaande de factoren, die medewerken tot de zoo hooge sterfte der tweede groep. Wij zullen zoo te weten kunnen komen, welke dezer factoren goed, welke slecht of in het geheel niet bekend zijn.

1. collaps en narcose. Dat deze als doodsoorzaak bij de tweede groep zooveel vaker voorkomen dan bij de eerste, mag ten deele wel hieraan toegeschreven worden, dat de belangrijke organen van het lichaam, hart, nieren, lever, op den duur lijden onder invloed der aanwezigheid van galsteenen in de diepliggende galwegen, d.w.z. door de stuwing der gal en de besmetting der galwegen, die, zooals wij nog zullen zien, daarbij gewoonlijk worden aangetroffen. In 't bijzonder heeft de bedwelming hier een nadeeligen invloed, vooral indien chloroform gebruikt wordt. Immers, deze stof brengt reeds in de gezonde lever zeer regelmatig ziekelijke veranderingen teweeg. Is dit orgaan bovendien nog ziek, zooals bij stuwing der gal vaak het geval is, dan moet dus de werking van de choroform des te meer in de weegschaal vallen.

2. Aandoeningen van het pancreas. Dat deze bij de tweede groep zooveel grooter rol spelen dan bij de eerste, laat zich zonder moeite verklaren uit het nauwe ontleedkundig verband, dat tusschen de alvleeschklier en de diepliggende galwegen bestaat, welk verband niet in de laatste plaats gelegd wordt door gemeenschappelijke lymphebanen. Dat ook werkelijk het orgaan vaak mede aangedaan is bij ziekte der groote galbuizen, is klinisch en bij de operatie gewoonlijk wel vast te stellen. In 't oog springend is dit in de niet zeldzame gevallen van acute pancreatitis, een zeer ernstige ziekte. Aan haar zal wel grootendeels de grootere sterfte aan pancreas-aandoeningen der tweede groep moeten toegeschreven worden. Volgens Z o e p f f e l o.a. zijn bijna steeds galsteenen in den d. choledochus de oorzaak der acute pancreatitis. Bij 150 operaties der tweede groep trof hij 10 maal deze verwikkeling aan.

Maar ook minder heftige aandoeningen van het orgaan

verraden zich gewoonlijk wel. Soms b.v. wijst de aanwezigheid van suiker in de urine in deze richting. Vaak blijkt het uit den positieven uitslag van bepaalde proeven, zooals de kernen-proef van Schmidt en misschien de osazon-proef van Cammidge. Zoo vond b.v. Laméris in 58 van 70 gevallen van galsteen-lijden de laatste reactie positief, dus in het meerendeel der gevallen, evenals Eichmeijer. Opgemerkt mag hier worden, dat volgens anderen genoemde reactie hier weinig waarde heeft, o.m. omdat zij ook bij geheel gezonde personen positief kan uitvallen, zoo b.v. volgens Faroy. Weer anderen, zooals Judd, zijn van meening, dat de minder heftige aandoeningen van het pancreas, zooals die bij galsteen-ziekte zich voordoen, klinisch zelden verschijnselen geven. Daarentegen zijn allen het er over eens, dat tijdens de operatie zeer vaak een verandering aan het orgaan is vast te stellen, zich uitend in verharding en vergrooting, voornl. van den kop. Laméris kon uit de bevinding bij de operatie gewoonlijk juist voorspellen, hoe de uitslag der proef volgens Cammidge zou zijn. Eichmeijer vond bij 98 operaties wegens galsteenen in den d. choledochus 53 maal voelbare afwijkingen aan de klier; vaak trouwens ook, als alleen de galblaas steenen bevatte of als de galwegen alleen ontstoken waren. Judd zag pancreatitis in 26.8 % van 1290 operaties, verricht aan galblaas en galwegen. Vaak kon hij dit bevestigen door het microscopisch onderzoek van een stukje van het orgaan, opzettelijk tijdens de operatie weggenomen.

3. Onstilbare bloeding ten gevolge van cholaemie. Zooals bekend is, hebben wij steeds met dit ernstige gevaar te rekenen, zoodra geelzucht geruimen tijd bestaan heeft, en daarom bestaat dit gevaar vooral bij de lijders uit de tweede groep.

Meer aanhoudende geelzucht immers is te verwachten, zoodra de afvoer van gal uit de groote galbuizen belemmerd is. Zoo vond Laméris geelzucht in 42 % der gevallen, waarbij galsteenen in den d. choledochus werden aangetroffen; Nordmann in 40 % dier gevallen; Rohde in 70 %; Eichmeijer eveneens in 70 %. Hoe erger de geelzucht is, hoe langer in het algemeen zij bestaan heeft, des te grooter wordt de sterfte-

kans bij de operaties. Haberland b.v. zag 4 sterfgevallen bij 10 operaties, waarin erge icterus bestond; 3 sterfgevallen onder 9 geöpereerden met middelmatig ergen icterus, terwijl van 28 patienten met lichte geelzucht er één overleed. Voelcker had zelfs 50 % sterfte bij operaties wegens galsteenen, waarbij geelzucht bestond. In de eerste plaats stijgt 't gevaar voor bloeding na de operatie met den duur en den graad der geelzucht. Zoo deelt b.v. Walters mede, dat van 29 patienten met geelzucht tengevolge van stuwing der gal, die na de operatie overleden waren, bij 15 nabloeding de doodsoorzaak was. Dit verbloedings-gevaar kan op twee wijzen verklaard worden :

a. volgens King verbindt de galkleurstof, die bij geelzucht in het bloed opgehoopt wordt, zich met calcium, zoodat calcium-ionen uit het bloed verdwijnen. Daar calciumzouten noodig zijn voor de stolling van het bloed, gaat deze stolling dan minder vlug, waardoor bloed uit bij de operatie wond gemaakt weefsel naar buiten kan blijven vloeien. Hieruit volgt de raad, aan patienten met geelzucht vóór de operatie calciumchloride toe te dienen, bij voorbeeld in een ader, welke maatregel b.v. steeds toegepast wordt in de kliniek der Mayo's.

b. Het verminderde vermogen tot stolling van het bloed wordt ook wel toegeschreven aan afnemen van de hoeveelheid fibrinogene stof in het bloed, welke stof evenzeer noodig is voor de stolling. Volgens Fischler, wel een der beste kenners der verrichtingen van de lever, wordt de fibrinogene stof in dit orgaan gevormd. Na wegnemen der lever bij dieren, zag hij de hoeveelheid dier stof afnemen.

Whipple, Peightal en Clark hebben op deze eigenschappen een methode gebouwd, waarmede men stoornissen in de verrichtingen van het orgaan zou kunnen opsporen. Door geelzucht, beter door haar oorzaak, de stuwing der gal, lijdt de lever, zooals wij nog zullen zien. Dat dus het fibrinogeen-gehalte van het bloed zou kunnen dalen, is aan te nemen. Vandaar ook de raad, aan patienten met geelzucht vóór de operatie bloed van een gezond individu toe te dienen.

De geelzucht is dus, door het groote verbloedings-gevaar,

een zeer ernstig en van oudsher gevreesd gevolg der stuwing van de gal in de groote galwegen.

4. Cholangitis. Deze is een ander gevolg van de galstuwing. Evenals de pancreatitis, kan zij klinisch tot verschillende verwikkelingen aanleidig geven. Bijv. tot sepsis. Ook tot cholangitis diffusa, waarbij alle galgangen, ook die in de lever, heftig ontstoken zijn, en waarbij, als de dood niet vóór dien intreedt, tal van kleine abcessen in de lever ontstaan. Het zijn deze beide vormen, die oorzaak zijn, dat cholangitis als doodsoorzaak zooveel vaker voorkomt bij de tweede dan bij de eerste groep. Zij kan echter ook veel minder hevig zijn, zóó, dat er klinisch vaak niet veel van blijkt. Dat zij toch gewoonlijk wel bestaat, en, zooals te verwachten was, stuwing der gal meestal gevolgd wordt door besmetting, is op verschillende wijzen aan te toonen :

a. misschien door onderzoek der gal, verkregen door middel der duodenumsonde van Einhorn.

b. door het bacteriologisch onderzoek der gal, verkregen tijdens de operatie. Zoo vond Hotz, dat de gal uit de galblaas bij operaties wegens steenen in 57 % besmet was ; Brütt kweekte er bacteriën uit in 88 % der gevallen, Rohde in 50 %, Huntemüller in 66 % der gevallen uit den wand der galblaas, in 46 % uit het leverweefsel, waarbij hij een z.g. „Anreicherungsverfahren" toepaste. De gevonden bacteriën zijn voornl. coli-bacillen, daarna coccen. De eerste bevinden zich normaal in het onderste deel van den ductus choledochus, de laatste worden waarschijnlijk door de lever uit het bloed afgescheiden met de gal. Wordt deze gestuwd, dan kunnen de bacteriën zich gaan vermeerderen.

c. door het microscopisch onderzoek van stukjes leverweefsel, voor dat doel tijdens de operatie weggenomen. Een dergelijk onderzoek verrichtten Tietze en Winkler in 1924. Stelselmatig werd bij een 50-tal lijders, behoorende deels tot de eerste, deels tot de tweede groep, tijdens de operatie een stukje leverweefsel uitgesneden en onderzocht Op dezelfde wijze gingen Mac Carty en Jackson in 1921 te werk bij 58 patienten, lijdende aan ontsteking der galblaas. Ik was in de gelegenheid, hetzelfde bij een viertal patienten te doen. Later zal over deze vier patienten

verder worden gesproken. Genoeg zij het, hier te vermelden, dat door genoemde onderzoekers in vrijwel alle gevallen duidelijke teekenen van besmetting der lever werden gevonden, zich uitend in veranderingen van den bouw van het weefsel. De veranderingen liepen uiteen van geringe infiltratie door leucocyten tot sterke ontaarding van de levercellen zelf. Ook het beeld der biliaire cirrhose werd nu en dan aangetroffen. In 't algemeen was er verband tusschen den graad der afwijkingen in den bouw, den ernst der ziekte, en de klinisch zicht- en voelbare veranderingen van het orgaan.

Wij zien dus, dat in bijna alle gevallen van ziekte der galwegen, ook als deze nog uitsluitend in de galblaas zetelt, de lever duidelijke afwijkingen vertoont, en dat besmetting hierbij een voorname rol speelt. Klinisch bemerken wij zeer vaak niets van deze veranderingen der lever, behalve soms verandering in de grootte van het orgaan, soms geelzucht, soms aanwezigheid van urobiline in de urine.

5. Ontaarding der lever. Hieronder zijn die gevallen te verstaan, waarbij ook klinisch de aandacht op de lever gevestigd wordt, door den ernst van het ziekte-beeld, zóó ernstig, dat het leven er gewoonlijk mee gemoeid is. K ü t t n e r zag er een 5-tal gevallen van, in aansluiting aan operaties, verricht wegens afsluiting van den d. choledochus, waarbij steeds sterke geelzucht, dus een hooge graad van stuwing der gal, bestond. Hij noemt het beeld hepatargie, insufficientie of intoxicatie der lever. Klinisch uit het zich in delirium, krampen en coma. Het doet herinneren aan den z.g. laten choroform-dood en aan de acute gele atrophie der lever ; ook de microscopische praeparaten van het orgaan vertoonen vele overeenkomstige afwijkingen. Men neemt aan, dat de verrichtingen der lever hierbij sterk gestoord, misschien geheel opgeheven zijn en dat auto-lytische processen van het orgaan er een voorname rol bij spelen, doch veel zekers weet men daaromtrent niet.

Gaan wij nu nog even terug naar ons punt van uitgang, n.l. de vraag, hoe het komt, dat bij de operaties der tweede groep de sterftekans zooveel grooter is dan bij die der eerste groep, dan luidt het antwoord, dat de oorzaak hiervan voornamelijk gezocht moet worden in de veranderingen, die onder invloed der galstuwing en der bijkomende besmetting in de organen van het lichaam ontstaan. Wij den-

ken hierbij vooral aan lever, pancreas en het hart. Het laatste orgaan valt in de op pag. 15 gegeven tabel niet zoozeer in het oog bij de verschillen tusschen de twee groepen, doch het lijkt niet gewaagd, aan te nemen, dat het bij de belangrijke doodsoorzaken narcose en collaps wel degelijk zijn rol zal spelen, en zoo bijdragen tot het verschil in sterfte der beide groepen. De belangrijkste factor hierbij is echter zeker de lever, zooals uit het groote aantal sterfgevallen ten gevolge van onstilbare bloeding bij cholaeamie, cholangitis en ontaarding der lever blijkt. Zooals wij zagen, wijzen ook het microscopisch en bacteriologisch onderzoek in dezelfde richting. Klinisch echter merken wij in al die gevallen van aandoening der lever niet veel, behalve dan in die, waarin de toestand zeer ernstig is, zooals bij cholangitis diffusa en ontaarding van het orgaan. Ook dan echter ontbreekt ons een dieper inzicht in de veranderingen, die het orgaan dan werkelijk ondergaat, vooral wat betreft zijn verrichtingen. In de talrijke andere gevallen echter, waarvan we nu toch weten, dat de lever soms zelfs belangrijk is aangedaan, kunnen wij, tenminste met de gewone wijzen van onderzoek, in het beste geval alleen het volgende vaststellen :

1°. een verandering in vorm, grootte en vastheid. Zoo vond Rohde in 198 gevallen van sleepende aandoening der galblaas 72 maal een vergrooting der lever ; 49 maal onder 63 gevallen, waar ook de diepliggende galwegen ziek waren.

Bij langdurig bestaan en zich vaak herhalen der gal-stuwing kan het volumen van het orgaan ook afnemen. Dan ontstaat het beeld der biliaire cirrhose.

2°. geelzucht. Noch deze, noch de vergrooting van het orgaan bewijzen echter, dat het werkelijk ziek is, d.w.z. dat het in zijn verrichtingen te kort schiet. Omgekeerd kunnen beide ontbreken, terwijl toch de lever wel degelijk aangedaan en in zijn verrichtingen gestoord is.

3°. afscheiding van te veel urobiline met de urine. Volgens de meeste onderzoekers mag men hierin wel een bewijs zien van stoornis in de verrichtingen van het orgaan, tenminste, indien andere oorzaken voor stijging van het gehalte van urobiline, als b.v. toegenomen afbraak van roode bloed-lichaampjes, uitgesloten kunnen worden. Echter, het

zegt ons toch niet veel omtrent den aard en den graad dier stoornis.

4°. de afscheiding soms van echte „witte gal", te zien bij of na de operatie (uit een fistel of draineerbuis). Soms ook schijnt de vorming van gal door de lever zelfs eenige dagen geheel te kunnen ophouden. Beide verschijnselen worden opgevat als teekenen van ver gaande stoornis van het orgaan. Nader te omschrijven echter weet men ook deze stoornis alweer niet.

Uit dit alles blijkt wel, dat klinisch vaak weinig of niets blijkt van stoornis in de verrichtingen der lever. Terwijl dit voor andere organen gewoonlijk wel het geval is, als tenminste de stoornis een zekeren graad heeft bereikt, verkeeren wij, wat de lever betreft, in ongunstiger omstandigheden. Zelfs als de stoornis zeer ernstig is, ja, gevaar voor het leven met zich brengt, merken wij toch vaak niets daarvan met de gewone wijzen van onderzoek. Dit heeft o.m. tot gevolg, dat er geen eenstemmigheid heerscht tusschen de verschillende heelkundigen, wat betreft het gunstigste tijdstip, om tot een operatie over te gaan in 't bijzonder bij die afwijkingen, waarbij de afvoer der gal uit de groote galwegen aanhoudend of telkens weer belemmerd is. Het verschijnsel, dat ons deze stuwing het meest duidelijk maakt, is de geelzucht. Men weet van oudsher, dat aanhoudende gal-stuwing vrij spoedig groote gevaren met zich brengt, en dat zij ten slotte steeds tot den dood leidt. Langdurige geelzucht is dus steeds een ernstig verschijnsel. Zijn galsteenen of ontsteking de oorzaak, dan kan gewoonlijk alleen een heelkundige ingreep den toestand verbeteren. Echter, de operatie zelf brengt ook gevaren met zich, en niet geringe. Aan den anderen kant is er steeds kans, dat de oorzaak der gal-stuwig uit zichzelf verdwijnt, doordat de ontsteking vermindert, of de galsteenen ontwijken naar den darm. Vandaar de van ouds gestelde vraag : hoelang mag men bij aanhoudende geelzucht, d.i. galstuwing, wachten op spontaan herstel van den gal-afvoer ? Hoelang kan deze stuwing bestaan blijven, vóór zij een toestand schept, die een operatie zeer gevaarlijk doet worden ?

Men wist, dat deze gevaren bestonden in de groote neiging tot bloeding en in het onklaar worden der lever. De

duur en graad der geelzucht werden zoo de voornaamste maatstaf voor de beslissing, al of niet tot operatie over te gaan. Echter, een goede maatstaf is daarin niet te vinden. Nauwkeurige kennis van den toestand van de lever op een gegeven oogenblik is in de eerste plaats noodig en deze ontbreekt.

Vandaar, dat de onderscheiden heelkundigen zich zoo verschillend uitlaten aangaande den duur der geelzucht, dien men mag afwachten.

Zoo zegt Enderlen: de geelzucht mag niet meer dan 2 weken duren. Lamé ris wacht 2 weken, als de geelzucht niet vergezeld is van koorts, anders 4 weken. Schoemaker wachtte vroeger vrij lang af, tegenwoordig hoogstens een paar weken. Brentano grijpt in, indien inwendige behandeling niet spoedig helpt. Volgens Kehr wordt het gevaar groot, als de geelzucht meer dan 3 maanden duurt. Arnsperger wil 3 weken wachten na 't begin der galstuwing. Rohde slechts 8 dagen. Friedemann 2 tot 4 weken, tenzij er cholangitis bij bestaat; dan grijpt hij eerder in. Jirasek wil 6 weken wachten, en in elk geval niet opereeren vlak na een plotselinge verheffing der ziekte. Heidenhain grijpt tegenwoordig zoo vroeg mogelijk in, vooral, indien de afsluiting van den ductus cholodochus met koorts gepaard gaat. Anders mag 8 dagen gewacht worden op spontaan herstel van den gal-afvoer. Vroeger wachtte hij langer. Zijn sterfte voor de tweede groep was toen 18.5 %, tegenwoordig 12 %. Ook Zoepffel wil zoo vroeg mogelijk tot operatie overgaan, evenzoo Gibbon en Perthes. Voelcker wil meer individueel te werk gaan. Volgens hem is de geelzucht een slechte maatstaf voor den ernst van den toestand. Echter, zoo vervolgt hij, een anderen maatstaf bezitten wij tot heden ook niet. Wij hebben n.l. klinisch geen houvast voor het beoordeelen van den toestand der lever. En dit is noodig, om een juisten maatstaf voor dien toestand te kunnen vinden. Eerst dan zullen wij, volgens hem, kunnen vaststellen, hoe lang wij in elk geval afzonderlijk bij geelzucht, ontstaan door stuwing der gal in den d. choledochus, mogen afwachten, of niet uit zichzelf de oorzaak der stuwing ophoudt te bestaan.

Wij zien dus: zooveel hoofden, zooveel zinnen. Wij zien ook, welke richting wij uit moeten, wil hierin grootere eenheid tot stand kunnen komen. Die richting is het zoeken

naar een juisten maatstaf voor het beoordeelen van den toestand en het verrichtingsvermogen der lever. Bij de groote beteekenis, die afwijkingen aan de galwegen in de kliniek bezitten, zoowel wat betreft het aantal lijders als het sterftecijfer, leek het gewenscht, te trachten, in die richting iets verder te komen. Zooals wij gezien hebben, is de groote sterfte vooral te wijten aan die gevallen, waarin de gal in de diep-liggende galwegen gedurende langen tijd gestuwd is geweest.

Het beste middel, deze sterfte te doen verminderen, is waarschijnlijk wel, de patienten vroeg te opereeren, d.w.z. zoolang alleen de galblaas nog ziek is. De heelkundigen gaan dan ook meer en meer tot dit standpunt over. Echter, ook al mocht dit standpunt algemeen worden ingenomen, dan nog zullen er een groot aantal lijders overblijven, die in de tweede groep zijn aangeland. Een onderzoek naar de stoornis in de verrichtingen der lever zal dus, ook uit dit oogpunt, voorloopig althans nog wel zijn beteekenis kunnen bezitten. Zooals uit het vroeger gezegde volgt, moeten daarbij echter andere methodes gevolgd worden dan de enkele, die de kliniek tot nog toe meestal aanwendt, vooral, omdat daarmede de uitkomsten onvoldoende zijn. Met behulp van eenige dier andere methodes nu hebben wij een onderzoek ingesteld bij konijnen en honden, bij welke langdurende galstuwing in de diepliggende galwegen opzettelijk werd opgewekt. Doel van het onderzoek was na te gaan, of bij een dergelijke stuwing stoornissen in de verrichtingen der lever konden worden aangetoond. Tevens werd gezocht naar veranderingen in den bouw van het leverweefsel, ontstaan onder invloed der stuwing, o.a. ten einde mogelijk een verband te vinden tusschen die veranderingen en de stoornissen in de verrichtingen van het orgaan. De uitkomsten van dit onderzoek zouden dan, naar ik hoopte, eenig nader inzicht kunnen geven in de boven besproken moeilijkheden der kliniek en kunnen leiden tot het toepassen van bepaalde onderzoekings-methodes.

HOOFDSTUK I.

De verrichtingen der gezonde lever.

Om stoornissen in de verrichtingen van een orgaan te kunnen opsporen, moeten de normale verrichtingen goed bekend zijn. Wat de lever betreft, ontbreekt daaraan nog veel. Dat de beteekenis van het orgaan zeer belangrijk is, weten wij. Het heeft dan ook een aanzienlijk gewicht, ook in verhouding tot dat van het lichaam ; het bestaat bijna geheel uit klierweefsel, en het wordt zeer rijkelijk met bloed doorstroomd. De verrichtingen van het orgaan tezamen zijn dan ook noodzakelijk tot instandhouden van het leven. Steeds weer bleek uit proeven bij dieren, dat spoedig onverbiddelijk de dood intreedt, nadat de lever is weggenomen.

Wij zullen niet alle verrichtingen noemen, die men aan de lever toeschrijft, doch volstaan met een kort overzicht te geven van die, welke men vrij zeker terecht met het betreffende orgaan in verband brengt. De lever dan heeft invloed :

1°. Op de stofwisseling der koolhydraten. Deze invloed is ons het best bekend en is het zekerst bewezen, dank zij een groot aantal onderzoekingen, te beginnen met die van Claude Bernard, door wiens bekende vondsten de grondslag onzer kennis in dit opzicht gelegd werd. De voornaamste beteekenis der lever hierbij ligt wel in het regelen van het suikergehalte van het bloed, welk gehalte, zooals bekend is, zeer standvastig gehouden wordt ; bij den mensch op ongeveer 0.1 %. Normaal neigt dit gehalte steeds tot dalen, doordat vrijwel alle weefsels van het organisme, voornl. echter het spierweefsel, voortdurend suiker verbruiken, die zij aan het bloed onttrekken. In sterker mate is dit het geval, wanneer de weefsels arbeid verrichten, b.v. wanneer de spieren zich samentrekken. De lever nu vult den voorraad suiker in het bloed weer aan, daartoe in staat gesteld door het glycogeen, dat in hare cellen opgestapeld ligt. De hier genoemde werking der lever mag zeer belangrijk geheeten worden. Daling toch van het suikergehalte van het bloed beneden zekere grens heeft bij mensch en dier ernstige ziekteverschijnselen, op den duur zelfs den dood ten gevolge.

Ook, wanneer het suikergehalte van het bloed stijgt, grijpt de normale lever regelend in. Dit is b.v. het geval na een maaltijd, vooral indien deze rijk is aan koolhydraten of wan-

neer op een of andere manier suikers aan het lichaam toegevoerd worden. Tal van middelen staan dan ten dienste, de overmaat der suiker, gewoonlijk druivensuiker zooals men weet, uit het bloed weg te nemen. Maar in de eerste plaats wel mag hier de lever genoemd worden. Gemakkelijk legt zij de overtollige hoeveelheid druivensuiker vast in den vorm van glycogeen.

Uit het voorgaande volgt, dat de regelende werking der lever op het suikergehalte van het bloed berust op twee andere eigenschappen : het vermogen, glycogeen te vormen en te ontleden. Dit zijn de eigenschappen, ontdekt door Claude Bernard.

Wat de vorming van glycogeen betreft, de lever kan deze stof opbouwen uit koolhydraten en uit eiwitstoffen. Vooral uit de eerste, doch niet uit alle even gemakkelijk. Het gemakkelijkst misschien wel uit vruchten-suiker, daarna druivensuiker ; minder gemakkelijk uit galactose. Het gevormde glycogeen stapelt de lever op in haar cellen.

Wat de ontleding van glycogeen betreft, deze treedt in, zoodra het lichaam behoefte heeft aan suike wat aangeduid wordt door een daling van het suikergehalte van het bloed. M.a.w. er heeft dus bijna voortdurend ontleding van glycogeen plaats, soms weinig, soms veel ; het laatste in tijden, dat veel arbeid door het lichaam verricht wordt. Het verband tusschen de danig van het suikergehalte van het bloed en de ontleding van glycogeen in de lever wordt gelegd door tal van samenwerkende factoren. Bijnier, schildklier, alvleeschklier, dus organen met z.g. inwendige afscheiding, spreken hier een woordje mee. Eveneens het zenuwstelsel, voornl. wel de nn. splanchnici. De laatstgenoemde invloed is reeds door Claude Bernard gevonden. Het zou ons echter te ver voeren, op deze ingewikkelde verhoudingen nader in te gaan.

2°. Op de stofwisseling der eiwitstoffen. Deze invloed staat niet zoo vast en is niet zoo goed bekend als de onder 1° genoemde, al is het zeker, dat bij tal van onderdeelen dezer stofwisseling de lever een rol speelt. Met meer of minder recht dan neemt men aan, dat de lever beteekenis heeft bij de vorming van ureum, van ammoniak, van aminozuren, van kreatine en kreatinine, van fibrinogeen, van enzymen. Volgens Widal zou verder een gezonde lever albumose

en pepton, afkomstig uit de eitwitstoffen van het voedsel, vast kunnen leggen en ontleden. Volgens Fischler zou de lever zelfs eiwitstoffen opbouwen en tijdelijk opstapelen.

3°. Op de stofwisseling der vetten. Ook in dit opzicht is de beteekenis der lever nog niet goed bekend, als is die beteekenis zeker niet onbelangrijk. Zij kan o.m. vet vormen en opstapelen. Ook kan zij vet ontleden, onder vorming van aceton-lichamen. Verder heeft het orgaan grooten invloed ook op de ontleding en opslorping der vetten bij de spijsvertering, in zooverre als immers de galzure zouten, een afscheidings-product der lever, de vertering en opslorping van de vetten in hooge mate bevorderen.

4°. Op het onschadelijk maken van tal van stoffen, die òf vergiftig zijn, òf om andere redenen in het lichaam niet thuis behooren.

Dergelijke vergiftige stoffen zijn b.v. indol, phenol en kresol. Zij ontstaan in den dikken darm door werking van bacteriën, uit splitsingsproducten der eiwitstoffen, tyrosine en tryptophaan voornamelijk. Zij worden door den darmwand opgenomen, doch daarna onschadelijk gemaakt, doordat zij, hetzij vernield, hetzij gebonden worden aan zwavelzuur of aan glururonzuur : indol na oxydatie tot indoxyl. Glucuronzuur wordt door de lever gevormd uit glucose. Tal van andere stoffen, deels vergiftige, deels onschadelijke, die op de een of andere manier in het lichaam terecht komen, worden op die manier gebonden. Bijv. thymol en toluol aan zwavelzuur ; dezelfde stoffen, met kamfer, chloral, aceton, alcaloïden, aan glucuronzuur. De gebonden stoffen worden ten slotte met de urine afgescheiden. Volgens de gangbare meening nu zouden al deze bindingen, voornl. althans, in de lever plaats hebben. Ook zouten van tal van zware metalen, die langs den een of anderen weg in den grooten bloedsomloop teland zijn gekomen en die gewoonlijk vergiftige eigenschappen bezitten, worden in de lever onschadelijk gemaakt. Sommige worden daarbij ten deele ontleed, zooals de zouten van lood, koper en kwik, waarbij het metaal zelf in de levercellen wordt afgezet, waarin het zeer lang kan blijven liggen. De rest wordt met de gal verwijderd, wat met andere zouten in hun geheel geschiedt.

Ten slotte worden talrijke kleurstoffen of moederstoffen

van kleurstoffen, die opzettelijk in het lichaam gebracht zijn, gemakkelijk en volledig door de lever uit het bloed verwijderd en met de gal afgescheiden. Hiertoe behooren o.a. phenoltetrachloorphtaleïne, methyleen-blauw, indigo-carmijn en congo-rood; zij zijn in het algemeen niet vergiftig voor het organisme.

5°. Op de bereiding der galbestanddeelen. Welk aandeel de lever in de bereiding der verschillende bestanddeelen van de gal heeft, daaromtrent loopen de meeningen weer meer uiteen dan vroeger, tenminste zeker voor enkele der bestanddeelen; zelfs voor de galkleurstoffen. Van enkele overige belangrijke bestanddeelen der gal, cholesterine en galzure zouten, heeft men steeds meer vermoed dan zeker geweten, dat zij in de lever gevormd worden.

Dat de eenmaal gevormde galbestanddeelen door de lever afgescheiden worden, zij hier slechts volledigheidshalve vermeld.

HOOFDSTUK II.

Mogelijke uitingen van stoornis in de verrichtingen bij ziekte der lever.

Nog minder dan van de normale verrichtingen der lever kan in een kort bestek een volledig overzicht gegeven worden van de verschijnselen, welke men zou kunnen verwachbij een stoornis in die verrichtingen. Wij zullen ons beperken tot die verschijnselen, waarvan vrij algemeen wordt aangenomen, dat zij werkelijk in verband staan met een ziekelijke afwijking van het orgaan, en in de eerste plaats ons bezig houden met die, welke in het eigen onderzoek meer in het bijzonder nagegaan werden. Wij zullen daarbij weer de verrichtingen der lever laten volgen in de orde, waarin zij in hoofdstuk I beschreven werden. De stoornis dan kan zich uiten :

1°. Bij de stofwisseling der koolhydraten, d.w.z. voornamelijk dus bij de vorming en ontleding van het glycogeen. Het kan zijn, dat de vorming en opstapeling of de ontleding dezer stof lijdt bij ziekte van de lever. Onmiddellijk na te gaan is dit gewoonlijk slechts bij proeven op dieren, door bepaling van het glycogeen-gehalte van het orgaan onder verschillende omstandigheden. Bij den mensch zal men dit slechts zelden, behalve dan na den dood, kunnen doen. Bij buik-operaties n.l. kan men een klein stukje der lever opzettelijk wegnemen, en hierin het gehalte aan glycogeen schatten, na kleuring van het microscopische praeparaat volgens de methode van B e s t. Maar ook meer middellijk kunnen wij, en dan zoowel bij mensch als dier, een stoornis in de vorming of ontleding van het glycogeen op het spoor komen, n.l. door het suikergehalte van het bloed te bepalen onder verschillende omstandigheden. Theoretisch zou men kunnen verwachen : stijging van dit gehalte, indien de vorming van glycogeen in de lever gestoord is ; daling van het gehalte, indien het vermogen tot ontleding van glycogeen geleden heeft. Zoo eenvoudig is de zaak evenwel niet. Allereerst moet men bedenken, dat, behalve de lever, tal van andere organen het suikergehalte van het bloed mede helpen bepalen. In hoofdstuk I hebben wij de voornaamste dezer organen genoemd. Vindt men in een gegeven geval

een ongewoon bedrag voor het suiker-gehalte van het bloed, dan kan dit dus ook een gevolg zijn van een stoornis in de verrichting van een dezer organen. Wij denken hier in het bijzonder aan de alvleeschklier, welke, zooals wij in de inlieding zagen, zoo vaak aangedaan is bij ziekte der diepliggende galwegen. En een aandoening dezer klier gaat, zooals bekend is, vaak gepaard met verhooging van het suikergehalte van het bloed. Vóór wij uit een gevonden verandering van dit gehalte mogen besluiten tot een stoornis der werking der lever, moet dus aangetoond worden, dat genoemde organen hun taak naar behooren vervullen ; een eisch, waaraan zeker vaak niet gemakkelijk valt te voldoen. Het vaststellen van aandoeningen dier organen namelijk is vaak heel lastig. Op te merken is hier nog, dat afwijkingen aan genoemde organen, indien zij aanleiding geven tot verandering van het suiker-gehalte van het bloed, dit bijna steeds doen in den vorm eener stijging van dit gehalte. Alleen aandoening der bijnieren, leidend tot het ziektebeeld van A d d i s o n, gaat soms vergezeld van daling van het gehalte.

Behalve met bovengenoemde organen, moet men ook rekening houden met de nieren. Zooals bekend is, scheiden zij gewoonlijk de suiker uit het bloed eerst krachtig met de urine af, zoodra het gehalte eenigen tijd boven zeker bedrag stijgt. Er komen echter gevallen voor, waarin de nieren de suiker al veel eerder door laten, bij een veel lager suiker-gehalte van het bloed dus. Verdere verschijnselen van gestoorde functie der nieren behoeft men daarbij niet aan te treffen. Een dergelijke toestand is alleen te ontdekken, door tegelijkertijd het suikergehalte van het bloed en van de urine te bepalen over zekeren tijd. Stijging van het suikergehalte van het bloed door een of andere oorzaak, zou in zoo'n geval niet of onvoldoende aan den dag kunnen treden.

Verder moet hier nog een belangrijke omstandigheid vermeld worden, die bij de bepaling van het suiker-gehalte steeds in acht genomen moet worden, n.l. de toestand der spijsvertering. Immers, korten tijd na een maaltijd, vooral als koolhydraten daarvan een aanzienlijk deel uitmaken, stijgt het suiker-gehalte van het bloed vrij sterk, terwijl het een paar uur later weer normaal geworden is. De bepalingen moeten dus geschieden minstens eenige uren, nadat het laatste voedsel genuttigd is.

Een aantal minder belangrijke factoren, die eveneens van invloed kunnen zijn op het suikergehalte van het bloed, zullen wij hier onbesproken laten. Men kan ze vinden o.a. bij B a n g.

Heeft men al deze voorwaarden in acht genomen, en bepaalt men nu het suikergehalte in gevallen, waarin een aandoening der lever aangenomen mag worden, dan blijkt het, dat dit gehalte zonder meer meestal geen verandering heeft ondergaan ; het is noch gestegen, noch gedaald. Zelfs ook niet in die gevallen, waarin aan een ernstige aandoening der lever niet getwijfeld kan worden, zooals de acute gele lever-atrophie en de fosforus-vergiftiging. Ook niet, wanneer daarbij, zooals bij dergelijke ernstige afwijkingen gewoonlijk het geval is, de lever niet meer beschikt over het voornaamste middel, dat haar in staat stelt, bij te dragen tot de regeling van het suiker-gehalte, d.w.z. wanneer het glycogeen ontbreekt. De stofwisseling der koolhydraten moet in het laatste geval toch wel gestoord zijn. Echter, de aanwezigheid van een voorraad glycogeen in de lever is niet beslist noodzakelijk tot standvastig houden van het suikergehalte van het bloed. Dit blijkt wel uit de bevindingen bij hongerlijdende dieren. Zooals bekend is, verdwijnt daarbij op den duur het glycogeen uit de lever, op zeer kleine resten na. Toch daalt daarbij het suikergehalte van het bloed niet ; dit gebeurt eerst kort vóór den dood van het dier. Dat het voordien niet minder wordt, schrijft men hieraan toe, dat ook de lever bij het hongerlijden toch suiker vormt, n.l. uit de eiwitstoffen van het lichaam. Glycogeen wordt echter niet gevormd, of indien wel gevormd, meteen ontleed, daar alle weefsels dan voortdurend sterke behoefte aan suiker hebben. Voor een ander deel meent men, dat ook andere weefsels meehelpen, om de behoefte aan suiker te dekken.

Dezelfde omstandigheden nu worden te hulp geroepen ter verklaring van het feit, dat bij ziekten der lever het suikergehalte van het bloed niet daalt, ook al is het glycogeen verdwenen. Natuurlijk is deze hulp alleen noodig, indien daarbij het opnemen van voedsel sterk verminderd is. Is dit niet het geval, dan zorgen voornamelijk de koolhydraten van het voedsel, verder de eiwitstoffen, ervoor, dat het suiker-gehalte van het bloed niet daalt. Dat dit gehalte bij ziekelijke afwijking der lever ook niet voort-

durend verhoogd is, ook al heeft het orgaan het vermogen tot opstapeling van glycogeen verloren, en al wordt voldoende hoeveelheid voedsel opgenomen, is zonder moeite te verklaren uit het feit, dat ook vrijwel alle overige weefsels gemakkelijk suikers, druivensuiken en vruchtensuiker althans, kunnen vastleggen als glycogeen.

Wij zien dus, dat het suikergehalte van het bloed zonder meer gewoonlijk normaal is, ook al is de werking der lever gestoord. Wij moeten dus trachten, deze stoornis op een andere manier na te gaan, dan door op zichzelf staande bepalingen van dat gehalte. Wij kunnen dit doen, door bedoelde bepalingen te verrichten onder omstandigheden, waarbij het vermogen der lever tot glycogeen-vorming als het ware op de proef gesteld wordt. In 't algemeen kan dit geschieden door voedsel toe te dienen, in 't bijzonder koolhydraten. Men ziet in, dat de proef het best gebeurt door suiker toe te voeren, in niet te geringe hoeveelheid. Gaat mén nu het suikergehalte van het bloed na, dan blijkt bij mensch en dier, bij normale werking der lever in 't algemeen, het volgende : spoedig na toediening van de suiker stijgt het gehalte, en vrij snel, om daarna ook weer spoedig normaal te worden. De nauwkeurige gang van zaken en de verschillende factoren, die er invloed op hebben, zullen in het volgende hoofdstuk besproken worden. Heeft echter het vermogen tot vorming of tot opstapeling van glycogeen geleden, dan mag men het volgende verwachten bij dezelfde inrichting der proef : sterker stijging van het gehalte aan suiker in het bloed, en langzamer daling tot het normale, Zal dit duidelijk kunnen blijken, dan moet dus minstens aan één voorwaarde voldaan zijn : het suikergehalte moet niet éénmaal, doch na de toediening van de suiker herhaaldelijk en kort na elkander bepaald worden.

Dezelfde proef kan gebezigd worden, om op een andere manier de stoornis in de stofwisseling der koolhydraten op het spoor te komen, n.l. door na de toediening van de suiker na te gaan, òf en hoeveel daarvan met de urine wordt afgescheiden. Immers, het is duidelijk, stijgt het suikergehalte van het bloed ongewoon hoog, en houdt die stijging zekeren tijd aan, dan kunnen de nieren een gedeelte der suiker afscheiden. Vóór de tegenwoordige, gemakkelijk toe te passen en nauwkeurige methodes ter bepaling van het suiker-gehalte van het bloed bekend waren, is deze wijze

van onderzoek naar stoornissen in de verrichtingen der lever dan ook veel toegepast. Wij noemen slechts de proef met vruchtensuiker volgens Strauss, die met galactose volgens Bauer.

2°. Bij de stofwisseling der eitwitstoffen. Op dit gebied zou een stoornis in de verrichtingen der lever, naar men gemeend heeft, als volgt aan den dag kunnen treden :

a. Als een vermindering van de hoeveelheid ureum, die door de lever gevormd wordt. Men kan dit nagaan, door de hoeveelheid ureum der urine te bepalen, hetzij zonder meer, hetzij na toediening van een stof, die door de gezonde lever in ureum wordt omgezet, b.v. ammonium-citraat. Beide methodes zijn toegepast ; de uitkomsten echter zijn niet eensluidend, wat niet te verwonderen is, omdat zelfs na wegnemen der lever de vorming van ureum niet of slechts weinig veranderd schijnt.

b. als een toenemen van de hoeveelheid ammoniak, die door het orgaan gevormd wordt. Men neemt aan, dat de gezonde lever evenals alle organen ammoniak vormt uit uit aminozuren, splitsingsproducten der eiwitstoffen ; zij zet dit ammoniak ten deele om in ureum, ten deele wordt het met de urine afgescheiden, gebonden aan zuren. Door bepaling van het ammoniak-gehalte der urine hetzij zonder meer, hetzij na toediening van een ammoniumverbinding, b.v. ammoniumcitraat, dacht men vroeger deze verrichting der lever na te kunnen gaan. De gezonde lever helpt mee deze stof om te zetten in ureum, zooals wij boven zagen ; bij stoornis in deze verrichting zou ze geheel of ten deele met de urine afgescheiden kunnen worden. Beide werkwijzen zijn toegepast. Ook hier waren de uitkomsten wisselend, wat achteraf beschouwd, ook niet anders kon. Bij ziekten der lever wordt inderdaad soms meer ammoniak met de urine afgescheiden dan gewoonlijk. Voor een deel althans moet dit evenwel aan iets anders toegeschreven worden dan aan een stoornis in het vermogen, zoowel van de lever als van andere organen, ammoniak om te zetten in ureum, n.l. aan de vergiftiging met zuren, die het organisme kan ondergaan als gevolg der leverziekte. Zooals bekend is, gaat het lichaam deze vergiftiging tegen met verschillende middelen, waarvan de voornaamste zijn : de binding der zuren door het z.g. reserve-alkali in het bloed, vooral natrium-bicarbonaat,

en de binding aan ammoniak. Het eerste leidt tot verhoogde afscheiding van CO_2 door de longen, het laatste tot stijging van het ammoniak-gehalte der urine. De laatstgenoemde factor maakt dus, dat een deel van het ammoniak onttrokken wordt aan zijn gewone bestemming, nl. door de lever en andere organen in ureum omgezet te worden. Om dit deel te leeren kennen kan men voor de binding der abnormale zuren het daarvoor noodige ammoiak vervangen door een andere base, bv. door natriumbicabonaat, toe te dienen. Het gevolg dezer toediening is, dat de hoeveelheid ammoniak der urine afneemt. Ware zij dan toch nog verhoogd, vergeleken met de normale hoeveelheid, dan zou men het dan overblijvende verschil mogen toeschrijven aan stoornis in de vorming van ureum, dus misschien ten deele althans aan een stoornis in de verrichting der lever. Dit schijnt echter in werkelijkheid wel niet voor te komen. Deze manier van onderzoek heeft dan ook niet geleid tot vaststaande uitkomsten. In verband met wat boven gezegd is, is dit niet vreemd, de vorming toch van ureum vindt volstrekt niet in het bijzonder in de lever plaats. Verder schijnt uit onderzoekingen van den laatsten tijd te blijken, dat de neutralisatie van zuren door ammoniak vooral in de nieren plaats vindt.

c. Als een vermeerdering der hoeveelheid aminozuren. De gezonde lever kan, met andere organen, deze zuren ontleden, waarbij o.a. ammoniak ontstaat. Een klein gedeelte echter der aminozuren zou aan deze ontleding ontsnappen als zoodanig met de urine worden afgescheiden, bij den mensch in 24 uur ongeveer $\frac{1}{2}$ gram. Bij stoornis in de verrichting der lever zou deze hoeveelheid dus kunnen toenemen. Vaak is dit ook inderdaad gevonden, echter niet regelmatig, zooals ook al weder zeer begrijpelijk is. Ook de ontleding der aminozuren immers vindt zeker volstrekt niet voornamelijk in de lever plaats maar in alle weefsels. Bij de leverziekten is de geheele stofwisseling veelal gestoord en kan het komen tot aanzienlijke parenterale ontleding van eiwit. Ook hier zijn weer twee methodes toegepast, n.l. de bepaling der hoeveelheid op zichzelf, en van die na toediening van een bepaalde hoeveelheid aminozuur, waarvoor gewoonlijk glycocoll gebezigd is.

d. Als een vermindering der hoeveelheid kreatinine, vergezeld van de afscheiding van kreatine in den urine. Ook hier spreken de uitkomsten der verschillende onderzoekers

elkaar weer tegen; ook hier schijnen de vroegere opvattingen geheel gewijzigd te moeten worden.

e. Als een vermindering der hoeveelheid fibrinogene stof in het bloed. Zooals wij zagen, berust op de eigenschap der lever, fibrinogeen te kunnen vormen, een methode, stoornis in haar verrichtingen op te sporen. Men bepaalt daartoe de hoeveelheid dier stof in het bloed. De verschillende onderzoekers komen echter niet tot hetzelfde besluit.

f. als een afnemen van het vermogen, albumose en pepton vast te leggen. Zooals wij zagen, schrijft voornl. W i d a l dit vermogen aan de gezonde lever toe. De manier die hij bedacht heeft, om dit vermogen na te gaan, bestaat in de toediening van een hoeveelheid eiwitstoffen aan den nuchteren patiënt, in den vorm van 200 c.c. melk. Bij ongestoorde werking der lever geeft dit natuurlijk geen verschijnselen ; is de lever ziek, dan zou volgens hem een karakteristiek ziektebeeld ontstaan, bekend als de z.g. „crise haemoclasique". Veel is over zijn methode geschreven ; tot vaststaande opvattingen echter heeft zij nog niet geleid.

g. als een afnemen van het vermogen, eiwitstoffen te kunnen opbouwen. Vooral F i s c h l e r heeft zich hiermede beziggehouden. Hij ging dit vermogen na bij honden, bij welke een verbinding tusschen de poortader en de onderste holle ader was aangelegd (z.g. fistel van E c k). Door dergelijke dieren langen tijd met veel vleesch te voeden, kon hij regelmatig een ziektebeeld opwekken, dat hij toeschrijft aan vleeschvergiftiging, en dat hij opvat als een vergiftiging door zuren. Deze zuren zouden zijn aminozuren, uit de eiwitstoffen van het vleesch ontstaan. De gezonde lever zou deze aminozuren weer op kunnen bouwen tot eiwitstoffen. Bij de geopereerde dieren gaan zij bijna geheel aan de lever voorbij, en komen zij dus in den grooten bloedsomloop, waardoor de vergiftiging ontstaan zou. Deze verklaring vindt echter bijna overal tegenspraak. Volgens de meeste onderzoekers moet het genoemde ziektebeeld vooral toegeschreven worden aan den invloed van rottingsproducten uit den darm, die gewoonlijk door de lever worden opgevangen en onschadelijk gemaakt. Bij de dieren met genoemde fistel komen zij buiten de lever om in den grooten bloedsomloop, waardoor vergiftigings-verschijnselen ontstaan.

Wat de stoornissen in de eiwitstofwisseling der lever betreft, zien wij dus, dat de meeste der oude opvattingen wel verlaten mogen worden en dat hierover nog weinig algemeen aangenomen opvattingen bestaan. Dit kan ook wel niet anders, daar immers de verrichtingen der gezonde lever op dit gebied nog zoo zelden zeker bekend zijn. Voor een ander deel is het ontbreken van eenstemmigheid onder de verschillende onderzoekers toe te schrijven aan onnauwkeurigheid of onbetrouwbaarheid der toegepaste methodes.

3°. Hoe een stoornis in de werking der lever zich klinisch zou kunnen uiten bij de stofwisseling der vetten, valt bij den tegenwoordigen stand onzer kennis op dit gebied moeilijk te zeggen, evenmin als of minder nog dan bij die der eiwitstoffen. Aan onderstellingen hieromtrent zullen wij ons dan ook liever niet wagen, tenminste voor zoover betreft de z.g. intermediaire stofwisseling der vetten, d.w.z. bij de verwerking dezer stoffen in het organisme, nadat zij door den darmwand opgeslorpt zijn. Dat hier nochtans belangrijke stoornissen bestaan, ook zulke, die in verband te brengen zijn met gestoorde werking der lever, is zeker. Wat het laatste aangaat, denke men slechts aan de z.g. vettige ontaarding der lever na inwerking van verschillende vergiften, als fosforus en chloroform. Stoornis in de werking der lever, wat betreft haar aandeel bij de ontleding en opslorping der vetten in het darmkanaal, is daarentegen klinisch vaak wel aan te toonen. Daar wij hier te doen hebben in 't bijzonder met een stoornis in de afscheiding der gal, zal bij de bespreking daarvan in 't kort vermeld worden, op welke wijze blijken kan, dat de ontleding en opslorping der vetten onvoldoende is.

4°. in een vermindering van het vermogen, de in hoofdstuk I onder 4°. genoemde stoffen onschadelijk te maken en uit het lichaam te verwijderen. Op de afscheiding van enkele dezer stoffen berusten methodes, die vaak toegepast worden om een stoornis in de verrichtingen der lever na te gaan. Deze stoffen zullen wij wat nader beschouwen.

a. indol, phenol, kresol. Hoe deze stoffen ontstaan, is in het vorige hoofdstuk terloops medegedeeld. Dit is gevonden door B a u m a nn , die ook ontdekte, dat in de urine twee soorten sulfaten voorkomen, n.l. anorganische en ester-sul-

faten. De laatste heeten ook wel de gepaarde sulfaten. Zij bestaan n.l., zooals ook al weer door B a u m a n n aangetoond werd, uit een verbinding van zwavelzuur met een der genoemde drie stoffen. Ten slotte bedacht hij nog een manier, de hoeveelheid dezer gepaarde sulfaten in de urine te bepalen, naast die der anorganische sulfaten. Deze manier is en wordt nog zeer veel toegepast. Naar aanleiding van latere onderzoekingen wordt thans vrij algemeen aangenomen, dat bedoelde paring plaats heeft in de lever. Een stoornis dezer verrichting zou zich dus kunnen uiten in een vermindering der hoeveelheid ester-sulfaten in de urine. Op deze onderstelling berust een methode van onderzoek, zooals later uitvoeriger vermeld zal worden.

Zooals gezegd werd, worden stoffen als indol, phenol, kresol, naast tal van andere, behalve aan zwavelzuur, ook gepaard aan glucuronzuur. Ook deze verbindingen worden met de urine afgescheiden. Zij worden, naar algemeen wordt aangenomen, gevormd in de lever, althans voor het grootste deel, evenals het glucuronzuur zelf. Ook hierop is een methode gebouwd om stoornis in de functie der lever te ontdekken, door S t e j s k a l en G r ü n w a l d. In 't kort gezegd, bestaat zij in de toediening van 1 gram kamfer aan den patiënt, waarna de hoeveelheid kamferglucuronzuur in de urine bepaald wordt.

b. Kleurstoffen, of moederstoffen van kleurstoffen, die opzettelijk in het lichaam gebracht worden, om te zien, of de lever al of niet haar taak goed vervult. Daarvan zijn vroeger genoemd phenoltetrachloorptholeïne, methyleenblauw, indigo-carmijn en congo-rood. De eerstgenoemde stof is ook het eerst aangewend, door Amerikaansche onderzoekers. Zij gingen daarbij uit van het denkbeeld, dat bij stoornis in de leververrichting de afscheiding dezer kleurstof door de lever minder snel of minder volledig zou kunnen plaats vinden. Dit is op twee manieren na te gaan: ten eerste aan de snelheid en mate, waarmede de ingebrachte kleurstof uit het bloed afgescheiden wordt; ten tweede door de snelheid en mate, waarmede de kleurstof met de gal wordt verwijderd. Later zullen deze methodes uitvoeriger beschouwd worden.

Op hetzelfde denkbeeld berusten methodes, waarbij van de andere genoemde kleurstoffen gebruik gemaakt wordt. Methyleen-blauw is ingevoerd door R o s e n t h a l en F a l-

kenhausen, indigo-carmijn door Hatieganu en Lepehne, congo-rood door laatstgenoemde.

5. bij de vorming en afscheiding der bestanddeelen van de gal. In hoofdstuk I werd opgemerkt, dat de beteekenis der lever, wat de vorming der bestanddeelen van de gal betreft, niet voldoende vast staat. Hoe stoornissen dezer verrichtingen zich zouden kunnen uiten, is dus ook niet zeker te zeggen. Methodes, die hierop betrekking hebben, gaan wij daarom stilzwijgend voorbij. Wel kunnen wij stoornissen in de afscheiding der gal op het spoor komen, en wel op verschillende manieren :

a. door de hoeveelheid der bestanddeelen van de gal in het bloed te bepalen. Bij stoornis in de afscheiding mag men, in den eersten tijd althans, een toenemen dezer hoeveelheid verwachten. Vooral cholesterine en galkleurstoffen zijn in dit opzicht onderzocht. Met betrekking tot de eerstgenoemde stof is men echter niet tot regelmatige uitkomsten gekomen. Wat de kleurstoffen betreft, is, vooral dank zij de bekende vondsten van Hijmans van den Bergh, het onderzoek hiernaar van steeds grooter waarde gebleken, zoowel om stoornissen in de verrichtingen der lever op te sporen, als voor het zoo ingewikkelde vraagstuk der geelzucht. Genoemde onderzoeker heeft bovendien een nauwkeurige methode ter bepaling der werkelijke hoeveelheid galkleurstof in het bloed aangegeven. Deze methode zullen wij als bekend veronderstellen.

b. door de bepaling der hoeveelheid der bestanddeelen van de gal in de urine. Bij stoornis in de afscheiding van de gal mag men rekenen op afscheiding dezer bestanddeelen met de urine. Wat de kleurstoffen betreft, het bepalen der werkelijke hoeveelheid in een vloeistof als urine gaat lastig. Wel kan men gemakkelijk haar aanwezigheid aantoonen. Beter gelukt die bepaling ten opzichte van urobiline, bv. volgens de methode van Adler, waarin Spengler een wijziging heeft aangebracht.

Ook hier is het ideaal evenwel nog niet bereikt. Het aantoonen dezer kleurstof of van haar moederstof, urobilinogeen, kost geen moeite, ook als is zij aanwezig in zeer kleine hoeveelheid. Het gevoeligst is wel de fluorescentie-proef, waarop dan ook bovengenoemde methodes berusten. Urobiline nl. fluoresceert sterk, vooral als het zich gebonden

heeft met zink. Deze verbinding komt tot stand bij de reactie volgens Schlesinger. Verder maakt men bij het aantoonen gebruik van de eigenschap, dat urobiline in het spectrum van gewoon licht bepaalde absorptie-verschijnselen veroorzaakt. Wat men besluiten mag uit toenemen der hoeveelheid urobiline in de urine, is niet zeker. Volgens de meeste onderzoekers volgt er wel uit, dat de lever haar taak niet meer naar behooren volvoert, als tenminste andere oorzaken voor de stijging der hoeveelheid urobiline, als sterker afbraak van roode bloedlichaampjes, kunnen worden uitgesloten. Ook de bepaling der hoeveelheid galzure zouten in de urine gelukt vrij nauwkeurig, zij het dan ook niet als zoodanig. Men maakt bij de bepaling nl. gebruik van hun eigenschap, dat zij de oppervlakte-spanning der vloeistof, waarin zij opgelost zijn, verminderen. De oppervlaktespanning der urine kan men b.v. uitdrukken in het aantal druppels, dat een zekere hoeveelheid der urine vormt; men gebruikt hierbij een daarvoor vervaardigd instrument, den stalagmometer, bv. dien van Traube. Vergelijkt men nu telkens het aantal druppels der onderzochte urine met dat van normale urine, dan weet men, of de eerste meer, evenveel of minder galzure zouten bevat dan normaal het geval is. Toenemen van het aantal druppels wijst op vermindering der oppervlakte-spanning, dus op verhooging van het gehalte aan galzure zouten. Dit kan men verwachten bij stoornis in de verrichting der lever. De voorwaarden, die men bij deze wijze van werken in acht te nemen heeft, zullen later vermeld worden.

Fransche onderzoekers maken vaak op een andere wijze gebruik van bovengenoemde eigenschap der galzuren, nl. door de reactie van Hay toe te passen. Deze bestaat hierin, dat men wat bloem van zwavel op de urine strooit. De oppervlakte-spanning van normale urine maakt, dat de zwavel blijft drijven. Is die spanning afgenomen, dan zakt de zwavel naar den bodem van het vat. Ook deze methode is geschikt gemaakt, om de uitkomsten in getallen uit te drukken en is o.m. toegepast door Müller. Zij is echter niet zoo nauwkeurig als de bovengenoemde.

c. door de mate van afscheiding der gal uit de galwegen zelf na te gaan, benevens haar samenstelling. Bij proeven op dieren maakt men daartoe veel gebruikt van een fistel, leidend naar de galblaas of naar den ductus choledochus. Bij

den mensch kan men dit soms ook doen, als bv. na een operatie een galfistel is overgebleven. Verder door middel der duodenum-sonde, waarmede men gal buiten het lichaam kan brengen. Ten slotte, langs een omweg, door de hoeveelheid der bestanddeelen der gal in de faeces te berekenen. Deze laatste is natuurlijk de minst betrouwbare weg. Immers, vóórdat de bepalingen kunnen geschieden, hebben de bestanddeelen der gal een langen weg door het darmkanaal afgelegd. Zij zijn daarbij voor een groot deel ontleed, bv. de galkleurstof, die in hydrobilirubine wordt omgezet. Voor een deel zijn zij verder weer opgeslorpt door den darmwand, bijv. een deel van de hydrobilirubine en de galzure zouten. Een vaste maatstaf voor die ontleding en opslorping is er niet ; zij hangen o.a. af van den toestand van het darmkanaal. De methodes ter bepaling van de hoeveelheid der gal-bestanddeelen, voornl. van hydrobilirubine of stercobiline, zullen wij dan ook niet opnoemen. Het aantoonen der stercobiline is gemakkelijk en kan zijn nut hebben, bv. voor het beantwoorden der vraag, of een afsluiting van den ductus choledochus al of niet volledig is, in 't algemeen voor de vraag, of er gal in den darm wordt afgescheiden. Hierop kan ook antwoord gegeven worden door de uitkomsten van een methode, waarmede indirect de aan- of afwezigheid van galzure zouten in den darm is aan te toonen. Deze zijn nl. noodig voor een voldoende ontleding en opslorping der vetten door den darmwand. Ontbreken zij, dan worden de vetten niet goed verteerd. Dit nu is aan te toonen door een onderzoek naar de z.g. haemoconiën in het bloedplasma, volgens Lemierre en Brulé, na toediening van wat boter. Bij ongestoorden afvoer van gal naar den darm ziet men 2 uren later talrijke zeer kleine vetdeeltjes, de haemoconiën, in het bloedplasma. Is de afvoer gestoord, dan is hun aantal verminderd of ontbreken zij geheel.

In het geval, dat de d. choledochus geheel is afgesloten, moet men er wel aan denken, dat het afwezig zijn van galbestanddeelen in den darm nog niet bewijst, dat de uitscheiding der gal door de lever gestoord is ; het zou kunnen zijn, dat deze zich leverwaarts van de afsluiting ophoopt. Daarom ook al is het steeds gewenscht, ook en vooral de bepalingen te verrichten, genoemd onder a en b.

HOOFDSTUK III.

Beschrijving der methodes, in 't bijzonder van die, welke bij het eigen onderzoek gevolgd werden.

In de inleiding werd als doel van het onderzoek genoemd, na te gaan, of er stoornissen te vinden waren in de verrichtingen der lever, nadat de strooming der gal door de groote galbuizen gedurende geruimen tijd meer of minder belemmerd was. Bij dat onderzoek werd getracht, bij beide diersoorten, die voor het onderzoek gebezigd werden, konijnen en honden, na te gaan, of in genoemde omstandigheden in de volgende verrichtingen der lever misschien stoornissen zouden zijn vast te stellen :

1. in haar aandeel in de stofwisseling der koolhydraten.
2. in haar vermogen, ester-sulfaten te vormen.
3. in haar vermogen, bepaalde kleurstoffen of moederstoffen van kleurstoffen aan het bloed te onttrekken en met de gal af te scheiden.
4. in haar rol bij de vorming en afscheiding der gal.
5. in haar invloed op het evenwicht tusschen basen en zuren van het lichaam en in verband daarmede op den zuurgraad en het ammoniak-gehalte der urine.

De punten, genoemd onder 4 en 5, werden minder volledig en minder stelselmatig nagegaan dan de 3 eerstgenoemde. Het was er ons daarbij meer om te doen, hetzij een indruk van den algemeenen toestand van het organisme te verkrijgen (punt 5), hetzij contrôle te kunnen uitoefenen op den toestand der groote galwegen na de operatie en bij den dood van het dier (punt 4).

Voor elk der genoemde punten zullen wij nu de methodes beschrijven, die toegepast werden om de betreffende verrichting en haar stoornis te kunnen bepalen. Daarbij zullen wij dit voor elke diergroep afzonderlijk doen.

A. Proeven bij konijnen.

Ad 1. a. Bij deze dieren werd nagegaan, of onder invloed der gal-stuwing een verandering was te vinden in het glycogeengehalte der lever. Dit gehalte werd bepaald volgens de methode van P f l ü g e r, in 't kort neerkomende op het volgende. Het leverweefsel wordt zoo spoedig moge-

lijk na den dood van het dier vlug fijngemaakt en gebracht in kokende kaliloog van 60 %. Door 2 uur koken is het weefsel geheel verwoest ; het glycogeen wordt echter daarbij niet aangetast. Met alcohol van 96 % wordt vervolgens het glycogeen neergeslagen ; dit neerslag wordt opgelost in water en de oplossing wordt gekookt met zoutzuur, waardoor het glycogeen geheel gesplitst wordt in druivensuiker. Het gehalte aan suiker wordt bepaald bv. volgens de methode van Bertrand of die van Maclean ; hieruit wordt ten slotte het glycogeen-gehalte berekend door vermenigvuldiging met den factor 0.927. Dit gehalte wordt uitgedrukt in % van het gewicht der lever.

b. Verder werd nagegaan, of er veranderingen te vinden waren in het gedrag van het suiker-gehalte van het bloed, na toediening onder de huid van 2 gram druivensuiker per K.G. lichaamsgewicht. Het suikergehalte in 't bloed leek ons een betere maatstaf voor afwijkingen in de stofwisseling der koolhydraten dan het suiker-gehalte der urine na toevoer van suiker. Ten eerste heeft goed merkbare afscheiding van suiker met de urine niet eerder plaats, dan nadat het suiker-gehalte van het bloed gedurende niet te korten tijd boven zekere grens is gestegen. Vooral na toediening van druivensuiker is een dergelijke stijging van de afscheiding, tenminste na niet te groote hoeveelheid, dikwijls van weinig beteekenis. In de tweede plaats hangt de afscheiding af van den toestand der nieren. Soms n.l. laten deze suiker door reeds bij geringe stijging van het suiker-gehalte van het bloed, soms pas bij zeer hooge waarden. Ten slotte is voor sommige suikers de bepaling der hoeveelheid in de urine niet eenvoudig. Daarom meenden wij, deze methode niet toe te moeten passen, al wordt zij in de kliniek veel gebruikt. Wij noemden vroeger reeds de proef met vruchtensuiker volgens Strauss, waarbij 100 gram vruchtensuiker wordt toegediend en daarna de suiker afscheiding in de urine wordt nagegaan. Ook die van Bauer, waarbij dit laatste geschiedt, nadat 40 gram galactose is gegeven.

Bij al deze proeven doen zich drie vragen voor :

1. welke suiker zal men toedienen ?
2. in welke hoeveelheid ?
3. op welke wijze ?

Deze vragen zijn vooral van belang, indien men als maat-

staf der stoornis kiest de afscheiding van suiker met de urine. Immers, ten eerste heeft de aard van de suiker daarop invloed. Geeft men druivensuiker, dan ziet men bijna nooit glucosurie van eenige beteekenis ontstaan, ook al is de lever ziek. Met vruchtensuiker gelukt het bij ziekte der lever eerder, met galactose betrekkelijk spoedig zelfs. Dit verschil ligt wel ten deele hieraan, dat de nieren galactose gemakkelijk doorlaten, d.w.z. bij laag gehalte in het bloed ; vruchtensuiker minder gemakkelijk ; druivensuiker moeilijk. Voor een ander deel komt het misschien hierdoor, dat de lever zeer gemakkelijk vruchtensuiker en druivensuiker minder gemakkelijk galactose kan vastleggen als glycogeen, terwijl mogelijkerwijs hetzelfde verschil bestaat, wat betreft de snelheid, waarmede de overige weefsels deze suikers op kunnen nemen.

Ten tweede is de hoeveelheid der toegediende suiker dan van meer beteekenis. De hoeveelheid suiker n.l., die met de urine afgescheiden wordt, neemt toe met de hoeveelheid, die men toedient. En de afscheiding wordt pas duidelijk, als deze hoeveelheid boven zekere grens ligt. Deze grens noemt men de assimilatie-grens van de betreffende suiker. Voor galactose is die grens ongeveer 40 gram, voor vruchtensuiker ongeveer 100 gram, voor druivensuiker ongeveer 200 gram, alles bij gezonde personen.

In de derde plaats draagt tot de uitkomst bij de wijze, waarop de suiker is toegediend. Dit kan geschieden door den mond, langs een ader of onder de huid. Het is duidelijk, dat in de laatste twee gevallen er eerder kans bestaat op het verschijnen van suiker in de urine, omdat de lever dan minder snel kan ingrijpen door deze vast te leggen als glycogeen, dan wanneer de suiker door den darmwand wordt opgenomen, en dus allereerst door de lever moet. Ditzelfde verschil geldt natuurlijk ook ten opzichte van het suikergehalte van het bloed. Dit kan meer stijgen, indien de suiker langs een ader of onder de huid wordt toegediend, vooral als de toediening snel geschiedt, dan bij toediening langs den mond. De twee eerstgenoemde punten echter hebben dan minder invloed. O.a. Maclean toonde aan, dat het suiker-gehalte ongeveer steeds gelijkelijk steeg, welke suiker ook gebruikt werd. Een uitzondering bleek te bestaan voor vruchtensuiker ; deze suiker geeft aanleiding tot slechts geringe verhooging van het suiker-gehalte van het

bloed. Ook de hoeveelheid der toegediende suiker heeft betrekkelijk weinig invloed op de stijging van het suikergehalte van het bloed, mits die hoeveelheid niet te gering is.

Wij kwamen ertoe, bij konijnen de suiker onder de huid toe te dienen, omdat gevreesd werd, dat de opslorping door den darmwand bij toedienings langs den mond misschien onregelmatig en wisselend zou geschieden. Een konijn toch verkeert steeds in toestand van spijsvertering. Steeds vindt men maag en darm min of meer gevuld met voedsel. Toediening langs een ader leek minder gewenscht, omdat de toevoer van suiker aan het bloed dan te snel plaats heeft, tenzij men zeer verdunde oplossingen gebruikt, wat weer veel tijd in beslag zou nemen.

Als suiker kozen wij druivensuiker. Elke suiker zou te gebruiken zijn, tenminste elke mono-saccharide. De di-sacchariden immers, behalve maltose, worden bij toediening buiten den darm om niet of moeilijk door de weefsels opgenomen, noch door de lever vastgelegd als glycogeen, doch onveranderd met de urine afgescheiden. Toediening van een dergelijke suiker stelt dus de verrichting der lever niet op de proef.

Als dosis gaven wij 2 gram per K.G. lichaamsgewicht, dit in verband met de hoeveelheid druivensuiker, die voor dergelijke proeven aan een volwassen mensch vaak wordt toegediend, n.l. 50 gram. In verhouding hiervan was dus 2 gram per K.G. voor het konijn ruim voldoende. De suiker werd opgelost in gedistilleerd water, tot een 20 % oplossing, die met een Record-spuit binnen enkele minuten onder de huid van den buik werd ingespoten. Natuurlijk werd gezorgd, dat alles aseptisch gebeurde. De inspuiting werd steeds goed verdragen.

Bij alle proeven werden nu talrijke bepalingen van het suikergehalte van het bloed verricht, en wel de eerste vóór de inspuiting der suikeroplossing, de tweede $\frac{1}{2}$ uur erna, de volgende met telkens een $\frac{1}{2}$ uur of $\frac{3}{4}$ uur tusschentijd, gedurende 2 tot 4 uur ; gewoonlijk, totdat het suikergehalte weer normaal geworden was. De bepalingen werden verricht volgens de methode van M a c l e a n. De 0,2 c c bloed, die daartoe noodig zijn, werd den dieren steeds ontnomen uit een rand-ader van een oor, die met een fijn inspuitingsnaaldje aangeprikt werd. Zoo noodig werd meer bloed naar het oor geleid door dit te wrijven met een droog watje.

Het dier werd voor het ontnemen van het bloed telkens gezet in een houten kistje, waarvan één der wanden een gat vertoonde, juist groot genoeg, om den kop van het dier door te laten. Na vrij wat oefening ging alles zoo, dat het beest zich hierbij steeds rustig hield.

Zooals vroeger opgemerkt werd, moet de toediening van de suiker eigenlijk plaats vinden minstens eenige uren nadat het laatste voedsel is opgenomen. Wij lieten de beesten 24 uur vasten. Echter, bij konijnen zal dit wel weinig zin hebben, aangezien deze dieren, binnen dien tijd althans, toch niet nuchter worden ; in hun spijsverteringskanaal bevindt zich dan nog een flinke hoeveelheid voedsel. Veel invloed op het suikergehalte van het bloed heeft dit intusschen niet ; immers, dit gehalte is den heelen dag door voor een bepaald konijn steeds bijna hetzelfde, onafhankelijk van den tijd van het opnemen van het voedsel.

Ad 2. Zooals in hoofdstuk I werd gezegd, kan de lever estersulfaten vormen door binding van aromatische stoffen, zooals indoxyl, phenol en kresol aan zwavelzuur. Een stoornis in deze verrichting zou zich kunnen uiten door vermindering der hoeveelheid estersulfaten in de urine. Echter een bepaling dezer hoeveelheid zonder meer zou ons niet veel zeggen. In de eerste plaats is de dagelijksche hoeveelheid vaak al zeer gering ; bovendien wisselt zij van dag tot dag. Ten slotte is zij afhankelijk van de hoeveelheid eiwitstoffen in den dikken darm en van den toestand van het darmkanaal. Genoemde aromatische stoffen immers ontstaan door rotting van resten van eiwitstoffen uit het voedsel. Hoe meer eiwitstoffen dit bevat, des te grooter zal in 't algemeen de rest zijn, dus ook de hoeveelheid phenol, indol en kresol, en daardoor weer de hoeveelheid ester-sulfaten in de urine.

Verder : hoe sterker graad van rotting, hoe grooter hoeveelheid der aromatische stoffen ontstaan kunnen. Dit kan b.v. gebeuren bij verstopping, terwijl omgekeerd bij diarrhee de eiwitstoffen zóó snel uit den darm verwijderd kunnen worden, dat de rottings-bacteriën geen tijd hebben zich te ontwikkelen en er op in te werken. Daarom doet men beter een anderen weg te volgen, bestaande in het opzettelijk toevoeren van een stof, die ook door de lever aan zwavelzuur gebonden kan worden tot een ester-sulfaat. De stof moet in niet te geringe hoeveelheid gegeven worden, om-

dat een zieke lever misschien een kleine hoeveelheid toch nog wel zou kunnen verwerken. De stof mag verder niet vergiftig zijn, omdat anders misschien ook de lever-werking hierdoor geschaad kon worden. Wij weten immers, dat juist de lever tal van vergiftige stoffen a.h.w. tot zich trekt. Een dergelijke stof nu is thymol, ook een aromatische verbinding. Zij werd in onze proeven gebruikt. Bij den mensch is zij met eenzelfde doel aangewend door M. Kahn, in een gift van ½ gram. Wij dienden aan een konijn 200 mgr. toe, als 20 % oplossing in olijfolie. De oplossing werd met een katheter volgens Nelaton in de maag gebracht; daarna werd langzaam nagespoeld met ongeveer 10 c c water. De stof werd steeds goed verdragen. De inrichting der proef, zoowel bij gezonde als zieke konijnen, was steeds als volgt: nadat gedurende eenige dagen de dagelijksche hoeveelheid estersulfaten in de urine bepaald was, werd 200 mgr. thymol toegediend, en nu in de urine van de volgende 24 uur opnieuw de hoeveelheid ester-sulfaten bepaald. Het verschil tusschen deze en de dagelijksche hoeveelheid van het voorafgaande tijdperk gaf aan de hoeveelheid ester-sulfaten, gevormd onder invloed der toegediende hoeveelheid thymol. Daarna werd nog gedurende eenige volgende dagen dezelfde bepaling verricht. Steeds werd tevens ook de hoeveelheid der anorganische sulfaten bepaald. Bij deze proef moeten eenige voorzorgen genomen worden:

ten eerste moet gedurende de geheele proef steeds voedsel van dezelfde samenstelling opgenomen worden, liefst dagelijks in gelijke hoeveelheid. Dit laatste echter is bij konijnen zeer lastig te bereiken, doch gelukkig van minder belang. Het eerste echter is van meer beteekenis; de hoeveelheid sulfaten toch, vooral die van de anorganische, doch ook wel die der ester-verbindingen, wisselt sterk met den aard van het voedsel.

Ten tweede moet men zorgen, dat gedurende de proef zoo mogelijk de toestand van het darmkanaal dezelfde blijft, d.w.z. defecatie en samenstelling der faeces moeten gelijkmatig blijven. Bij konijnen is het lastig daarop invloed te oefenen. Gelukkig voldoen deze dieren gewoonlijk van nature aan genoemden eisch. Soms ziet men diarrhee; dan moet men de proef staken.

Als methode ter bepaling der hoeveelheid sulfaten werd

vroeger die van Baumann genoemd. Wij bezigden echter een andere, n.l. die van Rosenheim en Drummond. Hoe de uitvoering hiervan geschiedt, kan men o.a. lezen bij Flohr.

Zij komt in 't kort hierop neer :

De anorganische sulfaten worden neergeslagen met een oplossing van benzidine-chloride, nadat de urine met zoutzuur aangezuurd is, zulks om te voorkomen, dat ook de fosfaten neerslaan. Het neerslag, bestaande uit benzidinesuffaat, wordt onleed met kaliloog van bekende sterkte, wat gemakkelijk gaat, vooral in de hitte. De hoeveelheid loog, hiertoe noodig, wordt nauwkeurig uit een buret toegevoegd, waarbij phenol-phtaleïne de indicator is. Uit deze hoeveelheid loog laat zich nu zeer eenvoudig de hoeveelheid sulfaat berekenen, waarbij het sulfaat bijv. uitgedrukt wordt in hoeveelheden zwavelzuur. Het blijkt nl. uit een simpele overlegging, dat 1 c c K O H van $^1/_{10}$ der normaalsterkte overeenkomt met 4.9 mgr. $H_2 SO_4$.

De hoeveelheid ester-sulfaten wordt berekend als verschil tusschen die der anorganische en van alle sulfaten samen. De hoeveelheid der laatste wordt bepaald als volgt : een gelijke hoeveelheid urine als gebruikt werd voor de bepaling der hoeveelheid anorganische sulfaten, nl. 25 c c, wordt met zoutzuur gekookt, waardoor de ester-sulfaten ontleed worden in zwavelzuur en het ester-bestanddeel. Zoo worden dus alle sulfaten in vrijen toestand verkregen, wier hoeveelheid daarna op dezelfde wijze bepaald wordt als die der ester-sulfaten. Het verschil der beide bepalingen geeft dus aan de hoeveelheid der ester-verbindingen, uitgedrukt als zwavelzuur.

De methode is nauwkeurig en kost niet te veel tijd. Echter moet men de volgende bronnen van fouten vermijden : ten eerste is het aan te raden, de urine te verdunnen met water, indien het S. G. erg hoog is. Immers, zooals door Fiske gevonden is, stoort een te groote hoeveelheid keukenzout, die bij een hoog S. G. te verwachten is, het neerslaan van het benzidine-sulfaat. Deze verdunning is tevens nuttig, om neerslaan van fosfaat te voorkomen. Bij aanwezigheid nl. van veel fosfaat slaat dit soms voor een klein deel neer, althans in urine van konijnen. Dit is te herkennen aan het feit, dat het neerslag dan niet geheel glinsterend kristallijn is, zooals dat van benzidine-sulfaat,

doch wat amorphe stof bevat. Bij verdunning der urine slaat het fosfaat niet neer. Zooals bekend is, bevat urine van konijnen bij gewone, gemengde voeding, veel fosfaten.

Ten tweede moet men de urine niet te lang laten staan, tenzij zij niet gisten kan, wat te bereiken is door toevoeging van iets chloroform of iets toluol. In sterk gistende urine n.l. schijnt de hoeveelheid ester-sulfaten te verminderen. Dit geldt weer vooral bij het konijn, welks urine natuurlijk gemakkelijker gaat gisten, dank zij de alkalische reactie, doch ook geldt dit wel eenigermate bij honden.

Ad 3. De methode, waarmee het vermogen der lever, bepaalde kleurstoffen of moederstoffen van kleurstoffen, in ons geval phenoltetrachloorphtaleïne, aan het bloed te onttrekken en met de gal af te scheiden, beoordeeld kan worden, zal uitvoerig bij de proeven met honden beschreven worden. Met konijnen n.l. werden deze proeven slechts een enkele maal verricht, omdat deze dieren zich hiertoe minder goed leenen. Die methode toch, was in het kort als volgt : de kleurstof werd in een ader ingespoten, waarna bepaald werd, hoeveel van de kleurstof na zekeren tijd nog in het bloed aanwezig was, hetgeen een tijdje later herhaald werd. Telkens moest daartoe vlug ongeveer 3 c c bloed ontnomen worden. Dit nu vormde het bezwaar bij de konijnen. Het bloed moest n.l. uit een ader van een oor betrokken worden, en voordat men hieruit de genoemde hoeveelheid bloed verzameld heeft, zijn eenige minuten verloopen, waardoor men niet bepalen kan, hoe groot op een gegeven oogenblik de rest der kleurstof in het bloed was. Het bloed kon niet op andere wijze verkregen worden. B.v. punctie van het hart werd verworpen, omdat dit te veel gevaar voor het leven van het dier opleverde, zooals uit enkele proeven was gebleken. Blootleggen der halsader werd niet raadzaam geoordeeld, omdat met dezelfde dieren ook andere proeven gedaan moesten worden en ons een zoodanige ingreep daarom minder gewenscht voorkwam.

Het bloed moest dus wel aan het oor ontnomen worden, en aangezien de aders van het oor, met het oog op de proeven met suiker, zooveel mogelijk gespaard moesten blijven, moest de hoeveelheid bloed druppel voor druppel verzameld worden.

Zooals gezegd, hiermee ging te langen tijd heen. Een enke-

le maal echter deden wij de proef toch ; de uitkomsten daarvan zullen beschreven worden in een volgend hoofdstuk.

Ad 4. Naar een stoornis in de vorming en afvloeiïng der gal werd bij konijnen op de volgende wijzen gezocht :

a. door het bepalen van het bilirubine-gehalte van het bloedserum van tijd tot tijd, volgens de methode van Hijmans van den Bergh, waarbij steeds de directe en de indirecte reactie nagegaan werden. Hiertoe werd ongeveer 3 cc bloed uit een ader van een oor ontnomen, druppel voor druppel uit een klein gaatje in de ader, gemaakt met een injectie-naaldje.

b. door het bepalen van de hoeveelheden galzure zouten der urine, door middel van den stalagmometer van Traube. Omdat het S. G. der urine hierbij van invloed is, werden deze bepalingen steeds gedaan bij een vast S. G., n.l. 1,005. Tevens werd ervoor zorg gedragen, dat de temperatuur, waarbij de bepalingen verricht werden, steeds ongeveer dezelfde was, n.l. kamertemperatuur, die niet te sterk schommelde. Ook de temperatuur n.l. heeft invloed op de grootte der oppervlakte-spanning, dus op het aantal druppels, dat ontstaat uit de gebruikte hoeveelheid urine.

Voor het aantoonen alleen der aanwezigheid van de galzure zouten werd tevens vaak de reactie volgens Hay uitgevoerd.

c. door het onderzoek naar urobiline in de urine, door middel der reactie volgens Schlesinger. Daarbij werd de hoeveelheid urobiline geschat naar de sterkte der fluorescentie, die het bij het uitvoeren der reactie verkregen filtraat vertoonde en naar de sterkte der absorptie-banden, die dit filtraat in het spectrum teweegbracht. De fluorescentie werd beoordeeld, terwijl het reageerbuisje, waarin zich het filtraat bevond, geplaatst was in een donkere kamer, waarin door een spleet licht van een electrische lamp viel op den zijwand van het reageerbuisje.

d. door de samenstelling na te gaan der vloeistof, die bij den dood van het dier in de galblaas en in de galwegen werd aangetroffen. Deze vloeistof werd onderzocht op aanwezigheid van bilirubine, galzure zouten en urobiline, op de onder a, b. en c. vermelde wijzen. Tevens werd, ook in de urine trouwens, daarin soms nog gezocht naar galkleur-

stof door middel der reactie volgens Huppert-Salkowski.

Ad 5. Bij de konijnen werd ten slotte gezocht naar mogelijke wijzigingen van het evenwicht tusschen zuren en basen in het lichaam. Ten eerste, door bepaling van het ammoniak-gehalte der urine. Dit geschiedde volgens de methode van Ronchèse en Malfatti. Deze methode leert ons ook den zuur-graad der urine kennen. Beide, zuurgraad en ammoniak-gehalte, kunnen veranderingen ondergaan bij ziekte der lever, naar uit hoofdstuk II bleek, doordat hierbij een vergiftiging van het organisme met zuren kan ontstaan. Een derde verandering, die tengevolge der acidose zich kan openbaren, is die in de grootte der alkali-reserve in het bloed, dus die van het natrium-bicarbonaat. Een enkele maal werd ook hiernaar gezocht, volgens de methode van van Slijke. Deze komt in het kort neer op het volgende: eenige c.c. bloed worden onder paraffine-olie opgevangen: dit laatste ten einde verlies van CO_2 te voorkomen. Dit leidt nl. tot verandering van het bicarbonaatgehalte. Een geringe hoeveelheid kalium-oxolaat verhindert de stolling van het bloed. Door centrifugeeren wordt het plasma gescheiden van de gevormde elementen van het bloed. 1 cc plasma wordt in een kolf gebracht, daarna 5 cc $^1/_{100}$ normaal zoutzuur toegevoegd, waardoor het bicarbonaat ontleed wordt onder ontwijking van CO_2. Het mengsel wordt nu gebracht in een wijde reageerbuis, daarin aangevuld tot 20 c.c. met een physiologische oplossing van keukenzout. In een andere, even wijde reageer-buis wordt 1 cc van het oorspronkelijk plasma gebracht, en dit ook aangevuld tot 20 cc met de keukenzout-oplossing. Aan elk der beide reageer-buizen worden ten slotte enkele druppels phenolrood toegevoegd, dat als aanwijzer van den reactie-toestand dienst doet. De inhoud der laatstgenoemde reageerbuis kleurt zich nu eenigermate rood, doordat hij alkalisch reageert, die van de eerste eenigszins geel, door de overmaat H.Cl. Deze overmaat zoutzuur wordt tenslotte bepaald door toevoeging van een oplossing van natron-loog van $^1/_{100}$ der normaal-sterkte. Doordat men uitging van 5 cc van het zoutzuur, weet men dus nu door eenvoudige aftrekking, hoeveel cc van het zuur verbruikt zijn voor de ontleding van het bicarbonaat van het plasma. Op vrij eenvoudige manier is

tenslotte hieruit te berekenen, hoeveel bicarbonaat het plasma bevatte ; uitgedrukt wordt deze hoeveelheid gewoonlijk als verhouding van het volumen, dat het in het bicarbonaat aanwezige koolzuur vormt, tot het volumen van het plasma, waarvan uitgegaan werd, in procenten van het laatstgenoemde. Voor een gezond mensch ligt deze verhouding gewoonlijk tusschen 60 en 70 procent. Bij de betreffende bepalingen in het bloed van konijnen werd het benoodigde bloed verkregen door punctie van het hart. Wil men nl. het bloed onder olie opvangen, dan kan men het niet ontnemen uit een ader van een oor, waar het immers druppel voor druppel uit te voorschijn komt, en dus langdurig met de lucht in aanraking is. Zeker zou dan dus verlies van Co_2 plaats hebben. Punctie van het hart daarentegen met een spuit volgens Record is een goede methode; men spuit het bloed na de punctie meteen voorzichtig onder het laagje paraffine-olie, dat zich met iets oxalaat bevindt in het glazen buisje, waarin het bloed moet worden opgenomen.

Daar wij echter eenige dieren verloren na de hart-punctie, door verbloeding uit een der groote aders, die in het hart uitkomen of ten gevolge van ophooping van bloed in het harte-zakje, kon genoemde methode niet vaak toegepast worden. Immers, kostbare, geöpereerde konijnen konden op die manier verloren gaan. Alleen, zoodra besloten was, het dier te dooden, kon even vóór den dood de punctie van het hart uitgevoerd en het gehalte van het bloed aan bicarbonaat vastgesteld worden.

B. Proeven bij honden.

Ook hierbij zullen wij op de blz. 41 genoemde punten achtereenvolgens even bespreken, doch het meeste, dat naar aanleiding der gebruikte methodes te zeggen was, is reeds bij de proeven met konijnen vermeld. Om niet in herhalingen te treden, zullen wij dus alleen datgene hier toevoegen, dat de toepassing der methodes deed verschillen van die bij konijnen.

Ad 1. Ook bij honden werd gezocht naar een stoornis in de stofwisseling der koolhydraten, door te zien, hoe het suiker-gehalte van het bloed zich hield na toevoer van suiker. Echter werd de suiker niet onder de huid, doch langs den mond toegediend. Bij een paar proeven nl., waarbij de suiker als 20 % oplossing van druivensuiker onder de huid

werd gespoten, was meer dan 12 uur na de inspuiting ter plaatse onder de huid nog steeds een groote rest der ingespoten vloeistof aanwezig. De hoeveelheid ingespoten suiker was bij de honden 3 gram per K.G. lichaamsgewicht, in welke verhouding ook bij alle overige proeven de suiker werd toegediend. Het suikergehalte van 't bloed na de inspuiting onder de huid steeg slechts zeer weinig en deze stijging hield uren aan, zooals te verwachten was in verband met de langzame opslorping der oplossing. Deze methode leek dus bij honden ongeschikt. Misschien zou de opslorping sneller gaan, wanneer de suiker in een slappere oplossing werd ingespoten, doch dan zou de hoeveelheid der ingebrachte vloeistof aanzienlijk geworden zijn, waardoor misschien verdunning van het bloed, met daling van het gehalte aan suiker, ware ontstaan. Daarom werd deze poging, de suiker op dezelfde manier toe te dienen als bij de konijnen, opgegeven, en bij honden deze verder langs den mond ingebracht. Het bezwaar, dat daartegen bij konijnen bestond, deed zich trouwens hier niet gelden. De inrichting der proef bij honden was nu als volgt : aan het dier, dat 24 uur gevast had, werd een oplossing van suiker in ongeveer 200 cc water voorgezet. De hoeveelheid suiker bedroeg, zooals gezegd, steeds 3 gram per K.G. lichaamsgewicht. Alleen, als galactose gegeven werd, werd met 2 gram per K.G. volstaan. Galactose toch wordt, ook bij den hond, spoedig met de urine afgescheiden. Ook met een gift van 2 gram per K.G. werd steeds veel suiker in de urine gevonden. Daarom leek deze dosis voldoende.

Sommige honden dronken de oplossing steeds onmiddellijk op ; anderen deden dit eerst, nadat wat bouillon aan de oplossing was toegevoegd. Weer andere weigerden ze ook dan nog. Bij deze werd dan de oplossing met een maagsonde in de maag gebracht. Als suiker werden verschillende gebruikt, nl. druivensuiker, vruchtensuiker en galactose. De bepalingen van het gehalte van de suiker in het bloed geschiedden verder geheel als bij de konijnen. Ook bij de honden werd het bloed steeds ontnomen uit een randader van een oor, nadat deze met een fijn inspuitings-naaldje was aangeprikt.

De urine, die tijdens of na afloop der proef geloosd werd, werd onderzocht op aanwezigheid van suiker, evenals dit bij konijnen ook gebeurde. D.w.z. nagegaan werd, of de

oplossing van Fehling gereduceerd werd door deze urine.

Ad 2. Het vermogen der lever, ester-sulfaten te vormen, en mogelijke stoornis in dit vermogen, werden nagegaan op dezelfde wijze als bij konijnen. Alleen werd aan een hond steeds 1 gram thymol toegediend. Dit geschiedde door middel der maag-sonde, tegelijk met ongeveer 200 c c melk. De inrichting der proef was verder dezelfde als bij konijnen. De hoeveelheid voedsel, die het dier per dag opnam, was steeds dezelfde ; ook de samenstelling ervan. Er werd verder voor gezorgd, dat de samenstelling der faeces ongeveer gelijk bleef. Storend werkt voornamelijk diarrhee. Deze is bij honden gemakkelijk te voorkomen, door nu en dan een stuk been bij het voedsel te doen. Ongewone verschijnselen na toediening van de thymol werden nooit gezien.

Ad 3. Het vermogen der lever, bepaalde stoffen met de gal af te scheiden, werd onderzocht met behulp van phenoltetrachloor-phtaleïne, de eerste stof, die voor dit doel gebruikt werd. In 1910 vonden Abel en Rowntree, dat nadat deze verbinding langs een of anderen weg in het lichaam is gebracht, zij spoedig en volledig uit het bloed verdwijnt en voor een groot deel met de gal wordt afgescheiden. In de urine is zij, althans bij gezonde menschen en dieren, nooit aan te toonen. Zij ontdekten dit bij proeven met honden, bij welke een volledige fistel der galblaas was aangelegd. De stof werd in oplossing in een ader ingespoten, in een hoeveelheid van 100 tot 200 mgr. Ongeveer een kwartier na de inspuiting begint de afscheiding der kleurstof. Verzamelt men de gal, die b.v. in de eerste 24 uur na de inspuiting uit de fistel afloopt, dan vindt men daarin ongeveer de helft der hoeveelheid kleurstof terug. In de urine wordt niets afgescheiden, ten minste niet bij gezonde dieren. Wat er van de niet met de gal verwijderde stof wordt, is onbekend. In het bloed is zij spoedig na de inspuiting niet meer aan te toonen.

In 1913 gingen Whipple en andere onderzoekers de afscheiding der kleurstof na bij honden, bij welke door vergiften zoo als chloroform en fosforus een beschadiging der lever was opgewekt. De afscheiding werd daarbij niet meer onmiddellijk in de gal nagegaan, doch in de faeces bepaald, die daartoe gedurende 48 uur na de inspuiting der kleur-

stof verzameld werden. Gebleken was, dat ook in die faeces ongeveer de helft van de hoeveelheid der ingespoten stof is terug te vinden, evenals in de gal. Bij honden, waarvan de lever beschadigd was, werd nu gevonden, dat de afscheiding der kleurstof in den darm minder was dan bij gezonde dieren. De sterkte dier vermindering was ongeveer evenredig met den graad der leverbeschadiging, zooals die bleek bij onderzoek na den dood van het dier.

In hetzelfde jaar voerden Rowntree en anderen de methode in bij het onderzoek naar stoornissen der leverwerking bij den mensch. Zij spoten ook hier de oplossing der stof in een ader, in een hoeveelheid van 400 mgr., en bepaalden, hoeveel daarvan terug te vinden was in de faeces, die gedurende 48 uur na de inspuiting verzameld werden, nadat vóór de inspuiting het darmkanaal door een laxans gereinigd was, terwijl na de inspuiting eveneens een laxans gegeven werd, om de faeces met de kleurstof voor den dag te brengen. Zij vonden, dat in de faeces van 48 uur 30 tot 50 % der kleurstof is terug te vinden. Ook bij den mensch vonden zij minder terug, wanneer de lever ziek was. Dan zagen zij soms ook wat kleurstof in de urine te voorschijn komen.

De bepaling in de faeces heeft echter nadeelen :

Men is er niet zeker van, of wel werkelijk de faeces van 48 uur uit den darm verwijderd zijn, en de methode is omslachtig.

In 1916 ging Mc Neil daarom zoo te werk, dat hij na de inspuiting der kleurstof de gal zelf onmiddellijk opving, door middel der duodenum-sonde. Echter, ook deze manier heeft bezwaren : een deel der gal ontsnapt zeker naar den darm, kan dus niet opgezogen worden ; en de donkere kleur der gal stoort het herkennen der kleur van onze stof ; deze is n.l. donker-violet.

De oplossing dezer moeilijkheden werd in 1922 gevonden door Rosenthal. Hij werkte nl. een methode uit, waarbij niet nagegaan wordt, hoeveel der kleurstof en na welken tijd met de gal wordt afgescheiden, doch hoeveel er zekeren tijd na de inspuiting nog van in het bloed te vinden is. Deze methode met de wijzigingen, door latere onderzoekers aangebracht, voornl. wat de bereiding der benoodigde standaard-oplossingen betreft, pasten wij ook toe. In hoofdzaak is zij als volgt :

De stof, phenoltetrachloorphtaleïne, een bijna wit gekleurd poeder, wordt opgelost in gedistilleerd water met behulp van natron-loog, volgens het volgende voorschrift:

Rp. phenoltetrachloorphtaleïne gr. 2.5
2/n Na OH cc 5
aq. dest. cc 45.
mf. sol. steril.

De oplossing, die donker-violet van tint is, wordt kiemvrij gemaakt door 20 min. koken met gebruikmaking van een terugvloei-koeler. Bij de proef wordt nu 5 mgr. der stof, d. i. 0.1cc der oplossing, per K.G. lichaams-gewicht in een ader gespoten, nadat de in te spuiten hoeveelheid met physiologische keukenzout-oplossing tot 25cc is verdund. Deze verdunning geschiedt voornl., om thrombose der ader te voorkomen; deze ziet men nl. wel eens ontstaan, als sterke oplossingen gebruikt worden. De oplossing wordt langzaam ingespoten in een ader van den arm, als het onderzoek een mensch betreft, met een spuit volgens R e c o r d. Nu wordt bv. $^1/_2$ uur na de inspuiting 5 tot 10 cc bloed ontnomen uit een ader, liefst van den anderen arm. Het bloed laat men rustig eenige uren staan, zoodat het serum zich volledig kan afscheiden. Dit serum zuigt men op met behulp van een lange, dunne naald; het moet voorzichtig geschieden, om te voorkomen, dat bloed-kleurstof in het serum terecht komt, waardoor de bepaling vrijwel onmogelijk zou worden. Het serum verdeelt men over 2 glazen buisjes, die nauwkeurig even wijd zijn. Aan één helft van het serum voegt men nu een paar druppels 10 % Na OH toe, waardoor, indien er nog wat van de stof in het bloed aanwezig is, de kleur te voorschijn komt. Beide buisjes worden geplaatst in een z.g. bi-colorimeter. Daarin wordt de sterkte der kleur nu vergeleken met die van standaard-oplossingen. Deze laatste worden als volgt vervaardigd:

10 mgr. tetrachloorphenolphtaleïne worden in 100 cc aqua destillata opgelost met behulp van eenige druppels 10 % Na OH. Uitgaande van deze grondoplossing, bereidt men nu 12 verdunningen, die resp. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12½, 15, 17½ en 20 % der sterkte van de grondoplossing hebben. De verdunningen geschieden met gedistilleerd water. Zij worden overgebracht in glazen buisjes van nauwkeurig gelijke wijdte, die daarna dichtgesmolten worden. Dit zijn de standaard-oplossingen, die, in het donker bewaard, maanden-

lang haar kleur behouden, zooals ook bij onze onderzoekingen bleek. Het spreekt vanzelf, dat men er ook vooral voor moet zorgen, dat de eigen-kleur der buisjes dezelfde is, 't liefst gebruike men geheel ongekleurd glas.

Men stelt nu de standaard-oplossing vast, wier kleur gelijk is aan die van het gedeelte van het serum, waaraan loog is toegevoegd. De sterkte van dit serum aan kleurstof kan men nu op verschillende wijzen uitdrukken :

a. eenvoudig als de sterkte der verdunning, die de betreffende standaard-oplossing heeft ten opzichte der grondoplossing van 10 mgr. op 100 c c. Dit deden wij. Een kleurstof-rest van b.v. 3 % beteekent dus, dat in het betreffende serum de kleurstof dezelfde kleur had als de standaardoplossing, wier gehalte aan de grondstof 3 % bedroeg van die der grond-oplossing van 10 mgr. op 100 c c water.

b. in procenten van het gehalte der grondstof in het bloed onmiddellijk na de inspuiting. Dit gehalte laat zich bij benadering berekenen als 75 mgr. der grondstof op 1 Liter bloed. Immers, noemen wij het gewicht van het lichaam in KG. = G. Dan worden dus ingespoten G × 5 mgr. der grondstof. Stellen wij de hoeveelheid bloed op $^1/_{15}$ deel van het lichaams-gewicht, dan bevat die hoeveelheid, $\frac{G}{15}$ KG. dus, G × 5 mgr. der stof ; dus per KG. of per Liter bloed G × 5 : $\frac{G}{15}$ = 5 × 15 = 75 mgr. phenoltetrachloorphtaleïne. Nemen wij nu als voorbeeld, dat volgens de berekening onder a in zekere proef de kleurstof-rest in het serum 3 % bedraagt ; de standaard-oplossing van dezelfde kleur-sterkte bevat dus 3 % van de hoeveelheid der grond-oplossing, d. i. 3 % van 100 = 3 mgr. per 1000 c c. Het bloed bevat dan dus $1\frac{1}{2}$ mgr. der stof per liter, als een liter bloed een halve liter serum bevat ; de rest is dus 1.5/75 = 2 % van de oorspronkelijke hoeveelheid. Daar echter de hoeveelheid bloed toch slechts te schatten is, en aan den anderen kant het er alleen om te doen was, vergelijkingen te maken tusschen gezonde en zieke dieren, volstonden wij met de rest der stof in het serum aan te geven als onder a uiteengezet is.

Op te merken hierbij is nog, dat, zooals zooeven reeds bij de berekening in aanmerkng is genomen, alleen het serum de stof opneemt, niet de bloedlichaampjes.

Volgens deze methode gingen wij te werk. Ook bij de honden werd de stof in een ader gespoten, n.l. van een achterpoot ; en wel naar verhouding van 5 mgr. per KG. lichaams-gewicht. Daar bleek, dat de stof bij den hond zeer snel uit het bloed verdwijnt, althans als het dier gezond is, werd spoedig na de inspuiting bloed ter onderzoek uit een ader van den tweeden achterpoot gezogen ; n.l. 5 min. er na. Dit werd herhaald 10 tot 20 minuten na de inspuiting. De hoeveelheid benoodigd bloed bedroeg telkens ongeveer 5 c c . Dit was ruim voldoende. Om ook bij konijnen deze bepalingen eenige keeren na elkander te kunnen doen, was het noodzakelijk, de hoeveelheid bloed zoo klein mogelijk te nemen. Bovendien, zooals vroeger opgemerkt werd, kost het verzamelen van b.v. 5 c c bloed uit een oor-ader bij het konijn veel tijd, waardoor de uitkomst der bepalingen aan nauwkeurigheid verliest. Bij konijnen werd daarom 3 c c bloed ontnomen. Dit was voldoende, doordat de doorsnede der glazen buisjes in den colorimeter wat kleiner genomen werd, dan Rosenthal opgeeft (1½ c.M. volgens hem). De doorsnede van onze buisjes bedroeg ongeveer de helft hiervan. Verder werden de bepalingen bij konijnen en honden steeds verricht, zooals boven aangegeven is.

Een groote moeilijkheid ontmoet men bij het betreffende onderzoek van honde-bloed, n.l. dat hierin zoo gemakkelijk haemolyse ontstaat. Daardoor is dan de kleur der gezochte kleurstof niet goed te beoordeelen.

Rosenthal geeft op, dat toevoeging van enkele druppels 3 % zoutzuur aan het serum de roode kleur van het haemoglobine wegneemt, wat onwaarschijnlijk lijkt. Uitstekend daarentegen voldoet het volgende eenvoudige middel : het aan de ader ontnomen bloed wordt voorzichtig overgebracht in een buisje, waarin iets gelatine, zooveel, dat na vermenging met het bloed de sterkte der gelatine $^1/_8$% is. Op deze manier krijgt men steeds mooi, helder serum.

Behalve phenoltetrachloorphtaleïne zijn door andere onderzoekers voor hetzelfde doel nog ander kleurstoffen gebruikt, waarvan wij in het kort even iets willen zeggen.

In 1916 gebruikten Hatieganu en Lepehne indigo-carmijn, dat in een ader of in de spieren wordt gespoten. De verrichting der lever wordt beoordeeld naar de mate en de snelheid der afscheiding van de kleurstof met de gal, verkregen door middel der duodenum-sonde.

Methyleen-blauw werd eveneens in 1916 voor het eerst toegepast, door Rosenthal en Falkenhausen. De stof wordt onder de huid ingespoten ; maatstof voor de functie der lever is weer de afscheiding met de gal. De gal wordt daarbij, evenals bij de proeven met indigo-carmijn, verkregen door middel der duodenum-sonde. De methodes zullen hier niet verder besproken worden. Wij gebruikten uitsluitend phenoltetrachloorphtaleïne :

a. omdat deze stof, bij gezonden althans, uitsluitend door de lever wordt afgscheiden. Indigo-carmijn en methyleenblauw worden ook voor een deel met de urine verwijderd. Hierop berust immers het gebruik, dat men van deze beide stoffen maakt bij het onderzoek naar de verrichtingen der nieren.

b. omdat voor deze stof een methode bestond, waarbij de bepalingen in het bloed konden geschieden. De andere methodes, zooals die met indigo-carmijn en methyleenblauw, zouden bij onze onderzoekingen onbruikbaar geweest zijn. Immers, bepaalt men de afscheiding der kleurstof in den darm, hetzij door middel der duodenum-sonde, hetzij door onderzoek der faeces, dan is vóór alles noodig, dat de afvoer der gal naar den darm niet belemmerd is, indien men besluiten omtrent de verrichting der lever wil trekken.

De inrichting onzer proeven was echter zoo, dat daarbij juist opzettelijk de strooming der gal naar den darm belemmerd was. Deze manier van onderzoek was dus in onze gevallen uitgesloten. Bruikbaar was slechts die manier, waarbij de verrichting der lever gemeten werd naar de hoeveelheid kleurstof, die zekeren tijd na de inspuiting nog in het bloed overgebleven is.

Deze maatstaf ligt ten grondslag aan de methode van Rosenthal.

Ad 4. Bij het onderzoek naar mogelijke stoornis in de vorming en afscheiding der gal-bestanddeelen werden bij honden dezelfde methodes gevolgd als bij konijnen. Wij volstaan dus met daarnaar te verwijzen.

Ad 5. Ook wat betreft het onderzoek naar verandering van het evenwicht tusschen zuren en basen in het lichaam, dus naar mogelijke acidose bij ziekte van de lever, werden dezelfde methodes toegepast. Alleen werd voor de bepaling van het bicarbonaat-gehalte van het bloed dit laatste ontnomen aan een ader van een achterpoot.

HOOFDSTUK IV.

Enkele gegevens uit de literatuur aangaande stoornis in de verrichtingen der lever.

In de vorige hoofdstukken is in 't kort behandeld, wat wij op het oogenblik omtrent de best bekende verrichtingen der lever weten ; hoe stoornissen in die verrichtingen zich zouden kunnen uiten en met welke methodes deze stoornissen zouden kunnen worden aangetoond.

In dit hoofdstuk zullen wij nu nagaan, wat er in de literatuur te vinden is aangaande stoornissen, die in verband staan met afwijkingen van het orgaan, tengevolge van belemmering in den afvoer der gal, zooals bij onze eigen proeven opgewekt werden.

Wij bespreken vooral uitkomsten verkregen bij dieren, die ook voor onze proeven dienden, konijnen en honden. Voor elk van beide diersoorten zal het overzicht afzonderlijk vermeld worden, terwijl daarna nog iets gezegd zal worden, van wat bij den mensch gevonden is. Zooveel mogelijk zal daarbij steeds weer voor elk der drie groepen de volgorde der te behandelen stoornissen zijn, volgens de punten 1—5 der 3 vorige hoofdstukken, zonder dat wij hier die punten één voor één afzonderlijk nagaan. Volledig is ons literatuur-overzicht zeker niet, alleen de naar onze meening belangrijkste punten zijn behandeld.

A. Stoornissen, die gevonden zijn bij konijnen.

Stoornis in de stofwisseling van koolhydraten is bij deze dieren vooral gevonden in aansluiting aan volledige afbinding van den d. choledochus. Algemeen bekend is, dat dit bij allerlei dieren gevolgd wordt door afnemen der hoeveelheid glycogeen in de lever. Wickham Legg was wel de eerste, die deze operatie verrichtte, en wel bij katten. Voerde hij eenige dagen na de operatie vervolgens bij deze dieren de zoogenaamde piqûre van Claude Bernard uit, dan was de uitkomst negatief, d.w.z. in de urine was geen suiker aan te toonen. Bij gezonde dieren is dit wel het geval ; de suiker is afkomstig uit het glycogeen der lever, waaruit volgt, dat deze stof ontbrak in de levers der behandelde dieren.

Von Wittich voerde in 1875 bij konijnen genoemde

afbinding van den gal-gang uit. Er verscheen daarna suiker in de urine, terwijl het glycogeen-gehalte der lever sterk afnam. Echter stierven de dieren spoedig na de operatie. Men mag dus wel aannemen, dat zij na de operatie in treurigen toestand verkeerden, en dat ook daardoor het gehalte aan glycogeen snel daalde.

In 1876 herhaalden K ü l z en F r e r i c h s deze proeven. Zij vonden na de operatie geen suiker in de urine, doch stelden wel vast, dat het gehalte der lever aan glycogeen veel verminderd was, hoewel zij het orgaan opzettelijk in de gelegenheid stelden, glycogeen te vormen, door na de operatie rietsuiker toe te dienen. Door contrôle-proeven, waarbij alleen de buik van het dier geopend werd, zonder den ductus af te binden, bewezen zij, dat de operatie als zoodanig niet de oorzaak is der daling van het glycogeengehalte. In die gevallen daalde het n.l. niet.

In 1909 werden soortgelijke proeven gedaan door H o h l w e g. Hij bond den ductus ook weer volledig op, doch behalve het glycogeen-gehalte der lever bepaalde hij na de operatie ook het vermogen der dieren, levulose, te verdragen, d.w.z. de hoeveelheid die nog juist geen afscheiding van suiker met de urine opwekt. Voor gezonde konijnen stelde hij vooraf dit vermogen vast op ongeveer 25 gram. Na de operatie nu daalde het; de sterkte der daling was in 't algemeen evenredig aan den duur der afsluiting van den ductus. Echter, het nam niet bij alle dieren in gelijke mate af. Eenige dagen na de operatie doodde hij de konijnen, nadat hun 8 uur te voren elk 35 gram levulose was toegediend door een maag-sonde. Hij bepaalde daarna het glycogeen-gehalte der lever, volgens de methode van P f l ü g e r. Voor twee gezonde konijnen, die eveneens 35 gram levulose voor den dood gekregen hadden, vond hij als glycogeen-gehalte 10.6 % en 9.8 %.

Voor een drietal geopereerde beesten, gedood 9, 9 en 11 dagen na de operatie, vond hij als glycogeen-gehalte der lever resp. 0.12 %, 2.7 % en 0.08 %. Echter moet hierbij weer opgemerkt worden, dat konijnen na volledige afsluiting van den d. choledochus zeer slecht vreten, sterk in gewicht achteruitgaan en geregeld na eenige weken sterven. Ook deze gang van zaken doet het glycogeen spoedig uit de lever verdwijnen, zoodat dus de daling van het gehalte niet aan de onmiddellijke gevolgen der galstuwing alleen,

maar aan den invloed daarvan op het geheele dier toegeschreven moet worden. Verder treft het aanzienlijke verschil in bovenstaande cijfers van het glycogeen-gehalte. Dezelfde onderzoeker ging ook bij konijnen den invloed van enkele vergiften op het glycogeen-gehalte der lever en het verdragen van levulose na. Hij bezigde fosforus, chloroform en tolueendiamine. Het laatste vergift had geen invloed, wel de twee eerstgenoemde. Zij deden n.l. zoowel de hoeveelheid verdragen levulose als het gehalte aan glycogeen dalen. Zooals bekend is, veroorzaken beide duidelijk zichtbare afwijkingen in de lever ; fosforus voornl. in den vorm van vettige ontaarding, chloroform in dien van dood van het weefsel. Dat zij de verrichtingen der lever kunnen storen, blijkt ook wel uit de geelzucht, die zij vaak opwekken. Hohlweg besluit met te zeggen, dat de stoornis der werking der lever, in zoover die blijkt uit daling van het glycogeengehalte en het vermogen tot verdragen van vruchtensuiker des te grooter is, naarmate de bouw van het leverweefsel meer afwijkingen van het gezonde vertoont.

Frey bepaalde, evenals de vorige onderzoekers, het vermogen, levulose te verdragen, bij konijnen, bij welke de lever beschadigd was geworden door den ductus choledochus af te binden of door vergiftiging met kleine hoeveelheden fosforus. Een gezond dier verdroeg 30 gram, als de suiker met de maag-sonde werd gegeven. Geöpereerde dieren geregeld minder en die daling nam toe met den duur der afsluiting. Hetzelfde vond hij bij dieren, die met fosforus behandeld waren.

Voor een andere suiker, galactose, werd door Roubitschek bepaald, hoeveel konijnen, die met kleine hoeveelheden fosforus waren vergiftigd, verdroegen. Te voren vond hij, dat een gezond konijn een weinig galactose met de urine afscheidt, als 5 gram van die suiker per os toegediend zijn. Deze afscheiding nu, na dezelfde hoeveelheid, nam toe, als de dieren met fosforus behandeld werden. Staakt men die behandeling, dan kan de lever zich herstellen, waarmede dan weer meer galactose verdragen wordt. Roubitschek nam geen vast verband waar tusschen de mate van daling van de hoeveelheid verdragen suiker en den graad der vettige ontaarding der lever, veroorzaakt door den fosforus.

Frey bepaalde bij zijn proeven op konijnen, waarbij

de ductus choledochus werd afgebonden, ook den invloed dier afsluiting op de hoeveelheid aminozuren en ammoniak, die het dier met de urine afscheidt. De hoeveelheid ammoniak bleek daarna niet veranderd te zijn in 't algemeen; terwijl de hoeveelheid aminozuren toenam, vooral, zoodra zich cirrhose in de lever ging ontwikkelen, wat volgens Frey ongeveer een week na de operatie het geval is.

Hitzu Ito ging bij konijnen den invloed van sterke afkoeling na, door de dieren te dompelen in water van ongeveer 10° C. Het gehalte van het bloed aan suiker steeg daardoor, terwijl een weinig suiker in de urine verscheen. Deze verschijnselen wijzen op een invloed der afkoeling op de lever. Hij bepaalde tevens den invloed der afkoeling op de hoeveelheid ester-sulfaten der urine, nadat 0.3 gram phenol aan het dier was toegediend. In gewone omstandigheden nam de hoeveelheid ester-sulfaat na de toediening van phenol sterk toe. Was het dier afgekoeld, dan was die toeneming echter niet verminderd, zooals men misschien verwachten zou, doch eerder nog wat sterker geworden.

B Stoornissen, die gevonden zijn bij honden.

In 1889 speurden Dastre en Arthus de veranderingen na, die het glycogeen-gehalte der lever onderging bij honden, nadat een der afvoerbuizen voor de gal volledig was afgebonden. Doordat de lever van den hond, evenals trouwens die van het konijn, uit kwabben bestaat, die meestal elk voor zich afzonderlijk een uitvoerbuis voor de gal bezitten, welke buizen alle in den ductus choledochus uitmonden, konden zij, door een der afzonderlijke buizen af te sluiten, de gevolgen der gal-stuwing beperken tot een deel der lever, namelijk tot de bij de buis behoorende kwab. Het overige deel van het orgaan lijdt dan geen schade, ook houden de dieren goeden eetlust. Eén tot twee weken na de operatie werden de dieren gedood, en het glycogeengehalte bepaald in het gestuwde en het normale deel der lever. Dit gehalte nu was steeds in het eerste lager dan in het tweede gedeelte. De bepalingen werden gedaan volgens de methode van Külz. Zij merkten nog op, dat de inhoud van de afgesloten galbuis vaak ongekleurd was. De organen vertoonden geen of slechts geringe geelzucht.

Reiss en Jehn gingen in 1912 na, of afsluiting van den ductus choledochus bij den hond invloed had op het

vermogen tot verdragen van galactose. Zij konden geen invloed vinden. Echter vertoonden de levers in hun proeven na den dood bij microscopisch onderzoek geen veranderingen in den bouw van het weefsel, behalve uitzetting der galgangen, terwijl de inhoud daarvan uit gewone gal bestond, wat alles tezamen wel eenigszins onwaarschijnlijk klinkt. Alleen als het pancreas bij de operatie geleden had, zagen zij veranderingen in de lever, in den vorm van dood van het lever en abcessen. De dieren gingen dan echter te gronde. Zulke honden verdroegen bij onderzoek minder suiker.

Hurwitz en Bloomfield onderzochten in 1913, hoeveel lactose honden verdroegen, bij welke een verbinding tusschen de poorlader en de onderste holle ader was aangelegd (fistel van Eck). Den eersten tijd na de operatie was de hoeveelheid kleiner dan vóór de operatie, na eenige maanden was zij weer gewoon.

Zij bepaalden tevens de verandering in de verdragen hoeveelheid, die ontstond onder invloed van een bedwelming door chloroform. Bij een duur van bijvoorbeeld 2 uur der bedwelming ziet men steeds veranderingen in de lever ontstaan, in den vorm van afsterven van weefsel om de venae centrales. Een week later heeft de lever reeds zijn gewonen bouw terug, doordat gezond gebleven cellen zich zijn gaan deelen. In overeenstemming met deze waarnemingen is nu, dat genoemde onderzoekers vlak na de bedwelming een daling van de hoeveelheid verdragen suiker waarnamen, terwijl deze een week later weer op het gewone bedrag was gekomen.

Proeven, die zij met lactose deden bij honden, die behandeld waren met fosforus of bij welke de ductus choledochus was afgebonden, gaven geen regelmatige uitkomsten.

Schlesinger vond vermindering der verdragen hoeveelheden voor glucose en levulose bij honden, nadat de d. choledochus was afgesloten.

In 1922 zagen Mann en Magath, dat het suikergehalte van het bloed bij een hond steeds en snel daalt, nadat de lever weggenomen is. Eenige uren na de operatie sterven de dieren onder kenmerkende verschijnselen. Werd na de operatie glucose in een ader gespoten, in verhouding van slechts $\frac{1}{2}$ gram per K.G. lichaams-gewicht, dan leefden de dieren weer geheel op, en bleven zij één of twee uren

goed. Door de inspuitingen te herhalen, konden zij dieren na de operatie meer dan 24 uur in het leven houden. Inspuiting van andere suikers had geen of weinig uitwerking.

Graham deed in 1915 proeven over den weerstand van jonge honden tegen chloroform. Bij pas-geboren dieren is die weerstand groot ; hij neemt gestadig af, indien men de beesten laat vasten. Dit afnemen van den weerstand bleek uit klinische verschijnselen ; verder bleek in overeenstemming hiermede de verandering, die door de chloroform in de lever was opgewekt, voornamelijk weefseldood, des te uitgebreider, naarmate het vasten langer geduurd had. Graham vond nu, dat de voorraad glycogeen der lever, die bij het pasgeboren dier zeer groot is, en die natuurlijk afnam bij het hongeren, een maatstaf was voor de veranderingen, die de bouw van het weefsel vertoonde. Gaf hij aan het dier tevoren suiker, dan was de weerstand tegen chloroform grooter en de verandering in de lever minder dan anders het geval zou zijn.

Opie en Alford vonden in hetzelfde jaar bij proeven met ratten, dat de weerstand tegen chloroform en fosforus bij deze dieren het grootst is, wanneer het voedsel veel koolhydraat bevatte. Dit bleek uit den levensduur der beesten na de inwerking van den chloroform of van den fosforus. Dezelfde gunstige invloed van koolhydraten werd in 1919 voor honden gevonden door Davis en Whipple, wat de invloed van chloroform betreft, waarvan zij zich overtuigden door het microscopisch onderzoek van een stukje leverweefsel, dat kort na de bedwelming werd weggenomen. De veranderingen hierin waren het geringst, als koolhydraat-voeding was voorafgegaan, dus wanneer de lever het meeste glycogeen bevatte. Simonds ten slotte vond dezen gunstigen invloed van koolhydraat-voeding bij honden ook wat betreft den invloed van fosforus-toediening. Het schijnt dus, dat de weerstand van het lichaam, hier vooral van de lever, tegen vergiften als fosforus en chloroform afhangt van den voorraad glycogeen der lever. Dit denkbeeld wordt sterk voorgestaan door Roger. Hierop berust de raad, vóór groote operaties op den mensch, vooral als die geschieden in chloroform-bedwelming, suiker aan den lijder toe te dienen.

Over de stofwisseling der eiwitstoffen bij afwijkingen der lever is bij honden niet veel bekend.

Howland en Richards deelden in 1909 mede, dat honden na langdurende bedwelming met chloroform met de urine veel meer stikstof, ammoniak en zwavel afscheidden dan tevoren. Bepaald verband dezer stijging met de veranderingen in het leverweefsel konden zij niet vinden.
Ishihara deed in 1912 proeven over de gevolgen van toediening van kleine giften fosforus bij honden, wat betreft de afscheiding met de urine van ammoniak, ureum, aminozuren, kreatine en kreatinine. Een invloed op de hoeveelheden dier stoffen kon hij niet vinden. Dat de leverwerking gestoord was, nam hij aan uit het duidelijk aanwezig zijn van urobiline in de urine, een stof, die men in urine van gezonde honden slechts in sporen aantreft, tenzij zij hongeren.

Lade ging in 1912 bij honden den invloed na, die het tot stand brengen eener fistel volgens Eck heeft op de hoeveelheid ester-sulfaten der urine. Vóór en na de operatie vond hij dezelfde hoeveelheid. Ook toediening van fosforus of van lysol aan de geöpereerde dieren had geen invloed op die hoeveelheid. Toch had lysol een andere werking nà de operatie dan er voor. Een gezonde hond toch verdroeg den lysol goed ; na de operatie deden zich vergiftigingsverschijnselen voor, die soms op den dood van het dier uitliepen.
Dubin onderzocht honden, die eveneens genoemde operatie ondergaan hadden. Hij vergeleek de afscheiding van phenol in de urine vóór de operatie en er na, en ook, nadat 1 gram phenol was toegediend. Hij ging na, welk deel van den phenol in de urine gepaard was, vond vergrooting van dit deel na de toediening van phenol, doch geen verschil vóór en nà de operatie. Bij dieren, bij welke de ductus choledochus was afgebonden, was het gepaarde deel van phenol in de urine nà toediening van phenol kleiner dan vóór de operatie.
Lang bepaalde in 1900 de afscheiding van ester-sulfaten in de urine van ganzen, bij welke hij de lever weggenomen had. De hoeveelheid dier sulfaten was even groot als bij het gezonde dier.

Over de afscheiding van phenoltetrachloorphtaleïne in de gal bij honden zijn door Amerikaansche onderzoekers mede-

deelingen gedaan. Steeds werd daarbij die afscheiding beoordeeld naar de rest, die in de faeces van 48 uur na de inspuiting te vinden was.

In 1913 bepaalden op die wijze Whipple, Teightal en Clark den invloed, dien verschillende inwerkingen op de lever op de afscheiding der stof hadden. Zij spoten een hoeveelheid in van 10 mgr. per K.G. lichaamsgewicht, in de halsader. De rest in de faeces van 48 uur bedraagt bij een gezonden hond ongeveer 50 % van de ingespoten hoeveelheid. In de urine vindt men daarbij nooit wat van de stof. Zij zagen nu, dat door chloroform-bedwelming en door fosforus-toediening het vermogen der lever tot afscheiding der stof sterk daalde, en dat de daling ongeveer evenredig was met den graad der veranderingen, die de bouw onderging. Met het klinisch herstel ging gepaard een stijging van de rest van de stof in de faeces.

Bij honden, bij wie een fistel volgens Eck was aangelegd, bij wie dus de stroom van het bloed van de poortader buiten de lever omging, was geen stoornis in de afscheiding van de stof te ontdekken.

Bij honden, bij welke de ductus choledochus was afgebonden, werd in de faeces, zooals te verwachten was, niets van de stof terugevonden; in de urine werd slechts een geringe hoeveelheid ervan afgescheiden; eveneens werd iets in den inhoud der galwegen gevonden na den dood. Waar het grootste deel gebleven was, kon niet vastgesteld worden.

Hurwitz en Bloomfield vonden bij honden met een fistel volgens Eck wel een afnemen der afscheiding der stof, tenminste den eersten tijd na de operatie. Na een paar maanden was de afscheiding weer gewoon geworden.

Whipple en Speed gingen ten slotte in 1915 den invloed na, dien bedwelming met ether, paraldehyd, urethaan en alcohol bij honden op de afscheiding van phenoltetrachloorphtaleïne had. Zij vonden vlak na de bedwelming steeds verminderde afscheiding, terwijl de bouw van het leverweefsel geen duidelijke veranderngen had ondergaan.

C. Stoornissen, die gevonden zijn bij den mensch.

Als aanwijzing en maat eener stoornis in de verrichting der lever is, wat de stofwisseling der koolhydraten aangaat,

bij den mensch vooral beschouwd het afscheiden van suiker met de urine en de hoeveelheid dier suiker. Hierop berusten de methodes van Strauss en die van Bauer.

De eerste vond in 1900, dat de toediening van 100 gram vruchtensuiker meestal door afscheiding van suiker in de urine gevolgd wordt, indien de lever ziek is, terwijl dit bij gezonden slechts zelden het geval is.

Bauer ontdekte in 1906 hetzelfde voor galactose, indien daarvan volgens zijn methode 40 gram wordt gegeven.

Hedinger toonde bij lijders aan galsteenziekte niet zelden suiker in de urine aan, wat volgens hem kan berusten op een aandoening van de lever of van het pancreas.

Hohlweg zag bij lijders aan galsteen-ziekte, wanneer de steenen in den d. choledochus waren gekomen, steeds afscheiding van suiker in de urine, als hij de proef van Strauss toepaste, soms nog weken, nadat de steenen daaruit verwijderd of verdwenen waren. Waren de diepliggende galwegen nog vrij, dan werd geen suiker in de urine gevonden.

Frey kreeg duidelijke uitkomsten met de levulose-proef in ongeveer de helft der patienten met ziekten der lever, die hij onderzocht, terwijl bij gezonden dan bijna nooit suiker werd afgescheiden.

Reiss en Jehn kregen geen afscheiding van galactose met de galactose-proef bij galsteen-lijden, ook als de diepliggende galwegen niet meer vrij waren.

Strauss deed in 1913 mededeeling over een groot aantal gevallen, waarin zijn methode was toegepast. Zij gaf o.a. suikerafscheiding in 60 % der gevallen, waarin de d. choledochus was afgesloten, in 80 % der gevallen van cirrhose der lever.

Schirokauer paste de levulose-proef ook toe, doch bepaalde daarna het suikergehalte van het bloed. Bij afsluiting van den ductus choledochus door steenen vond hij, een uur na de toediening van de suiker, een sterkere stijging van het suikergehalte van het bloed dan bij gezonden. Bij herhaling van de proef met 100 gram druivensuiker was de stijging een uur later nog grooter dan met vruchtensuiker.

Schwab deed de proef met 100 gram druivensuiker. Hij bepaalde het suikergehalte van het bloed vóór en nà de toediening der suiker, doch vond geen duidelijk verschil

tusschen de uitkomsten bij gezonden en lijders aan een ziekte der lever.

Friedman en Strouse bepaalden weer de afscheiding der suiker met de urine, na toediening van 100 gram druiven- of vruchtensuiker. Bij lijders aan ontsteking der galblaas vonden zij met beide afscheiding in de urine.

Falk en Saxl daarentegen konden meestal geen suiker in de urine aantoonen bij lijders aan gal-stuwing, nadat deze 100 gram vruchtensuiker opgenomen hadden.

Sisson en Wagner verkregen met de proef volgens Bauer bijna steeds suiker-afscheiding in gevallen van icterus catarrhalis, minder vaak bij andere vormen van geelzucht.

Hetenyi diende 100 gram druiven- of vruchtensuiker door den mond toe, en bepaalde 50 min. daarna het suikergehalte van het bloed. Bij lijders aan een lever-ziekte vond hij sterker stijging dan bij gezonden, het sterkst na de eerste suiker. Zijn uitkomsten komen dus overeen met die van Schirokauer. In andere gevallen bracht hij een der beide suikers langs een ader in, in een hoeveelheid telkens van 20 gram. 15 min. later bepaalde hij het suikergehalte van het bloed. Bij gezonden was dit dan reeds weer normaal geworden, bij lijders aan een lever-ziekte was het dan nog te hoog; het hoogst weer na toediening van druivensuiker.

Gottschalk onderzocht het suikergehalte in het bloed van zwangeren, aan wie 100 gram vruchtensuiker was toegediend. In vele gevallen vond hij een te groote en te lang durende stijging van het gehalte, vergeleken met de uitkomsten bij gezonden. In die gevallen besluit hij tot een stoornis in de lever-verrichtingen.

Wat de stofwisseling der eiwitstoffen betreft, is bij ziekten der lever vaak vermindering der hoeveelheid ureum en stijging der hoeveelheid ammoniak in de urine gevonden. Wij hebben gezien, dat dit zeker wel voornamelijk komt, doordat bij die ziekten ongewoon veel zuren in het lichaam ontstaan, die niet ontleed, doch met de urine afgescheiden worden. Een deel van het ammoniak dient nu, om deze zuren te binden.

Verder vond o.a. Frey een grooter bedrag aan aminozuren in de urine, in tegenstelling tot Damask, Ga-

lambos en Tausz, die ongeveer de gewone hoeveelheden vonden.

Wat aangaat vorming en afscheiding met de urine van ester-sulfaten bij lever-ziekten, moeten de onderzoekingen van M Kahn genoemd worden. Hij ging dit paringsvermogen der lever na door den patiënten ½ gram thymol toe te dienen, en daarna in de urine van de volgende 48 uur de hoeveelheden anorganische- en ester-sulfaten te bepalen. Hij vond geen duidelijke verschillen, in vergelijking met de hoeveelheden bij gezonde personen, met name niet in enkele gevallen van galsteenen en ontsteking der galblaas.

De afscheiding van phenoltetrachloorphtaleïne en andere stoffen is door vele onderzoekers nagegaan bij vermoedelijke of zekere ziekte der lever.

In 1913 stelde Rowntree voor, de eerstgenoemde stof in de kliniek in te voeren. In dit jaar deden Rowntree, Hurwitz en Bloomfield het eerste onderzoek naar stoornis in de lever-verrichtingen bij den mensch ermede.

Zij spoten daartoe 400 mgr. der opgeloste stof in een ader in en bepaalden, hoeveel der stof in de faeces van de volgende 48 uur terug te vinden was. Bij gezonden bleek dit 30 tot 50 % der ingespoten hoeveelheid te zijn, terwijl in de urine bij hen nooit wat van de stof werd gevonden. Bij een aantal lijders, bij wie aandoeningen der lever vermoed werden of zeker waren, bleek de hoeveelheid der stof in de faeces tot 30 % der toegediende hoeveelheid te zijn.

Rowntree, Marshall en Chesney herhaalden de proeven in het volgende jaar op grootere schaal, met gelijksoortige uitkomsten.

Met dezelfde methode verkregen Kahn en Johnston echter zeer wisselende uitkomsten, zoodat volgens hen zij ongeschikt is voor het opsporen van stoornis in de werking der lever.

In 1916 wijzigde Mc Neil de methode in zoover, dat niet meer de faeces onderzocht werden, doch de gal zelve, die daartoe naar buiten gebracht werd door middel der duodenumsonde van Einhorn. Op deze manier onderzochten Aaron, Beck en Schneider in 1921 een aantal lijders met of zonder ziekte der lever. Bij een gezonde persoon verschijnt de stof ongeveer 15 min. na de inspuiting in de gal. Bij aanwezigheid van steenen in den d. cho-

ledochus, bij ontsteking der galwegen of van de galblaas liet dat oogenblik veel langer op zich wachten. Natuurlijk is de methode niet toe te passen, indien de groote galbuis geheel is afgesloten. Friedenwald en Gantl vonden, dat vooral bij biliaire cirrhose de afscheiding met de gal vertraagd is.

In 1922 werd de methode opnieuw gewijzigd door Rosenthal, zooals vroeger beschreven is. De hoeveelheid, die door hem ingespoten wordt, bedraagt 5 mgr. per K.G. lichaams-gewicht. Hij bepaalt, hoeveel de rest der stof in het bloed bedraagt na zekeren tijd. Bij den gezonden mensch is 1 uur na de inspuiting niets van de stof meer in het bloed te vinden, 15 min. na de inspuiting hoogstens nog 3 % der ingespoten hoeveelheid. Bij allerlei ziekten der lever vond Rosenthal vertraging der afscheiding uit het bloed, waarbij de stof in de urine voor den dag kan komen. Piersol en Bockus vonden met deze werkwijze een vertraagd overgaan uit het bloed bij slepende ontsteking der galblaas. Verder vergeleken zij de uitkomsten der proef met die van het onderzoek naar het voorkomen van urobiline. Deze uitkomsten kwamen goed overeen ; niet echter met die, welke de methode van Widal opleverde. Ook Künfi vond te hooge resten der stof in het bloed bij allerlei aandoeningen der lever.

Lepehne en Hatieganu voerden een methode in, waarbij gebruik gemaakt wordt van indigo-carmijn. Deze stof wordt in de spieren gespoten. De afscheiding door de lever wordt nagegaan door het onderzoek der gal, verkregen met de duodenum-sonde. Zij verschijnt daarin binnen 60 min. na de inspuiting, bij gezonde menschen. Hesse, Wörner en Havemann vonden vertraagde afscheiding met de gal bij lever-cirrhose ; op tijd was zij bij ziekte door gal-steenen.

Tonietti, Einhorn en Laporte zagen ook, dat de stof langzamer in de gal verschijnt bij ziekte der lever, vooral bij icterus catarrhalis.

Rosenthal en Falkenhausen ten slotte bezigden methyleen-blauw als kleurstof bij het onderzoek naar de lever-werking. De stof wordt onder de huid ingespoten. De afscheiding door de lever wordt weer nagegaan door het onderzoek met de duodenum-sonde. Bij gezonden begint de

afscheiding met de gal ongeveer 1 uur na de inspuiting. Merkwaardigerwijze is de afscheiding bij ziekte der lever niet vertraagd, doch juist sneller dan gewoonlijk ; zij kan reeds beginnen 15 tot 30 min. na de inspuiting. Dit is vaak al te vinden, als alleen de aanwezigheid van wat veel urobiline in de urine aan de lever doet denken.

H a m i d echter kon op deze wijze geen versnelling der afscheiding vinden bij ziekte der lever.

Over de stoornissen in de afscheiding der bestanddeelen der gal zelve zou nog veel te zeggen zijn. Wij komen dan echter op het zoo ingewikkelde en uitgebreide gebied der geelzucht, en zullen daarom liever verwijzen naar werken, die zich in het bijzonder daarmede bezighouden.

HOOFDSTUK Va.

Eigen onderzoekingen.
Klinisch en Physiologisch-Scheikundig gedeelte.

Zooals in de inleiding werd beschreven, wilden wij bij ons onderzoek nagaan, of er storingen te vinden waren in de verrichtingen der lever, indien in de groote gal-wegen zich een belemmering bevond voor de vrije strooming der gal naar den darm. Bij de door ons gebruikte dieren, konijnen en honden, brachten wij deze belemmering opzettelijk aan, door meer of minder sterk de uitvoer-buizen der gal in te snoeren. Wij weten wel, dat deze manier van doen slechts gebrekkig nabootst hetgeen er bij den mensch gebeurt, indien gal-steenen den doorgang door de gal-wegen min of meer versperren. Doch, wat het beste zou zijn, nl. gal-steenen in de gal-buizen te doen ontstaan, is bij onze proef-dieren vrijwel onmogelijk, terwijl van nature galsteenen bij konijnen nooit, bij honden slechts zeer zelden voorkomen. Wij dachten er eerst over, te trachten de werking van galsteenen na te bootsen door andere vreemde lichamen in de uitvoerbuis te brengen. Bij enkele dieren werd beproefd, kleine stukjes glas in den d. choledochus te brengen, door, na opening van het duodenum, deze stukjes langs de opening der papilla Vateri omhoog te duwen, en ze in den ductus op een of andere manier te fixeeren. Bij konijnen echter mislukte dit ; de wand van de galbuis is te dun voor een dergelijke bewerking. Bij honden zou het misschien wel lukken ; pogingen in deze richting deden wij echter niet, omdat wij bij beide dieren de gal-stuwing op dezelfde wijze wilden tot stand brengen.

Wij meenden bovendien, dat het er ook niet zoo veel toe zou doen, op welke manier de gal gestuwd werd. De invloed op de lever zal, naar onze meening, wel steeds dezelfde zijn, mits de oorzaak der stuwing steeds op ongeveer hetzelfde gedeelte van het galweg-stelsel werkt.

De manier, waarop ten slotte de stuwing der gal tot stand werd gebracht, evenals de proeven zelve, worden voor beide groepen van dieren afzonderlijk beschreven.

A. PROEVEN MET KONIJNEN.

Bij deze dieren werd nagegaan :

1. de invloed, dien volledige afsluiting van de gal-bui-

zen, ductus choledochus of één zijner zijbuizen, had op :
a. het glycogeen-gehalte der lever.
b. den bouw van het lever-weefsel.

2. de invloed, dien gedeeltelijke afsluiting van den ductus choledochus had op :
a. de veranderingen van het suiker-gehalte van het bloed, die ontstaan na toediening van druivensuiker onder de huid.
b. de verandering in de hoeveelheid der ester-sulfaten der urine, ontstaande na toediening van thymol langs den mond.
c. de hoeveelheid phenoltetrachloorphtaleïne, die een bepaalden tijd na de inspuiting dezer stof langs een ader in het bloed is terug te vinden.
d. de hoeveelheid van enkele bestanddeelen der gal in het bloed en in de urine.
e. de hoeveelheid ammoniak en den zuur-graad der urine, en van het reserve-alkali van het bloed.
f. den bouw van het lever-weefsel.

1a. De invloed van volledige afsluiting van een galbuis op het glycogeen-gehalte van het bijbehoorende lever-weefsel.

Wij zullen beginnen met een beschrijving der wijze, waarop de volledige afsluiting eener gal-buis tot stand werd gebracht.

Het konijn werd op de operatie-plank bevestigd, vervolgens het haar van den boven-buik in het midden verwijderd met een schaar en met scheer-poeder. Het van haar ontbloote terrein werd ingewreven met een oplossing, waarin o.a. pikrinezuur en looizuur aanwezig waren. Dit werd gedaan in de hoop, zoodoende de huid ter plaatse te ontsmetten.

Daarna werd het dier bedwelmd met aether, door een prop watten, goed bevochtigd met deze stof, voor mond en neus te houden. Zoodra de bedwelming voldoende was, ving de eigenlijke operatie aan, waarbij er op gelet werd, dat aan de eischen van kiem-vrijheid nauwkeurig voldaan werd. Het dier werd bedekt met kiem-vrije doeken, zóó, dat het onthaarde gebied juist onbedekt bleef. Alsdan werd de buik geopend door middel van een snede in de middel-

lijn van ongeveer 10 c.M. lengte, van den proc. Xiphoideus af naar beneden. Maag en duodenum werden daarna door den assistent voorzichtig buiten de wond gebracht en het lig. hepato-duodenale wat gespannen. De ductus choledochus herkent men zonder moeite als voortzetting van het deel van den ductus, dat in den wand van het duodenum loopt. Dit gedeelte nl. springt bij het konijn steeds vanzelf in het oog. Meer moeite kost het, den ductus cysticus en de afzonderlijke galbuizen der lever-kwabben te ontdekken. Het konijn heeft namelijk een viertal dezer kwabben, waarvan elk voor zich een afzonderlijke uitvoerbuis der gal bezit, die alle uitkomen in den d. choledochus. De galbuis der rechter zijkwab komt het laagst er in uit, ongeveer 1½ c.M. boven het duodenum, en wel bijna loodrecht op de richting van de hoofdbuis. In onze proeven werd nu òf laatst-bedoelde zijbuis, òf de hoofdbuis geheel afgesloten ; de laatste daarbij soms boven genoemde zijbuis, soms eronder, d.w.z. naar het duodenum toe. Deze afsluiting geschiedde, door, nadat de buis uit het omgevende weefsel bloot gelegd was, met een geoogde sonde een zijden draadje onder haar door te brengen, en dit vervolgens stevig dicht te knoopen. Maag en duodenum werden daarna weer op hun plaats gebracht, nadat galblaas en lever bezichtigd waren. De buik werd ten slotte in twee lagen gesloten, buikvlies met spieren en de huid, beide met zijde. Het dier werd in een verwarmd vertrek gelegd, waarin trouwens verder alle konijnen verbleven, waarmede proeven genomen werden.

Bij een eerste groep van 4 konijnen werd op de beschreven wijze volledige stuwing der gal opgewekt ; de ductus choledochus zelf werd vlak bij het duodenum geheel afgebonden. Deze dieren bleven alle na de operatie erg ziek ; zij vraten zeer weinig en namen snel en gestadig in gewicht af. Ten slotte stierven zij alle binnen enkele weken na de operatie. Geelzucht was gewoonlijk een paar dagen na den ingreep te zien aan de huid en den harden oogrok ; in de urine en in het bloedserum waren dan steeds bestanddeelen der gal aan te toonen, op de vroeger beschreven wijzen. In den loop der dagen verminderde de geelzucht gewoonlijk ; eveneens de hoeveelheid der gal-bestanddeelen in het serum en in de urine.

Twee der vier dieren werden gedood, door nekslag, vlak voordat het einde nabij scheen. De twee andere stierven min

of meer onverwacht. Zoo spoedig mogelijk na den dood werd de lever uit het lichaam verwijderd en volgens de methode van Pflüger het glycogeen-gehalte van het orgaan vastgesteld. Bij de lijk-opening werd steeds geelzucht, in verschillenden graad, gevonden. De galblas en de groote galwezen waren sterk, doch in wisselende mate uitgezet; de inhoud was min of meer veranderde gal, echter was hij in geen der gevallen kleurloos. De wanden der galwegen waren verdikt. Aan de lever waren met het bloote oog afgestorven haarden te zien, wisselend in grootte en vorm. De lever vertoonde min of meer de kleur der gal. Aan de overige organen, met name aan de milt, werden op 't oog geen veranderingen gezien; steeds werd vastgesteld, dat de afsluiting van den ductus choledochus werkelijk volledig geweest was.

Over het glycogeen-gehalte der levers van deze 4 konijnen geeft tabel 4 inlichtingen, waarin tevens enkele andere gegevens over de dieren vermeld zijn.

TABEL 4.

No. van het konijn	Gewicht van het konijn vóór de operatie in grammen	Gewicht van het konijn bij den dood in grammen	Gewicht der lever in % v/h lichaamsgew.	Glycogeen-gehalte der lever in % v/h gew.	Levensduur v/h konijn na de operatie, in dagen
5	3240	2560	3.83	0.55	13
6	2570	2140	4.37	spoor	9
7	2890	2210	3.21	?	16
8	2240	1790	2.90	?	11

Tevoren was bij een viertal gezonde konijnen het glycogeen-gehalte der lever bepaald. Deze dieren werden alle gedood door nekslag. Over deze groep deelt tabel 5 het een en ander mee.

TABEL 5.

No. van het konijn	Gewicht van het konijn in grammen	Gewicht der lever in % v/h lichaamsgew.	Glycogeen-gehalte der lever in % v/h gew.	Gewicht der rechter zijkwab in % v/h gew. der lever
1	2740	3.85	4.59	19.6
2	3120	3.65	5.39	18.1
3	2130	6 50	8.17	17.3
4	2010	3.38	8.78	22.1

Uit tabel 5 blijkt o.a., dat het glycogeen-gehalte der lever van gezonde konijnen sterk wisselt. Toch waren het dieren, die in dezelfde omstandigheden verkeerden wat voeding en verzorging betreft. Bovendien vertoefden zij reeds geruimen tijd in den stal van het laboratorium. Zij behoorden evenwel niet tot hetzelfde ras. Dit groote individueele verschil is trouwens door vele onderzoekers opgemerkt, ook voor andere diersoorten. Wij leeren er in elk geval uit, dat men zeer voorzichtig moet zijn met het trekken van besluiten uit het glycogeen-gehalte der lever en de veranderingen daarin.

Uit tabel 4 volgt, dat na de afsluiting van den ductus choledoctus het glycogeen-gehalte der lever spoedig en snel daalt, zoodat na 2 weken nog slechts geringe hoeveelheden over zijn.

Bij de konijnen 7 en 8 werd het gehalte niet bepaald, omdat deze dieren 's nachts gestorven waren en de levers dus niet snel genoeg na den dood konden onderzocht worden. Na den dood immers verdwijnt het glycogeen vrij snel uit de lever. Zoo vonden wij in een lever van een gezond konijn, dat gedood was door nekslag, nog slechts sporen glycogeen, nadat deze lever 24 uur op ijs was bewaard geworden. De versche lever bevatte een aanzienlijke hoeveelheid.

Wij zeiden boven met opzet, dat n a de afsluiting het

glycogeen-gehalte sterk daalde. Deze toch is zeker niet de eenige oorzaak dier daling. Daar de dieren n.l. na de operatie voortdurend ziek bleven, en bijna geen voedsel gebruikten, zou in elk geval het glycogeengehalte na den ingreep gedaald zijn, onafhankelijk van den invloed der galstuwing.

Om meer onmiddellijk den invloed der galstuwing te vinden op het glycogeengehalte moet dus de zooeven genoemde invloed, de ongunstige voedingstoestand van het dier, die een zeer belangrijke factor is, uitgeschakeld worden. Dit trachtten wij te doen bij een volgende groep van 3 konijnen, door daarbij de hoofdbuis voor den gal-afvoer niet af te sluiten vlak bij het duodenum, doch iets meer lever-waarts, n.l. boven de zijbuis, die de gal van de rechter zijkwab der lever afvoert naar de hoofdbuis. De afvloed van gal uit deze zijkwab blijft dan dus vrij. Daar er slechts een zeer smalle verbinding bestaat tusschen de zijkwab met de rest der lever, heeft waarschijnlijk stuwing der gal in deze rest geen invloed op het weefsel der rechter zijkwab, tenminste niet onmiddellijk. Inderdaad ziet men dan ook na de afsluiting van de hoofdbuis boven de bedoelde zijbuis in de bijbehoorende zijkwab niets van de veranderingen, die kenmerkend zijn voor de stuwing der gal, en die men dus in het gestuwde deel der lever zoo duidelijk bemerkt. Het gewicht der zijkwab bedraagt voor de normale lever ongeveer $^1/_5$ à $^1/_6$ van dat der geheele lever. Ponfick toonde aan, dat, ook al neemt men bij het konijn $^3/_4$ deel der lever weg, het dier toch in leven blijft en spoedig zelfs weer geheel gewoon is. Hij bewees, dat dit komt, doordat het achtergebleven deel van het orgaan sterk en snel gaat groeien, zoodat vrij spoedig weer het gewicht der lever van vroeger bereikt is. Van Hasselt, die bij zijn proeven éénmaal den ductus choledochus, evenals wij deden, afbond boven de galbuis der rechter-zijkwab, zij het ook met een ander doel, hield dit dier eveneens in 't leven ; het werd 50 dagen na de afbinding gedood. Bond hij den ductus geheel af vlak boven het duodenum, dan gingen de dieren na enkele weken te gronde, b.v. na 18 en 25 dagen. Bij de lijkopening van het dier, dat 50 dagen na de afbinding gedood werd, zag hij, dat de rechter zijkwab sterk gegroeid was, zóó, dat haar gewicht gelijk was aan dat van een lever van een gezond konijn. Het gestuwde deel der lever daaren-

tegen was sterk atrophisch en cirrhotisch geworden. Helaas vermeldt hij niet, hoe dit dier zich klinisch gedroeg na de afsluiting, noch het gewicht vóór de operatie en later.

S t e e n h u i s bond bij konijnen ook den ductus choledochus af boven de rechter zijbuis, daarbij echter tevens ook het afzonderlijk takje der poort-ader, dat bestemd is voor de rechter zijkwab der lever. De meeste der aldus behandelde dieren stierven zeer spoedig. Eén stierf 7, een ander 16 dagen na de operatie. Bij de lijk-opening dezer laatste dieren bleek de rechter zijkwab der lever slap en atrophisch te zijn, terwijl de rest van het orgaan de teekenen der gal-stuwing vertoonde, o.a. uitgebreid afsterven van weefsel. Eén konijn echter bleef in leven. De eerste weken na de operatie was het erg ziek, doch daarna herstelde het zich, zoodat het 6 weken na de operatie weer zijn vroeger gewicht terug had. Toen werd het gedood. Bij de lijk-opening bleek, dat de rechter-zijkwab sterk gegroeid was, terwijl de rest der lever atrophisch en cirrhotisch was geworden. Het verschil in gedrag der zijkwab hier en in de vorige twee dieren werd verklaard door de aanwezigheid van collaterale aders, die van den stam der poort-ader naar de zijkwab liepen en zoo het afgebonden takje der poort-ader dezer kwab vervangen hadden.

Uit deze proeven blijkt, dat het konijn in leven kan blijven, ook al kan alleen de rechter zijkwab haar taak naar behooren vervullen, en dat het dier dan zich vrij spoedig geheel herstellen kan, doordat de zijkwab gaat groeien. Wij meenden dus, dit groeien te mogen verwachten, als de ductus choledochus boven het zijbuisje van de rechter kwab werd afgebonden, en dat zoodoende alleen de stuwing der gal invloed kon hebben op het glycogeen-gehalte van de rest der lever. Zooals gezegd, deze afsluiting werd bij een 3-tal konijnen uitgevoerd. Tabel 6 licht ons in omtrent de gevolgen dier afsluiting.

TABEL 6.

No. van het konijn	Gewicht van het konijn vóór de operatie, in grammen	Gewicht van het konijn bij den dood, in grammen	Gewicht der lever in % van het lichaamsgewicht.	Glycogeen-gehalte der gestuwde lever in % v/h gew.	Gewicht der rechter zijkwab in % van het gew. der lever	Levensduur na de operatie in dagen	Glycogeen-gehalte der R zijkwab in % van het gewicht
9	3120	2690	4.24	1.15	32.5	20	5.5
10	2950	2510	3.35	2.40	26.8	28	4.56
11	3660	3200	5.37	spoor	23.9	35	7.12

Uit deze tabel zien wij weer, dat het glycogeen-gehalte in het deel der lever, waarvan de afvoer der gal langs den gewonen weg onmogelijk is gemaakt, gering is. Verdere besluiten kunnen wij echter hieruit niet maken ; aan onze verwachting, dat de invloed van het slecht gebruik van voedsel op het glycogeen-gehalte in deze proeven zou zijn uitgeschakeld, werd niet voldaan. De dieren vraten de eerste paar weken na de operatie zeer weinig, en herstelden zich slechts langzaam. Het lichaams-gewicht daalde steeds aanmerkelijk, en was bij den dood van de dieren nog lang niet op het oude bedrag teruggekomen. Wel waren deze konijnen klinisch niet zoo ziek als die van tabel 4. Dit blijkt al wel uit het feit, dat geen van hen aan de gevolgen der afsluiting zelve stierf ; alle werden door nekslag gedood, terwijl toen niet te verwachten was, dat de dood dichtbij zou zijn. Integendeel, zooals gezegd, na de eerste paar weken zag men de dieren weer opleven. Het blijkt ook uit het feit, dat de rechter zijkwab bezig was zich te vergrooten. Terwijl toch de verhouding van het gewicht der lever in haar geheel tot dat van het lichaam bij deze konijnen vrijwel gelijk was aan die bij gezonde dieren (zie tabel 5), was de verhouding van het gewicht der rechter zijkwab tot dat der geheele lever voor de beesten van tabel 6 duidelijk grooter dan die voor gezonde konijnen. Ook op het oog was er geen twijfel aan, dat het weefsel der zijkwab zijn volle werking kon verrichten. Hiermede kwam overeen, dat zijn glycogeen-gehalte niet minder was dan dat van de lever van een gezond

dier. Echter, omdat althans de eerste paar weken de dieren zeker in een toestand van slechte voeding verkeerden, was ook deze manier niet geschikt, om den invloed der galstuwing op zichzelf na te gaan, dus om te bepalen, in welke mate en met welke snelheid door de stuwing der gal het glycogeen uit het lever-weefsel verdwijnt.

Nog een weg bleef open om te trachten, dit doel te bereiken. Wanneer wij de stuwing der gal konden beperken tot een nog kleiner deel der lever, waardoor dus tevens een grooter deel van het orgaan zijn gewone werk onbelemmerd zou kunnen verrichten, mocht verwacht worden, in verband met de uitkomst der vorige proeven, dat de dieren spoedig na de operatie weer op hun verhaal zouden zijn. Zoo kwamen wij er toe, bij een derde groep konijnen de afsluiting te verrichten bij de afzonderlijke galbuis van de rechter zijkwab, waardoor dus slechts $^1/_5$ à $^1/_6$ deel der lever de gevolgen der stuwing zou ondervinden (zie tabel 5). Het grootste deel der lever zou dus niet gestoord worden in zijn verrichtingen. Deze operatie werd uitgevoerd bij 12 konijnen. Voor de uitkomsten zie men tabel 7.

TABEL 7

No. van het konijn	Gewicht van het konijn vóór de operatie, in grammen	Gewicht van het konijn bij den dood, in grammen	Gewicht der lever in % van het lichaamsgewicht.	Glycogeen-gehalte der gestuwde leverkwab in % v/h gew.	Glycogeen-gehalte der normale kwabben in % v/h gewicht	Gewicht der gestuwde kwab in grammen	Levensduur na de operatie in dagen
12	2180	?	± 3.5	3,81	3.96	13,5	1
13	3300	3230	3,45	1,93	2.28	31,5	2
14	2510	2450	3,06	1,52	3.59	13,5	3
15	3750	3610	2,41	1,39	5.77	12	5
16	4030	4050	3,64	0,94	4.48	14,5	7
17	2040	2160	5,55	0,16	7.27	21	10
18	2860	2940	3,67	0	5.72	14	14
19	3220	3520	3,95	0	6.38	16	21
20	2670	2780	2,95	0	4 56	11	30
21	2760	3060	3,99	0	8.28	± 2	92
22	3800	4080	3,06	0	7.58	± ± 1	182
23	2710	3620	3,83	0	5.61	± 1	349

De gang van zaken na de afsluiting van de galbuis der rechter zijkwab was, zooals gewenscht werd. Reeds een paar dagen na de operatie doen de dieren, alsof er niets gebeurd is. Zij vreten dan weer goed, en zijn levendig als vóór de operatie. Ook verder zijn geen verschijnselen te ontdekken, die op de storing in den afvoer der gal wijzen. Geelzucht ziet men niet; in het bloed-serum en in de urine zijn slechts zelden bestandeelen der gal aan te toonen. Het bloed-serum van een gezond konijn bevat, zooals men weet, geen gal-kleurstof. Geen der dieren, bij welke de operatie gelukt was, stierf aan gevolgen der galstuwing. Het gewicht der dieren, dat in de eerste dagen na den ingreep een weinig daalde, steeg spoedig weer en hield zich verder als dat bij gezonde konijnen. De dieren kwamen dan ook alle kunstmatig aan hun einde. Bij het onderzoek der levers na den dood bleek, dat in het niet gestoorde deel van het orgaan het glycogeen-gehalte de eerste paar dagen na de operatie lager was dan bij normale dieren, doch dat het daarna spoedig weer klom tot de gewone hoogte. Het gehalte daarentegen der gestoorde rechter zijkwab liep met den duur der afsluiting steeds meer terug en wel in snelle mate, zoodat in de lever-kwab, die 10 dagen aan de stuwing der gal was blootgesteld geweest, nog slechts 0.16 % glycogeen gevonden werd, terwijl practisch niets meer daarvan aan te toonen was, als de afsluiting langer dan 10 dagen had geduurd. Trouwens, het was vrijwel onmogelijk, dat na een duur der afsluiting van meer dan ongeveer een maand de betreffende kwab nog glycogeen bevatte. Immers, van het oorspronkelijke lever-weefsel was dan zoo goed als niets meer over. De kleine rest, die men vond, bestond nog in hoofdzaak uit bindweefsel.

In zooverre dus gaf de laatste methode wel goede uitkomsten. Echter blijft ook hierbij steeds een factor in het spel, dien men in een gegeven geval niet in rekening kan brengen en die toch van vrij groot belang is ; dat is de onzekerheid, hoe het glycogeen-gehalte was vóór het oogenblik, waarop de verandering werd aangebracht, wier uitwerking op dit gehalte men juist wil onderzoeken. De verandering bestond bij ons onderzoek in het afbinden der gal-buis. Het gehalte der levers aan glycogeen, ook van gezonde dieren loopt immers vrij sterk uiteen (zie o.a. tabel 5). Men weet dus niet, als men na den dood het glycogeen-gehalte

der gestoorde kwab heeft bepaald, wat dit gehalte dier kwab vóór de operatie was, dus ook niet, hoe sterk na de operatie die verandering in het gehalte werkelijk is geweest. De glycogeen-waarde van het niet gestoorde deel der lever kan ons niet genoeg helpen. Wel is de verdeeling van het glycogeen over de geheele lever in gewone omstandigheden vrij regelmatig, doch het gehalte wisselt zeker in den loop van den tijd. Het gehalte aan glycogeen in het niet gestoorde deel der lever, zooals dit na den dood bepaald wordt, mag dus niet gelijk gesteld worden aan dat der lever vóór de operatie. Afgezien van de mogelijkheid van wisseling met den tijd, zou het gehalte der niet gestoorde kwabben bovendien na de operatie nog veranderd kunnen zijn, doordat de rechter zijkwab tengevolge der gal-stuwing haar werk niet meer naar behooren volbrengt, ten deele, doordat in deze kwab de glycogeen-voorraad zoo spoedig afneemt.

Aan de moeilijkheid zou op 2 wijzen tegemoet gekomen kunnen worden.

Ten eerste, door het glycogeen-gehalte bij verschillende toestanden der lever te bepalen in een groot aantal gevallen. Dus bij een groot aantal gezonde dieren, om de gemiddelde waarde voor het glycogeen-gehalte vóór de operatie te kunnen vinden. Dan in een groot aantal gevallen, waarin de zijkwab der lever gedurende 1 dag blootgesteld was geweest aan de stuwing der gal.

Het gemiddelde der waarden van deze gevallen levert het glycogeen-gehalte, zooals dit is één dag na het begin der afsluiting. Op dezelfde wijze zou men het gemiddelde gehalte kunnen vinden der zijkwab, nadat de gal-stuwing 2 dagen, 3 dagen heeft geduurd, enz. Zoodoende zou men een goed overzicht kunnen krijgen in de daling van het glycogeen-gehalte, die een zekere duur der afsluiting van de galbuis gemiddeld veroorzaakt.

Van deze gemiddelden uitgaande, zou men kunnen zoeken naar den aard van het verband, dat toch waarschijnlijk wel bestaat tusschen den glycogeen-voorraad der lever en het verrichtings-vermogen van het orgaan.

Ten tweede door tijdens de operatie een stuk der lever weg te nemen en hiervan het glycogeen-gehalte te bepalen. Door vergelijking met het gehalte der zijkwab bij den dood van het dier weet men dan ongeveer, hoeveel het gehalte is gedaald onder invloed der stuwing van de gal. Onge-

veer, want ook andere onbekende factoren kunnen een deel der daling veroorzaakt hebben. Dit zijn de factoren, die de veranderingen in het gehalte aan glycogeen veroorzaken, welke wij hierboven de wisseling met den tijd noemden. De methode heeft ook een ander bezwaar. Voor de bepaling volgens P f l ü g e r nl. wordt gewoonlijk minstens 25 gram lever-weefsel gebruikt. Wegnemen van 25 gram uit de lever verdraagt een konijn uitstekend ; bindt men echter daarbij nog de gal-buis van een ander deel der lever af, dan wordt het misschien minder goed verdragen. Men zou deze mogelijkheid kunnen ontgaan door niet 25 gram, doch veel minder uit de lever weg te nemen tijdens de operatie, bv. 1 gram. De methode van P f l ü g e r is dan nog wel toe te passen. Alleen zou men, indien het glycogeen-gehalte van het weefsel erg laag is, het suiker-gehalte der vloeistof, verkregen na ontleding van het glycogeen door zoutzuur, niet meer kunnen bepalen volgens B e r t r a n d. Men zou dan b.v. de suikerbepaling volgens M a c l e a n kunnen verrichten ; hiertoe zijn ook zeer kleine hoeveelheden suiker nog voldoende, hoeveelheden zooals ontstaan uit het glycogeen van 1 gram lever-weefsel, dat eenigen tijd onder invloed van gal-stuwing heeft gestaan. Dit bleek ons uit eenige desbetreffende onderzoekingen.

Omdat echter, zooals boven bleek, bepalingen van het gehalte aan glycogeen in stukjes lever, die tijdens de operatie werden weggenomen, ons toch niet geheel zeker de mate van daling van het gehalte der zijkwab na de operatie zouden doen kennen, werd van verdere onderzoekingen in deze richting afgezien.

Wij moesten dus trachten, de oplossing langs een anderen weg te vinden, ook om andere redenen. De voornaamste hiervan was wel, dat bij de proeven, zooals wij die tot dusver uitgevoerd hadden, de omstandigheden der afsluiting van de gal-buizen geheel andere waren dan die, welke wij ten slotte wilden nabootsen, dat zijn dus die afsluitingen, zooals zij in de kliniek door galsteenen in de diepliggende galwegen worden veroorzaakt.

Deze afsluitingen toch betreffen in de eerste plaats gewoonlijk de hoofdbuis zelve, niet een harer zijtakken. In de tweede plaats zijn zij gewoonlijk niet volledig, tenminste gedurende langen tijd, doch slechts gedeeltelijk, d.w.z. meestal versperren de gal-steenen slechts een deel van den doorgang.

Wij moesten dus trachten, bij onze dieren eveneens gedeeltelijke afsluiting van den stam van den ductus choledochus te doen ontstaan. Volledige afsluiting van dien stam trouwens had, zooals uit onze eerste groep konijnen blijkt (zie tabel 4) steeds binnen korten tijd den dood der dieren tengevolge, en moest reeds daarom verworpen worden.

Op de volgende wijze werd nu gedeeltelijke afsluiting van de hoofdbuis verkregen. Nadat de buis was blootgelegd op de wijze, zooals geschiedde bij de dieren der eerste groep, en een zijden draad onder de buis was doorgebracht, werd door den assistent vlak tegen den ductus een ontvouwde en daarna omgebogen papier-clip gehouden, evenwijdig aan den ductus ; de zijden draad werd daarna om ductus met clip tezamen vast aangehaald en geknoopt. Ten slotte werd de clip voorzichtig van onder den knoop teruggehaald en verwijderd. Van het oorspronkelijk lumen van den ductus bleef aldus over een gedeelte, overeenkomend met den doorsnede der gebruikte clip. De verkregen afsluiting was bij de eerste gevallen niet steeds, zooals gewenscht was. Soms was de insnoering te nauw geworden, wat bleek uit de klinische verschijnselen. Deze waren dan zooals bij volledige afsluiting van de hoofdbuis gezien waren ; de betreffende dieren gingen na een paar weken te gronde. In andere gevallen was de vernauwing niet sterk genoeg geworden, wat het best bleek uit het uitblijven van geelzucht en haar begeleidende verschijnselen : het voorkomen van gal-bestanddeelen in bloed en urine. Ten slotte echter gelukte het steeds vrij zeker, de gewenschte insnoering van den ductus choledochus te verkrijgen, dus een zoodanige, waarbij de dieren lang in het leven bleven, maar toch aan stuwing der gal niet te twijfelen viel. Geheel zeker kon men van de uitkomst natuurlijk nooit zijn, reeds, omdat de ontsteking, die altijd meer of minder in de omgeving van den afsnoerenden draad ontstaat, de afsluiting sterker kan maken, dan gewenscht werd. Dergelijke gevallen zagen wij ook later nog een enkele maal. Echter was de afsluiting ook dan toch nooit volledig geweest. Het dier stierf dan wel ten slotte, doch eerst na langen tijd, één b.v. na bijna twee maanden. Daarentegen kwam het later niet meer voor, dat de afsluiting niet sterk genoeg geworden was.

Op deze manier werden nu bijna alle verdere proeven begonnen ; zij omvatten een 15-tal konijnen.

Op te merken is alleen nog, dat sommige dezer dieren voor de operatie niet met ether, doch met urethaan bedwelmd werden, dat daartoe, opgelost in water, met een katheter in de maag gebracht werd, naar verhouding van 1 gram per K.G. lichaams-gewicht. De bedwelming was steeds voldoende ; echter kwamen de dieren eerst lang na de operatie weer bij ; een enkele stierf na een of twee dagen. Daarom gaven wij aan aether de voorkeur.

Onmiddellijke bepalingen van glycogeen-gehalten werden om tevoren genoemde redenen bij deze dieren niet meer verricht. De stoornis in vorming en ontleding van het glycogeen gingen wij bij deze groep na door het onderzoek naar den invloed der gedeeltelijke afsluiting van den ductus choledochus op de veranderingen, die het suiker-gehalte van het bloed vertoont na toediening van suiker. Wij komen dus nu aan punt 2 van blz. 73 en merken alleen nog op, dat het onder 1b genoemde later besproken zal worden.

2a. Om bedoelden invloed, dien op de veranderingen van het suiker-gehalte van het bloed na toediening van suiker na te kunnen gaan, moesten eerst de veranderingen bekend zijn, die het suiker-gehalte van het bloed van het gezonde dier vertoonde na toediening van suiker. Als suiker gebruikten wij, zooals vroeger uiteengezet is, glucose. Voor de verdere wijze van uitvoering der proef verwijzen wij naar blz. 44. Wordt onrust van het dier vermeden, dan is, voor laboratorium-dieren ten minste, het suiker-gehalte van het bloed voor hetzelfde dier goed standvastig. Voor het suiker-gehalte van gezonde konijnen uit den stal van het laboratorium, gevoed met gemengd voedsel, vonden wij, als de dieren 24 uur gevast hadden, waarden tusschen 0.125 % en 0.175 %. De verschillen tusschen de dieren onderling zijn dus aanzienlijk. Meestal lag het gehalte in de buurt van 0.140 %. Bang geeft als suikergehalte van het bloed van gezonde konijnen op 0.08 %—0.13 %, gemiddeld 0.10 %. Hij bezigde echter een andere methode ter bepaling van het gehalte. Kuriyama vermeldt bedragen van 0.10—0.15 %, verkregen volgens de methode van Lewis—Benedict, Underhill en Mc Danell vinden waarden van 0.085—0.16 %.

Laatstgenoemde onderzoekers gingen ook den loop der veranderingen na, die het suiker-gehalte van het bloed bij konijnen vertoont na inspuiting van glucose onder de huid. Zij spoten echter 5 gram glucose per K.G. gewicht in, in een 30 % oplossing. Deze gift deed juist suiker in de urine verschijnen. Bij onze proeven met glucose werd dan ook nooit, noch vóór, noch na de operatie suiker in de urine gevonden. Na de inspuiting steeg bij hun proeven het suiker-gehalte in het bloed snel ; de top werd 1 uur na de inspuiting bereikt ; het gehalte was dan ongeveer tweemaal zoo groot als vóór de inspuiting. Daarna had een langzame daling plaats ; eerst ongeveer 5 uur na de inspuiting was het gehalte weer gewoon geworden.

Onze uitkomsten waren eenigszins anders. Zooals gezegd, spoten wij 2 gram glucose per K.G. lichaams-gewicht in. De gewone gang van zaken daarna was de volgende : snelle stijging van het suiker-gehalte van het bloed na de inspuiting. De top was vaak bereikt na ½ uur, soms na 1 uur of nog iets later ; de daling tot het gehalte van vóór de inspuiting ging gewoonlijk wat langzamer dan de stijging van het begin. Echter was meestal ongeveer twee uur na de inspuiting het gehalte van vóór de inspuiting weer bereikt, soms wat later. De mate der stijging van het gehalte was niet altijd dezelfde. Het gehalte bij den top was n.l. van anderhalf tot twee maal zoo hoog als dat vóór de inspuiting. Aan het einde der proef werd soms een lager gehalte van de suiker gevonden dan vóór de inspuiting. Hetzelfde werd ook bij den mensch vastgesteld, na toediening van suiker langs den mond, o.a. door M a c l e a n.

Vonden wij dus voor verschillende konijnen wat verschil in het beloop van het suiker-gehalte van het bloed na inspuiting van een glucose-oplossing onder de huid, in 't algemeen was toch een regelmatige en kenmerkende lijn in dat beloop op te merken. En, wat van meer belang is, voor elk konijn afzonderlijk bestond een vrij vast beloop van het suiker-gehalte na de inspuiting. Wij overtuigden ons daarvan, door voor enkele gezonde konijnen de proef een paar malen na elkander te doen, met een tusschentijd van enkele weken. Het beloop van het suikergehalte van het bloed na de inspuiting bleek dan steeds vrijwel hetzelfde te zijn.

Wij zullen nu in tabelvorm een overzicht geven van onze

bepalingen van het suiker-gehalte van het bloed van gezonde konijnen na de inspuiting van glucose (tabel 8). Hieronder zijn een aantal dieren, bij welke later, na de operatie, de bepalingen herhaald werden.

TABEL 8. GEZONDE KONIJNEN.

No. van het konijn.	Suikergehalte van het bloed in %.														
		Na de inspuiting van glucose.													
	Vóór de inspuiting.	1/2 u.	3/4 u.	1 u.	1 1/4 u.	1 1/2 u.	1 3/4 u.	2 u.	2 1/4 u	2 3/4 u.	3 u.	3 1/4 u.	3 1/2 u.	3 3/4 u.	4 1/2 u.
24	0.125	0.186			0.212			0.137			0.143		0.132		
25	0 167	0.254		0.225		0.172			0.158			0 154			
26	0.156		0.273		0.266			0.193		0.133				0.134	
28	0.142	0.276		0.260		0.184		0.156			0.136				
29	0.136	0.192			0.242		0.218		0.164	0.152					
30	0.116	0.224		0.196		0.132			0.108		0.122				
31	0.137		0.153		0.196			0.172		0.125				0.131	
32	0.174		0.227		0.225		0.199			0.164			0.168		0.164
37	0.162		0.364		0.222		0.156		0.189			0.131			0.118

PROEVEN BIJ GEOPEREERDE DIEREN.

Deze werden niet gedaan, dan nadat de dieren na de operatie voldoende op hun verhaal gekomen waren, goed vraten en ongeveer op hun gewicht bleven. Gewoonlijk was tien tot veertien dagen wachten na de operatie voldoende, om deze eischen in vervulling te zien gaan. De proeven omtrent de veranderingen van het suikergehalte van het bloed werden overigens bij de geopereerde konijnen op geheel dezelfde wijze ingericht als bij de gezonde. De uitkomsten dezer proeven bij geopereerde dieren zijn samengevat in tabel 9.

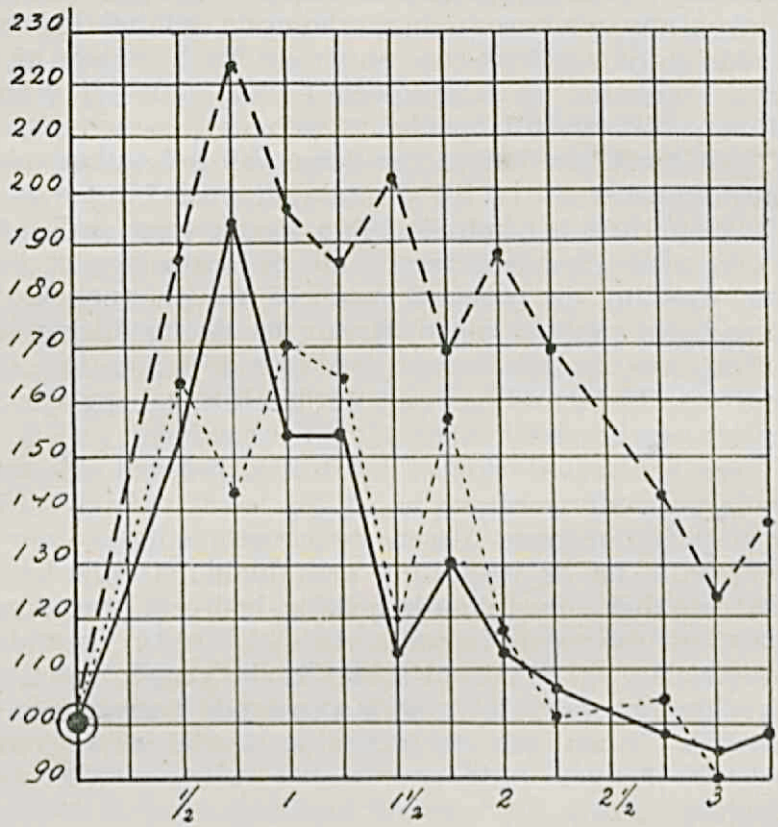
TABEL 9. GEOPEREERDE KONIJNEN.

No. van het konijn.	Aantal dagen na de operatie.	Suikergehalte van het bloed in %.													
		Vóór de inspuiting.	Na de inspuiting van glucose.												
			1/2 u.	3/4 u.	1 u.	1 1/4 u.	1 1/2 u.	1 3/4 u.	2 u	2 1/4 u.	2 3/4 u.	3 u.	3 1/4 u.	3 3/4 u.	4 1/2 u.
24	21	0.126	0.258		0.255		0.242			0.186			0.172		
24	52	0.135	0.292			0.248			0.256				0.231		
24	85	0.121	0.274			0.237			0.245			0.198			0.132
24	102	0.129	0.311			0.222			0.215			0.136			0.121
28	10	0.121	0.237		0.258		0.253		0.256			0.168			
28	53	0.132		0.374		0.378		0.237		0.256			0.209		
29	14	0.136	0.272			0.215		0.236		0.268		0.187			
29	28	0.157	0.249		0.263		0.291			0.241		0.184			
29	55	0.142	0.268			0.234			0.268		0.236		0.124		0.125
30	16	0.132	0.277			0.250		0.281		0.200	0.176				
30	41	0.141	0.195		0.282		0.274			0.175		0.192			
31	25	0.133	0.174	0.226		0.238			0.224		0.181				0.156
31	77	0.125	0.203		0.211			0.197			0.175			0.173	
31	118	0.130	0.192		0.236			0.195			0.143			0.129	
32	29	0.178	0.284		0.356		0.314		0.330		0.260		0.198		

Ten slotte zijn de uitkomsten van alle bepalingen van het suiker-gehalte van het bloed na inspuiting van glucose in teekening gebracht (zie figuur 1). Hiertoe werd telkens de gemiddelde waarde voor het suiker-gehalte bepaald, en wel vóór de inspuiting, $\frac{1}{2}$ uur, $\frac{3}{4}$ uur erna, enz. Dit werd gedaan voor de groep, die alle gezonde konijnen omvatte (die van tabel 8), en voor de groep der geopereerde dieren. Voor de laatste groep werden de gemiddelde waarden van het suiker-gehalte afzonderlijk berekend voor de proeven, die gedaan werden vóór en voor die, welke verricht werden na de operatie. De laatste zijn dus die, welke vermeld zijn in tabel 9. De getallen voor het suiker-gehalte in figuur 1 zijn ten slotte verkregen, door het gemiddelde gehalte vóór de inspuiting der glucose-oplossing voor elk der drie boven beschreven reeksen van proeven op 100 te stellen ; in dit

grond-getal werden vervolgens alle berekende gemiddelde waarden uitgedrukt.

FIGUUR 1. SUIKERGEHALTE VAN HET BLOED.



Horizontale as : tijd in uren na de inspuiting der glucose.

Verticale as : verhoudingsgetal voor het suikergehalte van het bloed.

◉ oogenblik der inspuiting

——— lijn van het suikergehalte van alle gezonde dieren tezamen.

..... lijn van het suikergehalte der geöpereerde dieren voor de operatie

– – – lijn van het suikergehalte der geöpereerde dieren na de operatie.

Vergelijken wij de cijfers der tabellen 8 en 9, beter nog de lijnen van de teekening, dan blijkt het volgende:

Bij de geopereerde dieren loopen na de operatie de veranderingen in het suiker-gehalte van het bloed, die ontstaan na inspuiting van een, in verhouding tot het lichaamsgewicht, gelijke gift glucose onder de huid, anders af dan vóór de operatie, in 't algemeen anders dan bij gezonde konijnen. Dit verschil openbaart zich in:

a. een merkbaar langzamer dalen van het suiker-gehalte nadat de top bereikt is. Bij gezonde dieren is binnen $2\frac{1}{2}$ uur na de inspuiting het gehalte bijna steeds weer gedaald tot dat van vóór de inspuiting; bij de geopereerde dieren echter was bij de proeven, verricht na de operatie, het suikergehalte van het bloed $3\frac{1}{4}$ uur na de inspuiting bijna altijd nog aan zienlijk hooger dan vóór de inspuiting. Eerst $4\frac{1}{2}$ uur na de inspuiting was gewoonlijk het gehalte van vroeger weer bereikt.

b. een eenigszins hoogere top bij de proeven, die na de operatie verricht werden.

Terwijl bij gezonde dieren de hoogste stijging van het suikergehalte na de inspuiting gemiddeld iets minder dan 100 % van het aanvankelijk gehalte bedroeg, was deze in de proeven, die na de operatie verricht werden, gemiddeld iets meer dan 100 %. Groot echter is dit verschil niet.

Afgezien van de onder a en b genoemde verschillen, vertoonen de lijnen van de teekening verder veel overeenkomst. De hoogste stijging van het suiker-gehalte wordt gemiddeld zoowel bij gezonde konijnen als bij de geopereerde na de operatie, ongeveer drie kwartier na de inspuiting der glucose bereikt. Bij beide groepen stijgt het gehalte na de inspuiting dus snel.

Bespreken wij nog even de proeven bij de geopereerde konijnen afzonderlijk. Zooals uit tabel 9 blijkt, werden de proeven na de operatie verschillende malen herhaald, met verschillenden tusschentijd; bij konijn 24 bijv. viermaal, bij konijn 31 driemaal. Het doel dier herhaling van de proeven was vooral, na te gaan, of met den duur der afsluiting van den gal-weg het beloop van het suiker-gehalte van het bloed na de inspuiting al of niet hetzelfde karakter zou houden. Dit beloop nu bleek niet steeds gelijkvormig te blijven. Vaak bleek bij de proeven, die langen tijd na de operatie, dus na het begin der afsluiting, genomen wer-

den, het beloop van het suiker-gehalte na de inspuiting der glucose vrijwel te zijn zooals bij de proeven met gezonde dieren. Dit blijkt uit de cijfers, die de proef met konijn 24 opleverde 102 dagen na de operatie. Twee uur na de inspuiting was hier het suiker-gehalte nog wel hoog, doch 3 uur er na werd het weer normaal gevonden. Ongeveer hetzelfde is op te merken, naar aanleiding der cijfers van de proeven, die met konijn 29 vijf en vijftig dagen en met konijn 31 honderd en achttien dagen na de operatie verricht werden. De laatste proeven bij een geopereerd dier werden gewoonlijk steeds gedaan korten tijd, vóórdat het gedood werd ; dit was ook het geval in de genoemde proeven met de konijnen 24, 29 en 31.

Merkwaardig was nu, dat de hoeveelheid glycogeen, die bij den dood van de dieren in het microscopisch praeparaat der lever gevonden werd door middel der kleuringsmethode van Best, ongeveer omgekeerd evenredig was met den tijd, welke na de inspuiting noodig was, om het suiker-gehalte van het bloed bij de bovengenoemde proeven kort voor den dood van het dier weer tot het aanvankelijk gehalte te doen dalen.

Daar de levers der dieren na den dood ook voor andere doeleinden, bijv. het maken van fotographieën, moesten dienen, kon het glycogeen-gehalte niet volgens scheikundigen weg bepaald worden, althans niet tijdig genoeg.

Het glycogeen-gehalte der lever was na den dood, op bovengenoemde manier geschat, lang niet altijd ongeveer hetzelfde. In het algemeen was op te merken, dat, als de afsluiting van den ductus choledochus, dus de gal-stuwing, korten tijd, tot ongeveer 2 maanden, bestaan had, het glycogeen-gehalte der lever bij den dood gering was, terwijl het weer toenam bij langeren duur der afsluiting. Het glycogeen-gehalte neemt dus in 't begin van de gal-stuwing snel en sterk af, terwijl het zich later weer herstellen kan. Doch dit geschiedt niet steeds.

Soms vindt men ook na langen duur der afsluiting zeer weinig glycogeen in de lever, soms ook bij korten duur vrij veel. Eén omstandigheid, die een groot deel van dit verschillend gedrag kan verklaren, is het verschil in verandering van den bouw van het leverweefsel. Een even lange duur der afsluiting van den gal-weg heeft niet altijd dezelfde veranderingen in den bouw ten gevolge, zooals wij

afzonderlijk nog zullen bespreken. Hoe meer de bouw van het weefsel na den dood afwijkt van dien der lever van een gezond dier, hoe geringer is in het algemeen het gehalte aan glycogeen, zooals ook wel te verwachten was. Waardoor de verandering in den bouw niet steeds dezelfde is na eenzelfden duur der afsluiting, is niet altijd uit te maken. In het eene geval kan de afsluiting, dus de stoornis in den afvoer van de gal, wat volledíger geweest zijn dan in het andere ; ook de besmetting, die, evenals bij den mensch, wel steeds de gal-stuwing ook bij onze konijnen vergezelt, kan verschillend in graad geweest zijn. Ten slotte heeft de lever van het eene dier misschien een beter vermogen tot herstel van geleden schade dan die van het andere, afhangend wellicht van factoren als het ras en de leeftijd van het dier. Hoe dit zij, het verschil in verandering van den bouw bestaat, ook dat in het glycogeen-gehalte bij den dood. Dat met een grooter glycogeen-gehalte der lever na de operatie gepaard gaat een sneller dalen van het suikergehalte van het bloed tot het normale, na inspuiting van glucose, laat zich zoo verklaren, dat, blijkens den voorraad glycogeen het vermogen der lever tot vorming dier stof dan weer min of meer hersteld is, en zij dus de suikers, daaronder glucose, weer gemakkelijker kan vastleggen als glycogeen. Op deze manier kan dan de glucose na de inspuiting sneller aan het bloed onttrokken worden, dan indien het vermogen der lever tot vorming van glycogeen ernstig gestoord is. In het kort herhaald, bleek dus gewoonlijk het volgende: in hoe minder tijd na de inspuiting van glucose, bij de proeven kort voor den dood, het suikergehalte van het bloed weer daalde tot het gehalte van vóór de inspuiting, des te grooter glycogeen-gehalte werd bij den dood van het dier in de lever gevonden. Uitzonderingen kwamen ook hier voor. Soms was het glycogeengehalte der lever bij den dood hooger, soms lager dan uit de proeven met glucose kort voor den dood verwacht werd. Lager was het bijv. in het geval van konijn 36. Dit konijn staat niet vermeld in tabel 9, omdat de proef met glucose vóór de operatie niet, erna slechts éénmaal werd uitgevoerd. Bij die proef, 9 dagen vóór den dood, 43 dagen na de operatie, was het suiker-gehalte van het bloed binnen 3 uur na de inspuiting gedaald tot het begingehalte. Bij den dood was in het microscopische praeparaat der lever bijna geen glyco-

geen meer te zien. Hoe deze afwijkingen van den regel verklaard moeten worden, is niet steeds duidelijk. Misschien mag men tijdelijke verschillen in den voedings-toestand te hulp roepen ; in dien zin, dat bijv. ten tijde der proef de voedings-toestand van het dier beter was dan bij den dood, of omgekeerd. Voor konijn 36 kan men die verklaring wel waarschijnlijk juist achten ; immers dit dier ging langzaam achteruit en stierf aan de gevolgen der gal-stuwing 52 dagen na de operatie.

Afgezien van deze enkele uitzonderingen, mogen wij dus aannemen, dat de uitslag der proef met glucose ons een maatstaf geeft voor het glycogeengehalte van de lever ten tijde der proefneming, en ook voor den algemeenen toestand van het orgaan op dat oogenblik. Zooals uit de bespreking der uitzonderingen op dezen regel en ook uit vroegere uitweidingen blijkt, moet echter, wil men bovengenoemd verband tusschen den uitslag der proef en den toestand der lever kunnen leggen, vooral aan één voorwaarde voldaan zijn : de voedings-toestand van het dier moet voldoende zijn, het mag niet in honger-toestand verkeeren. Daardoor immers zou het glycogeen-gehalte der lever afnemen. Den voedings-toestand kan men meestal klinisch voldoende beoordeelen uit de mate van opnemen van voedsel en uit den loop van het gewicht van het lichaam.

Tot besluit merken wij nog op, dat uit vergelijking van de tabellen 8 en 9 blijkt, dat het suikergehalte van het bloed na de operatie vóór de inspuiting der glucose, d.w.z. in gewone omstandigheden, voor elk konijn vrijwel nauwkeurig hetzelfde is als vóór de operatie. De verschillen, die men aantreft, zijn niet grooter dan die, welke men ook ontmoet als men de bepalingen bij een gezond konijn op verschillende tijden herhaalt. Stuwing der gal, ook van langen duur, heeft dus bij het konijn geen verandering in het suiker-gehalte van het bloed tengevolge.

2b. Invloed der gal-stuwing op de verandering der hoeveelheid ester-sulfaat der urine, die ontstaat na toediening van thymol.

Vroeger werd het noodige omtrent de inrichting der proeven met thymol medegedeeld. In elke proef werd 200 mgr. thymol toegediend, opgelost in 1 cc olijf-olie. Over het opvangen der urine moet nog iets gezegd worden. Tijdens

den duur dezer proeven zaten de konijnen in een stofwisselings-kooi, waaronder een glas stond, waarin de urine gemakkelijk kon afloopen. De kooien werden goed schoon gehouden. De urine werd steeds 's morgens om elf uur weggehaald van onder de kooien. De toegediende thymol wordt spoedig door den darmwand opgenomen, waarna een deel gepaard wordt aan zwavelzuur tot thymol-sulfaat of aan glucuronzuur, een ander deel langs anderen, niet nader bekenden weg verwerkt wordt. De afscheiding der gepaarde verbindingen van thymol met zwavelzuur of glucuronzuur met de urine is zeker binnen de 24 uur na de toediening voltooid. Daarom werd de stijging van de hoeveelheid estersulfaten der urine, waartoe de toediening van thymol aanleiding geeft, nagegaan door die hoeveelheid te bepalen in de urine van het etmaal, waarin de thymol gegeven werd. Zij werd steeds gegeven omstreeks half vier des middags. Het thymol-sulfaat was dus te vinden in de urine, die den volgenden morgen om 11 uur verzameld werd. Om te weten te komen, hoeveel thymol-sulfaat gevormd en afgescheiden was als gevolg der toediening van thymol, moest dus vooraf bepaald worden, hoeveel ester-sulfaat de urine van 24 uur gewoonlijk bevat. Immers de hoeveelheid thymol-sulfaat is niet afzonderlijk van die der andere ester-sulfaten (verbindingen van phenol, kresol en indoxyl met zwavelzuur) te bepalen.

Wij moesten dus de beschikking hebben over de urine van telkens 24 uur, zoo mogelijk. Bij het konijn gaat dit echter bezwaarlijk. In het eerst trachtten wij het doel te bereiken door de dieren elken morgen om 11 uur te katheteriseeren, wat bij een mannetje zonder veel moeite gelukt. Echter, het zoo vaak herhalen van deze bewerking leek toch minder gewenscht voor de dieren. Daarom werd bij de in 't vervolg beschreven proeven anders te werk gegaan. Om 11 uur op een bepaalden dag werd de urine-blaas van het proefdier leeg gedrukt. Dan werd den volgenden en den daaropvolgenden dag telkens weer om 11 uur de onder de kooi verzamelde urine weggenomen en afzonderlijk onderzocht op de hoeveelheid ester-sulfaat. Den 3^{e} dag om 11 uur werd weder de blaas leeggedrukt. De daardoor verkregen urine werd gevoegd bij die, welke in het glas onder de kooi verzameld was; en van dit mengsel de hoeveelheid estersulfaat bepaald. De voor de drie dagen gevonden hoeveel-

heden ester-sulfaat werden opgeteld. Het derde deel hiervan gaf ons de gemiddelde hoeveelheid ester-sulfaat per 24 uur. Deze voor-periode van 3 dagen heet verderop „voor-periode". Op gelijke wijze werd de gemiddelde hoeveelheid der anorganische sulfaten en die der urine berekend. Den 4^{en} dag, voortaan thymol-dag genoemd, werd thymol toegediend. Om de urine te krijgen, die in dit etmaal gevormd was, werd den volgenden morgen om 11 uur de blaas nogmaals geledigd, hetzij door druk, hetzij door middel van een katheter. Na den thymol-dag werd ten slotte voor de drie volgende dagen weer het gemiddelde der hoeveelheden der sulfaten berekend op de boven beschreven wijze. Deze na-periode van 3 dagen wordt verderop aangeduid als „na-periode".

Elke proef met thymol nam dus 7 dagen in beslag. Zij werd bij gezonde en bij geopereerde dieren op dezelfde wijze uitgevoerd. Met de proeven bij de laatste groep werd weer niet begonnen, aleer de dieren zich voldoende van de onmiddellijke gevolgen der operatie hersteld hadden.

Voordat de uitkomsten der eigen proeven medegedeeld worden, zullen wij eenige gegevens uit de literatuur omtrent de hoeveelheid ester-sulfaten in de urine van het konijn mededeelen. Wij zullen deze hoeveelheid, evenals die der anorganische sulfaten, steeds, evenals bij de eigen onderzoekingen het geval was, uitdrukken in hoeveelheden zwavelzuur.

Baumann, de ontdekker van de aanwezigheid der ester-sulfaten in de urine, van hun wijze van ontstaan en van een methode ter bepaling hunner hoeveelheid, geeft zelf eenige cijfers voor konijnen.

Zoo vond hij in 1000 c.c urine van konijnen, gevoed met versche klaver : 3370 mgr. anorganische en 235 mgr. estersulfaten. Bij voeding met koolbladen vond hij in 1000 c c urine : 3780 mgr. anorganische en 152 mgr. ester-sulfaten ; bij voeding met wortels in 1000 c c urine : 3330 mgr. anorganische en 220 mgr. ester-sulfaten.

Christiani bepaalde de hoeveelheid ester-sulfaat in de urine van 24 uur van een konijn, gevoed met melk, op ongeveer 30 mgr., d.i. ongeveer 150 mgr. in 1000 cc urine, daar de hoeveelheid urine van 24 uur bij een konijn ongeveer 200 cc bedraagt.

Wohlgemuth, die evenals de vorige onderzoekers, de methode van Baumann toepaste, vond, bij voeding met wortels en koolbladen, een dagelijksche hoeveelheid van ongeveer 130 mgr. anorganisch en 6 mgr. ester-sulfaat voor één der konijnen. Voor twee andere konijnen waren die bedragen voor de anorganische sulfaten ongeveer 200 en 180 mgr., voor de ester-sulfaten resp. ongeveer 7 en 16 mgr. Dus aanzienlijke onderlinge verschillen.

Hitzu Ito, die de methode van Salkowski bebezigde, vond voor 3 konijnen als gemiddelde dagelijksche hoeveelheid der anorganische sulfaten ongeveer 170, 170 en 260 mgr., voor die der ester-sulfaten resp. ongeveer 15,5, 13 en 21 mgr. Na toediening van 300 mgr. phenol aan elk der 3 konijnen waren in de volgende 24 uur de hoeveelheden der anorganische sulfaten resp. ongeveer 100, 140 en 160 mgr., die der ester-sulfaten resp. ongeveer 89, 100 en 105 mgr. De hoeveelheden der laatste verbindingen waren dus bij alle konijnen duidelijk gestegen, die der anorganische sulfaten ongeveer even sterk gedaald.

Wat den invloed in het bijzonder van thymol betreft, daarover deed Baumann enkele onderzoekingen. Bij een konijn, dat gevoed werd met koolbladen, vond hij op 1000 cc. urine 3780 mgr. anorganische en 152 mgr. estersulfaten. Daarna kreeg het dier 2 gram thymol per os, waarop de hoeveelheden anorganisch en ester-sulfaat op 1000 cc urine berekend resp. 1930 en 1870 mgr. bedroegen.

Den daarop volgenden dag werden 3 gram thymol toegediend. Per 1000 cc urine van dat etmaal werden gevonden : 1190 mgr. anorganische en 2020 mgr. ester-sulfaten. Door thymol toe te dienen, stijgt dus de hoeveelheid estersulfaat aanzienlijk, terwijl die der anorganische sulfaten sterk daalt.

Bij de aangehaalde onderzoekingen bleek het gewicht van het konijn weinig invloed te hebben op het bedrag der hoeveelheid ester-sulfaten. Daarom werd door ons ook steeds, onafhankelijk van het gewicht, 200 mgr. thymol in elke proef toegediend, wat ruim voldoende is in verhouding tot de hoeveelheid, die in dergelijke proeven op den mensch gegeven wordt, nl. 500 mgr. Nu de uitkomsten onzer eigen onderzoekingen. Die, welke gezonde konijnen betreft, zijn vereenigd in tabel 10. Verscheidene dier konijnen werden later geöpereerd. Bij een aantal werden na de operatie de

proeven met thymol één of meermalen herhaald, met verschillende tusschentijden. Tabel 11 licht ons in omtrent de uitkomsten der proeven bij geöpereerde konijnen.

Wat de gezonde dieren betreft, zullen van elk de uitkomsten van slechts één proef medegedeeld worden, d.i. dus van de bepalingen over één aaneensluitende periode van 7 dagen. Het bleek namelijk, dat de proeven, bij herhaling, steeds vrijwel dezelfde uitkomsten gaven, mits de voeding dezelfde blijft. De voeding onzer dieren bestond bij de eerste proeven uit wortels en brood, in dagelijks afgewogen hoeveelheden (nl. 300 gr. wortels met 80 gr. brood). Op den duur echter lieten vrijwel alle konijnen dit voedsel staan. Bovendien vormt het weinig urine, waarin de hoeveelheid anorganische sulfaten ook gering is, terwijl die der estersulfaten slechts iets minder is dan die met gemengd voedsel. Wij gaven daarom later gemengd voedsel, bestaande uit koolbladen, gras, bloemkool, wortels, brood. Hiervan vraten de dieren steeds voldoende. Ook werd later de hoeveelheid voedsel niet meer afgewogen. In de eerste plaats heeft dit weinig zin bij konijnen, omdat hun spijsverterings-kanaal toch steeds meer of minder gevuld is. Mocht het feit, dat de dieren den eenen dag wat meer voedsel tot zich nemen dan den anderen, toch eenigen invloed hebben op de hoeveelheden urine, anorganische en estersulfaten, dan werd die invloed uitgeschakeld door de wijze, waarop wij de gemiddelden berekenden, nl. over telkens 3 dagen. Het bleek immers, dat voor telkens 3 dagen de gezamenlijke hoeveelheid urine en der sulfaten vrijwel gelijk zijn. Bij de proeven, waarover tabel 10 handelt, was het voedsel steeds gemengd. Dezelfde soort voeding werd toegepast bij de proeven na de operatie, zoodat dus verschil in voeding geen invloed kan hebben op mogelijke verschillen in de gevonden bedragen.

TABEL 10. GEZONDE KONIJNEN.
SULFATEN.

No. van het konijn.	Dagelijksche hoeveelheid.								
	Voor-periode gemiddeld.			Thymol-dag.			Na-periode gemiddeld.		
	Urine in c c	Anorg. sulfaat in mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4	Urine in c c	Anorg. sulfaat in mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4	Urine in c c	Anorg. sulfaat in mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4
24	210	352.6	6.9	235	346.1	24.5	187	390.2	8.3
29	128	370.2	18.9	145	286.2	39.4	112	346.3	14.4
30	184	456.6	11.6	200	336.5	34.2	159	470.1	10.2
31	178	419.4	24.3	225	365	41 5	193	430.2	21.7
34	148	401.9	12.3	175	389.2	35.3	163	372.3	14.7
35	192	499.8	24.8	225	452.6	58.3	168	511.4	20.5
36	225	419.3	9.8	275	340.5	32.8	216	424.5	8.8

Naar aanleiding van tabel 10 merken wij het volgende op :

Zoowel de dagelijksche hoeveelheid urine, als die van de anorganische en van de ester-sulfaten wisselen vrij sterk tusschen de verschillende dieren onderling. De hoeveelheid urine is op den thymol-dag doorgaans wat grooter dan andere dagen. Wat in 't bijzonder de hoeveelheden der ester-sulfaten betreft, deze bedragen voor de verschillende konijnen van ongeveer 7 tot ongeveer 25 mgr. dagelijks, zoowel in de voor- als in de na-periode. Op den dag, dat 200 mgr. thymol gegeven wordt, stijgt zonder uitzondering de hoeveelheid ester-sulfaten, en wel met ongeveer 20 tot ongeveer 30 mgr., verschillend voor de verschillende konijnen.

De hoeveelheid der anorganische sulfaten daalt op den thymol-dag gewoonlijk een weinig. Voor elk der dieren zijn de cijfers der voor- en die der na-periode vrijwel gelijk.

Wij gaan nu over tot het bespreken van tabel 11. Ook

deze tabel bevat voor elk der konijnen de cijfers van slechts één proef met thymol. Ook na de operatie gaf herhaling der proef met verschillende tusschen-tijden voor elk der dieren afzonderlijk steeds ongeveer dezelfde uitkomsten.

TABEL 11. GEOPEREERDE KONIJNEN.
SULFATEN.

No. van het konijn.	Aantal dagen na de operatie	Dagelijksche hoeveelheid								
		Voor-periode gemiddeld.			Thymol-dag.			Na-periode gemiddeld.		
		Urine in c c	Anorg. sulfaat in mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4	Urine in c c	Anorg. sulfaat in mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4	Urine in c c	Anorganisch sulfaat mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4
24	25	184	315.4	5.8	165	230.3	19.6	187	302.8	4.9
29	43	149	340.6	15.3	186	320.5	34.1	209	313.9	12.2
30	44	216	395.2	6.3	225	420.4	7.8	194	385.7	5.9
31	98	240	511.3	17.5	250	460.9	32.1	226	478.7	19.6
36	16	167	286.7	6.5	175	312.8	7.6	154	304.7	10.3

Tabel 11 geeft aanleiding tot de volgende opmerkingen bij vergelijking harer cijfers bij die van tabel 10:

In 't algemeen zijn de hoeveelheden der anorganische en des ester-sulfaten bij de geopereerde konijnen een weinig geringer dan die bij de gezonde. Verder is ook na de operatie voor elk der konijnen de hoeveelheid ester-sulfaten van 24 uur vrij standvastig.

Op de toediening van thymol antwoorden de geopereerde dieren echter verschillend. Drie ervan, de nummers 24, 29 en 31, scheidden op den thymol-dag duidelijk een grooter hoeveelheid ester-sulfaten af dan in de vóór- en in de na-periode. De stijging bedraagt tot 20 mgr., dus wel iets minder dan zij in de proeven vóór de operatie was, waar zij immers tot 30 mgr. bedroeg, doch in elk geval is zij aan-

zienlijk. De konijnen 30 en 36 daarentegen scheidden na de toediening van thymol zoo goed als evenveel ester-sulfaat op den thymol-dag af als dagelijks in de voor- en na-periode. Merkwaardig was nu, dat juist deze twee dieren bij de lijk-opening iets bijzonders aan de gal-wegen vertoonden, dat bij de andere drie niet aanwezig was. In de sterk uitgezette galblaas en galbuizen der konijnen 30 en 36 toch bevond zich een witte vloeistof, z.g. „witte gal". Bestanddeelen der gal waren daarin niet meer aan te toonen. De gal-wegen daarentegen der konijnen 24, 29 en 31 bevatten een vloeistof, waarin de belangrijke bestanddeelen der gal alle nog te vinden waren ; ook haar kleur kwam min of meer nog overeen met die van gal.

Behalve de inhoud der galwegen, bood ook de bouw der levers duidelijke verschillen aan. Men zie daarvoor hoofdstuk Vb.

Wanneer wij tenslotte de uitkomsten der proeven, waarbij thymol werd toegediend, in haar geheel nog even beschouwen, komen wij tot het volgende besluit : Toediening van thymol per os veroorzaakt zoowel bij gezonde als bij de geopereerde konijnen een duidelijk toenemen van de hoeveelheid ester-sulfaten in de urine, al is de stijging bij de gezonde dieren ook wat grooter dan die, waarbij stuwing der gal is opgewekt. Hoe lang na de operatie de proef gedaan werd, deed aan de uitkomst weinig af : steeds werd na toediening met thymol aanzienlijk meer ester-sulfaat in de urine gevonden dan in de voor- en na-periode. Bij twee geopereerde konijnen echter was de uitkomst anders. Bij hen had telkens, wanneer de proef gedaan werd, de toediening van thymol geen toenemen der hoeveelheid ester-sulfaten tengevolge. Verandering van den invloed der thymol met den duur der gal-stuwing bleek in deze gevallen niet te bestaan. Bij den dood werd bij deze 2 konijnen z.g. „witte gal" in de galblaas en de groote galwegen gevonden, terwijl ook de veranderingen in den bouw der lever andere waren dan die der overige konijnen van tabel 11. De uitkomsten der thymol-proef na de operatie zijn dus in 't algemeen als die bij gezonde dieren ; zij zeggen ons niet veel omtrent den juisten toestand van de lever. Alleen, als na toediening van thymol bij konijnen stijging der hoeveelheid ester-sulfaten der urine uitblijft, moet men althans denken aan de mogelijkheid van een bijzonderen

toestand der groote galwegen en der lever ; de galwegen kunnen dan als inhoud hebben z.g. „witte gal". Vroeger merkten wij reeds op, dat volgens sommige onderzoekers deze toestand wijst op een ernstige stoornis in de verrichtingen der lever. Zij zou dan n.l. niet meer het vermogen hebben, gal te vormen. Hoe dit zij, van belang lijkt ons deze vondst toch wel. Waarom gewoonlijk bij de proeven na de operatie niet aan de verwachting beantwoord werd, dat de stijging der hoeveelheid ester-sulfaten in de urine na toediening van thymol duidelijk minder zou zijn dan bij gezonde dieren, is niet duidelijk geworden. Misschien blijft het vermogen der lever, tot paring van thymol, ook bij ernstige beschadiging van het orgaan, voldoende ongeschonden, om die paring zoo goed als volledig te volvoeren. Misschien was de hoeveelheid thymol te gering, om dit vermogen der lever goed op de proef te stellen. Misschien ook heeft de vorming der ester-sulfaten voornamelijk in andere organen dan de lever plaats, tenminste wanneer dit laatste orgaan ziek is. Het uitblijven der stijging van de hoeveelheid ester-sulfaten in de gevallen, waarin geen gal meer werd aangetroffen in de groote gal-wegen, misschien ook het feit, dat bij de overige dieren na de operatie toch de stijging geregeld iets geringer was dan bij gezonde konijnen, wijst m.i. toch wel op de lever als het orgaan, waar de vorming der ester-sulfaten, althans voornamelijk, plaats heeft.

2c. De invloed van stuwing der gal op de afscheiding van phenoltetrachloorphtaleïne uit het bloed.

Zooals in hoofdstuk III reeds werd gezegd, werden bij konijnen om bepaalde, aldaar vermelde redenen slechts enkele proeven in deze richting gedaan. Vooraf werd bij een drietal gezonde dieren de rest der stof in het bloed-serum bepaald, eenigen tijd nadat deze in een ader van een oor was ingespoten, in een hoeveelheid van 5 mgr. der stof op 1 K.G. lichaams-gewicht. Bij twee der konijnen werd dadelijk na de inspuiting bloed uit het andere oor ontnomen, waarmede eenige minuten gemoeid waren. In beide gevallen werd in het serum 3 % kleurstof gevonden, uitgedrukt op de wijze, die vroeger beschreven is. Bij één konijn werd 5 minuten na de inspuiting begonnen met het ontnemen van bloed. Het serum van dit bloed bleek 1 % kleurstof te bevatten. Bij alle 3 konijnen werd een tweede maal bloed ont-

nomen, waarmede telkens begonnen werd 10 minuten na de inspuiting. Dezen keer was in geen der drie sera nog kleurstof aan te toonen. Wij zien dus, dat bij gezonde konijnen de ingespoten stof zeer snel uit het bloed verdwijnt. Bij de inspuiting toch wordt het gehalte der stof in het bloed omstreeks 75 mgr. per Liter bloed, zooals vroeger berekend werd. Na ongeveer 5 minuten is nog slechts 3 % over, dat is dus een gehalte, overeenkomend met dat der 3 % standaard-oplossing (zie vroeger). Deze bevat 3 mgr. der stof per Liter ; dit is dus ook de hoeveelheid op 1 Liter serum. In een Liter bloed is dus dan ongeveer de helft over, $\pm 1^1/_2$ mgr. = 2 % der ingespoten hoeveelheid. Op dezelfde manier laat zich berekenen, dat toen 5 min. na de inspuiting begonnen werd met het ontnemen van bloed, wat ongeveer 5 min. later voltooid was, dus 10 min. na de inspuiting, de rest der stof in het bloed nog slechts ongeveer $^2/_3$ % der ingespoten hoeveelheid bedroeg. In het bloed, dat bij den 2^{en} keer ontnomen werd, dat is dus $\pm$ 15 min. na de inspuiting, werd geen rest der stof meer aangetroffen.

Bij een drietal dieren werd de proef na de operatie verricht. Steeds werd een duidelijke stoornis in de afscheiding der stof uit het bloed gevonden. Bij twee der dieren b.v. werd resp. 30 en 65 dagen na de operatie, 10 min. na de inspuiting in het serum nog 6 % rest der stof gevonden. In het derde geval 3 % rest, 15 min. na de inspuiting. In de urine kon de stof niet aangetoond worden. Wij mogen dus uit deze proeven besluiten, dat langdurige stuwing der gal bij konijnen een duidelijke belemmering teweeg brengt in de afscheiding van phenolthetrachloorphtaleïne, uit het bloed.

2d. Over dit punt dat betrekking heeft op de stoornis in de afscheiding der gal, kunnen wij kort zijn. Zooals vroeger al werd opgemerkt, werd naar deze stoornis niet stelselmatig, doch slechts ter contrôle der verdere verschijnselen nu en dan gezocht.

Wat de terughouding van gal-bestanddeelen in het bloed na de operatie betreft, hiervan werd nagegaan, of gal-kleurstof in het serum te vinden was, volgens de methode van Hijmans van den Bergh. Het bloed-serum van een gezond konijn is vrij van deze kleurstof. Zooals te verwachten was, was zij na de afsluiting van den ductus choledochus wel in het serum te vinden, te beginnen 2 à 3 dagen na de

operatie. De verschillende konijnen gedroegen zich evenwel verschillend. Bij enkele was en bleef de hoeveelheid galkleurstof in het serum gering, soms was zij spoedig na de operatie daarin niet meer te vinden, zooals bij konijn 28, noch volgens de directe, noch volgens de indirecte reactie. Soms was het gehalte de eerste week hoog, om daarna sterk te dalen, bv. bij konijn 29. In het algemeen nam de hoeveelheid gal-kleurstof in het serum spoedig na de operatie af ; trouwens ook de geelzucht van de huid en den harden oogrok verminderde meestal spoedig. Dan weer was het serum een tijdlang vrij van bilirubine geweest, terwijl deze stof onverwachts weer daarin aangetroffen werd, wat dan gepaard ging, met een verandering in de urine. Deze bevatte dan ook weer bilirubine, nadat het tevoren daarin afwezig was geweest. De hoeveelheid gal-kleurstof in het serum bepaalde vrijwel die in de urine. Verband tusschen de hoeveelheid bilirubine in het serum en de uitkomsten der vroeger beschreven proeven met suiker en thymol kon niet gevonden worden. In dit verband willen wij even nader ingaan op de bevindingen bij de konijnen 30 en 36, die, waarbij in de groote gal-wegen bij den dood „witte gal" werd aangetroffen.

Konijn 30 stierf 49 dagen na de operatie, door een ongelukkig toeval. In het bloed-serum werd de eerste week vrij veel gal-kleurstof gevonden, daarna gedurende een paar weken niets of zeer weinig, tot 2 weken vóór den dood. Toen was het gehalte weer hooger. Bij den dood waren beide reacties van Hijmans van den Bergh duidelijk positief.

Konijn 36 stierf 52 dagen na de operatie, aan de gevolgen der gal-stuwing. Bij dit konijn werd geregeld wat galkleurstof in het serum gevonden. Bij den dood waren beide genoemde reacties zelfs sterk positief.

Wat de gal-bestanddeelen der urine betreft, zoo ging, gelijk hierboven opgemerkt werd, de hoeveelheid bilirubine na de operatie hierin in het algemeen op en neer met die in het bloed-serum. Een andere gal-kleurstof, urobiline, was daarentegen bijna steeds na de operatie in de urine aan te toonen, onafhankelijk van de al of niet aanwezigheid van gal-kleurstof in het serum. En meestal was haar gehalte in de urine hoog. In de urine van een gezond konijn is zij slechts nu en dan te vinden, en in kleine hoeveelheid. Het

trof mij, dat de hoeveelheid urobiline kleiner werd, als veel bilirubine in de urine afgescheiden werd.

Het derde door ons onderzochte bestanddeel der gal, de galzure zouten, kwam gewoonlijk na de operatie eveneens geregeld in de urine voor, blijkens den uitslag der reactie volgens Hay en uit het aantal druppels, dat de stalagmometer opleverde. Voor urine van gezonde konijnen was dit aantal ongeveer 62, bepaald bij een vast S.G., 1,005 en bij ongeveer standvastige temperatuur. Voor de urine van geöpereerde dieren bedroeg het ongeveer 68. Ook bij konijnen schijnt dus een z.g. splitsing der geelzucht voor te komen, d.w.z. dat niet alle bestanddeelen der gal even sterk in het bloed opgehoopt en met de urine afgescheiden worden.

Het eenige besluit, dat wij uit de uitkomsten der bepalingen omtrent de ophooping van bestanddeelen der gal in het bloed en in de urine trekken, is, dat waarschijnlijk de mate en aard dezer ophooping geen maatstaf is voor den toestand der lever. Alleen de voortdurende aanwezigheid van veel urobiline in de urine, nadat stuwing der gal is opgewekt, wijst ons regelmatig in de richting van genoemd orgaan.

2e. Nog korter kunnen wij zijn over den invloed, dien stuwing der gal had op den zuurgraad en het ammoniak-gehalte der urine, dus op het evenwicht tusschen zuren en basen van het lichaam. Zulk een invloed was bij geen der geöpereerde konijnen duidelijk te vinden.

De urine van een konijn reageert bijna steeds alkalisch, ten minste bij gemengde voeding, zooals wij gaven. Bepaald bij het toepassen der methode van Ronchèse en Malfatti voor het vinden van het NH_3 gehalte der urine, was de zuurgraad steeds ongeveer 0, dus na het toevoegen van enkele druppels van den indicator phenolphtaleïne had de urine gewoonlijk ongeveer de vereischte roode kleur. Soms moest een weinig loog, soms een weinig zuur toegevoegd worden om de bij de methode vereischte kleur te verkrijgen.

Storend werken hierbij vooral de fosfaten der urine doordat zij het evenwicht der reactie telkens verschuiven, waardoor het oogenblik van omslag in de vereische kleur moeilijk te bepalen is. Uit te schakelen is deze storende factor, door vooraf oxalaat aan de urine toe te voegen ; daardoor worden

de fosfaten uit de oplossing neergeslagen. Ook na de operatie schommelde de zuur-graad der urine om het bovenbedoelde nulpunt.

Ook de dagelijksche hoeveelheid ammoniak veranderde niet of weinig na de operatie, evenmin als de hoeveelheid urine. De hoeveelheid ammoniak in de urine van een gezond konijn, bepaald volgens de methode van Ronchèse en Malfatti, bedroeg dagelijks van 20 tot 50 mgr.

Dezelfde bedragen werden gevonden na de operatie. Alleen leek het, of de dagelijksche schommelingen bij een geopereerd konijn wat grooter waren dan die bij een gezond dier.

Wat de bepalingen der hoeveelheden ammoniak betreft, mag nog opgemerkt worden, dat de bovengenoemde, ook door ons gevolgde methode niet nauwkeurig is. Beter is die volgens Folin, waarvan echter een bezwaar is, dat zij vrij veel tijd vereischt. Ook het schuimen der urine bij de doorzuiging der lucht, zooals bij deze methode geschiedt, is, althans voor urine van konijnen, een grooter bezwaar dan men uit beschrijvingen der methode zou opmaken. Verder was de door ons gevolgde wijze van bepalen van het ammoniak-gehalte der urine onnauwkeurig, omdat deze urine in de kooien in aanraking kwam met de faeces van het dier, waardoor waarschijnlijk wel wat ammoniak uit de faeces in de urine overgaat. Ook, al houdt men de kooien goed schoon, dan blijft dit euvel toch bestaan. Enkele bepalingen in katheter-urine leerden ons, dat hiervan het ammoniak-gehalte geringer was dan in de urine van hetzelfde konijn, op de gewone wijze opgevangen, al was het verschil niet groot. Ten slotte moet er voor gewaakt worden, dat geen ammoniakale gisting in de urine kan ontstaan, nadat zij geloosd is. Deze gisting doet zich natuurlijk in de alkalische urine van konijnen zeer gemakkelijk voor. Zij is te voorkomen, door een weinig toluol of chloroform in het glas te doen, waarin de urine moet worden opgevangen.

Het overzicht der proeven bij konijnen besluiten wij met iets mede te deelen over enkele bepalingen aangaande de hoeveelheid reserve-alkali in het bloed vóór en na de operatie. Wij verklaarden vroeger, waarom deze bepalingen niet dikwijls gedaan konden worden. Trouwens, dit bleek niet erg te betreuren te zijn, want, evenmin als de zuur-graad

en het ammoniak-gehalte der urine, verandert het gehalte aan reserve-alkali van het bloed veel, na langdurige stuwing der gal. Enkele vergelijkende bepalingen bij gezonde dieren en bij geöpereerde overtuigden ons daarvan. De laatst-bedoelde bepalingen werden, zooals reeds gezegd is, meestal gedaan vlak voordat het dier gedood werd. Het benoodigde bloed werd telkens verkregen door punctie van het hart. Verder werd de vroeger beschreven methode van van Slijke gevolgd. Als uitkomsten van enkele bepalingen vonden wij : het gehalte van het bloedplasma aan alkali-reserve, berekend als verhouding van het volumen Co_2, bevat in het bicarbonaat van het plasma tot het volumen van het plasma, ligt voor gezonde en voor geopereerde konijnen beide tusschen ongeveer 45 en 60 %

Uit de uitkomsten der bepalingen van den zuur-graad en het ammoniak-gehalte der urine, en van het gehalte van het alkali-reserve in het bloed, valt te besluiten, dat langdurige stuwing der gal bij konijnen niet leidt tot een toestand van zuur-vergiftiging van het lichaam.

2f. De veranderingen in den bouw van het lever-weefsel onder invloed der afsluiting van den ductus choledochus zullen tegelijk met die, welke bij honden werden aangetroffen, besproken worden, en met de veranderingen der overige organen, die bij de lijkschouwing aan den dag traden (zie hoofdstuk Vb).

B. PROEVEN MET HONDEN.

Bij deze dieren werd alleen de invloed van langdurige, gedeeltelijke afsluiting van den ductus choledochus nagegaan ; niet, zooals bij de konijnen, tevens die van langdurige en volledige afsluiting.

Onderzocht dan werd :

1. de invloed, dien gedeeltelijke langdurige afsluiting van den uitvoergang der gal had op de veranderingen van het suikergehalte bloed, die ontstaan na toediening van suiker langs den mond.

2. haar invloed op het toenemen der hoeveelheid estersulfaten in de urine, ontstaande na toediening van 1 gram thymol langs den mond.

3. haar invloed op de snelheid en volledigheid, waar-

mede phenoltetrachloorphtaleïne uit het bloed verdwijnt, na inspuiting in een ader in een hoeveelheid van 5 mgr. per K.G. lichaams-gewicht.

4. haar invloed op de hoeveelheid der belangrijke bestanddeelen van de gal, aanwezig in het bloed en in de urine.

5. haar invloed op den zuur-graad en het ammoniakgehalte der urine, en op de hoeveelheid reserve-alkali in het bloed.

6. haar invloed op den bouw van het lever-weefsel en op de overige organen van het lichaam.

Voor wij deze punten achtereenvolgens bespreken zal de manier beschreven worden, waarop genoemde langdurige en gedeeltelijke afsluiting van den ductus choledochus bij honden werd tot stand gebracht. In beginsel was zij dezelfde als bij de konijnen toegepast werd.

De hond, die de laatste 24 uur vóór de operatie alleen water, doch geen voedsel had gekregen, werd bij den aanvang der operatie min of meer bedwelmd door inspuiting van morfine, onder de huid, in een dosis van 6 mgr. per K.G. gewicht. $^1/_2$ uur na de inspuiting werd het dier op de operatietafel bevestigd, waarna het volledig bedwelmd werd door middel van aether, die op een open kap gedruppeld werd. Was het bewustzijn van den hond geheel weg, dan werd met de eigenlijke operatie begonnen, nadat ondertusschen de huid op het midden van den bovenbuik met schaar en scheerpoeder ontdaan was van haren, en het operatie-gebied door middel der vroeger genoemde vloeistof ontsmet was. Natuurlijk had de operatie plaats onder inachtnemen van alle noodzakelijke voorwaarden. Alsdan werd nu de buik geopend door een snede van ± 10 c.M. lengte, gaande van den proc. Xiphoideus naar beneden eenige c.M. rechts naast de middellijn. De ductus choledochus werd nu in het gezichtsveld gebracht, en ten slotte op dezelfde wijze ingesnoerd als bij de operatie tot gedeeltelijke afsluiting bij konijnen medegedeeld is. Alleen werd, in verband met het grootere lumen van den galgang bij den hond, de gebruikte clip wat dikker genomen, zoodat ook een iets wijder lumen

overbleef dan bij de konijnen het geval was. Na bezichtiging van lever en galblaas, en nadat door drukken op de laatste gebleken was, dat de ductus inderdaad ingesnoerd was, werden de organen op hun plaats teruggebracht. Soms werd nog een stukje uit de lever weggenomen voor microscopisch onderzoek. De ontstane wondvlakte werd dan verzorgd met den Pacquelin. Daarna werd de buikwond gesloten, in 3 lagen, nl. buikvlies, spieren en huid. De gehechte wond werd met kiemvrij gaas bedekt, daarna afgesloten met een groot, breed verband, dat den geheelen boven-buik van het dier omvatte. Na de operatie werd het dier op een flinke laag stroo gelegd in een goed verwarmd vertrek, waarin het de eerste paar weken na de operatie verbleef.

De eerste drie honden, die op deze manier behandeld werden, gingen helaas alle 2 of 3 dagen na de operatie ten gronde, nadat verschijnselen van buikvlies-ontsteking zich hadden voorgedaan. Bij de lijk-schouwing was de oorzaak van den dood duidelijk : bij alle drie was op de plaats, waar de zijden draad den galgang insnoerde, een doorbraak van den ductus ontstaan, zoodat veel gal in de buikholte was uitgestort. Eigenlijke buikvlies-ontsteking werd daarbij niet gevonden. Er moest dus anders te werk gegaan worden bij de volgende operaties. De snoering door den draad moest minder sterk gemaakt worden, doch zoo, dat de gal even sterk gestuwd bleef. Dit werd bereikt op de volgende wijze : nadat de ductus was vrijgemaakt boven het duodenum, werd een kort stukje van een zeer dunne draineerbuis in de lengte opengeknipt, en daarna om den ductus heen gebracht, in zijn lengte-richting. De ductus nam dan dus ter plaatse het lumen der draineerbuis in. Daarna werd een zijden draad onder draineerbuis met ductus doorgehaald, en op de draineerbuis aangehaald en geknoopt. De draad drukte dan dus niet onmiddellijk meer op den galgang. Op deze wijze gelukte het ons bij de volgende dieren, drie in getal, de gewenschte stuwing der gal te verwekken zonder gevaar voor doorbraak van den galgang. Deze dieren bleven alle in het leven. De operatie, aldus uitgevoerd, nam ongeveer 20 minuten in beslag.

Met deze honden werden de proeven gedaan. Niet dan nadat de dieren zich voldoende van de onmiddellijke gevolgen der operatie hersteld hadden, wat in 10 à 14 dagen het geval was.

1. Invloed der aanhoudende stuwing der gal op de veranderingen van het suiker-gehalte van het bloed na toediening van suiker.

Daartoe moesten dus eerst weder de veranderingen van het gehalte bekend zijn, die toediening van suiker bij gezonde honden veroorzaakt. Voor het suikergehalte van het bloed onzer honden vóór de operatie, bepaald volgens de methode van Maclean, vonden wij bedragen tusschen 0.084 en 0.125 %. Bang geeft een overzicht der bedragen, die in de literatuur vermeld zijn, en vindt deze sterk wisselend, nl. tusschen 0.08 en 0.22 %. Zij werden bepaald volgens verschillende methodes, verschillend ook van de onze. Bang meent dan ook, dat uitkomsten van proeven over het suikergehalte van het bloed bij honden met groote omzichtigheid gebruikt moeten worden.

Mann en Mogath vermelden cijfers, die dichter bij de onze liggen, nl. van 0.08—0.12 %; Fisher en Wishart vonden het gehalte liggen tusschen 0.10—0.11 %.

Zooals vroeger gezegd is, werd bij honden de suiker langs den mond toegediend. In de 24 uur, die vóór het nemen der proef verliepen, kregen de dieren geen voedsel. Verschillende suikers werden gebruikt, n.l. glucose, galactose en levulose. De hoeveelheden, die toegediend werden, regelden wij aan de hand der uitkomsten van de bekende proeven, die Hofmeister met honden verrichtte; het doel dier proeven was, de hoeveelheid der suikers bij den hond vast te stellen, die werden verdragen, dat is dus die hoeveelheid per K.G. lichaamsgewicht, welke nog juist geen afscheiding met de urine ten gevolge heeft. Deze hoeveelheid per K.G. is volgens hem als volgt: voor glucose $2^1/_2$ gram, voor galactose 0.4 gram, voor lactose 0.8 gram hoogstens. Wij dienden toe 3 gram glucose en levulose en 2 gram galactose per K.G. gewicht. De toediening der suiker had verder plaats, zooals vroeger beschreven is. De bepalingen van het suiker-gehalte van het bloed werden gedaan geheel als in de proeven met konijnen. De uitkomsten der proeven bij de honden vóór de operatie zijn ondergebracht in tabel 12.

TABEL 12. GEZONDE HONDEN.

No. v/d. hond	Gebezigde suiker	Suikergehalte van het bloed in %						
		Vóór de toediening	Na de toediening					
			½ u.	1 u.	1½ u.	2 u.	2½ u.	3 u.	4 u.
1	glucose	0.095	0.117	0.134	0.108	0.082		0.085	
2	glucose	0.102	0.118	0.133	0.131	0.128	0.095		
3	glucose	0.125	0.132	0.154	0.112	0.118			
4	glucose	0.098	0.137	0.131	0.129	0.138	0.103	0.091	
5	glucose	0.116	0.154	0.137	0.139	0.112	0.095	0.103	
1	levulose	0.087	0.095	0.100	0.115	0.092	0.08		
2	levulose	0.102	0.107	0.122	0.098	0.104		0.098	
3	levulose	0.116	0.138	0.125	0.110	0.120			
4	levalose	0.109	0.132	0.141	0.122	0.109	0.082	0.098	
5	galactose	0.110	0.238	0.294	0.255	0.240	0.177	0.172	0.125

Bezien wij de cijfers van tabel 12, dan blijkt het volgende : na de toediening der suikers stijgt het suikergehalte van het bloed snel, doch weinig, in verhouding tot wat bij de proeven met konijnen gevonden werd. Een uitzondering moet gemaakt worden voor galactose. De stijging na toediening van deze suiker was zeer aanzienlijk en duurde eenige uren, zoodat eerst 4 uur na de inspuiting het suiker-gehalte ongeveer weer op de waarde van het begin gekomen was. Het geringst was de stijging na toediening van levulose, een bijzonderheid, die ook in proeven bij den mensch gebleken is (zie bv. M a c l e a n), verder ook in enkele proeven, die wij bij konijnen deden (deze zijn verder niet vermeld). Na de toediening van glucose en levulose (fructose) is 2 uur later het suiker-gehalte weer gewoon geworden, soms al na 1½ uur. Een ander verschil tusschen galactose en de 2 andere suikers was, dat na toediening van de eerste de tijdens de proef geloosde urine de oplossing van F e h l i n g sterk reduceerde, wat in het geval der andere 2 suikers niet plaats had ; in geringe mate evenwel ook met levulose. Bij alle proeven vertoont verder het suiker-gehalte een ongeveer overkomstig beloop.

Proeven met de suikers na operatie konden slechts bij

twee honden verricht worden. De derde der 3 overlevende, hond 6, had geheel ongeschikte ooren; deze waren sterk gecoupeerd, zoodat het ontnemen van bloed eruit te veel moeilijkheden opleverde.

De uitkomsten der proeven na de operatie, verricht met de honden 4 en 5, zijn in tabel 13 bijeen gebracht.

TABEL 13. GEOPEREERDE HONDEN.

No. van den hond	Gebezigde suiker	Aantal dagen na de operatie	Suikergehalte van het bloed in %							
			voor de toediening.	Na de toediening.						
				½ u.	1 u.	1½ u.	2 u.	2½ u.	3 u.	4 u.
4	glucose	12	0 118	0.137	0.145	0.128	0.109	0.109		
4	glucose	49	0.110	0.154	0.137	0.133	0.125	0 116		
5	glucose	34	0.112	0.155	0.149	0.136	0.108	0.095		
5	glucose	21	0.103	0.255	0.334	0.298	0.242	0.180	0.186	0.123

Uit de enkele proeven met suiker na de operatie blijkt, na vergelijking met de cijfers van tabel 12 niets van een invloed der afsluiting op de veranderingen in het suikergehalte van het bloed. Vóór en nà de operatie zijn de cijfers, verkregen na toediening van glucose en galactose, vrijwel dezelfde. Ook het suiker-gehalte van het bloed op zichzelf blijkt bij de geöpereerde honden niet anders te zijn dan vóór de operatie; hetgeen wij ook bij de proeven met de konijnen vonden. Na de toediening van glucose scheidden de honden geen suiker met de urine af; wel weder na de toediening van galactose en in mindere mate ook van levulose. De uitkomsten der proeven waren verder bij de honden anders dan bij konijnen, bij wie immers de veranderingen van het suiker-gehalte van het bloed vóór en na de operatie duidelijk verschillend waren.

Dat hond no. 4 vóór en nà de operatie gelijke veranderingen van het suikergehalte van het bloed vertoonde, nà toediening van suiker, was begrijpelijk. Bij dit dier toch gingen spoedig na de operatie, in de eerste week reeds, de

verschijnselen der stuwing van de gal, die eerst duidelijk waren, bijna volledig weder weg. In bijna alle opzichten gedroeg het dier zich daarna als een volkomen gezonde hond ; het was speelsch als tevoren, en nam goed in gewicht toe. De honden 5 en 6 daarentegen waren min of meer ziek na de operatie, wat ook niet te verwonderen is. Wel vraten zij voldoende, doch zij waren trager en verloren langzaam in gewicht. Na den dood bleek bij hond 4 de oorzaak der verandering, die eenigen tijd na de operatie ingetreden was : de zijden draad om de draineer-buis, die den ductus choledochus omvatte, was doorgesneden.

Wel was de ductus ter plaatse wat vernauwd, doch blijbaar onvoldoende, om verschijnselen van galstuwing te verwekken. Hond no. 5 daarentegen vertoonde duidelijk geelzucht tot den dood toe. Toch, dat ondanks voldoende stuwing der gal bij dit dier de proeven met de suikers vóór en nà de operatie gelijkvormig afliepen, kan misschien wel verklaard worden uit de bevindingen aan de lever na den dood. Zooals wij nog zullen zien, vertoonde de lever, ook die van hond 6 trouwens, zoowel op het bloote oog als microscopisch veel minder afwijkingen dan de levers van geopereerde konijnen in het algemeen. Ook het glycogeengehalte in het microscopische praeparaat was minder gedaald, al was het ook veel geringer dan in het stukje lever, dat bij de operatie weggenomen was, tenminste voor hond 5. Zoo zijn dus de uitkomsten der proeven met suiker na de operatie bij de honden zeker niet in tegenspraak met den toestand der lever, zooals die bij den dood gevonden werd, ook dus verder niet met de uitkomsten der gelijksoortige proeven met geopereerde konijnen: Het besluit, dat wij uit de laatstgenoemde proeven trokken, nl. dat de uitslag dier proeven misschien een maatstaf is voor den toestand der lever, wordt dus door de uitkomsten van de proeven met honden geenszins aan het wankelen gebracht.

2. Invloed der gal-stuwing op het toenemen der hoeveelheid ester-sulfaten der urine, ontstaande na toediening van thymol.

Hoe de proeven met de toediening van thymol ingericht werden, is vroeger vermeld. Het zij voldoende, hier nog op te merken, dat de honden tijdens den duur dezer proeven in ruime stofwisselings-kooien zaten. De geloosde urine ver-

zamelde zich in een vat onder de kooi. In dat vat werd een weinig toluol gedaan, om omzettingen door bacteriën in de urine te voorkomen. De meeste honden loosden de urine vrijwillig en vaak, zoodat de hoeveelheid urine, die elken morgen om 11 uur weggehaald werd, ook werkelijk ten naasten bij de hoeveelheid voorstelde, die in 24 uur gevormd was. Trouwens, het feit, dat de hoeveelheden urine, op die manier telkens in 24 uur verzameld, en die der sulfaten in de dagelijksche hoeveelheid vrijwel alle dagen ongeveer gelijk waren, wettigden bovengenoemde veronderstelling. Enkele honden echter weigerden, in de kooi urine te loozen. Deze werden, zoo noodig, gekatheteriseerd om 11 uur. Het voedsel was voor alle honden steeds hetzelfde, wat hoeveelheid en samenstelling betreft. Daar al onze honden ongeveer 10 KG. wogen, kregen alle eenzelfde voedsel, bestaande uit 200 gram brood, 200 c c melk, bouillon en 50 gram vleesch, verder water ad libitum. Over de bepaling der hoeveelheid sulfaten zelve hebben wij vroeger het noodige gezegd..

Allereerst werd bij gezonde honden de gemiddelde hoeveelheid der ester-sulfaten in de urine van 24 uur bepaald, benevens den invloed, dien toedieing van 1 gram thymol op die hoeveelheid had.

In de literatuur vindt men eenige gegevens omtrent de hoeveelheid ester-sulfaten in de urine van 24 uur bij een hond. Wij drukken de hoeveelheid steeds weer uit in hoeveelheden zwavelzuur.

B a u m a n n geeft aan : bij voeding met vleesch scheidt een hond in 24 uur af 1270 mgr. anorganische en 34 mgr. ester-sulfaten. Bij voeding met brood en melk is de hoeveelheid ester-sulfaten geringer.

L a d e vindt bij voeding met voedsel, waarin weinig vleesch is : 414,6 mgr. anorganische en 70.7 mgr. ester-sulfaten ; op een volgenden dag bij denzelfden hond : 878 mgr. anorganische en 52.9 mgr. ester-sulfaten.

H o w l a n d en R i c h a r d s geven op : in 24 uur 6 à 8 mgr. ester-sulfaat, ongeveer 40 mgr. anorganisch sulfaat (zij gebruikten kleine honden). Zij volgden de methode van F o l i n.

Men ziet : aanzienlijke verschillen, zoowel veroorzaakt door verschil in voeding als door onbekende omstandigheden.

Over den invloed van toediening van aromatische stoffen op de hoeveelheid ester-sulfaat geeft Baumann enkele cijfers. Zijn bovengenoemde hond, die in 24 uur 34 mgr. ester-sulfaat afscheidde, leverde den dag, dat 0.9 gram indol werd toegediend : 245 mgr. ester-sulfaat en 538 mgr. anorganische sulfaten. De indol werkte ook den daarop volgenden dag nog na, want ook toen was de hoeveelheid ester-sulfaat nog verhoogd.

Een andere hond, die in 24 uur 847 mgr. anorganische en 84.1 mgr. ester-sulfaten afscheidde, leverde na de toediening van 6 c c benzol 965 mgr. anorganische en 1031 mgr. ester-sulfaten. Zoowel toediening van benzol als van indol deden dus de hoeveelheid ester-sulfaten der urine sterk toenemen.

Nu de uitkomsten onzer eigen bepalingen bij de gezonde honden. Evenals voor de konijnen, zullen wij ook voor de honden deze in den vorm eener tabel bijeenbrengen (tabel 14).

Ook hier zullen wij spreken van voor-periode, thymol-dag en na-periode. De voor- en de na-periode bestonden elk weer uit 3 dagen. Elke proef met thymol nam dus weer een week in beslag.

TABEL 14. GEZONDE HONDEN.
SULFATEN.

No. van den hond.	Dagelijksche hoeveelheid.								
	Voor-periode gemiddeld.			Thymol-dag.			Na-periode gemiddeld.		
	Urine in c c	Anorg. sulfaat in mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4	Urine in c c	Anorg. sulfaat in mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4	Urine in c c	Anorg. sulfaat in mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4
1	492	527.9	67.8	575	108.8	229.9	580	565.2	98
2	242	307.7	10.8	225	51.5	111.7	283	302.1	7.8
3	425	219.5	34.9	475	34.7	161.7	342	172.4	35.6
4	308	372.6	23.1	425	126.5	189.6	341	412.3	21.8
5	250	231.8	37.2	350	120.6	136.5	276	219.3	32.3
6	294	317.5	9.2	375	162	134.7	337	252.5	14.8

Evenals bij de konijnen, konden wij ook voor de honden volstaan, met van elk dier den uitslag eener enkele proef weer te geven. De proeven werden nu en dan herhaald, doch de verkregen cijfers verschilden nooit veel van elkaar, voor eenzelfden hond, althans wat aangaat die voor de hoeveelheid der ester-sulfaten. De hoeveelheid anorganische sulfaten, evenals die der urine, vertoonden daarentegen vrij groote dagelijksche verschillen.

Uit de cijfers van tabel 14 blijkt: zoowel de dagelijksche hoeveelheid urine, alsdie der anorganische en die voor de ester-sulfaten loopen voor de verschillende honden veel uiteen, hoewel de dieren ongeveer even zwaar wogen en zij hetzelfde voedsel ontvingen. De toediening van 1 gram thymol per os had bij alle zonder onderscheid een aanzienlijke stijging der hoeveelheid ester-sulfaten in de urine tengevolge. Was die hoeveelheid gewoonlijk voor de zes honden tusschen 10 en 70 mgr. ongeveer, na de toediening van thymol werden bedragen gevonden tusschen omstreeks 110 en 300 mgr. Den dag na de thymol-toediening was de hoeveelheid ester-sulfaten weer op het gewone peil gekomen

Nadat aldus de mate van afscheiding van ester-sulfaten zonder en na toediening van thymol bekend was geraakt, werden de honden één voor één geopereerd. Bij de drie overlevende dieren werden na de operatie de proeven van tijd tot tijd herhaald. Ook van deze proeven na de operatie ondertusschen zullen wij voor elk der dieren er slechts ééne vermelden, aangezien de uitslag der verschillende proeven bij eenzelfde dier, evenals bij de konijnen, steeds vrijwel dezelfde was, onafhankelijk van den tijd na de operatie, waarop de proef verricht werd. In tabel 15 zijn de cijfers der proeven na de operatie verzameld.

TABEL 15.
GEOPEREERDE HONDEN. SULFATEN.

No. van den hond	Aantal dagen na de operatie	Dagelijksche hoeveelheid.								
		Voor-periode gemiddeld.			Thymol-dag.			Na-periode gemiddeld.		
		Urine in c c	Anorg. sulfaat in mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4	Urine in c c	Anorg. sulfaat in mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4	Urine in c c	Anorg. sulfaat in mgr. H_2SO_4	Ester-sulfaat in mgr. H_2SO_4
4	59	362	335.4	19.8	385	88.4	172.1	275	275.6	17.6
5	28	279	270.4	32.5	315	240.9	56.7	243	328.1	28.6
6	19	288	226.7	8.9	346	179.8	119.3	328	291.5	12.3

Vergelijken wij de cijfers der tabellen 14 en 15 met elkander, dan blijkt bij de honden 4 en 6 de toediening van thymol denzelfden invloed te hebben op de hoeveelheid der ester-sulfaten in de urine voor en na de operatie. Ook na de operatie nam die hoeveelheid na toediening van thymol sterk toe, even sterk als voor den ingreep. Bij herhaling der proeven kwam steeds ditzelfde voor den dag.

Hond N°. 5 maakt een uitzondering. Na de operatie deed toediening van 1 gram thymol de hoeveelheid ester-sulfaten wel iets, doch weinig stijgen in verhouding tot de stijging vóór de operatie. Ook dit feit werd bij herhaling der proeven steeds weer gevonden, al wisselde bij dezen hond de stijging meer dan bij de andere en dan voor de operatie. Daar het dier steeds voldoende voedsel tot zich nam en de toestand van het spijsverteeringskanaal in orde was, kon aan dergelijke factoren dit verschil in gedrag met de andere honden niet verklaard worden. Hoe het wel te verklaren is, werd niet duidelijk. Wel moet opgemerkt worden, dat de lever van hond N°. 5 bij den dood minder glycogeen bleek te bevatten dan die der beide andere dieren. Dat aan den anderen kant niet verwacht kon worden, dat bij hond

N°. 4 de proef een anderen uitslag zou hebben dan voor de operatie, is reeds bij de bespreking der proeven met de toediening van suiker uiteengezet. Zeker is, dat hond 5 tot den dood toe duidelijke teekenen van stuwing der gal vertoonde, veel duidelijker dus dan hond N°. 4, doch ook beter dan hond N°. 6. Bij het laatste dier toch werden de verschijnselen der gal-stuwing, de geelzucht bijv., de laatste week voor den dood weder geringer, terwijl zij tot dien steeds duidelijk merkbaar waren geweest. Bij de lijk-schouwing werd de oorzaak hiervoor gevonden: het draineer-buisje, dat den ductus choledochus omvatte, was met den omsnoerenden zijden draad door den wand van den galgang heen geraakt, zoodat het vrijliggend in het lumen van dien gang werd aangetroffen. De ductus had zich daarna ter plaatse weer verwijd, al was de insnoering nog wel te zien. Echter, waarom bij hond N°. 6, ook, zoolang de stuwing der gal duidelijk was, geen invloed der stuwing op de stijging der hoeveelheid ester-sulfaten na toediening van thymol werd gevonden, wel daarentegen geregeld bij hond N°. 5, zou ik niet kunnen verklaren. Het aantal honden was te klein, om dit vraagstuk nader te kunnen onderzoeken.

Evenals wij naar aanleiding der proeven met thymol bij konijnen opmerkten, mogen wij dus ook uit gelijksoortige proeven bij honden besluiten, dat de uitslag der proef geen maatstaf levert voor den juisten toestand der lever.

3. Invloed der stuwing van de gal op de snelheid, waarmede phenoltetrachloorphtaleïne uit het bloed verwijderd wordt na inspuiting in een ader.

Over de bij deze proeven gebezigde methode, die volgens R o s e n t h a l, is in hoofdstuk III het noodige gezegd. Zij was voor gezonde en voor geopereerde honden geheel dezelfde.

De proeven, die bij onze zes honden vóór de operatie werden verricht, hadden steeds tot uitkomst, dat reeds 15 min. na de inspuiting van de genoemde stof in een gift van 5 mgr. per K.G. lichaamsgewicht, in het serum van het bloed niets ervan meer was terug te vinden; bij vier der honden was 10 min. na de inspuiting nog een rest van ongeveer 1 % te vinden, uitgedrukt, evenals in het vervolg, op de wijze, zooals op blz. 56 beschreven is; bij de overige twee ook toen al niets meer. Werd de bepaling verricht

5 min. na de inspuiting, dan was bij alle dieren nog een rest in het serum aanwezig, doch hoogstens 4 %, bij de meeste ongeveer 3 %. Deze uitkomsten verschillen eenigszins van die, welke Rosenthal zelf met zijn methode bij honden vond. Hij geeft n.l. op, dat bij een gezonden hond, ½ uur na de inspuiting geen rest meer is te vinden in het serum.. Bij gezonde konijnen, eveneens ingespoten met een gift naar verhouding van 5 mgr. per K.G. gewicht, trof hij 15 min. na de inspuiting de stof niet meer in het serum aan; bij gezonde menschen niet meer 1 uur erna.

Bij onze drie honden, die na de operatie in leven bleven, (no. 4, 5 en 6), werden de proeven met bovengenoemde stof na de operatie nu en dan herhaald, voor het eerst niet eerder dan ongeveer 2 weken na den ingreep. Van de betreffende proeven, die bij deze drie honden verricht werden, ook van die vóór de operatie, wordt in tabel 16 een kort overzicht gegeven.

Van de proeven vóór de operatie is voor elken hond er slechts één vermeld, omdat bij herhaling der proef de uitkomsten steeds bijna dezelfde bleven.

TABEL 16.

KLEURSTOF IN HET BLOED-SERUM.

No. van den hond.	Vóór de operatie			Na de operatie			
	Rest der kleurstof na de inspuiting in %			Rest der kleurstof na de inspuiting in %			Aantal dagen na de operatie.
	5 min.	10 min.	15 min.	5 min.	10 min.	15 min.	
4	4	1	0	6	3	0	42
4				5	1	0	56
4				3	2	0	77
5	3	0	0	4	0	0	12
5				8		3	30
5				10	6		40
6	3	0	0	4	2	0	12
6					6	6	18
6				5	4	0	40

Uit tabel 16 blijkt: wordt de afscheiding der stof kort na de operatie nagegaan, dan ontdekt men nog zoo goed als geen verschil met den toestand vóór den ingreep. Hond no. 5 bijv., bij welken vóór de operatie 5 min. na de inspuiting 3 % der stof in het serum overgebleven was, terwijl 10 min. na de inspuiting reeds niets meer werd gevonden, gaf hetzelfde te zien 12 dagen na de operatie, met dit kleine verschil dat toen 5 min. na de inspuiting 4 % inplaats van 3 % der stof nog te vinden was.

Dit komt overeen met wat Rosenthal vond. Het bewijst tevens, zooals deze onderzoeker opmerkt, dat belemmering van den afvoer der gal naar den darm op zichzelf geen aanleiding geeft tot opeenhooping van de stof in het bloed, zooals men misschien zou verwachten; althans zou dit theoretisch heel goed mogelijk zijn, wanneer de afvoer der gal volledig is belemmerd; doch ook bij gedeeltelijke afsluiting van den ductus choledochus, zooals bij onze proeven het geval was, zou het niet verwonderlijk zijn, indien bleek, dat door de stuwing der gal alleen reeds het overgaan in de lever der stof uit het bloed vertraagd werd. De uikomsten der proeven, genomen kort nadat de afsluiting tot stand is gebracht, bewijzen echter, dat het niet zoo is. Daarmede komt overeen, dat den eersten tijd na de operatie de stof niet of bijna niet met de urine wordt afgescheiden, zoodat ook in dit opzicht de dieren zich dan vrijwel gedragen zooals vóór de operatie. Herhaalt men de proeven echter een paar weken later, dan worden de uitkomsten anders. Bij hond 5 bijv. was bij de proef, die 30 dagen na de operatie gedaan werd, 5 min. na de inspuiting een rest van 8 % der stof in het serum te vinden, 15 min. na de inspuiting nog 3 %. Een gelijksoortige stijging dezer rest werd gevonden in de proef, die met hond 6 werd verricht, 18 dagen na de operatie. Het aantal der dieren en der proefnemingen is te gering, om zeker te kunnen zeggen, of met den duur der stuwing van de gal de terug-houding der stof in het bloed al of niet toeneemt. De proef, 40 dagen na de operatie genomen met hond 5, wijst wel in deze richting; toen immers werd 5 min. na de inspuiting een rest van 10 %, 10 min. erna nog een rest van 6 % gevonden. De proef, die 40 dagen na de operatie met hond 6, benevens de proeven, die met hond 4 gedaan werden, schijnen genoemde onderstelling te logenstraffen. Echter slechts

schijnbaar. Zooals wij vroeger reeds mededeelden, vertoonde alleen hond 5 na de operatie tot den dood toe steeds duidelijke verschijnselen van stuwing der gal. Bij hond 6 namen die verschijnselen kort vóór den dood weer af, nadat zij tot dan steeds aanwezig geweest waren. Zooals vroeger reeds gezegd werd, bracht de lijkschouwing de verklaring voor deze verandering. De laatste proef nu met hond 6 werd verricht, nadat die verandering was ingetreden. Dat toen zeker geen verdere stijging der rest van de stof in het bloed na de inspuiting verwacht mocht worden, is achteraf duidelijk. Dat aan den anderen kant de toestand toen nog niet normaal geworden was, kan blijken uit de nog verhoogde resten der stof na 5 en na 10 min.

Ook werd tevoren reeds verteld, dat hond 4 slechts gedurende korten tijd na de operatie duidelijke verschijnselen van belemmering van den afvoer der gal vertoonde, doch dat deze verschijnselen daarna afnamen, en dat tegen den dood het dier vrijwel den indruk van een geheel gezonden hond maakte. Dat de lijk-opening ook in dit geval de zaak ophelderde, is eveneens reeds vroeger vermeld. Dat bij dezen hond de afscheiding der stof uit het bloed niet sterk gestoord was, is niet verwonderlijk.

Overzien wij al de aangehaalde proeven met phenol-tetrachloorphtaleïne, dan blijkt dus den eersten tijd, ongeveer 2 weken na de operatie het overgaan der stof uit het bloed in de lever vrijwel niet gestoord te zijn. Houdt de stoornis in den afvoer der gal aan, dan ontstaat vertraging in dezen overgang der stof, naar het schijnt des te sterker, naarmate de afvoer der gal langer gestoord is geweest. Zoodra echter de gal onbelemmerd kan afvloeien, wordt de snelheid van overgaan van de stof uit het bloed weer verhoogd. Wij mogen uit deze proeven wel besluiten, dat de toestand der lever beslissend is voor den gang van het opnemen van de stof. De stuwing der gal zelve is het niet ; immers zou in dat geval zeer spoedig, nadat de stuwing verwekt was, de afscheiding der stof vertraagd moeten zijn. Zooals wij zagen, is dit niet zoo. Ook, als de afvoer der gal belemmerd is, schijnt de lever dus nog ongestoord de stof aan het bloed te kunnen onttrekken, alleen scheidt het orgaan haar niet meer met de gal af, of minder volledig. Wat er met de stof in de lever gebeurt, is niet bekend. Wanneer wij bedenken, dat zoo talrijke vreemde stoffen

door genoemd orgaan kunnen worden vastgelegd in zijn cellen, en daarin gedurende langen tijd verblijven, klinkt het niet vreemd, te veronderstellen, dat ditzelfde ook met de door ons gebruikte stof gebeurt. Doch hoe dit zij, zeker is, dat de stof den eersten tijd na de operatie even snel uit het bloed verwijderd wordt als vóór den ingreep, en dat zij dan niet, of slechts in zeer geringe hoeveelheid, in de urine voor den dag komt. Als, nadat de stuwing der gal nog eenigen tijd heeft aangehouden, het verdwijnen der stof uit het bloed dan wel vertraagd is, moet er dus ondertusschen iets veranderd zijn in het organisme. Het ligt voor de hand, aan te nemen, dat deze verandering bestaat in een stoornis der verrichting van de lever. Immers is dit het eenige orgaan, dat in gewone omstandigheden het opnemen der stof bewerkstelligt en het doet dit vlug en volledig. De nieren, die de stof ook kunnen opnemen en afscheiden, doen dit eerst, als de afscheiding met de gal te sterk en te lang gestoord is. De hoeveelheid der stof, die met de urine wordt afgescheiden, is dan ook des te grooter, naarmate de stuwing der gal langer geduurd heeft. Andere organen dan de nieren, die invloed op de afscheiding der stof zouden kunnen hebben, zijn tot nog toe onbekend. Wij komen er dus toe, vertraging in het verdwijnen uit het bloed toe te schrijven aan een stoornis der verrichting van de lever. Hiervoor pleit ook, dat, hoe grooter de afwijkingen zijn, die het orgaan vertoont, des te sterker is de vertraging in de afscheiding der stof uit het bloed. Zooals wij in hoofdstuk IV zagen, is dit door verschillende onderzoekers opgemerkt. Het bleek ook uit onze weinige proeven. De lever van hond 5 nl., van het dier dus, dat tot den dood toe een verlengd in het bloed blijven vertoond had, dat met den tijd toenam, gaf bij den dood de sterkste afwijkingen te zien, vergeleken met die, welke aan de levers van de andere 2 honden werden gevonden. Deze afwijkingen betroffen zoowel den algemeenen bouw van het lever-weefsel als zijn gehalte aan glycogeen. De lever van hond 4 vertoonde de geringste afwijkingen van de drie. Dit zijn bevindingen, die dus zeer goed in overeenstemming te brengen zijn met den uitslag der proeven bij de 3 dieren. Wij komen, naar aanleiding dezer proeven dan ook tot het besluit, dat de uitslag der proef over het verdwijnen van phenoltetrachloorphtaleïne uit het bloed bij honden, na

inspuiting in een ader, waarschijnlijk een goeden maatstaf oplevert voor het beoordeelen van den toestand van het orgaan op het tijdstip der proef-neming. Het aantal onzer honden en der proeven was niet groot genoeg om uit te maken, of deze waarschijnlijkheid tot zekerheid gemaakt kon worden.

4. Stoornissen in de afscheiding der gal. Evenals bij de konijnen werd ook bij de honden naar deze afwijking slechts van tijd tot tijd een onderzoek ingesteld, met de vroeger genoemde methodes. Nagegaan werd:

a. de ophooping van bilirubine in het bloed-serum. In het bloed van gezonde honden is deze stof niet aan te toonen, ook niet met de gevoelige methode van H ij m a n s v a n d e n B e r g h. Spoedig echter, nadat stuwing der gal opgewekt was, gelukte dit zonder moeite. En zoolang de stuwing duurde, bleef ook de kleurstof duidelijk in het bloed aanwezig. anders dus dan bij konijnen gevonden werd, bij welke de hoeveelheid dezer stof in het serum vrij sterk schommelde, ook bij hetzelfde dier, en bij welke meestal eenige weken na het begin der afsluiting van den galweg zij niet meer in het bloed aan te toonen was. Bij honden echter bleef die hoeveelheid meer gelijk voor elk dier en nam zij ook niet af tijdens den duur onzer proeven. Zoo was bij hond 5, die 43 dagen na de operatie gedood werd, bij den dood in het serum van het bloed nog een groote hoeveelheid bilirubine aanwezig. Zooals te verwachten was, gaf deze kleurstof uit het bloed bij onze proeven een positieven uitslag zoowel met de directe als met de indirecte reactie volgens H ij m a n s v a n d e n B e r g h.

In het bloed van hond 4 was alleen de eerste week na de operatie bilirubine aan te toonen; daarna niet meer; ook het bloed, dat bij den dood van het dier, 79 dagen na de operatie, uit het hart genomen werd, bevatte geen aantoonbare hoeveelheid der galkleurstof meer.

Het bloed van hond 6 bleek tot kort vóór den dood, 46 dagen na de operatie, steeds een aanzienlijke hoeveelheid bilirubine te herbergen. In het bloed echter, dat bij den dood uit het hart verkregen werd, was de stof slechts in geringe mate aanwezig.

b. de afscheiding van bestanddeelen der gal met de urine. Het regelmatigst werd gezocht naar urobiline. In de

urine van gezonde honden, opgevangen op de wijze, zooals bij de proeven met thymol is besproken, is deze stof slechts zelden te vinden, en dan nog in zeer geringe hoeveelheid. Ook, nadat de afvoer der gal belemmerd was, en dus stoornis der lever verwacht mocht worden, ontbrak urobiline gewoonlijk in de urine, bij alle 3 de honden, zelfs na langen duur der belemmering. Toch was zij na de operatie vaker in de urine aan te toonen dan tevoren, en ook in iets grooter hoeveelheid. De afscheiding was echter zeer onregelmatig, zonder dat een oorzaak der onregelmatigheid ontdekt kon worden. Wel trof het ons, dat urobiline nog al eens te vinden was in de urine van een dag, waarop thymol was toegediend, doch ook dit verband was niet vast. Wij willen nog opmerken, dat de stof soms ook in de urine van hond 4 gevonden werd na de operatie, het dier, dat zoo weinig verschijnselen van gestoorde afvoer der gal vertoonde, korten tijd na de operatie reeds.

Verder werd nu en dan een opzettelijk onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van bilirubine in de urine. Meestal verraadde deze stof zich al door haar gele kleur. Spoedig, één à twee dagen na de operatie, werd zij reeds in duidelijke hoeveelheid met de urine afgescheiden, en zoolang de stuwing der gal in onze proeven duurde, was zij steeds gemakkelijk daarin te ontdekken, zoo b.v. bij hond 5 tot den dood toe.

Ten slotte werd de hoeveelheid der galzure zouten in de urine nagegaan, door een onderzoek naar de oppervlaktespanning der vloeistof, door middel der reactie volgens Hay of beter door middel van den stalagmometer. Het aantal druppels, door dat instrument aangegeven, bedroeg voor de urine van onze 6 honden vóór de operatie resp. 58, 58, 61, 58, 60 en 58, met wisselingen van 1 druppel naar boven en naar beneden voor verschillende dagen. Evenals bij de bepalingen in de urine van konijnen, werd ook de urine der honden steeds onderzocht bij een vaststaand s. g., n.l. 1.005 en bij ongeveer vaste temperatuur.

Na de operatie steeg het aantal druppels zeer spoedig, reeds na 1 of 2 dagen.. Voor hond 4 bedroeg het de eerste week na de operatie tot 78, daarna daalde het aantal weer. Den dag vóór den dood was het 62, dus toch nog iets grooter dan vóór de operatie, toen het aantal 58 bedroeg. Voor hond 5 was en bleef het na de operatie verhoogd, n.l.

tusschen 70 en 84 ; den dag vóór den dood bedroeg het 81. Voor hond 6 schommelde het aantal druppels gedurende de eerste weken na de operatie tusschen 69 en 85 ; daarna daalde het. Den dag vóór den dood werden 62 druppels geteld, ook nog iets meer dus dan vóór de operatie, toen het aantal 58 bedroeg. Wij zien hieruit, dat na de operatie de hoeveelheid der galzure zouten toeneemt, doch dat de hoeveelheid veel sterker schommelt dan vóór de operatie. Verder, dat de hoeveelheid daalt, zoodra de stuwing der gal afneemt, doch dat, ook wanneer verder weinig verschijnselen van stuwing der gal bestaan, de hoeveelheid der galzure zouten in de urine, in onze proeven althans, toch meestal iets grooter blijft dan vóór de operatie. In dit opzicht gedragen zij zich op dezelfde wijze als wij voor urobiline vonden, misschien wat regelmatiger, dan deze stof zich gedraagt. Het gehalte der galzure zouten in de urine was dus nog verhoogd, als bilirubine daarin niet meer was te vinden. Ook bij honden bestaat dus, zij het in geringe mate, splitsing in de ophooping der galbestanddeelen, evenals wij die bij konijnen aantroffen.

5. Stoornissen in het evenwicht tusschen zuren en basen van het lichaam, ontstaande onder invloed der aanhoudende stuwing van de gal. Wij gingen deze stoornissen nu en dan na, evenals bij de konijnen, door bepaling van den zuurgraad en het ammoniak-gehalte der urine en de hoeveelheid bicarbonaat van het bloed-plasma. Over de uitkomsten kunnen wij zeer kort zijn. Evenmin n.l. als bij de geopereerde konijnen, kon bij de honden een invloed der stuwing van de gal op genoemde groot-heden gevonden worden. Voor onze honden, die alle ongeveer 10 K.G. wogen, berekenden wij als gemiddelde dagelijksche hoeveelheid ammoniak der urine 200 tot 300 mgr., zoowel vóór als na de operatie.

Het bicarbonaat-gehalte van het bloed-plasma, bepaald en uitgedrukt op de vroeger beschreven wijze, bedroeg omstreeks 60 %, zoowel vóór als na de afsluiting van den ductus choledochus. Bij onze honden, evenals bij de konijnen, konden wij dus geen teekenen vinden van vergiftiging van het lichaam met zuren onder invloed van langdurende stuwing der gal.

6. Dit punt wordt in hoofdstuk V b behandeld.

HOOFDSTUK Vb.

Eigen onderzoekingen.
Histologisch en pathologisch-anatomisch gedeelte.

Afwijkingen in den bouw en in het glycogeen-gehalte van het lever-weefsel na afsluiting van den galgang.

Wij zullen hier de punten bespreken, die in hoofdstuk Va genoemd zijn 1b en 2f, voor wat de konijnen, en punt 6, voor wat de honden betreft.

1. Het is niet mijn bedoeling, genoemde veranderingen van het leverweefsel uitvoerig te bespreken. Wij zullen slechts in het kort den gang dier veranderingen nagaan ; deze zijn trouwens, vooral die bij konijnen, door vele onderzoekers nauwkeurig beschreven ; van hen noemen wij slechts de Josselin de Jong, van Hasselt, Hohlweg, Tischner, Jagic, Gerhardt, die allen bij konijnen de veranderingen in den bouw van het lever-weefsel bestudeerden, nadat de bijbehoorende galgang was afgebonden. In hoofdzaak kwamen zij tot dezelfde gevolg-trekkingen, althans wat den aard der veranderingen betreft. De verklaringen, die de verschillende onderzoekers aan de hand doen over de oorzaken der veranderingen daarentegen loopen nogal uiteen. Met het naspeuren der oorzaken van de afwijkingen in den bouw, dien het lever-weefsel vertoonde onder invloed der stuwing van gal, zullen wij ons intusschen niet bezighouden. Wij willen alleen kortelings beschrijven, welke afwijkingen op te merken zijn. Wat wij vonden, kwam overeen met de vondsten van de meesten der genoemde onderzoekers. Bij konijnen dan zagen wij in microspische preparaten, gekleurd met haematoxyline, zeer spoedig, nadat de galgang was afgesloten, afsterven van weefsel in de lever ontstaan. Reeds bij dieren, die één dag na de operatie stierven of gedood werden, was dit het geval. Echter ontbraken de plekken met dood weefsel gewoonlijk in de levers van konijnen, als de operatie meer dan één maand geleden was bij den dood van het dier. Het schijnt dus, dat afgestorven weefsel alleen te vinden is in den eersten tijd na de operatie, later niet meer. De plekken met dood lever-weefsel verschillen veel, wat hun aantal en grootte bij de verschillende dieren betreft. Soms waren zij zeer groot, besloegen zij bijv. een groot deel van een lever-

kwab. Men kreeg in die gevallen den indruk, dat de voedende bloed-vaten der lever bij de operatie geleden hadden. Meestal deden de doode plekken zich voor als zeer kleine haarden, niet of nauwelijks met het bloote oog te zien, vrij gelijkmatig verspreid door het deel der lever, waaruit de afvoer der gal belemmerd was. Microscopisch hadden deze kleine haarden weer verschillend uiterlijk. Meestal waren van de oorspronkelijke lever-cellen alleen nog de schimmen over ; de grenzen der cellen waren dan nog zeer duidelijk te zien ; de inhoud der cellen, de kern en het protoplasma, leken echter geheel verdwenen te zijn. Misschien echter hebben wij hier te doen met een bijzondere vorm der ontaarding der cellen, de zoogenaamde hyaline ontaarding. In andere doode haardjes waren juist de grenzen der levercellen geheel onduidelijk geworden, terwijl haar inhoud nog aanwezig was in den vorm eener gelijkmatige, ondoorschijnende massa. Van de kernen der cellen was niets of slechts een zeer flauw gekleurde rest over. Misschien hadden wij hier voor ons wat men wel noemt stollings-dood van het weefsel. De haardjes namen meestal slechts een gedeelte van een lever-eilandje in ; een vaste plaats in dat eilandje bezaten zij niet. Het duidelijkst werden zij gezien, als de afsluiting van den gal-gang nog slechts korten tijd bestaan had. Spoedig, een paar dagen reeds na de operatie, troffen wij verdere veranderingen in het leverweefsel aan, en wel in het bindweefsel. De lever van een gezond konijn bevat, beoordeeld aan microspische preparaten, die gekleurd zijn volgens Gieson, slechts weinig van dit weefsel, in het eene geval trouwens aanzienlijk meer dan in het andere. Dit bindweefsel, de kapsel van G l i s s o n, omgeeft de kleine takken van galgang, slagader en poort-ader, die met elkander tusschen de verschillende eilandjes der lever loopen. Het bindweefsel scheidt verder in een dunne strook de verschillende eilandjes min of meer van elkander af. In het algemeen is dit weefsel rijk aan cellen. Een dun laagje vindt men verder om de vv. centrales ; in de eilandjes, tusschen de balken van levercellen, treft men het niet aan. In het bindweefsel nu tusschen de eilandjes zagen wij veranderingen ontstaan. Het nam toe, en bleef dit doen met den duur der afsluiting van den gal-gang. Ook dit toenemen geschiedde niet bij alle dieren in gelijke mate. Bij sommige konijnen waren een paar weken na de operatie reeds breede

strooken tusschen de eilandjes der lever ontstaan, bij andere was maanden na de operatie de hoeveelheid nog slechts weinig toegenomen. Bij enkele dieren zagen wij het wat later ook in de eilandjes der lever ; soms in groote hoeveelheid, zoodat telkens een groepje van lever-cellen door een ring van bindweefsel omgeven en van de naburige cellen gescheiden was. In die gevallen bestond dus cirrhose der lever. Dan waren de oorspronkelijke eilandjes onregelmatig van vorm en kleiner geworden, soms zeer klein. Ook leidde het tot een treffend verschil in grootte der eilandjes. De lever-cellen in die eilandjes waren daarbij gewoonlijk ook nog kleiner dan normaal, wat vooral bleek uit een aanzienlijke verwijding der haarvaten in het eilandje. De v. centralis was dan vaak moeilijk te vinden, of lag niet meer in het midden van het eilandje. Soms zag men teekenen van ontaarding der levercellen, in den vorm van ontstaan van vacuolen in de cellen. Van de vroeger genoemde doode haardjes zag men dan gewoonlijk niets meer. Hier en daar was gal-pigment in een eilandje afgezet. Bij andere dieren echter nam, zooals reeds gezegd werd, het bindweefsel veel minder in omvang toe. De eilandjes der lever behielden dan ook meer hun ouden vorm en oude grootte ; de lever-cellen zelve zagen er ook minder lijdend uit. Toch was de bouw der lever heel anders dan bij gezonde konijnen. De v. centralis ontbrak bijv. vaak bij den dood in de eilandjes. Waarschijnlijk was het grootste deel der eilandjes in de bedoelde gevallen nieuw-gevormd. Dat een dergelijk verschil in veranderingen van den bouw gepaard kan of liever moet gaan met een verschil in stoornis der verrichting, mag toch wel waarschijnlijk genoemd worden. Hoe het komt, dat het bindweefsel in het eene geval zoo veel sterker toenam dan in het andere, is niet duidelijk. Misschien speelt verschil in graad en uitwerking van besmetting hierbij een rol.

Een tweede verandering, die wij in het bindweefsel tusschen de eilandjes aantreffen, was de vorming van nieuwe gal-haarvaten en vorming van nieuwe cel-groepen, die uit epitheel bestonden. Ook dit begon al heel spoedig na het begin der gal-stuwing, enkele dagen. De mate dezer vorming van nieuwe cellen was ook weder zeer verschillend in de verschillende gevallen. In het algemeen was zij des te sterker, naarmate de hoeveelheid nieuw gevormd massief

bindweefsel kleiner was. Wanneer wij tenslotte nog mededeelen, dat door de stuwing der gal verwijding der galgangen, ook van die tusschen de eilandjes der lever, werd opgewekt, en dat ook deze verwijding weder lang niet altijd denzelfden graad bereikte, zijn de voornaamste veranderingen in den bouw genoemd. Echter mogen wij niet vergeten, nog even opmerkzaam te maken op een omstandigheid, die, nu eens meer, dan eens minder, de stuwing der gal vergezelde, nl. de besmetting der gal-wegen, ook van die tusschen de eilandjes van het lever-weefsel. Deze besmetting, die, zooals in de inleiding reeds opgemerkt werd, wel steeds, evenals in de kliniek, ook bij onze dieren de stuwing der gal op den voet volgde, werd in onze proeven niet opzettelijk onderzocht. Dit zou alleen kunnen geschieden door een regelmatig bacteriologisch onderzoek. Wij gingen de besmetting na aan de veranderingen, die zij zou kunnen verwekken in de wanden van de galblaas, de gal-buizen en in het lever-weefsel. Wij zochten daarbij vooral naar infiltraten van witte bloed-lichaampjes en mogelijke abcesjes. De laatste werden niet gevonden, de eerste daarentegen herhaaldelijk, ja in de meeste gevallen. Wat de galwegen buiten de lever betreft, in den wand daarvan bevonden de infiltraten zich gewoonlijk dicht bij de serosa, die dicht aan genoemde galwegen voorbijgaat. In de lever troffen wij hen aan als haardjes in het bindweefsel tusschen de eilandjes. Bij bovenstaande beschrijving is geen verschil gemaakt tusschen de verschillende wijzen, waarop bij konijnen de afsluiting van een galgang werd tot stand gebracht. Met opzet echter, omdat de wijze van afsluiting weinig af doet tot de veranderingen, die het lever-weefsel ondergaat door de stuwing der gal. Of dus de ductus choledochus geheel of gedeeltelijk werd afgebonden, dan wel of een afzonderlijke gal-gang van een der lever-kwabben dit lot onderging, de veranderingen, die na de afsluiting in het bijbehoorende deel der lever ontstonden, waren in beginsel steeds dezelfde. Alleen in graad verschillen zij. Zoo was bijv., wanneer de d. choledochus volledig werd afgebonden, het afsterven van weefsel uitgebreider dan bij gedeeltelijke afsluiting, doch een werkelijk verschil in den aard der veranderingen bestond niet, voor zoover het lever-weefsel betreft. Wel was er een belangrijk verschil, wat aangaat een ander gevolg der langdurigen stuwing der gal, nl. de veranderingen, die

de gal vertoonde. Bij gedeeltelijke afsluiting van den ductus choledochus bleef de gal, die zich in den ductus en in de galblaas bevond, gewoonlijk min of meer de kleur en eigenschappen van gewone gal behouden, bij volledige afsluiting echter was zij eenige weken na het begin der stuwing van de gal veranderd in een witte vloeistof, waarin de belangrijke bestanddeelen van gewone gal niet meer waren aan te toonen. Bij beide wijzen van afsluiting van den ductus namen de wanden van de galblaas en van de gal-buis sterk in dikte toe, door toenemen der hoeveelheid bindweefsel.

Vragen wij ons nog af, of de aanhoudende stuwing der gal ook veranderingen in den fijnen bouw der lever-cellen veroorzaakt, dan moet gedacht worden, behalve aan de verandering in grootte der cellen, aan teekenen van ontaarding, waarop hierboven reeds gewezen werd en aan verandering in het gehalte aan vet en aan glycogeen. Over veranderingen in het vet-gehalte valt weinig zekers te zeggen. Wij onderzochten het door de microscopische preparaten te kleuren met Soedan III. De hoeveelheid vet der gezonde lever-cellen echter loopt vrij sterk uiteen. Nu eens vindt men vele vetdruppeltjes in of naast bijna alle cellen, dan weder enkele slechts. Ook het vet-gehalte van lever-weefsel, dat aan langdurende stuwing der gal is blootgesteld geweest, wisselt belangrijk. Meestal vindt men zeer weinig vet; een enkele maal wat meer aan den rand van doode haarden; soms treft men het aan als groote druppels, iets, wat men in gezond leverweefsel zeer weinig ziet. Maar een duidelijken invloed der gal-stuwing op het gehalte van het vet der cellen ontdekt men op deze wijze niet gemakkelijk, al mag men wel zeggen, dat dit gehalte door de stuwing der gal achteruit gaat. Anders staat het met het gehalte aan glycogeen. Wij onderzochten dit aan preparaten, gekleurd volgens de methode van Best. In hoofdstuk IV zagen wij reeds, dat door vele onderozekers vastgesteld is, dat het gehalte aan glycogeen der lever, scheikundig bepaald, spoedig afneemt onder invloed van belemmering van den afvoer der gal. Onze eigen onderzoekingen bevestigden dit (zie hoofdstuk Va). Dat dit ook micro-chemisch duidelijk is, vond o.a. van Hasselt, die evenals wij de kleur-methode van Best toepaste. Reeds, nadat de (volledige) afsluiting van een galg-

gang slechts één dag bestaan had, kon hij met genoemde kleuring geen glycogeen meer in de bijbehoorende kwab aantoonen, terwijl een niet gestuwd deel derzelfde lever veel glycogeen bevatte. Hetzelfde bleek aan de hand van onze gekleurde microscopische praeparaten der lever. Vooral wanneer de gal-gang volledig was afgebonden, verloor het daarbij behoorde lever-weefsel spoedig een groot deel van zijn glycogeen-voorraad, hoewel ook hierin de eene lever zich anders gedraagt dan de andere. Zoo troffen wij bijv. geen glycogeen reeds meer aan in een geval, waar volledige stuwing der gal in den ductus choledochus eerst 24 uur bestaan had, terwijl bij het konijn 14 nog vrij veel glycogeen over was in een kwab der lever, die 3 × 24 uur aan stuwing der gal had blootgestaan (zie voor konijn 14 de foto's n°. 1 en n°. 2 op blz. 152). Er was dus wel verschil in de snelheid, waarmede het glycogeen uit de lever-cellen verdween, doch afnemen zagen wij duidelijk in alle onderzochte gevallen. Het verdwijnen van de stof is gemakkelijk vast te stellen, omdat het lever-weefsel van een gezond konijn steeds veel glycogeen bevat. Nog duidelijker was het, wanneer wij, zooals bij de groep der konijnen van tabel 7, waartoe ook bovengenoemd konijn 14 behoort, het gehalte aan glycogeen konden vergelijken van ongeschonden en van door de stuwing der gal beschadigd lever-weefsel. Uit dergelijke vergelijkingen mag men echter alleen besluiten trekken omtrent vermindering van den voorraad glycogeen, wanneer het ongeschonden en geschonden gedeelte der lever werkelijk in de gelegenheid waren, de stof te vormen en op te stapelen, dwz. wanneer het opnemen van voedsel door de betreffende dieren voldoende was geweest; op dit belangrijke punt is vroeger reeds bij herhaling gewezen.

Ook, wanneer de afsluiting van den galweg niet volledig, doch slechts gedeeltelijk was, zagen wij zeer spoedig na de operatie het gehalte aan glycogeen der lever minder worden, hoewel iets minder snel dan na volledige afbinding. Wij maakten dit op uit een vergelijking der gekleurde praeparaten van dergelijk leverweefsel met die van ongeschonden weefsel. In een aantal gevallen konden wij n.l. het gehalte aan glycogeen na de stuwing der gal vergelijken met dat van vóór de operatie, doordat wij bij de operatie een stukje uit den rand der lever hadden weggenomen. Op beide wijzen bleek bij vergelijking het glycogeen-gehalte van het lever-

weefsel, waaruit de afvoer der gal belemmerd was, spoedig en sterk te dalen na de operatie. In vele gevallen zette die daling zich voort, totdat ten slotte, na een paar weken, geen glycogeen meer volgens de methode van B e s t was aan te toonen. In andere gevallen daarentegen vonden wij, zooals in hoofdstuk V a reeds werd opgemerkt, geruimen tijd na de operatie een aanzienlijken voorraad der stof in de levercellen, hoewel steeds geringer dan in ongeschonden weefsel. Dit was het geval in die levers, waarvan de algemeene bouw bij den dood weinig afwijkingen vertoonde in verhouding tot die, welke gevonden werden in andere levers, na ongeveer gelijken duur der gal-stuwing. In eerstgenoemde levers was de hoeveelheid bindweefsel geringer, de eilandjes grooter en regelmatiger, de lever-cellen zelve flinker. In dergelijke levers, zooals o.a. in die der konijnen 24, 29 en 31, werd bij den dood een vrij groote hoeveelheid glycogeen gevonden, maanden na de operatie, verschillend weer voor verschillende dieren. Het gehalte aan glycogeen daarentegen was gering of nul in die levers, in welke bij den dood microscopisch de hoeveelheid bindweefsel sterk was toegenomen, terwijl de eilandjes der lever klein en onregelmatig waren geworden, de lever-cellen zelve ook in grootte waren afgenomen. Dus in die levers, die het beeld der biliaire cirrhose min of meer duidelijk vertoonden. Wij merken nog op, dat het macroscopische beeld der lever niet altijd in overeenstemming was met het microscopische. Soms bijv. maakte de lever uitwendig geheel den indruk van een cirrhotische lever, doordat ze klein, vast en oneffen van oppervlakte was, terwijl het microscopische preparaat toch maar weinig bindweefsel liet zien ; dit was o.m. het geval met de lever van konijn 24.

Waardoor het komt, dat, bij ongeveer gelijken duur en gelijke wijze van afsluiting van den gal-gang, de bouw der lever in 't eene geval zoo heel anders wordt dan in het andere, zouden wij niet durven zeggen. Enkele omstandigheden, die daarop misschien invloed kunnen hebben, zijn in het vorige hoofdstuk genoemd. Aldaar wezen wij er ook op, dat de mate van stoornis in de verrichtingen der lever waarschijnlijk afhangt van den omvang der veranderingen, die de bouw van het leverweefsel ondergaat door de langdurige stuwing der gal, niet in het minst wel van de mate van daling van het gehalte aan glycogeen.

Wij zullen het overzicht over de veranderingen in de levers der konijnen besluiten met een korte bespreking van de konijnen, bij welke een gedeeltelijke afsluiting van den ductus choledochus werd tot stand gebracht. In tabel 17 zijn deze dieren bijeen gebracht.

TABEL 17.

No. van het konijn	Gewicht vóór de operatie in grammen	Gewicht bij den dood in grammen	Levensduur na de operatie in dagen.	Doodsoorzaak.	Gewicht v. d. lever in % van dat van het lichaam.	Bijzonderheden bij de lijk-schouwing.
24	3130	2670	108	nek-slag	2.89	zie beschrijving op blz. 157
28	2650	1550	58	besmetting	?	abcessen i/d.longen en de nieren
29	3250	2520	71	thymol in de longen	3.66	donkere gal in de gal-wegen
30	3280	2470	49	doorbraak oes.	3.21	witte gal in de gal-wegen
31	2770	2610	128	nek-slag	3.72	groene gal in de gal-wegen
32	3060	2690	37	nek-slag	4.91	groene gal in de gal-wegen
33	3090	3020	29	nek-slag	2.98	donkere gal in de gal-wegen
36	3520	2460	52	stuwing der gal	2.75	witte gal in de gal-wegen
37	3620	3210	5	onbekend	?	geen bijzonderheden
39	2980	2650	2	narcose	?	"
42	2720	2300	7	nek-slag	?	"
43	3000	2920	21	nek-slag	4.37	lever geel-groen van kleur Zie verder blz. 157.

Naar aanleiding van tabel 17 is het volgende op te merken : In 't algemeen liep het gewicht der dieren na de operatie eerst snel terug ; daarna steeg het weer, doch op den duur bleef het toch gewoonlijk beneden dat van vóór den ingreep, hoewel het opnemen van voedsel in den regel voldoende was. De foto's 8 en 9 op blz. 156 laten zien, hoe gopereerde konijnen er uiterlijk uitzien, na langdurige stuwing der gal (resp. na 108 en 128 dagen). Sommige dieren namen steeds door in gewicht af, zoodat zij bij den dood aanzienlijk minder wogen dan voor de operatie. Dit was bijv. het geval met de konijnen 28, 30 en 36, waarvan het eerste bij den dood tal van kleine abscessen in de longen en in de nieren bleek te herbergen, terwijl de twee laatste diegene waren, bij welke bij den dood witte gal in de galblaas en in de groote galwegen gevonden werd. Geelzucht der uit-

en der inwendige organen werd alleen in de eerste weken na de afsluiting aangetroffen, later niet of nauwelijks meer. De lever vertoonde den eersten tijd na de operatie min of meer de kleuren van gewone gal ; later werd de kleur meer grijs-bruin, terwijl het oppervlak van het orgaan dan vaak gekorreld werd gevonden, en zijn grootte was afgenomen (biliaire cirrhose). Dat de graad der cirrhose niet steeds met den duur der afsluiting toenam, is boven reeds vermeld ; alsmede, dat de uiterlijk zichtbare afwijkingen van het orgaan niet steeds in hetzelfde verband stonden tot die, welke het microscopische preparaat te zien gaf. De galblaas en de groote gal-wegen waren steeds meer of minder uitgezet, soms in geweldige mate, zoo bijv. bij konijn 30, waar de galblaas op het eerste gezicht den indruk van de maag van het dier maakte.

De wanden der galwegen waren steeds verdikt, soms zeer sterk, soms weinig. Langs de papil van Vater kon steeds een fijne sonde in den ductus choledochus geschoven worden, tot voorbij de plaats, waar de vernauwing was aangebracht. Door matigen druk op de galblaas kon steeds iets van den inhoud der gal-wegen, zij het ook in fijne druppels, door de papil in het duodenum gebracht worden, ook in die gevallen, waar de inhoud bestond uit z.g. witte gal, al was de afluiting in deze gevallen wel het nauwst geweest. Op deze wijzen overtuigden wij ons er in elk der gevallen van dat het doel der operatie, dat is dus voldoende, doch niet volledige stuwing der gal te weeg te brengen, ook werkelijk bereikt was. Een derde middel, tot die overtuiging te komen, bestond in het onderzoek van den inhoud van den darm op galkleurstof, in 't bijzonder op urobiline. Gewoonlijk kon dit daarin aangetoond worden met de reactie volgens Schlesinger. Echter dit middel schijnt niet geheel zeker te zijn. Sommige onderzoekers nemen n.l. aan, dat ook bij volledige afsluiting der gal van den darm toch kleurstof der gal in den darm gevonden kan worden, doordat bij sterke ophooping dezer kleurstof in het bloed zij voor een gedeelte naar den darm zou worden afgescheiden.

Aan de overige organen werd gewoonlijk niets bijzonders gevonden. In 't bijzonder werd gelet op de milt, doch noch met het bloote oog, noch in het microscopische preparaat konden afwijkingen van het orgaan vastgesteld worden. Alleen leek de milt in sommige gevallen wat vergroot te zijn.

Bij enkele dieren werd een matige hoeveelheid helder, lichtgeel gekleurd vocht in de buikholte gevonden (ascites).

Van de boven beschreven veranderingen in den microscopischen bouw van het lever-weefsel ten slotte geven de foto's 1 tot en met 7 op blz. 152 en 154 een indruk. De bijzonderheden die deze foto's willen laten zien, zijn ernaast beschreven op blz. 153 en 155.

Van den uiterlijken toestand der lever en der groote galwegen korten tijd na het begin der afsluiting van den ductus choledochus geeft de gekleurde foto N°. I na blz. 157 een afbeelding. Deze foto betreft konijn 43, bij hetwelk de gedeeltelijke afsluiting van den ductus 21 dagen had bestaan, toen het dier gedood werd.

Het uiterlijk van de lever en van de gal-wegen na langen duur der afsluiting toont ons de gekleurde foto N°. II. Deze slaat op konijn 24, dat gedood werd 108 dagen na de operatie.

2. Veranderingen in den bouw van het lever-weefsel bij honden na langdurige stuwing der gal.

Evenals met konijnen, zijn ook met honden, hoewel minder vaak, door verschillende onderzoekers proeven gedaan in verband met langdurige stuwing der gal in de uitvoergangen. Terwijl echter de veranderingen in den bouw van het lever-weefsel bij konijnen herhaaldelijk en nauwkeurig bij die proeven beschreven zijn, is dit voor honden minder stelselmatig en minder uitvoerig gedaan. Volgens het meerendeel der onderzoekers, die zich hierover uitlaten, zouden de veranderingen in den bouw bij honden zeer gering zijn of zelfs geheel ontbreken, ook nadat de gestuwde gal langen tijd had kunnen inwerken op het orgaan. Zoo vonden bijv. Reiss en Jehn geen veranderingen in den bouw van het eigenlijke lever-weefsel bij twee honden, die resp. drie weken en elf dagen gedood waren, nadat de d. choledochus volledig was afgebonden. De galgangen waren sterk afgezet; hun inhoud bestond uit gewone gal; hier en daar werden gal-stolsels gezien in het weefsel der lever, dat bloedrijk was. Doch de lever-cellen zelve vertoonden geen afwijkingen. Deze deden zich uitsluitend voor, wanneer bij de operatie het pancreas beschadigd was; dan zagen zij in het microscopisch preparaat infiltraten, abscessen en afgestorven weefsel, soms ook vettige ontaar-

ding. Zij schreven deze veranderingen toe aan besmetting, die de lever aangetast had, als de alvleesch-klier beschadigd was. Was dit laatste niet gebeurd, dan zou de lever een mogelijke besmetting gemakkelijk en steeds overwinnen. Reiss en Jehn vermelden echter niet, hoe zij bij hun onderzoekingen beschadiging van de alvleesch-klier vaststelden of uitsloten.

Mc Master en Rous bonden den d. choledochus af bij een reeks van 16 honden. De dieren stierven van 9 tot 46 dagen na de operatie. In het lever-weefsel vonden zij na den dood alleen de verschijnselen van eenvoudige atrophie der cellen en van woekering van het bind-weefsel.

Onze eigen bevindingen waren eenigszins anders. Wij vonden n.l. bij de beide honden, bij welke de stuwing gedurende eenige weken na de operatie duidelijk was geweest, vrijwel alle veranderingen in den bouw van het lever-weefsel, die wij bij de konijnen aantroffen, hoewel in veel geringeren graad. De resten van haarden van afgestorven lever-cellen waren in vrij groot aantal aanwezig, echter zij waren veel kleiner dan die in de levers van de geopereerde konijnen. De woekering van het bind-weefsel ontbrak evenmin, doch was ook al weer veel geringer dan die bij de konijnen. Vorming van nieuwe gal-gangen zagen wij bij de honden eveneens, doch hun aantal was klein. De oude gal-gangen waren matig uitgezet, ook weer lang zoo sterk niet als in 't algemeen in de microscopische preparaten der levers van konijnen gevonden werd. Talrijke kleine gal-stolsels werden waargenomen, verspreid over de eilandjes der lever, vooral echter om de vv. centrales. Ook vacuolaire ontaarding van lever-cellen ontmoetten wij hier en daar. Ten slotte was ook het dalen van het glycogeengehalte duidelijk. Dit bleek bij vergelijking der gekleurde preparaten van stukjes lever, die tijdens de operatie met die, welke na den dood uitgesneden waren. De preparaten der eerstgenoemde stukjes bevatten alle drie veel glycogeen; van die der laatst-genoemde bevatte alleen dat van hond 4 een even groote hoeveelheid als bij de operatie; dat van hond 5 bevatte bij den dood zeer weinig, dat van hond 6 ten slotte nog veel, doch duidelijk minder dan tijdens de operatie. Dat dit verschillend gehalte aan glycogeen der levers bij den dood goed in overeenstemming is te brengen met hetgeen klinisch gebeurde, is duidelijk, na de beschrij-

ving der klinische verschijnselen bij de drie honden, zooals in hoofdstuk Va geschied is. Wij zullen er hier niet op terugkomen.

Wat ten slotte het vet-gehalte der levers na den dood betreft, evenmin als bij de konijnen zijn hieromtrent bij de honden vast-staande besluiten te trekken. De lever van hond 5 bijv. bleek zoowel bij de operatie als na den dood vrij veel vet te bevatten, in ongeveer even groote hoeveelheid. In beide was dit vet vrij regelmatig over de lever-eilandjes verspreid, in beide bestond het uit kleine druppels. Bij hond 6 bevatte de lever zoowel bij de operatie als na den dood slechts sporen vet ; evenzoo hond 4.

In tabel 18 volgt een kort overzicht over de bevindingen bij den dood voor de drie honden, die na de operatie lang genoeg in het leven bleven.

TABEL 18.

No. van den hond.	Gewicht vóór de operatie in K.G.	Gewicht bij den dood in K.G.	Levensduur na de operatie in dagen.	Gewicht v. d. lever in % van dat van het lichaam.	Bijzonderheden bij de lijk-opening.
4	10	11.5	79	3.57	Geen geelzucht. Gewone gal in de gal-wegen.
5	11.5	10.5	43	3.57	Zie beschrijving op blz. 157
6	9.5	10	46	4.45	Geringe geelzucht. Gewone gal i.d. galwegen.

De dieren werden alle drie gedood op de volgende wijze : Een half uur, nadat een groote gift morfine onder de huid gespoten was, n.l. 20 mgr. per K.G. lichaams-gewicht, werd de hond op de operatie-tafel vastgemaakt en met chloroform volledig bedwelmd. Ten slotte werd 150 mgr. strychninenitraat in het hart gespoten, waardoor het hart ongeveer 1 minuut later ophield te kloppen. Daarna werd overgegaan tot de lijk-opening en de schouwing der organen. Zooals uit tabel 18 blijkt, vertoonde hond 4 geen geelzucht der inwendige organen, evenmin als deze uitwendig te merken was geweest, behalve de eerste week na de operatie. Kleur, vastheid en grootte der lever waren normaal. De wand

van de galblaas en van de gal-buizen was matig verdikt, het lumen was duidelijk toegenomen. De ductus choledochus vertoonde een lichte insnoering op de plaats, waar de snoerende zijden draad had gelegen. De inhoud der galwegen bestond uit gewone, goud-gele gal. Aan de overige organen waren geen afwijkingen te vinden. Bij hond 6 werd een geringe graad van geelzucht der interne organen vastgesteld. Zooals vroeger gezegd is, was geelzucht der uitwendige organen zichtbaar geweest tot ongeveer een week vóór den dood. Op het oog vertoonde de lever geen afwijkingen. Van de wand-dikte, de wijdte van het lumen en den inhoud der gal-wegen valt hetzelfde op te merken als bij hond 4. Aan de overige organen van het lichaam was niets bijzonders te zien, met name niet aan de milt.

De toestand, die bij hond 5 gevonden werd, wordt op blz. 157 nader uiteen gezet, aan de hand van de kleurenfoto N°. III, die van de lever en omringende organen bij dit dier vervaardigd werd.

3. Tot besluit nog een enkel woord over veranderingen in den bouw der lever, die bij den mensch gevonden zijn, bij belemmering van den afvoer der gal uit den d. choledochus. Zooals wij in de inleiding terloops opmerkten, waren wij in de gelegenheid, van vier lijders aan geelzucht, ontstaan door stuwing der gal in de gal-wegen, stukjes der lever te onderzoeken, die tijdens de operatie waren weggenomen.

De eerste patient leed sinds één jaar aan galsteen-kolieken, de laatste twee maanden had hij twee maal gedurende één week geel gezien. Koorts was niet aanwezig. Bij de operatie werden galsteenen in de galblaas gevonden, niet in de diepliggende galwegen. Deze waren wel uitgezet. De d. choledochus was nergens vernauwd. De lever was niet vergroot. Patiënt genas spoedig na de operatie. In 't microscopisch preparaat van het bij de operatie uitgesneden stukje lever werd in 't geheel geen glycogeen meer gevonden. Verder vertoonde de bouw van het weefsel geen veranderingen, behalve hier en daar infiltraten van leucocyten om de galgangen in het bindweefsel tusschen de lever-eilandjes. Deze infiltraten werden ook gevonden in het preparaat van het stukje der lever van den tweeden patient. Deze leed sinds 15 jaar nu en dan aan galsteen-kolieken. Patient had een sterken

graad van geelzucht gedurende enkele weken vóór de operatie ; herhaaldelijk had patient toen daarbij koude rillingen met hooge temperatuur, tengevolge van cholangitis. Bij de operatie bleek de lever wat groot en donker van kleur te zijn. De galblaas was verschrompeld. De d. choledochus was verwijd en bevatte enkel kleine steentjes, verder heldere, gewone gal. In het praeparaat der lever werd weinig glycogeen gevonden ; dit was opgehoopt om de venae centrales. Patient werd genezen ontslagen. De derde patient vertoonde een zeer sterken graad van geelzucht gedurende 2 maanden vóór de operatie, zonder kolieken. Te voren was de patient niet ziek geweest. Bij de operatie werd een kanker-gezwelletje gevonden, dat uitging van den d. choledochus en dat het lumen van den ductus afsloot. De inhoud van den sterk verwijden ductus was witte gal. De lever was vergroot en verhard. Het preparaat van het stukje uit deze lever bevatte zeer weinig glycogeen, dat opgehoopt was om de venae centrales. De galgangen in de lever waren sterk uitgezet. Talrijke haarden van afgestorven lever-weefsel werden gevonden. De hoeveelheid bindweefsel tusschen de eilandjes was iets toegenomen, vergeleken met die van een gezonde lever. Deze patiënt stierf 3 dagen na de operatie, nadat uit de draineerbuis, die in den ductus choledochus geplaats was, veel gallig gekleurd vocht afgestroomd was.

De afwijkingen, die het microscopisch preparaat van den vierden patiënt vertoonde, zullen hier niet opgenoemd worden, aangezien de aandoening, die de stuwing der gal in dit geval veroorzaakte, kanker der lever bleek te zijn ; deze aandoening valt wel wat ver buiten ons gebied. De lever bleek nog vrij wat glycogeen te bevatten. In de inleiding is ook reeds vermeld, dat T i e t z e en W i n k l e r bij een stelselmatig onderzoek van microscopische preparaten uit stukjes lever, die bij lijders aan ziekten der gal-wegen tengevolge van gal-steenen en van ontsteking tijdens de operatie werden uitgesneden, bijna regelmatig meer of minder vergaande afwijkingen aantroffen in den bouw van het leverweefsel, afwijkingen in den zin als wij hierboven beschreven. Wij zullen er niet uitvoeriger op ingaan en besluiten met de opmerking, dat de gevonden afwijkingen bij den mensch van denzelfden aard zijn, als die, welke wij bij onze konijnen en honden aantroffen. Bij den mensch, evenals bij den hond, schijnen de veranderingen alleen van geringeren graad te zijn dan die bij konijnen.

HOOFDSTUK VI.

Samenvatting van het onderzoek.

Belemmering van den afvoer der gal uit de lever heeft bij konijnen en honden veranderingen der lever ten gevolge. Deze veranderingen betreffen :

A. den bouw van het leverweefsel.
B. het verrichtingsvermogen van het orgaan.

In de eerste plaats werd bij **konijnen** de invloed nagegaan van :

1. volledige belemmering van den afvoer der gal.
2. gedeeltelijke belemmering van dien afvoer.

Ad. 1. Volledige belemmering van den afvoer der gal veroorzaakt bij konijnen de volgende veranderingen der lever :

A. Wat den bouw van het leverweefsel betreft : in het begin der stuwing van de gal afsterven en ontaarden van groepen van levercellen, onder verschillende vormen ; spoedig gevolgd door woekering van het bindweefsel in de lever en het ontstaan van nieuwe galgangen. Daarbij werden vaak meer of minder teekenen van besmetting van het leverweefsel gezien.

B. Wat het verrichtingsvermogen van het orgaan aangaat : spoedig en sterk afnemen van het vermogen, glycogeen te vormen en op te stapelen, zoodat een paar weken na het begin der stuwing van de gal zoo goed als geen glycogeen meer in de lever-cellen was aan te toonen, noch scheikundig, door middel van de methode van P f l ü g e r, noch door middel der kleurings-methode volgens B e s t. Daarbij verdween het glycogeen het eerst uit het buitenste gedeelte der levereilandjes.

Andere verrichtingen van het orgaan bij volledige belemmering van den afvoer der gal werden niet onderzocht.

Ad. 2. Gedeeltelijke belemmering van den afvoer der gal bracht bij konijnen de volgende veranderingen teweeg :

A. in den bouw van het leverweefsel : in het begin der stuwing van de gal, gelijksoortige veranderingen als onder 1, alleen de graad dier veranderingen was iets geringer dan bij volledige belemmering van den afvoer. Spoedig volgde

ook hier woekering van bindweefsel en vorming van nieuwe galgangen, echter bij de verschillende konijnen in zeer verschillenden graad.

Bij sommige dieren werd zeer veel bindweefsel gevormd. In dié gevallen waren de levereilandjes klein en onregelmatig, de levercellen zelve eveneens in grootte afgenomen. Het aantal nieuwgevormde galgangen was daarbij gewoonlijk gering. Bij andere dieren nam de hoeveelheid bindweefsel matig of slechts weinig toe. De eiandjes der lever waren dan meestal van gewone grootte, hoewel onregelmatig. De lever-cellen zelve boden weinig afwijkingen van de gewone aan. Toch was de bouw der lever geheel anders dan bij het gezonde dier. De vv. centrales toch waren zeer onregelmatig geplaatst; in vele der eilandjes ontbrak deze vena. Het aantal nieuwgevormde galgangen was gewoonlijk in deze gevallen aanzienlijk. Het uitwendige beeld der lever stond niet in een vast verband tot de afwijkingen van den bouw, zooals deze microscopisch werden gezien.

Waardoor genoemde veranderingen in den bouw zoo verschillend waren bij de verschillende dieren, bleek niet duidelijk. De duur der stuwing van de gal veroorzaakte het verschil niet; misschien moet de oorzaak gezocht worden in verschil van den graad der stuwing en van den graad der besmetting; van de laatste werden ook bij de proeven met gedeelelijke belemmering van den afvoer der gal gewoonlijk meer of minder duidelijke teekenen gevonden.

B. veranderingen in het verrichtingsvermogen der lever. Van de verrichtingen werden onderzocht:

a. het vermogen tot vorming en opstapeling van glycogeen. Dit werd nagegaan door middel der kleuringsmethode van B e s t en door bepaling van de veranderingen van het suiker-gehalte van het bloed na toediening van suiker. De uitkomsten der beide methodes gingen ongeveer evenwijdig met elkander, waaruit volgt, dat ook de methode met de toediening van suiker brukbaar geacht moet worden, althans bij konijnen, om het vermogen der lever tot vorming en opstapeling van glycogeen te bepalen. De uitkomsten der beide methodes stonden verder in vrij vast verband tot den graad der afwijkingen van den bouw der lever. In het begin der stuwing van de gal was bij alle onderzochte konijnen het vermogen tot vorming van glycogeen duidelijk gestoord. Later was de stoornis in dat vermogen zeer verschillend, al naar de ver-

anderingen, die de bouw van het leverweefsel dan had ondergaan. Was er veel bindweefsel gevormd, en waren de eilandjes der lever klein, evenals de levercellen zelve, dan bevatten deze cellen geen of slechts zeer weinig glycogeen ; bij die dieren waren de veranderingen van het suikergehalte van het bloed na de toediening van suiker het meest verschillend van die bij het gezonde dier, en omgekeerd.

b. het vermogen tot vorming van gepaarde sulfaten. Dit vermogen bleek weinig gestoord, ook wanneer de onder a genoemde verrichting der lever duidelijk onvoldoende was. Alleen in die gevallen, waarin na den dood van het dier „witte gal" in de galblaas en de uitvoerbuizen der gal gevonden werd, was het toenemen der hoeveelheid gepaarde sulfaten in de urine, na toediening van thymol, geringer dan bij gezonde konijnen. Waarom het vermogen tot vorming der gepaarde sulfaten slechts zoo zelden gestoord bleek, ook dan, wanneer belangrijke afwijkingen in den bouw van het weefsel bestonden en wanneer de onder a genoemde verrichting wel gestoord was, werd niet duidelijk. Misschien heeft de vorming der gepaarde sulfaten bij konijnen niet voornamelijk in de lever plaats, misschien is die vorming eerst gestoord bij zeer vergaande afwijkingen van het orgaan. Voor de laatste onderstelling pleiten de uitkomsten der proef met thymol in de gevallen, waarin „witte gal" in de galwegen werd aangetroffen. Volgens velen immers wijst deze toestand op een ernstige aandoening der lever.

c. het vermogen tot onttrekken van phenoltetrachloorphtaleïne aan het bloed. De weinige proeven, die hierover met konijnen gedaan werden, hadden steeds tot uitkomst, dat bij belemmering in den afvoer der gal het onttrekken der genoemde stof aan het bloed duidelijk vertraagd was. Stoornis in dit vermogen werd gevonden ook in die gevallen, waarin de bouw van het leverweefsel weinig veranderd was, en waarin de uitkomsten der onder a en b genoemde onderzoekingen niet of weinig verschilden van die bij gezonde konijnen. De methode leek dus gevoeliger te zijn, om stoornis in het verrichtingsvermogen der lever aan te toonen, dan die onder a en b genoemd zijn.

d. Ten slotte werd de invloed van de belemmering van den afvoer der gal op het evenwicht tusschen de zuren en basen van het lichaam nu en dan bepaald. Een dergelijke

invloed werd echter niet gevonden, zoodat dus bij deze stoornissen in de leverwerking ten gevolge van galstuwing, zooals wij die opwekten, van een vergiftiging van het lichaam met zuren of alkaliën niets gebleken is.

In de tweede plaats werd vervolgens bij **honden** de invloed van belemmering van den afvoer der gal nagegaan, doch slechts alleen van gedeeltelijke belemmering. Hierbij werden de volgende veranderingen in de lever aangetroffen :

A. wat den bouw van het weefsel betreft, werden gelijksoortige afwijkingen vastgesteld als die, welke bij konijnen gevonden werden. Alleen waren de afwijkingen veel geringer in graad, zoowel wat aangaat het afsterven van leverweefsel als de woekering van het bindweefsel en de vorming van nieuwe galgangen. Ook teekenen van besmetting van het leverweefsel werden aangetroffen.

B. wat de veranderingen van het verrichtingsvermogen der lever aangaat, werden onderzocht :

a. het vermogen tot vorming en opstapeling van glycogeen, op de wijzen, zooals bij de konijnen geschiedde.

Stoornis in dit vermogen was bij de honden alléén te vinden, als de stuwing der gal werkelijk gedurende weken aanhoudend was geweest, doch ook dan was de stoornis niet belangrijk, en kon alleen met de kleuringsmethode volgens B e s t worden gevonden, terwijl de uitkomsten der tweede gebruikte methode, het bepalen der veranderingen van het suikergehalte van het bloed na toediening van suiker, niet verschilden van die bij gezonde honden. Ook bij de honden bestond weer hetzelfde vaste verband tusschen de uitkomsten dezer proeven en den graad der afwijkingen in den bouw der lever als bij konijnen ; een geringe graad van afwijkingen toch, zooals die bij onze honden immers gevonden werd, ging gepaard met onbelangrijke stoornis in het vermogen tot vorming en opstapeling van glycogeen.

Of het omgekeerde bij honden ook opging, kon niet uitgemaakt worden, omdat bij geen der dieren ernstige afwijkingen in den bouw van het leverweefsel voorkwamen. Het aantal der dieren was te klein, misschien ook de duur der stuwing van de gal te kort, om het antwoord op deze vraag te kunnen geven.

b. het vermogen tot vorming van gepaarde sulfaten. Bij langen duur der stuwing van de gal bleek dit vermogen

afgenomen te zijn, hetgeen een steun is voor de veronderstelling, dat deze sulfaten bij honden voornamelijk in de lever gevormd worden. Immers, in tegenstelling tot hetgeen bij konijnen gevonden werd, liet de methode der toediening van thymol bij honden eerder stoornis in de verrichting der lever zien dan die der toediening van suiker.

c. het vermogen tot onttrekken van phenoltetrachloorphtaleïne aan het bloed. Evenals bij konijnen, werd ook bij de honden steeds na langdurige stuwing der gal een duidelijke vertraging in dit onttrekken gevonden, ook nog eenigen tijd, nadat de belemmering in den afvoer der gal was opgeheven of sterk was verminderd. De mate van vertraging ging ongeveer evenwijdig met den duur der stuwing van de gal en met den graad der veranderingen in den bouw van het leverweefsel. Ook bij honden is dus de methode met inspuiten van phenoltetrachloorphtaleïne een gevoelige manier, om ook kleine stoornis in het verrichtings-vermogen der lever op het spoor te komen, gevoeliger dan de methodes, gebezigd onder a. en b. Het geringe aantal der onderzochte honden laat niet toe, zekerheid te geven, dat het verband tusschen de mate der genoemde stoornis, den graad der afwijkingen in den bouw der lever en den duur der stuwing van de gal was zooals wij dit vonden.

d. Wat den invloed op het evenwicht tusschen de zuren en basen van het lichaam betreft, werd geheel hetzelfde gevonden als bij de konijnen.

Bij den mensch tenslotte werd in vier gevallen een stukje der lever onderzocht, dat tijdens de operatie was weggenomen bij lijders aan ziekten, waarbij de afvoer der gal uit de lever gestoord was. Evenals andere onderzoekers, konden wij in deze gevallen veranderingen in den bouw van het leverweefsel vaststellen. Deze waren van denzelfden aard als bij de proefdieren werd gevonden. De graad der afwijking kwam ongeveer overeen met dien, welke bij onze honden werd vastgesteld.

Gevolgtrekkingen uit het onderzoek, wat betreft het in de inleiding gestelde doel.

Dit doel was tweeledig:

1°. het beantwoorden der vraag, of bij langdurende belemmering van den afvoer der gal uit de lever stoornissen in

de verrichtingen en in den bouw van het orgaan waren te vinden, en welk verband tusschen deze stoornissen bestond. Proeven met konijnen en honden, bij welke de afvoer der gal uit de lever belemmerd was, zoo goed mogelijk op dezelfde wijze als bij de betreffende stoornis bij den mensch gewoonlijk in het spel is, moesten het antwoord op deze vraag geven. Hoe dit antwoord luidt, is op de onmiddellijk voorafgaande bladzijden in het kort medegedeeld. Stoornissen in de verrichtingen en in den bouw der lever werden beide gevonden. Die in den bouw waren steeds aanwezig, zoowel bij de onderzochte konijnen als de honden ; bovendien in eenige onderzochte gevallen van stuwing der gal bij den mensch. De veranderingen in den bouw waren bij konijn, hond en mensch overeenkomstig, wat hun aard betreft. De mate der veranderingen vertoonde groote verschillen ; het geringst waren zij bij hond en mensch, het sterkst bij de konijnen, bij de laatste echter met sterke wisseling van dier tot dier.

Stoornis in de verrichtingen der lever werd bij belemmerden afvoer der gal ook steeds gevonden, zoowel bij de konijnen als bij de honden. Echter niet steeds met alle drie der gebruikte methodes. Slechts één hiervan, namelijk die met phenoltetrachloorphtaleïne, gaf bij beide diersoorten dadelijk vergelijkbare uitkomsten, in den vorm van duidelijke vertraging in het verdwijnen der stof uit het bloed, ook bij lichte aandoening der lever. Bij de honden, bij welke deze methode voornamelijk werd toegepast, werd bovendien een vrijwel vast verband gevonden tusschen de mate der genoemde vertraging en de veranderingen in den bouw van het lever-weefsel.

De beide andere gebruikte methodes gaven niet bij beide onderzochte diersoorten steeds overeenkomstige uitkomsten. Terwijl de methode met de toediening van suiker bij de konijnen altijd duidelijk een stoornis der lever in de vorming van glycogeen, wier aanwezigheid bleek uit den uitslag der kleuringsmethode van B e s t, naar voren bracht, was dit bij de honden niet het geval. Bij de konijnen bleken de uitkomsten der proef met de toediening van suiker tevens in een vast verband te staan tot den graad der veranderingen van den bouw der lever. Omgekeerd kon met de derde der gebezigde methodes, die met toediening van thymol, bij konijnen slechts een stoornis in de verrichting der lever

aangetoond worden, wanneer die stoornis, naar aangenomen mocht worden, zeer ernstig was, terwijl deze methode bij den hond ook een lichte stoornis der leverwerking aan het licht bracht. Echter moet hier herhaald worden, dat het aantal onderzochte honden met langdurige stuwing der gal te gering was, om zekerheid te kunnen geven aangaande de uitkomsten en de bruikbaarheid der drie toegepaste methodes bij den hond.

2°. eenig licht te brengen in de moeilijkheden der kliniek, wat betreft het ontbreken van een juisten maatstaf ter beoordeeling van den toestand der lever op een gegeven oogenblik bij lijders aan ziekten, die gepaard gaan met langdurige belemmering van den afvoer der gal uit het orgaan, voornamelijk met het oog op de vraag, hoe lang bij dergelijke lijders gewacht mag worden op spontaan herstel van den afvoer, of wanneer het oogenblik aangebroken is, dat drindend tot operatie geraden moet worden. Van het antwoord op die vraag zal, voor een deel althans, afhangen, of wij er in zullen slagen, de in de inleiding besproken groote sterfte bij operaties aan de diep-liggende galwegen te doen verminderen. Het eigenlijke doel van ons onderzoek was dus te trachten, tot die vermindering mede te werken, door te zoeken naar bovengenoemden maatstaf, waarmede men den toestand der lever op elk gewenscht oogenblik nauwkeurig zou kunnen meten. Dat mijn onderzoek dien maatstaf niet kant en klaar heeft te voorschijn gebracht, zal niemand verwonderen, gezien het zoo ingewikkelde en nog zoo weinig ontgonnen terrein, waarop de verrichtingen der lever zich afspelen.

Toch meenen wij dat in de richting van ons onderzoek verder kan en moet gezocht worden, ook in de kliniek. De bij onze konijnen en honden gevonden stoornissen in de lever, als gevolg van de belemmering in den afvoer der gal en der bijkomstige besmetting, toch waren, hoewel voor de beide dier-soorten niet steeds dezelfde, voor elk der beide soorten meestal zoo regelmatig, dat ook bij de overeenkomstige ziekten bij den mensch kenmerkende afwijkingen in den toestand der lever verwacht mogen worden, zoowel wat haar bouw, als wat haar verrichtingen betreft. Ons onderzoek heeft de bruikbaarheid der gebezigde methodes bewe-

zen. Zij zijn alle drie ook gemakkelijk in de kliniek toe te passen.

De voorkeur verdient wel de methode met het toedienen van phenoltetrachloor-phtaleïne. Echter het is zeker de moeite waard, bij desbetreffende gevallen ook de beide andere wijzen van onderzoek aan te wenden.

Ten slotte is het gewenscht, het verrichtings-vermogen der lever te onderzoeken in samenhang met het onderzoek naar den bouw. Het laatstbedoelde onderzoek kan geschieden aan microscopische preparaten van stukjes lever, bij de lijders weggenomen tijdens de operatie.

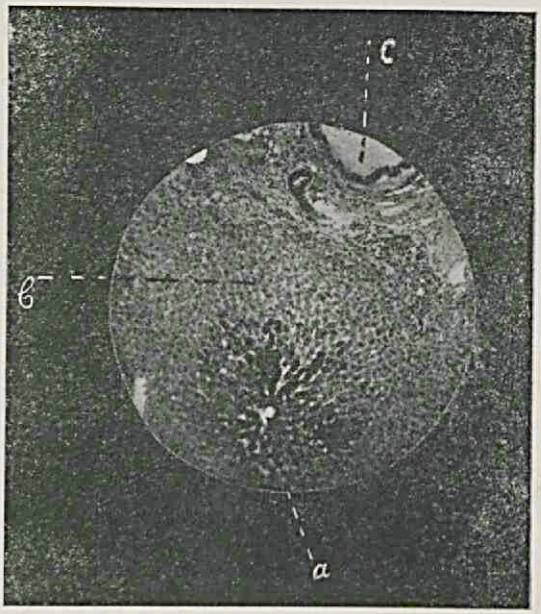
ALPHABETISCHE LITERATUURLIJST.

1 Aaron, Beck en Schneider. Journal Am. Med. Assoc. 1921 Vol. 77.
2 Abel en Rowntree Journal of pharm. and exp. ther. 1910.
3 Adler Klin. Wochenschr. 1922.
4 Arnsperger. Centralblatt für Chirurgie 1920.
5 Bang. Der Blutzucker Wiesbaden 1913.
6 Bauer. Wiener Med. Wochenschr. 1906.
7 Baumann. Zeitschr. für Physiol. Chemie Bd. 1.
8 Beckman Annals of Surgery 1913 Vol. 57.
9 Best. Ziegler's Beiträge 1903 Bd. 33.
10 Brentano Langenbeck's Archiv 1923 Bd. 127.
11 Brütt Langenbeck's Archiv 1923 Bd. 126.
12 Mac Carty en Jackson Blue papers 1921 Vol. 33.
13 Christiani Zeitschr. für Physiol. Chemie Bd. 2.
14 Claude Bernard. Leçons sur le diabète 1877.
15 Damask. Zeitschr. für Klin. Medizin. 1913. Bd. 77.
16 Dastre en Arthus Archives de physiologie. 1889—T.21.
17 Davis en Whipple Arch. of int. med. 1919. Vol. 23.
18 Dubin J. of biol. Chemistry. 1916. Vol. 26.
19 Eichmeijer Langenbeck's Archiv. 1910. Bd. 93.
20 Einhorn en Laporte. N.York med. J. and Rec. 1923. Vol. 118.
21 Enderlen. Langenbeck's Archiv. 1923 Bd. 126.
22 Falk en Saxl. Zeitschr. für Klin. Med. 1911. Bd. 73.
23 Faroy Foie et Pancréas. Parijs 1923.
24 Fischler. Physiol. und Path. der Leber. Berlijn 1925.
25 Fisher en Wishart J. of biol. Chem. 1912/13. Vol. 13.
26 Fiske J. of biol. Chem. 1921. Vol. 47.
27 Flohr Ned. T. voor Geneesk. 1917-II.
28 Frey. Zeitschr. für Klinische Medizin. 1911. Bd. 72.
29 Friedemann D. Med. Wochenschr. 1911.
30 Friedemann en Strouse. Arch. of int. med. 1914. Vol. 14.
31 Friedenwald en Gantl. Am. J. of med. sciences 1923.
32 Galambos en Tausk. Zeitschr. für Klin. Medizin. 1913. Bd. 78.
33 Gerhardt Archiv für exp. Path. und Pharm. 1892. Bd. 30.

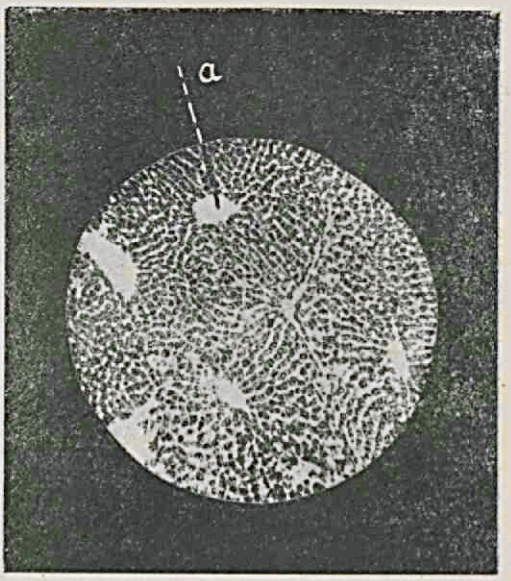
34 Gibbon. Am. Journal of the med. Sciences. 1918. Vol. 155.
35 Gottschalk. Klin. Wochenschrift. 1922.
36 Graham. J. of exp. med. 1915. Vol. 21.
37 Haberland Langenbeck's Archiv. 1923. Bd. 125.
38 Hamid. Klinisch Wochenschr. 1922.
39 van Hasselt. Dissertatie. Groningen. 1909.
40 Hatieganu. Annales de med. 1921.
41 Hedinger. Therap. Monatshefte. 1908.
42 Heidenhain. Münchener med. Wochenschr. 1921.
43 Hesse, Wörner en Havemann. Klin. Wochenschr. 1922.
44 Hetenyi D. Med. Wochenschr. 1922.
45 Hinz Langenbeck's Archiv 1921. Bd. 117.
46 Hitzu Ito J. of biol. Chemistry. 1916. Vol. 26.
47 Hofmeister. Archiv für exp. Path. und Pharm. 1889. Bd. 25.
48 Hotz Langenbeck's Archiv. 1923. Bd. 126.
49 Howland en Richards J. of exp. med. 1909. Vol. 11.
50 Hohlweg. Deutsches Archiv für Klin. Med. 1909. Bd. 97.
51 Huntemüller Klin. Wochenschrift. 1924.
52 Hurwitz en Bloomfield. John Hopkin's Bulletin. 1913. Vol. 24.
53 Hijmans van den Bergh. Der Gallenfarbstoff im Blute. Leiden 1918.
54 Ishihara. Bioch. Zeitschrift. 1912. Bd. 41.
55 Jagic Ziegler's Beiträge. 1903. Bd. 33.
56 Jirasek. Centralblatt für die ges. Med. 1916. Bd. 37.
57 de Josselin de Jong. Dissertatie. Leiden. 1895.
57a Judd J. Am. med. Assoc. 1921. Vol. 77.
58 Kahn. Am. J. of the med. Scienses 1918. Vol. 155.
59 Kahn en Johnston N.York. med. Journal 1915. Vol. 102.
60 King. J. of exp. med. 1909. Vol. 11.
61 Kunfi. Klin. Wochenschrift. 1924.
62 Külz en Frerichs. Pflüger's Archiv. 1876. Bd. 13.
63 Kuriyama J. of biol. Chemistry. 1917. Vol. 29.
63a Küttner Langenbeck's Archiv. 1923. Bd. 126.
64 Lade Zeitschr. für physiol. Chemie. 1912. Bd. 79.
65 Laméris. Langenbeck's Archiv. 1918. Bd. 110.
66 Lang. Zeitschr. für physiol. Chemie. 1900. Bd. 29.
67 Lemierre en Brulé. Foie et pancréas. Parijs. 1923.
68 Lepehne. Die Leberfunktionsprüfung. Halle a.S. 1923.

69 Liek Langenbeck's Archiv. 1924. Bd. 128.
70 Mac Carty en Jackson. Blue papers. 1921. Vol. 33.
71 Mann en Magath Arch. of int. Med. 1922. Vol. 30.
72 Mc Master en Rous J. of exp. Med. 1921. Vol. 33.
73 Maclean. Glycosuria and diabetes. Londen. 1924.
74 Mayo. Blue papers. 1921. Vol. 33.
75 Müller Klin, Wochenschrift 1924.
76 Nordmann. Langenbeck's Archiv 1921 Bd. 116.
77 Opie en Alford. J. Am. Med. Assoc. 1914. Vol. 62.
78 Perthes Langenbeck's Archiv. 1923. Bd. 126.
79 Pflüger Hoppe. — Seyler's Handbuch der physiol. Chemie.
80 Piersol en Bockus. J. Am. Med. Assoc. 1924. Vol. 83.
81 Reiss en Jehn. D. Archiv für Klin. Med. 1912. Bd. 108.
82 Roger Physiol. Normale et pathol. du foie. Parijs 1922
83 Rohde Langenbeck's Archiv. 1919. Bd. 112.
84 Rosenheim en Drummond. The bioch. Journal. 1914. Vol. 8.
85 Rosenthal. J. Am. Med. Assoc. 1924. Vol. 83.
86 Ronchèse en Malfatti. Zie Gorter en de Graaff. Klin. diagnostiek. Leiden 1923.
87 Rosenthal en Falkenhausen. Berl. Klin. Wochenschr. 1921.
88 Rowntree, Hurwitz en Bloomfield. John Hopkin's bulletin. 1913. Vol. 24.
89 Rowntzee, Marshall en Chesney. J. Am. Med. Assoc. 1914. Vol. 63.
90 Roubitschek. D. Archiv für Klin. Med. 1912. Bd. 108.
91 Schirokauer. Zeitschr. für Klin. Med. 1913. Bd. 78.
92 Schwab. Zeitschr. für Klin. Med. 1919. Bd. 87.
93 Schlesinger geciteerd bij Hohlweg.
94 Simonds Arch. of int. Med. 1919. Vol. 23.
95 Sisson en Wagner. Zeitschr. für Klin. Med. Bd. 80.
96 Spengler. Dissertatie. Leiden 1924.
97 Steenhuis. Dissertatie. Groningen 1911.
98 Stejskal en Grünwald. Wiener Klin. Woch. 1909.
99 Strauss. D. Med. Wochenschr. 1913.
100 Tietze en Winkler. Archiv für Klin. Chirurgie. 1924. Bd. 129.
101 Tischner. Virchow's Archiv. 1904. Bd. 175.
102 Tonietti. D. Med. Wochenschr. 1923.

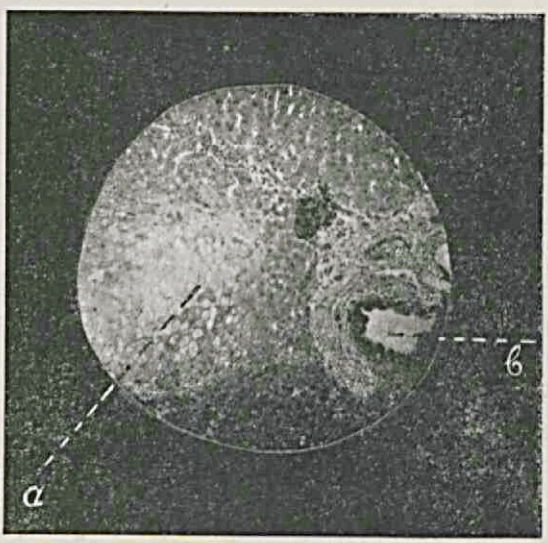
103 Underhill en Mc Danell. Journal of biol. Chem. 1917. Vol. 29.
104 van Hasselt. Dissertatie. Groningen 1909.
105 van Slijke. J. of biol. Chemistry. 1922. Vol. 52.
106 von Wittich. Centralblatt für die Med. Wiss. 1875.
107 Voelcker. Münchener Med. Wochenschr. 1922.
108 Walters. Blue papers. 1921. Vol. 33.
109 Whipple. Archiv für Verdauungskrankh. 1913. Bd. 19.
110 Whipple, Teightal en Clark. John Hopkins' bulletin. 1913. Vol. 24.
111 Whipple en Speed. J. of exp. Med. 1915. Vol. 21.
112 Wickham Legg. Archiv für exp. und Pharm. 1874. Bd. 2.
113 Widal. Presse medicale. 1920.
114 Wohlgemuth. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 40.
115 Zoepffel. D. Zeitschr. für Chirurgie 1921. Bd. 164.



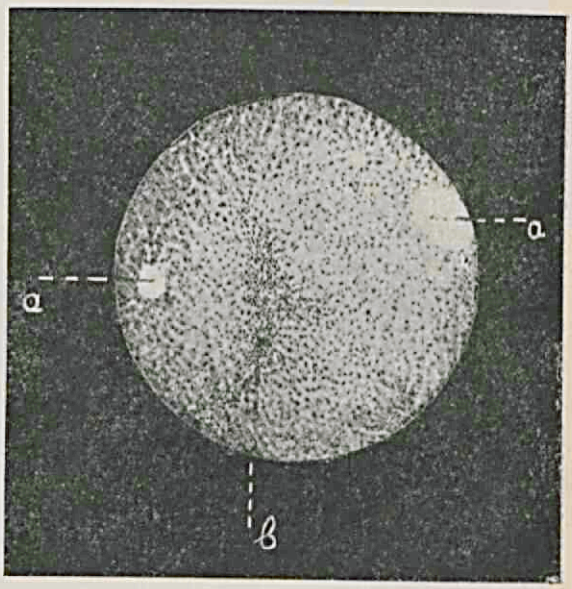
1



2



3



4

Verklaring der Micro-foto's 1—4 van blz. 152.

1. foto naar een preparaat, gekleurd volgens de methode-Best voor glycogeen-kleuring. Rechter zij-kwab der lever van konijn 14, drie dagen, nadat de uitvoer-gang der gal van deze kwab volledig was afgebonden. De foto toont de vermindering van den glycogeen-voorraad door verdwijning van het glycogeen uit de cellen van het buitenste deel der lever-eilandjes, bij vergelijking met foto 2.

a = v. centralis, waaromheen banden van levercellen, gevuld met glycogeen.

b = gebied van het eilandje,, waaruit het glycogeen verdwenen is.

c = uitgezette gal-gang.

---

2. foto naar een preparaat, gekleurd als 1. Deel der lever eveneens van konijn 14, waaruit de afvoer der gal niet belemmerd is geweest. Alle cellen van de lever-eilandjes bevatten veel glycogeen.

a = v. centralis.

---

3. foto naar een preparaat, gekleurd met haematoxyline. Lever van konijn 38, nadat 24 uur tevoren de d. choledochus volledig was afgebonden. De foto toont het ontstaan van haardvormigen dood van lever-weefsel. In het buitenste gedeelte van de haarden zijn de celgrenzen nog duidelijk, in het middelste deel niet meer. De haarden zijn in het algemeen kleiner dan de lever-eilandjes.

a = haard van doode levercellen.

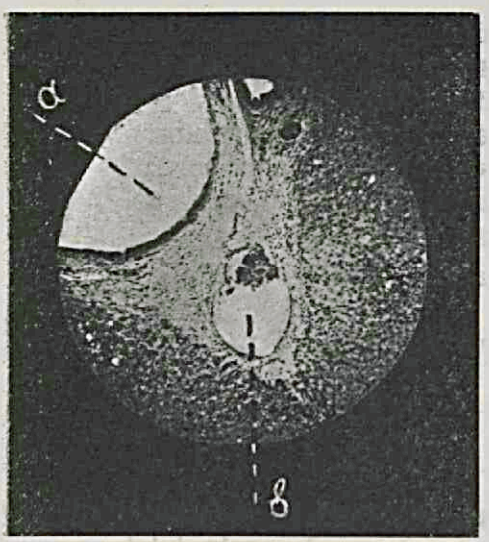
b = uitgezette gal-gang.

---

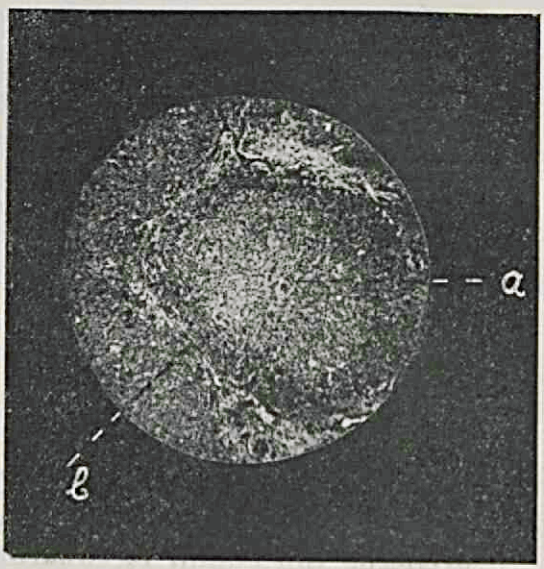
4. foto naar een preparaat, gekleurd als 3. Lever van het gezonde konijn 44. De foto toont den bouw van gezond lever-weefsel, de gewone grootte der eilandjes, de regelmatige plaatsing der vv. centrales, de geringe hoeveelheid bindweefsel tusschen de eilandjes.

aa = v.v. centrales.

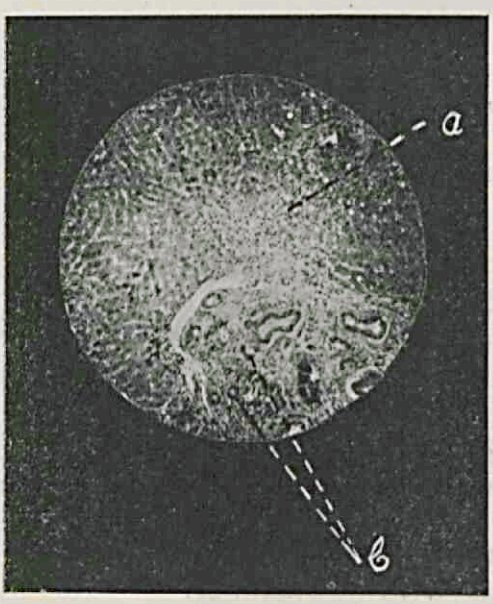
b = bindweefsel tusschen twee eilandjes.



5



6



7

Verklaring der Micro-foto's 5—7 van blz. 154.

5. foto naar een preparaat, gekleurd met haematoxyline. Lever van konijn 30, nadat 49 dagen tevoren de d. choledochus gedeeltelijk was afgesloten. De foto toont de soms sterke uitzetting der gal-gangen in de lever.

a = uitgezette galgang.

b = tak der v. portae.

6. foto naar een preparaat, gekleurd als 5. Lever van konijn 36, dat stierf 52 dagen, nadat de d. choledochus gedeeltelijk was afgebonden. De foto wil laten zien de sterke woekering van bindweefsel tusschen de eilandjes der lever, het kleiner en onregelmatig worden dezer eilandjes, den achter-uitgang der lever-cellen.

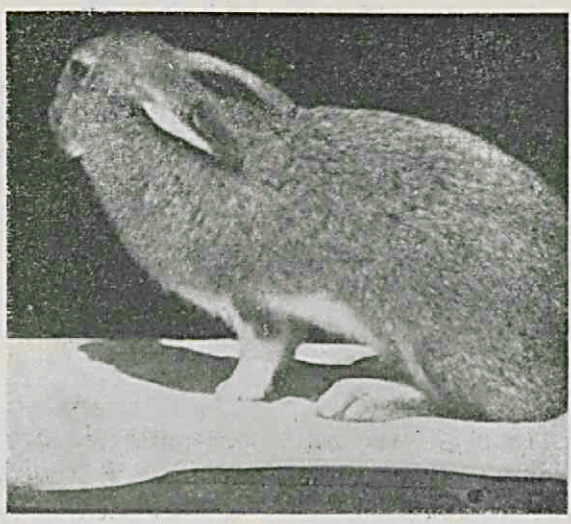
a = v. centralis (nauw geworden).

b = ring van bindweefsel tusschen de lever-eilandjes.

7. foto naar een preparaat, gekleurd als 5. Lever van konijn 43, dat gedood werd 21 dagen na de gedeeltelijke afbinding van den d. choledochus. Deze foto toont de nieuwvorming der gal-galgen en vacuolaire ontaarding van de lever-cellen.

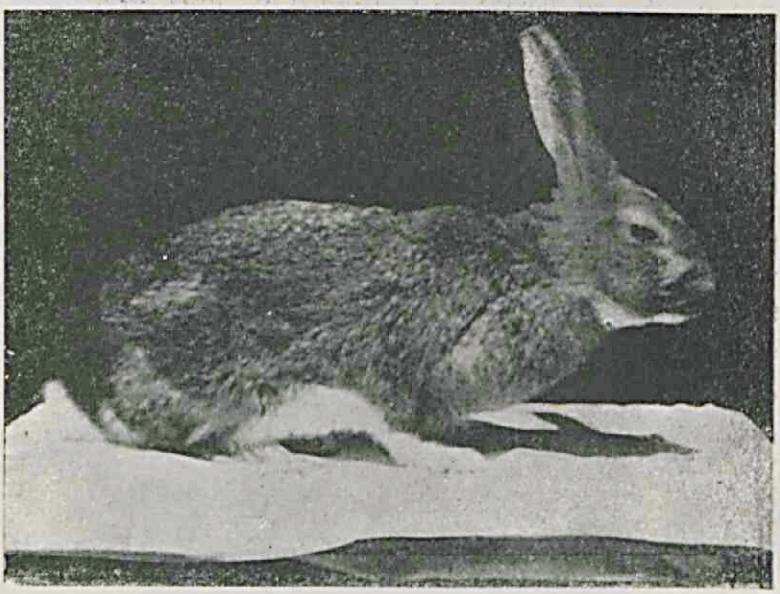
a = vacuolair ontaarde lever-cellen.

b = nieuw gevormde gal-gangen.



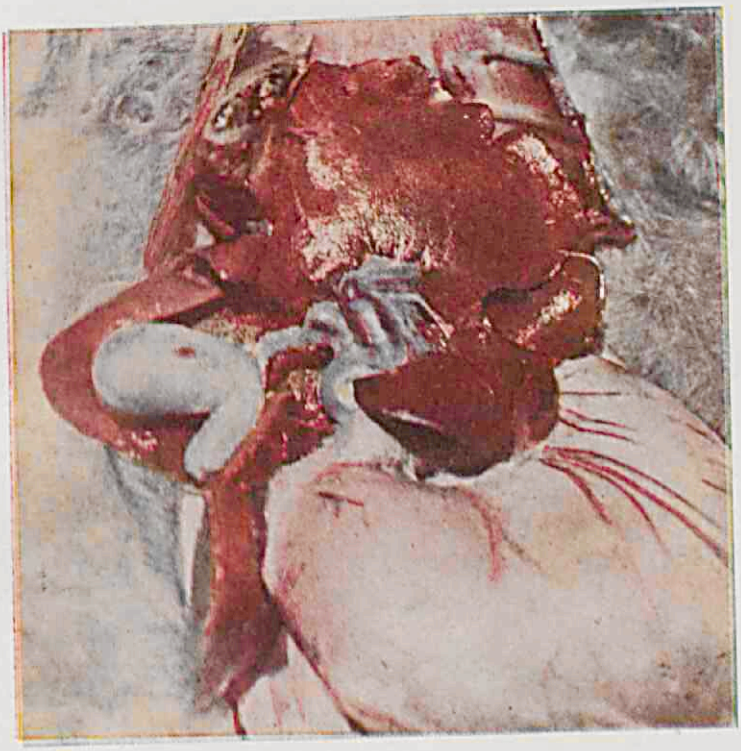
8

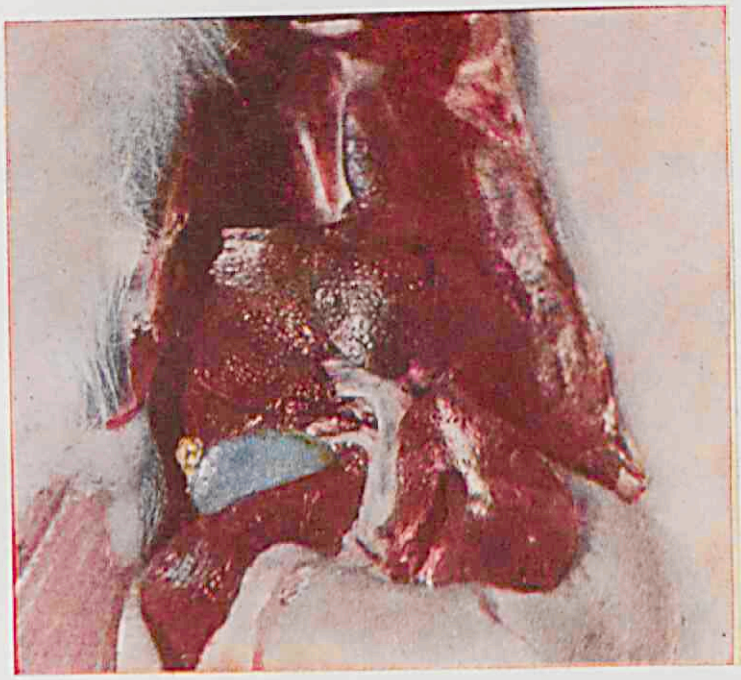
8. foto van konijn 24, even voor het dier gedood werd, 108 dagen na gedeeltelijke afsluiting van den d. choledochus.

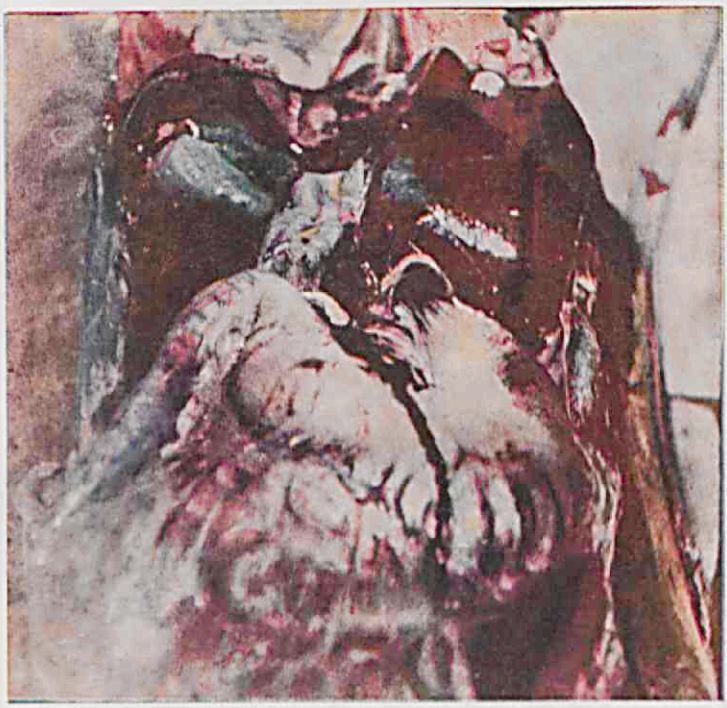


9

9 foto van konijn 31, even vóór den dood van het dier, 128 dagen na gedeeltelijke afsluiting van den d. choledochus.







VERKLARING DER 3 KLEURENFOTO'S
(naar Autochroom).

I. Kleuren-foto van de lever in situ met de omringende organen van konijn 43, dadelijk, nadat het dier gedood was, 21 dagen na gedeeltelijke afsluiting van den d. choledochus. De foto laat zien, dat de lever eerder toe- dan afgenomen is in grootte, en dat de kleur lichter is dan van een gezonde lever. Het orgaan was duidelijk door gal verkleurd, wat op de foto niet goed uitkomt. Deze toont verder de sterke uitzetting van galblaas en gal-buizen en de gal-kleur van den inhoud. Onder de kleine bocht der maag ziet men in de foto een lichten, gelen schijn op den wand der maag. Die schijn is de flauwe weergave van een duidelijk gelen tint der maag (geelzucht). Links van de maag op de foto is de pylorus en het beginstuk van het duodenum zichtbaar. Kopwaarts van de lever, die naar boven omgeslagen is, is een gedeelte der geopende borstkas te zien.

II. Kleurenfoto van dezelfde organen in situ als in foto I, van konijn 24, dadelijk na den dood van het dier, 108 dagen na gedeeltelijke afsluiting van den d. choledochus. Men ziet de verkleining der lever en het oneffene van haar oppervlakte (biliaire cirrhose). De tint der lever is donkerbruin. Galblaas en galbuizen zijn matig verwijd, haar inhoud heeft de kleur van gewone gal. Geelzucht der organen ontbreekt. De lever is naar boven omgeslagen.

III. Kleurenfoto van de lever in situ met de omringende organen van hond 5, dadelijk na den dood van het dier, 43 dagen na gedeeltelijke afsluiting van den d. choledochus. De foto laat zien, dat er geen in het oog vallende veranderingen zijn. De lever is gewoon van grootte, iets donkerder van kleur dan een gezonde lever. Geelzucht der organen, ook der inwendige, was duidelijk, komt echter in de foto niet uit. De galblaas en de galbuizen zijn sterk uitgezet, gevuld met gewoon gekleurde gal. De lever is naar boven omgeslagen.

INHOUD.

		blz.
Inleiding		9
Hoofdstuk I.	De verrichtingen der gezonde lever .	25
Hoofdstuk II.	Mogelijke uitingen van stoornis in de verrichtingen bij ziekte der lever . .	29
Hoofdstuk III.	Beschrijving der methodes, in 't bijzonder van die, welke bij het eigen onderzoek gevolgd werden.	
A.	Bij de proeven met konijnen	41
B.	Bij de proeven met honden	51
Hoofdstuk IV.	Enkele gegevens uit de literatuur aangaande stoornis in de verrichtingen der lever.	
A.	Stoornissen bij konijnen	59
B.	Stoornissen bij honden	62
C.	Stoornissen bij den mensch	66
Hoofdstuk Va.	Eigen onderzoekingen. Klinisch en Physiologisch scheikundig gedeelte.	
A.	Proeven met konijnen	72
B.	Proeven met honden	106
Hoofdstuk Vb.	Eigen onderzoekingen. Histologisch en pathologisch anatomisch gedeelte . .	125
Hoofdstuk VI.	Samenvatting van het onderzoek . .	139
	Gevolgtrekkingen	143
Literatuur-opgave		147

h.4506.

STELLINGEN.

I.

Het is te verdedigen, de operatie der hydrocele te verrichten in algemeene narcose.

II.

Het granuloma venereum is niet zelden een ziekte, vatbaar voor chirurgische behandeling.

III.

Goede behandeling van het ulcus molle is vaak eerst mogelijk na wegnemen van het praeputium, althans in de tropen.

IV.

Bij de sudie van het vraagstuk der gele koorts verdient het onderzoek naar dengue en dengue-achtige ziekten in de tropen, zooals bijv. door Bonne in Suriname werd verricht, onze volle belangstelling.

V.

Men opereere het tropisch lever-absces in één tempo.

VI.

Bij heelkundigen ingreep wegens thrombose van den sinus transversus in het verloop van een aandoening van het midden-oor, verwijdere men, indien verschijnselen van sepsis zich hebben geopenbaard, in beginsel den geheelen thrombus.

VII.

De uitkomsten der proeven van Möllgaard met sanocrysine bij dieren wettigen niet het optimisme omtrent den uitslag der behandeling van de tuberculose bij den mensch met genoemd middel.

VIII.

Tetanie is, in het meerendeel der gevallen, niet van parathyreogenen oorsprong.

IX.

In klinisch en pathologisch-anatomisch opzicht zijn de ziekte van Wilson en de pseudo-sclerose goed van elkaar te onderscheiden.

X.

Lipiodol is een bruikbaar hulpmiddel voor de locaal-diagnostiek van ruggemergs-tumoren.

XI.

De scapula scaphoides is niet als een degeneratie-teeken op te vatten.

XII.

De geneeskundige school te Paramaribo behoeft dringend re-organisatie.