

Over den diabète bronzé

<https://hdl.handle.net/1874/300998>

Id. qu. 192. 1931

OVER DEN DIABÈTE BRONZÉ

A. G. M. VERBEEK

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

OVER DEN DIABÈTE BRONZÉ

OVER DEN DIABÈTE BRONZÉ

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT
TE UTRECHT OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAG-
NIFICUS DR. L. S. ORNSTEIN HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNI-
VERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP DINSDAG 20 OCTOBER 1931 DES NAMIDDAGS TE
4 UUR

DOOR

ANTONIUS GERARDUS MARIA VERBEEK
GEBOREN TE OSS

KEMINK EN ZOON N.V. — OVER DEN DOM — UTRECHT

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJN OUDERS

VOORWOORD.

Het verschijnen van dit proefschrift is mij een welkome gelegenheid U, Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Docenten der Geneeskundige en Philosophische Faculteiten van de Utrechtsche Universiteit, mijn oprechten dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

In de eerste plaats geldt mijn warme erkentelijkheid U, Hooggeleerde H i j m a n s v a n d e n B e r g h, Hooggeachte Promotor, niet alleen voor alles wat ik gedurende mijn assistententijd van U mocht leeren, doch tevens voor de hulp en medewerking mij steeds, vooral ook bij de bewerking van dit proefschrift, geboden.

Het is mij een groot voorrecht Uw leerling te mogen zijn, en ik blijf U hiervoor ten zeerste dankbaar.

Ook aan U, Hooggeleerde d e J o s s e l i n d e J o n g ben ik veel dank verschuldigd voor het ter beschikking stellen van materiaal voor dit proefschrift, nog meer echter voor het pathologisch-anatomisch onderzoek van mijn patiënten, dat aan Uwe autoriteit zijn waarde ontleent.

Zeergeleerde M u l l e r, Zeergeleerde G r o t e p a s s, zonder Uw beider hulp was de bewerking van het chemisch gedeelte van dit proefschrift mij onmogelijk geweest. Voor de vele moeite die Gij U steeds met de grootste bereidwilligheid voor mijn werk hebt gegeven, zeg ik U hierbij van harte dank.

Mijn dank ook aan U Zeergeleerde R o e s s i n g h, en aan U Zeergeleerde M e j u f f r o u w K o o y, voor het vele wat Uwe leiding aan mijn medische vorming bijdroeg.

Tenslotte ook mijn welgemeenden dank aan mijn mede-assistenten, aan de verpleegsters, en aan het verdere personeel van kliniek en laboratorium, voor de prettige samenwerking.

INHOUD.

	Blz.
Inleiding	
Eerste Hoofdstuk: Twee waarnemingen	1
Tweede Hoofdstuk: Geschiedenis van den „diabète bronzé” .	24
Derde Hoofdstuk: De diabetes	28
Vierde Hoofdstuk: De levercirrhose	33
Vijfde Hoofdstuk: Het pigment	36
a. IJzerstofwisseling: herkomst van het haemosiderine . . .	54
b. Over het haemofuscine	74
Zesde Hoofdstuk: Enkele bijkomstige symptomen, diagnose, prognose, therapie	79
Zevende Hoofdstuk: Nabeschouwing	85
Achtste Hoofdstuk: Over auto-agglutinatie	87
Samenvatting	89
Naschrift	91
Lijst der geraadpleegde literatuur	93

INLEIDING.

Begrijpelijkerwijze wekt het stellen van de diagnose op een weinig voorkomend ziektebeeld, bij den behandelenden arts meer dan gewone belangstelling.

Dit was dan ook, toen op onze afdeeling in November 1929 een patiënt met diabète bronzé werd opgenomen, aanleiding tot een meer uitvoerig onderzoek en een studie van de literatuur over deze zeldzame ziekte.

Hierbij bleek, dat de meeningen over het wezen en het ontstaan van dit ziektebeeld nog steeds zeer uiteenloopen, doch, wat van meer belang is eveneens, dat de diagnose vaak reeds zeer vroeg kan worden gesteld, lang voordat de drie typische symptomen: diabetes, huidpigmentatie en levercirrhose allen aanwezig zijn.

In dit proefschrift hebben wij, mede aan de hand van enkele patiënten met soortgelijke verschijnselen, het bovenstaande verder trachten uit te werken, in de hoop voor de vele hypotheses ook enkele feiten in de plaats te kunnen stellen.

Dat ons dit in geenen deele overal gelukt is, zal uit het volgende duidelijk zijn.

EERSTE HOOFDSTUK.

Twee waarnemingen.

Eerste observatie.

In September 1925 werd in de kliniek opgenomen een 33 jarige gemeente-arbeider. Hij had sinds ongeveer een half jaar last van een drukkend gevoel, en niet nader te localiseeren pijn in den bovenbuik, vooral na den maaltijd optredende, daarbij „het zuur”, borrelen in de maag, en een brandend pijngevoel achter het sternum. De eetlust was overigens goed, en patiënt had niet bemerkt, dat de keuze zijner spijsen invloed had op zijn bezwaren.

Sinds ongeveer 2 maanden had patiënt vooral 's nachts, als hij warm werd, aanvallen van een prikkelend gevoel in de huid van het geheele lichaam, „alsof er met spelden in werd gestoken”. Daarbij werden z'n vingers koud en bloedeloos, de handen beefden, patiënt voelde zich half bewusteloos. Verder had hij herhaaldelijk aanvallen van heftige hoofdpijn boven de oogen, soms gepaard gaande met braken, vaak gevolgd door een neusbloeding, die dan verlichting gaf.

Voor enkele maanden zou patiënt gedurende korten tijd geel hebben gezien, ook het wit van de oogen.

Reeds geruimen tijd geleden had hij bemerkt, dat zijn urine steeds abnormaal donker zag — de ontlasting was normaal. De laatste jaren was de libido sexualis sterk afgenomen, er bestond thans impotentia coeundi.

Behoudens „rheumatiek” in zijn rechter knie, die 10 jaar geleden gedurende ongeveer een maand pijnlijk en gezwollen was, herinnerde de patiënt zich niet ooit ziek te zijn geweest. Venerische infectie had nooit plaats gehad, patiënt maakte slechts zelden gebruik van alcohol.

Steeds was patiënt een donker gepigmenteerd individu. De familie-anamnese leverde geen bijzonderheden op.

Bij het onderzoek van den zeer mageren man bleek de huid van gelaat, handen en genitaalstreek, bronsgrauw te zijn verkleurd, er bestond geen icterus. De slijmvliezen waren normaal geïnjiceerd, er was geen pigmentatie van het wang-slijmvlies. Aan hart en longen werden geen afwijkingen gevonden; de bloedsdruk bedroeg 135—80.

De buik was vooral in het bovengedeelte sterk opgezet, er was geen duidelijke venenteekening en geen vrij vocht aantoonbaar. De lever was percutoir sterk vergroot (bovenrand—onderrand: 20 c.M.) en reikte met een stompen onderrand tot aan den navel. De consistentie was vast, de palpatie pijnlijk. Ook de milt was aanzienlijk vergroot, vast en met een vrij scherpen rand te voelen. Rectaal waren geen afwijkingen. Neurologisch onderzoek bracht geen bijzonderheden aan het licht. Ook de urine was behoudens een sterke urobilinereactie normaal, zij reduceerde niet.

Het haemoglobinegehalte van het bloed was 92 %, aantal erythrocyten en leucocyten normaal, verdere bloedbeeld geen bijzonderheden. De resistentie der gewasschen erythrocyten tegenover hypotonische keukenzoutoplossingen was: 0,40—0,30. Het bilirubinegehalte van het bloedserum was 1,7 eenheden, (Hijmans van den Bergh) de directe reactie was negatief. Sonde-onderzoek van de maag kon niet worden verricht, daar zoowel dunne als dikke sonde op een hoogte van 45 c.M. bleven steken.

De diagnose werd gesteld op hypertrophische levercirrhose en onder een passend dieet, werden de klachten geleidelijk minder, zoodat patiënt na 2 maanden de kliniek kon verlaten, en hij kort nadien zijn werk hervatte.

In Februari 1928 werd patiënt opnieuw opgenomen. Hij was sinds een jaar afgekeurd voor zijn dienst, en gepensioneerd. De pijn in den buik was weer teruggekomen, evenals de aanvallen van hoofdpijn. Thans hinderde hem echter het meest een knagende — soms stekende — pijn in den rug, vooral als hij geloopt had, of van

staande in liggende houding overging. De urine was nog steeds zeer donker, de faeces waren soms opvallend licht van kleur. Patiënt had een eigenaardige (hepatargische?) foetor ex ore.

Op den buikwand waren thans enkele uitgezette venen te zien, ook nu was er echter geen ascites. Lever en milt als bij de vorige opname. Haemoglobinegehalte 80 %, overige bloedbeeld geen bijzonderheden. De nuchtere bloedsuikerwaarde was 1,10 ‰, de curve na belasting met 50 gram glucose licht verhoogd (zie curve 1 bladz. 30) zonder dat er echter suiker in de urine verscheen. Bij de leverfunctieproef met rose-bengale, bleek een lichte insufficiëntie te bestaan.

De diagnose werd thans gesteld op pigmentcirrhose-haemochromatose zonder diabetes; diabète bronzé sans diabète, en als zoodanig werd patiënt op een klinischen avond gedemonstreerd. Ook thans verbeterde de toestand weer zoodanig, dat patiënt weldra op eigen verzoek de kliniek kon verlaten.

De derde opname volgde begin December 1929, thans wegens een sinds drie weken bestaande voortdurend toenemende opzetting van den buik, gepaard gaande met een sterke zwelling van de beenen. Gedurende de laatste maanden had patiënt al herhaaldelijk „zucht” aan de beenen bemerkt, die echter na rust in den regel weer spoedig verdween.

Bovendien voelde patiënt zich uiterst mat en moe, zoodat hij zich slechts in een met de handen voortbewogen wagentje kon verplaatsen, en het grootste deel van den dag te bed doorbracht. Er bestond nu een sterke ascites, met hoogstand van het diaphragma, die de ademhaling sterk bemoeielijkte, verder was er een buitengewoon sterke uitzetting van de venen van den buikwand en omgeving te zien, benevens matig oedeem van beide beenen. Opmerkelijk was ook de geringe baardgroei, en de spaarzame beharing van de physiologisch sterk behaarde gebieden. De urine reduceerde zeer sterk (5,4 %). Gedurende de eerste 24 uur werden 166 gram glucose uitgescheiden. De urine bevatte geen aceton, geen diaceetzuur. De bloedsdruk was 135—85, het haemoglobinegehalte bedroeg 85 %.

het verdere bloedbeeld was normaal. De resistentie der ongewaschen erythrocyten bedroeg 0,40—0,30. Het bloed vertoonde duidelijk het verschijnsel van auto-agglutinatie: bij kamertemperatuur werden de erythrocyten door het eigen serum geagglutineerd, welke agglutinatie bij een temperatuur van ongeveer 37 graden weer werd opgeheven.

Door buikpunctie werd ongeveer 6 L. groengele, licht troebele vloeistof afgenomen. Hiervan was het S.G. 1012; de reactie van Rivalta negatief; het eiwitgehalte 2 %; het glucosegehalte 2,4 %; het bilirubinegehalte 0,6 eenheden-directe reactie negatief. In het sediment werden sporadische lymphocyten en endotheelcellen gevonden.

Nadat vergeefs getracht was met een dieet arm aan koolhydraten de urine suikervrij te maken, en de bloedsuiker te doen dalen, en — zooals herhaaldelijk voorkomt — de oedeemen door insuline sterk bleken toe te nemen, werd een constant dieet gegeven van ongeveer 45 gram eiwit, 70 gram koolhydraat, en 145 gram vet zonder insuline, waarbij per 24 uur 40 tot 60 gram glucose in de urine werden uitgescheiden.

Intusschen ging de algemeene toestand vrij snel achteruit, patiënt werd suf en slaperig, had een typischen hepatargischen geur der uitademingslucht, en maakte een sterk toxischen indruk. De ascites nam snel weer toe, evenals de oedeemen. Op 3 December te ongeveer 11 uur 's morgens, kreeg patiënt tijdens de defaecatie plotseling een heftige haematemesis, waarbij binnen een uur tijds ruim 2 L. helderrood, niet met maaginhoud vermengd bloed werd opgegeven.

Korten tijd later werd patiënt somnolent, delireerde, en overleed den volgenden morgen.

Bij de obductie werd in het kort het volgende gevonden: magere man, sterk oedeem van scrotum en onderbeenen. Buik is sterk opgezet — livores op den rug.

Bij het openen van de buikholte, stroomt ongeveer 5—6 L. troebel geel ascitesvocht weg, waarin veel fibrinevlokken. Er bestaat een

diffuse peritonitis, de serosa is dof. De voorvlakte van de lever is vergroeid met den buikwand en met het net. Op het diaphragma teekent zich een uitgebreid venennet af. De longen zijn vergroeid met de pleura — ze zijn blauw van kleur, bloedrijk.

Bij het aansnijden van de halsvaten blijken deze sterk gevuld met bloed, de lymfheklieren onder de bifurcatie evenals de schildklier zijn sterk gepigmenteerd.

Trachea en bronchi zijn sterk geïnjiceerd, bloedrijk. Het hart weegt 250 gram, de kleppen zijn intact.

De lymfheklieren van het mesenterium zijn bleek, niet gezwollen, de lymfheklieren in de buurt van het pancreas, zijn zeer sterk bruin gepigmenteerd. Het pancreas zelf is niet atrophisch, doch is buitengewoon sterk bruin gekleurd.

De milt is zeer groot, weegt 660 gram. De kapsel is verdikt en korrelig van oppervlakte, er zijn grovere en kleinere korrels. De kapsel ziet grijsgeel door hyaline serositis. Op doorsnee ziet de milt rood.

De lever weegt 2250 gram, is bruin van kleur en korrelig van oppervlakte, de korrels zijn verschillend groot. De linker leverkwab is naar verhouding meer vergroot dan de rechter (linker weegt 700 gram). Bij het bevochtigen van de sneevlakte met ferrcoyaankali-oplossing en zoutzuur, komt er een prachtige donkerblauwe Berlijnsch blauwreactie te voorschijn. In de galblaas bevindt zich zeer donker bronsgroen gekleurde gal.

In het geheele maagdarmkanaal zijn zeer veel stolsels en teerfaeces. Bij den overgang van de oesophagus op de cardia, is een krans van zeer sterk uitgezette venen te zien. De ader waaruit de bloeding vermoedelijk heeft plaats gehad, wordt niet gevonden. Ook maag en duodenum zijn duidelijk gepigmenteerd. Van de bijnieren is vooral de schors zeer sterk bruin gekleurd. De nieren wegen elk 170 gram, ze zijn bloedrijk, normaal van teekening, niet bruin. Ook de vaten achter de nier zijn sterk uitgezet. De blaas is normaal. De testes zijn klein en bloedrijk.

Het histologisch onderzoek der organen werd verricht door Professor Dr. R. de Josselin de Jong, wiens groote ervaring op het gebied van de pathologische anatomie der leverziekten borg staat voor een nauwkeurige vaststelling der waargenomen veranderingen.

S. 351/1929. *Diabète bronzé.*

Mikroskopisch onderzoek.

Lever. Deze lever vertoont het beeld van een diffuse cirrhose, waarbij te midden van een vermeerderd bindweefsel overal leverweefsel ligt in den vorm van meestal kleine, grillig gevormde eilandjes (rond, ovaal, vertakt, enz.). Het bindweefsel is over het algemeen vrij celrijk, het bevat zoowel fibroblasten, als lymphocyten en verder zeer veel bloedvaten en op talrijke plaatsen groepjes galgangen. Ook vindt men er op talrijke plaatsen bruin pigment in, dat wisselt in kleurintensiteit, soms zeer donker is, en dat gedeeltelijk in cellen ligt; soms ook als kleine korreltjes in het stroma. Ook de levercellen, vooral die in het midden der leverweefseilandjes, bevatten dikwijls pigmentkorreltjes, evenals ook enkele cellen van Kupffer. Sommige levercellen bevatten vrij groote hoeveelheden pigment en dan meestal om de kern.

Niet in alle gedeelten is de pigmentophooping even sterk. In sommige is het bindweefsel zoo rijk aan pigment, dat het als donkerbruine strooken door het praeparaat loopt, terwijl dan de centrale gedeelten der leverweefseilandjes zich als donkerbruine vlekkelijke haarden afteekenen.

Milt. Het pulpa-weefsel is zeer sterk ontwikkeld en wel is er een duidelijke sclerose van de pulpa, d.w.z. zij bevat veel celrijk bindweefsel, dat overal de pulpa-venae omgeeft. De lichaampjes van Malpighi zijn klein en door de bindweefselvermeerdering dik-

wijls nauwelijks te herkennen. Het balkweefsel is in flinke mate aanwezig.

De milt bevat overal verspreid bruin-gele pigmentgroepjes, dikwijls in de wanden der pulpa-venae en verder om de balkarterien kalk-ijzerneerslagen.

Nier. Ook de nier bevat, vooral in de epithelien van de opstijgende lissen van Henle, bruin pigment, in den vorm van kleine intracellulaire korreltjes. Ook in enkele verzamelbuizen. Het wordt over 't algemeen niet gevonden in de tubuli contorti en de glomeruli.

Onderkwab rechter long. De onderkwab is zeer verminderd in luchtgehalte. De aveolen zijn samengedrukt; in talrijke alveolenwanden worden, behalve het gewone koolpigment, ook vele donkerbruine pigmentkorreltjes gevonden, welke meestal intracellulair liggen.

Oesophagus. De oesophagus vertoont vele uitgezette bloedvaten. Het epitheel is intact, in den wand wordt geen pigment gevonden.

Lymphklieren. Verschillende lymphklieren van borst- en buikholte worden onderzocht. Deze bevatten alle veel bruin-geel pigment. Die welke bij het pankreas liggen en ook andere lymphklieren uit de buikholte, vertoonen een uiterst fraaie, uitgebreide verkalking van het reticulum. Het pigment ligt grootendeels intracellulair, vooral veel in de mergstralen, maar toch eigenlijk over de geheele uitgebreidheid van de lymphklieren.

Bijnieren. De schors van de bijnier bevat, vooral in de zôna glomerulosa, veel pigment. Ook in het merg wordt in vele cellen pigment aangetroffen, maar overigens zijn de bijnieren intact.

Pankreas. Het pankreas bevat te veel bindweefsel. Er is een

duidelijke, zij het ook niet ver gevorderde, cirrhose van het pancreas. Vele klierkwabjes bevatten bruin-geel pigment. De eilandjes van Langerhans zijn over 't algemeen moeilijk te vinden, ze zijn veelal door bindweefsel doorgroeid en uiteen gewoeld. Andere zijn weliswaar goed te herkennen, maar klein.

Hoewel de sectie kort ($5\frac{1}{2}$ uur) na den dood geschiedde, is er duidelijk een vleksgewijze begin van mindere kernkleuring door postmortale autolyse. Er zijn nergens ontstekingsinfiltraten.

Hartspier. Mikroskopisch in vele spiercellen, vooral om de kernen, talrijke kleine bruine pigmentkorreltjes, maar ook wel in de fibrillen kleine bruine pigmentkorrels.

Op de overlansche doorsnede kan men een fijne korreling zien in het verloop der spierfibrillen.

Schildklier. Alle kwabjes van de schildklier zijn overladen met een bruin, korrelig pigment. Het bevindt zich vnl. in de epitheelcellen en slechts in uiterst geringe mate treft men het in het bindweefselstroma aan. Dit laatste is een weinig vermeerderd en oedeematus. Slechts zeer weinig follikeltjes bevatten colloid en ook hierin ligt dan dikwijls wat pigment.

Testis. Om de buisjes zijn tamelijk breede bindweefselbanden. De epitheelcellen liggen in één of twee rijen, zien er over 't algemeen goed uit. Er is ook kerndeeling, maar in de lumina zie ik geen spermïën.

Er zijn weinig tusschencellen, n.l. slechts verspreide kleine groepjes. Ik vind er veelal wat bruin pigment in.

Ook vind ik een weinig pigment in den wand van sommige kleine bloedvaatjes. In de epitheelcellen der tubuli, zoowel als in de bindweefselbanden om de tubuli, vind ik geen pigment.

Twede observatie.

De 39 jarige bleeker S. werd einde 1926 in de kliniek opgenomen wegens een sinds ongeveer 4 maanden bestaande steeds toenemende slapte en vermoeidheid, die het hem onmogelijk maakten zijn werk als vroeger te verrichten. Niettegenstaande hij zeer veel at, was hij den laatsten tijd sterk vermagerd, de laatste 10 dagen zou hij zelfs 12 K.G. in gewicht hebben verloren. Daarbij werd hij gekweld door een heftigen dorst, dien hij zelfs met de geweldige hoeveelheden water die hij per dag dronk niet kon lesschen. De 24 uurs portie urine bedroeg 10 L.

Sinds ongeveer 5 weken had hij bovendien veel last van „zucht” aan de beenen, die bij liggen echter meest weer spoedig verdween. De eetlust, die voorheen steeds zeer goed was, bleek de laatste dagen geheel verdwenen, zelfs braakte hij nu en dan. Tegelijk daarmee was thans ook de urinehoeveelheid sterk gedaald. Overigens had patiënt voordien nooit last van zijn maag gehad.

De defaecatie was steeds traag, en opvallend donker van kleur. Een half jaar geleden zou patiënt gedurende korten tijd geel hebben gezien over het geheele lichaam. Patiënt was verder nooit ziek geweest.

Van de familie-anamnese valt alleen op te merken dat ook een zuster van patiënt aan diabetes lijdt.

Status praesens.

Patiënt is een lange, zeer magere man. De huid van aangezicht, hals, benedenarm, handen, genitalien en onderbeenen, is donkerbruin gepigmenteerd. Er is geen pigmentatie van de slijmvliezen. Het spierstelsel is zeer atrofisch en slap. De conjunctivae en sclerae zijn niet icterisch. De tong is sterk beslagen, droog, aan de randen vuurrood.

Aan hart en longen worden geen duidelijke afwijkingen gevonden.

In den buik is de lever slechts even te voelen, percutoir is deze echter duidelijk vergroot, evenals de milt, die in het geheel niet te voelen is. Er is in den buik geen vrij vocht aantoonbaar. Aan de beenen is een sterk oedeem der beide onderbenen, knie en Achillespeesreflexen zijn niet op te wekken.

De urinehoeveelheid bedraagt 2450 cM³. per 24 uur, hiermee worden 113 gram glucose uitgescheiden; zoowel aceton als diaceetzuur-reactie zijn sterk positief. Verder bevat de urine een spoortje eiwit, veel urobiline, geen bilirubine, geen diazo, geen indican. In het sediment alleen enkele epitheelcellen.

Het haemoglobinegehalte van het bloed was 65 %, in het verdere bloedbeeld werden geen bijzonderheden gevonden. De nuchtere bloedsuikerwaarde bedroeg 2,74 %. Het bilirubinegehalte van het serum was 1,6 eenheden, de directe reactie was negatief.

De diagnose werd gesteld op diabetes mellitus, al werd op grond van de pigmentatie en de groote lever, evenals de urobilinurie de mogelijkheid van een diabète bronzé overwogen. Onder dieet- en insulinebehandeling, gecombineerd met diuretica, verbeterde de toestand langzamerhand zoodanig, dat patiënt begin September met een dieet van 2280 calorieën en 2 maal 10 eenheden insuline, nagenoeg suikervrij kon worden ontslagen.

Midden November 1930, dus ongeveer 4½ jaar na de vorige opname, werd patiënt in sub-coma diabeticum binnengebracht. De dag tevoren voelde hij zich 's ochtends onwel, was moe en koortsig, en bleef te bed. De eetlust was zeer slecht, zoodat hij bijna niets naar binnen kon krijgen, en zich daarom de 3 maal 20 eenheden insuline, die hij den laatsten tijd noodig had, niet had ingespoten. Wel was patiënt weer erg dorstig, en hij dronk wel 30 kroezen water per dag.

Hedenavond werd hij langzamerhand suf, zakte telkens weg, waarom de huisdokter onmiddellijke ziekenhuisopname noodzakelijk achtte.

Status praesens: Patiënt maakt uiterst zieken indruk, is zeer somnolent, geeft nog antwoord op nadrukkelijk vragen, doch dommelt

een volgend oogenblik weer weg. Er is een sterke acetongeur, een duidelijke „groote” ademhaling van Kussmaul evenals hypotonie van den bulbus oculi. Patiënt is sterk cyanotisch, waardoor zijn toch reeds donkere pigmentatie nog zwarter lijkt. Of icterus aanwezig is, is niet duidelijk uit te maken. De pols is klein, week, nauwelijks te voelen, de bloedsdruk is 100-systolisch, 50-diastolisch. Het hart is licht gedilateerd, de tonen zijn zacht. In beide longen veel kleinblazige en crepiterende rhonchi.

Een volledig onderzoek van den buik is bij den zwaar zieken man niet mogelijk.

De reflexen zijn zeer laag, er zijn geen pathologische reflexen. De urine bevat 1,6 % glucose, matig eiwit, zeer veel aceton en diaceetzuur, veel urobiline. In 't sediment enkele korrelcylinders en bruin gekleurde epitheelcellen (deze bruine epitheelcellen bleken later bij behandeling met ferrocyanaalkali en zoutzuur prachtige blauwe korreling te vertoonen: haemosiderose).

Patiënt krijgt groote hoeveelheden insuline met suikeroplossing en cardiotonica, doch hoewel coma en acetonurie spoedig teruggaan, overlijdt hij in den nacht van den volgenden dag aan *insufficiëntia cordis*.

Kort verslag der obductie:

Lijk van een normaal gebouwden man in redelijken voedingstoestand, livores op den rug, geen oedeemen. De huid is sterk bruin-grijs gepigmenteerd, de haren intens zwart, zijachtig. De conjunctivae zijn blank. Er zijn geen okselharen, de beharing der regio publica is van het vrouwelijke type.

Bij het openen der buikholte, blijkt geen ascites te bestaan, de serosa der buikorganen is glanzend. De lever staat in de mediaanlijn, ongeveer 3 vingerbreedten onder den ribbenboog, de onderrand verloopt horizontaal, en in de axillairlijn is de leVERRAND achter den thoraxwand verscholen.

Mediastinum en pericard zijn vetrijk, het pericard is glanzend. In

het mediastinum enkele kleine grijsbruine lymfeklieren. Schildklier normaal van grootte, wat bruingeel van kleur.

Hart: weegt 370 gram, is licht gedilateerd, endocard en kleppen intact. Hartspier op doorsnee egaal grijsbruin van kleur.

Longen: de linker is klein, pleura glad, op onderkwab enkele kleine verse bloedinkjes, de consistentie is donzig. Rechterlong zelfde beeld, op doorsnee lijkt de onderkwab wat bloedrijk.

Milt: deze blijkt vrij groot, weegt 380 gram, grijsgrauwe oppervlakte, kapsel vrij dik, met talrijke speldeknopgrote verheffingen. Op doorsnede is het miltweefsel bruinrood van kleur, de consistentie is vrij week, de pulpa is een weinig af te schrapen. De Berlijnsch blauwreactie is duidelijk, doch niet zeer sterk positief, de reactie op ongemaskeerd ijzer met zwavelammonium is sterk positief.

Darm: de kleur der serosa is deels bleek, deels meer donker grijs-groenachtig van kleur. Na openknippen blijkt het darmslijmvlies gaaf. Het mesenterium is zeer vetrijk, bevat slechts enkele kleine kliertjes die geen duidelijk bruine kleur hebben. Op enkele plaatsen ziet men bij de aanhechting aan den darm, een groenblauwe verkleuring van het mesenterium. Naast den kop van het pancreas en langs de kleine curvatuur van de maag enkele kleine kliertjes die sterk bruinrood gekleurd zijn. Het duodenum vertoont geen bijzonderheden, de galwegen zijn doorgankelijk. De vena porta bevat een weinig vloeibaar bloed, de vena lienalis is niet uitgezet. Ook de vena cava is normaal, bevat een matige hoeveelheid bloed. Het bloed vertoont thans in de koude duidelijk het verschijnsel van auto-agglutinatie.

De lever is zeer groot, gewicht: 3150 gram, voelt zeer vast aan. De kleur is intens bruin, de oppervlakte korrelig. Aan den onderkant is een intensief groenblauwe verkleuring. Opvallend is, hoe de rechter leverkwab eerder een atrophischen indruk maakt, terwijl de linker enorm vergroot is, en zich in een slip over de mediaanlijn voortzet, aldus de maag gedeeltelijk bedekkend. Als een ongeveer vuistgrote zwelling hangt aan de ondervlakte de lobus Spiegelii. Naast de plaats

waar de vena porta binnendringt, bevinden zich nog twee kleinere hypertrophische kwabjes. De lever wordt om het meeste bloed weg te spoelen met physiologisch water doorspoeld, door een canule in de vena porta. Na de doorspoeling blijkt wat vloeistof in de lever achtergebleven: het gewicht is nu 3400 gram. Zoowel Berlijnsch blauwreactie als de reactie met zwavelammonium vallen op een stukje leverweefsel zeer sterk positief uit. In de galblaas bevindt zich vrij dikke donkere gal, geen steenen. De linker leverkwab weegt (na doorspoelen) alleen 2050 gram, de rechter 1350 gram. Op doorsnee blijkt het leverweefsel roestbruin van kleur.

De maag vertoont geen bijzonderheden. Het slijmvlies van den oesophagus is in het bovendeel bleek, beneden wat blauw verkleurd, de venae zijn daar ter plaatse wat uitgezet, zonder dat men echter van duidelijke varices spreken kan.

Het *pancreas* weegt 85 gram, voelt zeer vast aan, en is op doorsnee egaal bruin van kleur.

De bijnieren zijn plat, centraal een weinig verweekt, wat korrelig. Ze zijn normaal van kleur. Gewicht samen: 15,5 gram. Ureteren normaal. De linker nier is groter dan de rechter en vertoont een intrekking aan de oppervlakte, waaronder een cyste. Het nierweefsel is op doorsnee bleekbruin, met scherpe scheiding tusschen schors en merg. De blaas vertoont geen bijzonderheden, evenmin de prostaat. Linker testikel is normaal ingedaald, in de tunica vaginalis een weinig heldere vloeistof. De rechter testikel is slechts ten deele ingedaald, hangt vlak onder het lieskanaal, voelt slap aan. Op doorsnee vertoont het testisweefsel geen bijzonderheden. De epididymis is beiderzijds normaal.

De buikaorta heeft een gaaf endotheel, behoudens enkele kleine atheromateuze plekjes. Praeaortaal, worden nog een paar matig vergroote, egaal bruin gekleurde lymfeklieren gevonden.

Histologisch onderzoek der organen door Professor Dr. R. de Josselin de Jong.

S 306/1930. *Pigment cirrhose.*

I. Lever.

a. Midden uit groote linker leverkwab.

Bij zwakke vergrooting een vrij grootknobbelige cirrhose. Het leverweefsel is gerangschikt tot meestal vrij groote, soms wat kleinere knobbels waarvan de cellen aan den omtrek over het algemeen grooter zijn dan in het centrum. Hier en daar duidelijk kleine, zich van de omgeving afteekende levercelgroepjes, waarover nader. Opvallend is het overal verspreide bruine pigment. Men vindt het in de levercellen, de galgangen, het vermeerderde bindweefsel, en ook in de Kupffer's sterzellen, die dan als lange bruine vischjes in de capillairen uitsteken. Het pigment is tamelijk grofkorrelig, bruingeel, in dichtere hoeveelheden meer donkerbruin. In de galwegen vindt men het in de epitheliën. In het bindweefsel ligt het intra- zowel als extracellulair. De bovengenoemde kleine levercelgroepjes zijn vrij van pigment. Zij geven den indruk van plaatselijke hyperplastische knobbeltjes, die op dit oogenblik min of meer zelfstandig uitgroeien. Hier en daar is het bindweefsel zoo sterk met pigment overladen, dat men reeds met het bloote oog donkerbruine vlekjes ziet. De bindweefselstraten bevatten zeer veel galgangen, hier en daar zoo sterk, alsof men een fibroadenomateuze woekering voor zich ziet. Hier en daar kleine groepjes cysteus uitgezette galwegen.

b. Kleine rechter leverkwab.

Hier overweegt het bindweefsel zóó buitengewoon en is het leverweefsel zóó tot een minimum teruggebracht en zijn op zóó uitgebreide schaal de leverbalkjes door de geweldige bindweefselvermeerdering omgezet in op galgangen gelijkende epitheelluisjes, dat geheele velden eruit zien als fibroadenomateus weefsel. De gelijkmatige dooreenmenging van epitheelstrengjes en -buisjes eenerzijds, en bindweefsel anderzijds, geeft een beeld dat bij zwakke vergrooting bij oppervlakkige beschouwing herinnert aan de monotrabeculaire cirrhose bij lues congenita van den pasgeborene.

Het pigment-gehalte van de rechterkwab is veel kleiner dan dat van de linker. Er zijn evenveel buisjes met- als zonder pigment, terwijl het straffe meestal vrij kernarme bindweefsel ook veel minder pigment bevat dan men in de linkerkwab zag. Op veel plaatsen kleine groepjes van cysteus uitgezette galwegen.

II. Pancreas.

a. Kop: Er is geen pancreas cirrhose.

Het pancreas bevat weinig bruingeel pigment; wat er is ligt vnl. in het interstitieele bindweefsel. In den pancreaskop bijna geen eilandjes van Langerhans. Die er zijn, zijn uiterst klein, nauwelijks herkenbaar, soms geskleroseerd.

b. Staart: Hetzelfde beeld als de kop. Men ziet iets meer eilandjes, maar ook deze zijn klein, en ongetwijfeld veel minder in aantal dan men gewoonlijk vindt.

c. Midden: Hetzelfde beeld als de andere gedeelten. Ook hier veel minder eilandjes dan gewoonlijk en zeer klein. Nergens cirrhose.

III. Milt.

Deze is vrij bloedrijk en in de pulpa worden vrij veel kleine bruingele pigmentvlekjes gezien; dit ligt meestal in cellen, zonder dat het mogelijk is steeds met zekerheid den aard dier cellen vast te stellen; soms zijn het endotheliën der miltsinus, soms cellen midden in de pulpa (reticulum cellen?), maar veelal is het niet nader te bepalen.

In de wand van enkele balkarteriën is duidelijk wat verkalking; ook in sommige balkjes. Lichte sklerose van de miltpulpa. De Malpighi's lichaampjes zijn intact.

Schildklier.

Struma.

De struma vertoont het gewone beeld der struma difusa colloides. De follikels hebben vrij laag epitheel, dat ook op talrijke plaatsen

bruingeel pigment bevat. Het colloïd in vele follikeltjes ingedikt (blauwe bollen bij haematoxylin kleuring). Geen lymphoid weefsel.

V. Nier.

Het nierweefsel (buisjes, glomeruli, vaten) vertoont geen afwijkingen dan alleen dat men hier en daar in de epitheliën van de Henle's lissen soms een weinig bruingeel pigment ziet. Ook een enkele maal in een epitheelcel van een tubulus contortus aan de basis van de cellen, maar het meeste pigment treft men aan in de verzamelbuisjes.

Geen chron. ontstekingsproces!

VI. Lympheklieren.

a. *Prae-aortaal.*

Buitengewoon rijk aan bruingeel pigment, meestal intra-cellulair (en dan zijn de cellen zeer groot), soms in zulke dichte hoeveelheden, dat niet goed te zien is of het in of buiten cellen ligt. De vraag is: in welke cellen? Deels in reticulo-endotheliën, deels in cellen aan den rand van de follikels, in cellen langs de kleine vaten, en vooral ook in groote cellen in de lymphsinus; zeer weinig in kleine lymphocyten.

b. *Langs kleine curvatuur van de maag.*

Deze zijn zeer bloedrijk en de bloedvaten zijn dikwijls omgeven door mantels van pigmenthoudende cellen. Overigens in deze klier hetzelfde beeld als in de vorige groep.

c. *Onder de bifurcatie van de trachea.*

Ook deze zijn buitengewoon rijk aan bruingeel pigment, dat zich duidelijk onderscheidt van het zwarte inhalatiepigment. Vooral is het bruine pigment grofkorreliger. Dikwijls zijn de bruine pigmentkorrels even groot als de kern van een lymphocyt.

In alle lympheklieren zijn vooral de mergstrengen rijk aan pigment; evenals het weefsel om de kleine bloedvaten; terwijl de pri-

mair-follikeltjes dikwijls vrij zijn. Nergens eenige aanwijzing van tuberculose.

VII. Hartspier.

Hierin wordt zeer weinig pigment gevonden, n.l. men ziet in enkele verspreide hartspierelementen een bijna zwarte fijnkorrelige bestuiving van de fibrillen vlak om de kernen.

Bruingeel pigment zooals in de andere organen wordt in de hartspier niet aangetroffen.

VIII. Mesenterium.

De lymfeklieren van het mesenterium bevatten geen pigment.

IX. Bijnier.

Zeer weinig mergweefsel.

In de zona glomerulosa van de bast treft men wat bruingeel pigment aan.

X. Testikels.

a. rechts: sterke ondergang van klierweefsel, sklerose, atrophie, tot geheele ondergang.

Geen ontsteking, geen pigment.

b. links: deze is in veel beter toestand dan de rechter. Er is zoo goed als geen sklerose, de epitheliën zien er vrij goed uit, al is er op dit oogenblik weinig spermiogenese.

Geen pigment; slechts zeer weinig tusschencellen in zeer kleine groepjes.

XI. Darm.

Geen ontstekingsverschijnselen, geen sklerose. In den darmwand is geen pigment te zien.

Thans moge nog de beschrijving volgen van twee patiënten met hypertrophische cirrhose, die onlangs in de kliniek werden verpleegd. Hoewel in deze gevallen de diagnose: pigmentcirrhose, nog niet met overtuigende zekerheid kon worden gesteld, vertoont het klinische beeld zooveel overeenkomst met de boven beschreven gevallen, dat het ons niet onwaarschijnlijk lijkt, dat ook zij als „diabète bronzé” zullen eindigen, en het in elk geval gerechtvaardigd is ze in dit verband te bespreken.

I. De 47-jarige sleepbootkapitein K. B., werd 1 December 1930 in de kliniek opgenomen.

Sinds ongeveer 4 jaar voelt patiënt zich slap en moe. De laatste maanden is deze vermoeidheid zoodanig toegenomen, dat hij zijn werk niet meer kan doen. Hij is vermagerd, zou ongeveer 10 K.G. in gewicht zijn afgenomen. De laatste 2 jaar heeft hij nu en dan een doffe pijn in den rug, die nooit zeer heftig was, niet in aanvallen optrad, en die uitstraalde naar den rechter schouder. Soms ging deze pijn vergezeld van geelzucht en ontkleurde faeces. De urine was altijd zeer donker. Wanneer patiënt lang achtereen staan moest, kreeg hij vaak dikke voeten, bij rust verdween dit weer spoedig.

De eetlust, die tot voor kort niets te wenschen overliet, was de laatste weken zeer slecht. Daarbij voelde patiënt zich misselijk, braakte soms een gele bittere vloeistof zonder voedselresten. De geelzucht is in de laatste dagen toegenomen, en hiermee gaat gepaard een heftige jeuk, die patiënt dag noch nacht met rust laat. Ook heeft hij nu en dan een tintelend gevoel in de huid van het geheele lichaam, dat gepaard gaat met „kippevel”. De defaecatie is normaal, de faeces zijn den laatsten tijd goed gekleurd, de urine is steeds zeer donker.

Van haaruitval heeft patiënt niets bemerkt, de libido sexualis is normaal gebleven.

Patiënt was steeds zeer donker gepigmenteerd, doch de kleur van gelaat en handen is vooral de laatste jaren donkerder geworden. Patiënt heeft steeds zeer sober geleefd, maakte weinig gebruik van alcohol. Hij heeft steeds hard gewerkt. Als kind was hij wat „klier-

achtig", op 19-jarigen leeftijd maakte hij een acuut gewrichtsrheuma door, waarvan hij spoedig geheel herstelde. Verder is hij nooit ziek geweest. Een dochter heeft aan klier-tuberculose geleden, verder zijn er in de familie-anamnese geen bijzonderheden te vinden.

Status praesens: Lange magere man met lichten icterus van huid en slijmvliezen, daarnaast echter een duidelijk uitgesproken meer bronskleurige tint van de huid, van gelaat, handen en onderbenen. Op het slijmvlies aan den binnenkant van de linkerwang een kleine gele verkleuring.

Er zijn geen oedeemen. De pols is regelmatig, aequaal, wat week, frequentie: 70. De bloedsdruk is 110—70.

De pupillen zijn gelijk en rond, reageeren.

Bij verder onderzoek worden aan hart en longen geen afwijkingen gevonden. De buik is in het bovendeel duidelijk opgezet, er is geen vrij vocht aantoonbaar. De lever is sterk vergroot en is met een stompen rand ongeveer 3 vingerbreedten onder den navel te voelen. Zij is vrij vast van consistentie. De milt is ook vergroot, en duidelijk te voelen.

Rectaal geen afwijkingen. Aan de extremiteiten litteekens van krabwondjes. De reflexen zijn normaal.

De urine vertoont een sterke urobilinereactie, en een zwak positieve indicanreactie, eveneens een positieve bilirubinereactie. Na een dag gestaan te hebben, blijkt de urine echter donkerder te worden. Het porphyrinegehalte is beneden de normale waarde, alkapton is niet aanwezig, evenmin haemoglobine. De reactie van Thormählen op melanine (?) blijkt echter zeer duidelijk positief te zijn.

Bloed: Het haemoglobinegehalte bedraagt 85 %, 4.500.000 erythrocyten.

6500 leucocyten	{	cosinophilen	16 %
		basophilen	1 %
		segmentkernigen	54 %
		staafkernigen	5 %
		lymphocyten	22 %
		monocyten	2 %

12 %₀₀ reticulocyten. Roode bloedbeeld verder normaal. Het bilirubinegehalte van het serum was 5,6 eenheden, de reactie direct positief. Het porphyrinegehalte van het bloed was 40 eenheden (verhoogd). De reactie van Wassermann was evenals die van Sachs en Georgi negatief. De curve van het bloedsuikerverloop na 50 gram glucose, was duidelijk verhoogd en verbreed. Na 100 gram laevulose steeg de curve nauwelijks te hoog, terwijl geen laevulosurie optrad (zie curven 2 en 4 blz. 31). Het bloed van patiënt vertoonde zeer sterk het verschijnsel van auto-agglutinatie. De bezinkingssnelheid der erythrocyten was duidelijk verhoogd:

na 1 uur 36

„ 2 uur 65

„ 3 uur 82

De resistentie der erythrocyten t.o.z. van hypotonische keukenzoutoplossingen was:

voor de ongewassen erythrocyten: beginnend 0,48, totaal 0,32

„ „ gewassen „ „ 0,44, „ afwezig.

Over enkele speciale onderzoeken in het bloed in verband met de autoagglutinatie der erythrocyten, zal elders worden gesproken. De benzinereactie der faeces na vleesch- en groene groentenvrij dieet was afwisselend positief en negatief (echter bloedde patiënt nu en dan uit den neus). In de faeces was zeer veel onverteerd vet en vetzuurkristallen. Bij duodenumsondage zag men in de gal enkele leucocyten, en talrijke lambliae intestinales. Na het inspuiten van magnesiumsulfaat kwam een gal, die duidelijk doch niet zeer veel donkerder was dan de gal ervoor en erna. Op de galblaasfoto waren geen steenschaduwten. Onder rust en vetarm dieet, verdween spoedig de galkleurstof uit de urine, en daalde het bilirubinegehalte van het serum tot 1,2 eenheden. Tegelijk hiermee verdwenen huidjeuk, moeheid en misselijkheid, zoodat patiënt uitstekend ging eten en flink in gewicht aankwam, en hij na 3 weken op zijn verzoek zonder klachten de kliniek kon verlaten. Rest nog mede te deelen, dat in een coupe

van de huid (D r. Z o o n) wel een duidelijke vermeerdering van bruin pigment (waarschijnlijk melanine) werd gevonden, zonder dat echter met de daarvoor aangegeven reacties ijzer kon worden aangetoond.

Ook de volgende observatie lijkt ons in dit verband niet zonder belang:

De 54-jarige schipper K. F. werd begin Februari 1931 in de kliniek opgenomen. Sinds een maand was patiënt geel gaan zien. Daarbij had hij pijn in de linker zij, die de laatste dagen erger werd. Ook had hij sinds een dag of tien last van duizelingen. In den loop der laatste 4 maanden had patiënt reeds nu en dan een gevoel van prikkelen en kramp in handen en voeten, evenals een heftige jeuk, welke laatste echter weer langzamerhand verdween.

De ontlasting was den laatsten tijd ontkleurd, de urine als „donker bier”. Twee jaar geleden zou patiënt „griep” hebben gehad, waarbij hij toen ook erg geel zag. Verder herinnert patiënt zich niet ooit ziek te zijn geweest. Wel is hij de laatste jaren wat kortademig geworden.

Patiënt is niet vermagerd, mictie en defaecatie zyn ongestoord. Patiënt is altijd donker van kleur geweest, doch is de verkleuring in de laatste 4 à 5 jaar aanmerkelijk toegenomen. Van haaruitval heeft hij nooit iets bemerkt, de libido sexualis is normaal gebleven.

De vrouw en 7 kinderen zijn gezond, de kinderen hebben een normale huidkleur. Daarentegen zou de moeder van patiënt steeds zeer donker zijn geweest, en aan een leverlijden (galsteen?) zijn overleden.

Patiënt maakte nooit gebruik van sterken drank, daar hij geen alcohol verdragen kon.

Status praesens: Patiënt is een farsch gebouwde man in zeer goeden voedingstoestand. Onmiddellijk valt op de bruine verkleuring van de huid van aangezicht, handen en onderbeenen. Daarnaast bestaat echter een duidelijke icterus van huid en conjunctivae. De beharing is normaal. De pols is goed gevuld en normaal gespannen,

regelmatig en aequaal. De bloedsdruk is: 120—85. Aan hart en longen worden geen afwijkingen gevonden. De buik is vooral in het bovendeele wat opgezet, er is een lichte venenteekening, geen vrij vocht aantoonbaar.

De lever is ongeveer 3 vingers onder den ribbeboog met een stompen rand te voelen, de consistentie is vast. Ook de milt is duidelijk vergroot en met een gladden, stompen rand te voelen. Rectaal geen afwijkingen.

Aan de extremiteiten enkele kleine ganglia in het verloop van de peesscheden der handspieren, verder geen bijzonderheden, reflexen normaal, geen oedemen.

De urine bevatte een spoortje eiwit, eveneens een spoor bilirubine, zeer veel urobiline, verder geen bijzonderheden.

Bloedonderzoek: Haemoglobine: 90 %; 4.200.000 erythrocyten.

2100 leucocyten	{	eosinophilen	14 %
		staafkernigen	12 %
		segmentkernigen	36 %
		lymphocyten	31 %
		monocyten	7 %

Aantal bloedplaatjes normaal. 8 ‰ der erythrocyten zijn vitaal gekorreld.

Het bilirubinegehalte van het serum bedroeg 11,8 eenheden, de directe reactie was positief, de reactie van Wassermann was evenals die van Sachs en Georgi negatief.

De bloedsuikercurve (zie curve 3, blz. 31) na 50 gram glucose was ook hier licht verhoogd, zonder dat we van een duidelijke pathologische curve mogen spreken (type lag-curve). Na belasting met 100 gram laevulose werd echter een duidelijk verhoogde curve gevonden.

Het bloed van patiënt vertoont zeer duidelijk het verschijnsel van auto-agglutinatie.

Het porphyrinegehalte van het bloed was niet verhoogd, in de

urine was het echter duidelijk verhoogd (41 eenheden is 0,0041 mgr. per 24 uur). De resistentie der erythrocyten tegenover hypotonische keukenzoutoplossingen was voor de ongewassen erythrocyten: 0,46—0,34, voor de gewassen erythrocyten: 0,42—0,32.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten:

	A. citraatbloed $\frac{1}{5}$	B. gedefibrineerd bloed met $\frac{1}{5}$ citraat
Na $\frac{1}{2}$ uur	105	10
Na 1 uur	110	35
Na 2 uur	117	85
Na 3 uur	120	95
Na 24 uur	130	125

Daar patiënt zeer vaak uit den neus bloedt, kan aan de positieve benzidinereactie der faeces geen waarde worden toegekend. Bij verder faecesonderzoek, werden behoudens enkele eieren van *Trichocephalus dispar* en veel onverteerd vet en vetzuurnaalden geen bijzonderheden gevonden.

Patiënt kreeg een vetarm dieet, met matig eiwit, en verliet weldra zeer veel verbeterd op eigen verzoek de kliniek.

Ook bij dezen patiënt werd in het stratum germinativum van de huid een duidelijke vermeerdering van bruin pigment gevonden, dat geen ijzerreacties gaf.

TWEEDE HOOFDSTUK.

Geschiedenis van den „diabète bronzé”.

Het eerste in de literatuur vermeld geval, werd door Troisier¹⁾ in 1871 beschreven, het tweede in 1877, door Quincke²⁾, zonder dat deze schrijvers echter het verband tusschen de verschijnselen als behorende tot een zelfstandig ziektebeeld hebben gelegd.

Zoo beschrijft Quincke in zijn bijdrage: „Über Siderosis” onder enkele gevallen van siderose bij pernicieuze anaemie, de geschiedenis van een 33-jarigen man met diabetes mellitus, die aan marasmus stierf, en waar bij de obductie een zeer groote lever werd gevonden (2990 gr.) die koffiebruin van kleur was, evenals pancreas, lympheklieren, speekselklieren, plexus chorioideus, en andere organen.

Deze organen bleken een fijnkorrelig bruin pigment te bevatten, dat zich met zwavelammonium zwart kleurde.

Het totale ijzergehalte van de lever bedroeg 26,90 gram.

Ook de milt was vergroot.

Hoewel in zijn beschrijving van een huidpigmentatie niet wordt gesproken, lijdt het in dit geval geen twijfel, dat we hier met een typischen diabète bronzé te maken hebben.

Quincke vond de enorme siderose in dit geval van diabetes volmaakt onverklaarbaar, en oppert de mogelijkheid dat het ijzer in dit geval in een andere dan de normale verbinding in de lichaamsvochten gecirculeerd zou hebben, waardoor het gemakkelijker door de weefsels zou zijn opgenomen.

Volgens Quincke bestaat er een lichte physiologische siderosis van milt en lympheklieren, een pathologische siderosis bij pernicieuze anaemie, en sommige gevallen van diabetes mellitus.

De verdienste deze zeldzame, ernstige ziekte voor het eerst als klinische eenheid te hebben herkend, en door een volledig anato-

misch onderzoek na den dood van den patiënt, als een pathologisch begrip te hebben vastgelegd, komt toe aan H a n o t en C h a u f a r d³⁾.

In „la Revue de Médecine” van Mei 1882 beschreven zij onder den naam van „cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré”, het ziekteverloop en de pathologisch-anatomische en histologische bevindingen bij een omnibusconducteur en een 37-jarigen anderen patiënt, die beiden de volgende verschijnselen vertoonden: diabète sucré; cirrhose hypertrophique du foie; et pigmentation cutanée, en waarvan de eerste in diabetisch coma, de tweede aan algemeene cachexie en marasme overleed. In 1886 kon H a n o t in samenwerking met S a c h m a n n⁴⁾ 3 nieuwe gevallen aan de boven genoemde toevoegen. Twee dezer gevallen waren door L e t u l l e op de „Société médicale des hôpitaux” gedemonstreerd, het derde werd door H a n o t en S a c h m a n n waargenomen, terwijl tevens een geval van levercirrhose met diabetes wordt beschreven dat waarschijnlijk niet als diabète bronzé mag worden aangemerkt. Een zoowel klinisch als pathologisch anatomisch en chemisch buitengewoon mooi onderzocht geval is de in 1894 door P i e r r e M a r i e⁵⁾ beschreven geschiedenis van een 51-jarigen schrijnwerker, potator, die in coma (diabeticum? hepaticum?) overleed. M a r i e liet evenals Q u i n c k e de gepigmenteerde organen op het ijzergehalte onderzoeken, om zoo mogelijk het ontstaan van het pigment uit de bloedkleurstof te kunnen bewijzen. Inderdaad vond hij, zooals hij verwachtte, een sterk verhoogd ijzergehalte in lever, milt en lymfeklieren.

Thans volgen in Frankrijk zoowel als in Duitschland talrijke beschrijvingen. A n s c h ü t z⁶⁾ noemt in 1899 24 gevallen, R ö s s l e⁷⁾ in 1906, 34; B e r n o u l i⁸⁾ in 1910, 41. In 1914 kan U n g e h e u e r⁹⁾ hier nog 7 gevallen aan toevoegen, terwijl thans wel meer dan 130 vaststaande gevallen beschreven zijn.

Het eerste geval in Nederland werd door M o l l v a n C h a r a n t e¹⁰⁾ in 1905 vermeld, die ook een verhoogd ijzergehalte der organen vond.

In de literatuur worden voor deze ziekte verschillende namen door elkaar gebruikt: „diabète bronzé”, „pigmentcirrhose” en vooral „haemochromatose”. Toch dekken deze begrippen elkaar geenszins volkomen. Von Recklinghausen¹²⁾ beschreef in 1889 als haemochromatose een ziektebeeld, waarbij een pathologische bruine verkleuring der inwendige organen bestaat, veroorzaakt door twee uit bloedkleurstof ontstane pigmenten, waarvan het eene: het haemosiderine ijzerreacties geeft, het andere: haemofuscine dit niet doet, en volgens Recklinghausen ijzervrij zou zijn.

Bijna steeds gaat deze algemeene haemochromatose vergezeld van levercirrhose, zeer vaak ook van diabetes en huidverkleuring. Deze laatste zijn de klassieke gevallen van „diabète bronzé”. Van de 111 gevallen van haemochromatose die Bork¹³⁾ kon verzamelen, werd in 90 gevallen een beschrijving van de lever gevonden. In 86 bestond er cirrhose, in 55 diabetes, en 47 maal een combinatie van cirrhose en diabetes, in deze laatste gevallen meest ook huidverkleuring.

Hoewel dus in lang niet alle gevallen van deze ziekte de klassieke drie symptomen tegelijk aanwezig zijn, heeft de oude Fransche naam zich naast de meer algemeene naam van haemochromatose gehandhaafd en zullen wij hem in dit proefschrift ook verder gebruiken.

In den laatsten tijd schijnt de vroeger zoo zeldzame ziekte te zijn toegenomen, althans zoowel in Amerikaansche, Engelsche, als in Duitsche en Zwitsersche publicaties, wordt hiervan melding gemaakt. Waarschijnlijk zijn hieraan echter de toenemende bekendheid en de groote belangstelling niet vreemd, die sinds de opzienbarende meeningen die over de aetiologie en de pathogenese in de laatste jaren geopperd zijn, overal zeer zijn gegroeid. Wij zagen in elk geval in de kliniek, in een jaar tijds, de beide boven beschreven pathologisch anatomisch bevestigde gevallen en de 2 volgende, waarvan de diagnose voorloopig nog alleen op hypertrophische levercirrhose, — zij het dan ook niet in den zin van Hanot's

cirrrose —, kan worden gesteld, maar die met de voorafgaande zeer veel overeenkomst vertoonen, zoodat het niet onwaarschijnlijk is dat ook zij als typische „diabète bronzé” zullen eindigen. Hierop hopen wij later nog terug te komen.

In de volgende hoofdstukken zullen wij trachten de verschijnselen van den diabète bronzé in het kort te bespreken, om later de meeningen in de literatuur over pathogenese en chemisme aan eigen onderzoek te toetsen.

DERDE HOOFDSTUK.

De diabetes.

Deze is het niet obligate-, doch het meest ernstige symptoom van den diabète bronzé. Een groot deel der in de literatuur beschreven gevallen ging in coma diabeticum ten gronde. De diabetes is meestal een laat optredend verschijnsel, in tegenstelling met wat H a n o t en C h a u f f a r d oorspronkelijk gedacht hadden. Deze schrijvers meenden, voornamelijk op grond van het histologisch onderzoek, dat de „cirrhose hypertrophique pigmentaire", het physiologisch eindstadium was van den diabetes, dat echter slechts zelden werd bereikt, omdat de meeste diabetici voordien in coma, of aan intercurrente ziekten stierven. Volgens deze schrijvers zou onder den gecombineerden invloed van de primaire hyperglycaemie enerzijds, en de endarteritis diabetica anderzijds, de levercel een stoornis ondergaan in hare pigmentvormende functie, waardoor deze tot vermeerderde activiteit wordt aangezet. Dit pigment zou opgeslorpt worden door de capillairen, en van hieruit door het geheele lichaam diffundeeren.

Ook de oorzaak van den diabetes zoeken zij in de lever: Men moet scherp uit elkaar houden, de beginnende leververanderingen, die de oorzaak zijn van den diabetes, en de secundaire veranderingen, die er het gevolg van zijn. De pigmentvorming zou het begin zijn van de eindphase, gelijktijdig hiermee zou de bindweefselwoeking in de lever ontstaan, die de cirrhose inleidt. Nu kon vijf jaar nadat C l a u d e B e r n a r d in zijn bekend boek „Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale"¹⁴⁾, als oorzaak van den diabetes de veranderingen in de lever aangaf, natuurlijk niet worden verwacht, dat H a n o t en C h a u f f a r d reeds op de pancreasveranderingen, als oorzaak van den diabetes bij de door hen beschreven ziekte zouden letten.

Thans zijn bijna 50 jaar sinds hun publicatie verlopen, is het insuline ontdekt, en mogen wij op grond van talrijke pathologisch-anatomische bevindingen rustig aannemen, dat althans bij de ernstiger vormen van diabetes in het verloop der haemochromatose, de oorzaak moet gezocht worden in een beschadiging der eilandjes van Langerhans in het pancreas.

Reeds Simmonds¹⁵⁾ wees erop, dat de diabetes waarschijnlijk pancreatogeen is. Hij vond slechts in 4,8 % der obducties van diabetici levercirrhose. Van Noorden klinisch slechts in 2,8 %. Wel vertoonen de haemochromatosegevallen van Simmonds waarin diabetes bestond duidelijke pancreasveranderingen.

Warren, die in zijn mooie boek „The Pathology of diabetes mellitus”¹⁶⁾, uitvoerig de pathologische anatomie en -fysiologie van den diabetes heeft beschreven, zegt dat zonder zware pancreasaandoening bij haemochromatose geen diabetes voorkomt. Hij noemt den „diabète bronzé” zelfs als voorbeeld van een practisch experimenteelen diabetes, ontstaan door de ziekmakende werking op het pancreas van een bekende stof.

Ook in onze boven beschreven 2 gevallen waren de eilandjes van Langerhans spaarzaam en atrophisch.

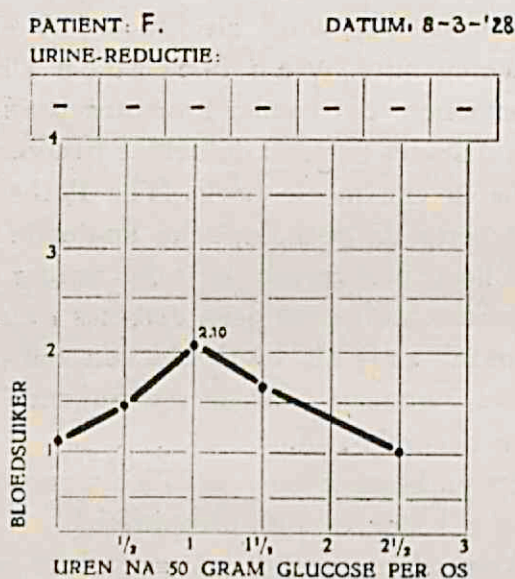
De diabetes komt dan meestal ook eerst laat te voorschijn, als er reeds zeer veel pigment in lever en pancreas is afgezet. Wel kan soms reeds lang tevoren, evenals bij den gewonen diabetes, door een glucosebelastingsproef een verhoogde en verbreedde bloedsuikercurve worden aangetoond, zooals bijv. bij onzen eersten patiënt tijdens de tweede opname het geval was (zij het ook in geringe mate), dus twee jaar voor zijn dood, en lang voordat de diabetes klinisch duidelijk werd (zie curve 1).

Ook onze derde en vierde patiënten hadden licht verhoogde nauwelijks pathologische curven (curve 2 en 3), al zal het verder verloop van de ziekte moeten leeren in hoeverre deze op leverinsufficiëntie, dan wel op een beginnende pancreasaandoening zijn terug te voeren.

In deze laatste gevallen werd nog op andere wijze getracht de

functie van de lever in verband met de koolhydraatstofwisseling te benaderen. Zoo steeg na toediening van 100 gram laevulose in ons derde geval de bloedsuikercurve niet hoger dan 1,28 ‰ (zie curve 4), terwijl er in 't geheel geen laevulose met de urine werd uitgescheiden, in ons vierde geval tot 1,66 (zie curve 5). Nu noemt

CURVE 1



Isaac¹⁷⁾ als grens voor een normale leverfunctie, een stijgen van de curve na 100 gram laevulose tot 1,20 ‰, zoodat we in het derde geval niet van een, wat betreft de koolhydraatstofwisseling, sterk gestoorde leverfunctie kunnen spreken. Van 2 contrôlepatiënten met cirrhose van Laennec en sterk gestoorde leverfunctie, die gelijktijdig op de afdeling waren, steeg de curve na 100 gram laevulose resp. tot 1,41 ‰ en 1,82 ‰.

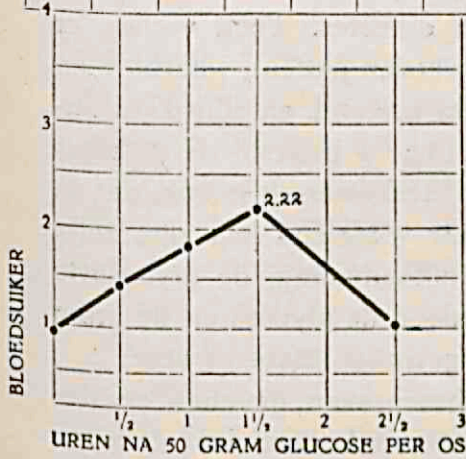
Het is dus niet onmogelijk, dat de verhoogde bloedsuikercurven van onze patiënten ten deele aan een reeds beginnende pancreasaandoening zijn te wijten.

Meestal is de diabetes bij de haemochromatose van zeer ernstigen

CURVE 2

PATIENT: B. DATUM: 5-12-'30
URINE-REDUCTIE:

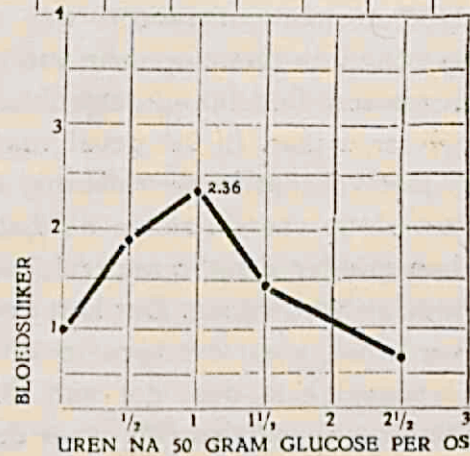
-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---



CURVE 3

PATIENT: Fu. DATUM: 16-2-'31
URINE-REDUCTIE:

-			+			-
---	--	--	---	--	--	---



CURVE 4

PATIENT: B. DATUM: 10-12-'30
URINE-REDUCTIE:

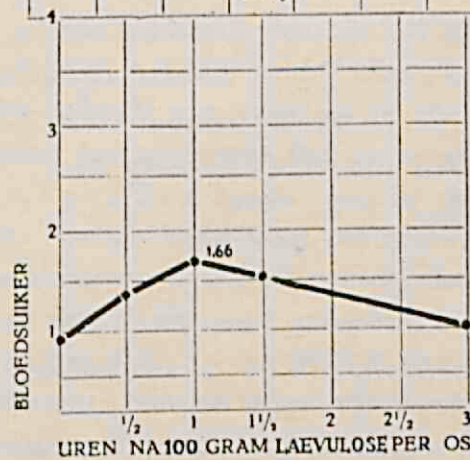
-			-		-	-
---	--	--	---	--	---	---



CURVE 5

PATIENT: Fu. DATUM: 25-2-'31
URINE-REDUCTIE:

-			spoor draaiing 0			-
---	--	--	------------------	--	--	---



aard, gepaard met acidose, en is het begin van den diabetes de laatste phase van de chronisch verloopende ziekte. Volgens Warren komt alleen in de gevorderde gevallen van haemochromatose diabetes voor, daar voordien de dood meest door andere oorzaken optreedt. In 10 reeds duidelijk ontwikkelde gevallen in Mallory's laboratorium onderzocht, was er geen diabetes. Toch verliep er tusschen de eerste opname van onzen tweeden patiënt, waarbij toen reeds een duidelijk uitgesproken diabetes bestond, en zijn dood ongeveer 4 jaar. In het geval van Beattie¹⁸⁾ bestond de diabetes 3 jaar voordat huidverkleuring optrad. Merkwaardig is ook, dat in 't verloop van de ziekte de diabetes zeer wisselend kan zijn; zelfs kan zonder dieetverandering of insulinetoediening, de glycosurie tijdelijk verdwijnen. Dat kort voor den dood de glycosurie uit de urine verdwijnt, komt overigens ook bij den gewonen diabetes voor.

Mogelijk is dus, dat van de vele beschreven gevallen zonder diabetes er enkelen zijn, waar deze wel bestond, maar daar de urine juist in een suikervrije periode werd onderzocht, niet werd herkend.

VIERDE HOOFDSTUK.

De levercirrhose.

In verreweg de meeste gevallen van haemochromatose wordt een vergroote cirrhotische lever gevonden. Rössle kende bij 34 gevallen slechts 2 atrophische levers, nadien zijn er echter meer beschreven (Simmonds e.a.).

Het ligt niet in onze bedoeling op het pathologisch-anatomische beeld nader in te gaan, wel willen wij er op wijzen dat deze vorm van hypertrophische levercirrhose met de echte hyperthrophische cirrhose van Hanot waarschijnlijk niets uitstaande heeft.

Of het hier gevonden beeld meer lijkt op wat bij Laennec's dan wel op wat bij Hanot's vorm van levercirrhose gevonden wordt, doet weinig ter zake, waar toch het geheele beeld beheerscht wordt door de enorme hoeveelheden bruin, ijzerreacties gevend pigment, die in de lever zijn afgezet. Zeer verschillend zijn de meeningen over de kwestie of de pigmentatie dan wel de cirrhose primair is, al ligt het laatste meer voor de hand. Immers, in talrijke andere organen, vooral lymfeklieren, schildklier, pancreas, treedt vaak sterke pigmentatie met haemosiderosis op zonder cirrhose.

Klinisch wordt in het begin vaak icterus waargenomen; dit ook in de literatuur terug te vinden verschijnsel hebben beide onze patiënten vertoond. De milt kan, doch behoeft niet vergroot te zijn, zooals dit trouwens ook bij de andere levercirrhoses het geval is. Van de 24 pigmentcirrhoses, die Anschütz kende, was in de helft der gevallen de milt vergroot. Ascites komt voor, ontbreekt echter vaak. Ook een duidelijk venennet op den buik wordt niet altijd waargenomen. Beiden waren in zeer sterke mate aanwezig bij onzen eersten patiënt, die dan ook tengevolge van een heftige bloeding uit een gebarsten varix is overleden. In de urine zijn bijna steeds, zooals overigens bij elke cirrhose, de urobilinogeen- en uro-

biline-reactie sterk positief. Een uitzondering hierop vormt het geval van v o n F r i s c h ¹⁹), waar beide verschijnselen ontbraken. Tevens worden tijdens een icterische periode herhaaldelijk galkleurstoffen in de urine gevonden.

Stoornissen in de spijsvertering, gebrek aan eetlust, volheidsgevoel, misselijkheid, zijn veelvuldig voorkomende klachten bij elke cirrhose, die ook hier niet ontbreken. Ook stoornissen in de vetopname van den darm, met veel onverteerd vet in de faeces zijn, in de gevallen waarin hierop werd onderzocht, waargenomen. Misschien is in sommige dezer gevallen de gestoorde pancreasfunctie hieraan niet vreemd.

Verschillende patiënten in de literatuur gingen in coma hepaticum ten gronde, al is soms in de oudere beschrijvingen een verwisseling met coma diabeticum niet uit te sluiten.

Meestal wordt, evenals bij de gewone cirrhose, het pleit echter door intercurrente ziekten reeds lang voordien beslecht, terwijl hier bovendien de diabetes nog zijn deel bijdraagt.

Over de leverfunctieproeven willen wij kort zijn; de functie van de lever is zoo gecompliceerd, dat o.i. zulke proeven een oordeel over de leverfunctie niet kunnen wettigen. De koolhydraatbelastingsproeven laten, waar hier het pancreas zoo'n belangrijken rol speelt, natuurlijk geheel in den steek.

Over de aetiologie, zal later uitvoerig worden gesproken, hier wil ik slechts opmerken, dat de alcohol, waaraan voor het ontstaan van de cirrhose van L a e n n e c nog steeds een groote beteekenis wordt toegekend, bij den diabète bronzé waarschijnlijk geen belangrijke rol speelt. Natuurlijk zijn ook wel gevallen beschreven, waar potatorium aanwezig was, en verschillende schrijvers zijn dan ook van een geheel andere meening, zoo bijv. S i m m o n d s, in wiens 3 duidelijke gevallen alcoholmisbruik in de voorgeschiedenis bestond.

Wat den leeftijd betreft, zien we in tegenstelling met wat we bij de cirrhose van L a e n n e c gewoon zijn, die meestal eerst tusschen het 40e en 50e levensjaar optreedt, de pigmentcirrhose vaak reeds op zeer jeugdigen leeftijd beginnen. Het verloop kan dan zeer

chronisch zijn. In het geval van den 42-jarigen patiënt van *Wegen*²⁰⁾, bestond de vergrootte lever reeds op 16-jarigen leeftijd, in vele gevallen in de literatuur o.a. bij de patiënten van *von Frisch*, was de huid reeds vanaf de jeugd zeer donker gekleurd.

Verreweg het grootste deel der patiënten zijn mannen, volgens *Lubarsch* 90 %. Van de 111 gevallen die *Bork* in de literatuur verzamelde, kon hij in 100 het geslacht terugvinden. Hiervan waren er 91 mannen. *Mills* beschrijft 17 gevallen, waarvan 3 vrouwen.

Evenals bij de gewone cirrhose van *Laennec*, komt nogal eens de combinatie met primair levercarcinoom voor (*Mills*²¹⁾, *Orr*²²⁾, *Donaldson*⁷²⁾, *Althausen* en *Kerr*⁷³⁾, *Blanton* en *Healy*⁷⁴⁾.

Tenslotte willen wij hier nog even noemen 2 gevallen waarin de pigmentcirrhose gepaard ging met neurologische verschijnselen, die het meest deden denken aan de ziekte van *Wilson*, of de pseudosklerose van *Westphal*, die zooals bekend ook steeds met levercirrhose gepaard gaat. Het eerste geval is van *Fleischer*⁷⁷⁾ *), het tweede van *Söderberg*⁷⁸⁾, hoewel er bij dit laatste geval enkele verschijnselen waren, die niet geheel met het ziektebeeld van *Wilson* kloppen. Deze gevallen zijn o.i. daarom zoo belangrijk, omdat er tot heden nooit eenige verklaring is gegeven voor de zonderlinge combinatie van de degeneratie in het putamen nucleï lentiformis, en de levercirrhose. Hier is dus waarschijnlijk of de gemeenschappelijke stoornis die tot haemochromatose en lenskernontarding leidt oorzaak, wat voor een heriditair minderwaardige aanleg zou pleiten, zooals deze voor beiden wel wordt aangenomen, of wel de ontarding van de lenskern (en misschien ook van de lever?) veroorzaakt door pigmentafzetting. Ook *Eldh*⁷⁹⁾ wijst op het belang van deze combinatie voor de pathogenese van deze zeldzame ziekten.

*) Deze meent echter o.i. ten onrechte het door hem beschreven geval met enkele andere gelijktijdig beschreven patiënten met ziekte van *Wilson*, als een afzonderlijk ziektebeeld te moeten samenvatten.

VIJFDE HOOFDSTUK.

Het pigment.

Het voornaamste symptoom van den diabète bronzé, dat tenslotte het geheele ziektebeeld beheerscht, en als „haemochromatose” zijn naam aan de ziekte heeft gegeven, is de bruine verkleuring der inwendige organen, en vaak ook die van de huid. Dit pigment geeft in de inwendige organen steeds, in de huid nu en dan, duidelijke reactie van driewaardig ijzer (Berlijnsch blauwreactie).

Daarnaast komt steeds een ander bruin pigment voor, dat geen ijzerreactie geeft. Reeds Quincke²⁾ onderscheidde deze twee soorten pigment. Neumann²³⁾ noemde het ijzerhoudende pigment: haemosiderine, von Recklinghausen¹²⁾ het niet ijzerreacties gevende: haemofuscine.

Over het ontstaan van het pigment bestaat sinds de eerste beschrijvingen dezer ziekte een ononderbroken strijd.

Volgens Hanot en Chaffard³⁾, zou het in de lever ontstaan, doordat de levercel, onder den gezamenlijken invloed van de hyperglycaemie eenerzijds en de onvoldoende circulatie tengevolge van de „endarteritis diabetica” anderzijds, een stoornis ondergaat in haar pigmentvormende functie, zoodat zij tot vermeerderde pigmentvorming wordt aangezet. Dit pigment zou dan worden opgeslorpt door de capillairen en met het bloed door het geheele lichaam gevoerd, om tenslotte in alle weefsels te worden afgezet.

Deze meening werd spoedig bestreden door Letulle²⁴⁾: volgens dezen zijn de pigmentrijkste cellen niet de meest actieve, integendeel deze cellen zijn juist door de pigmentophooping afgestorven, of althans voor de functie van weinig belang. Volgens Letulle ontstaat het pigment in de verschillende weefsels van het lichaam door reductie van het haemoglobine. Volgens Brault en Galliard²⁵⁾, kan de primair cirrhotische lever het uit de bloedafbraak

ontstane pigment niet meer verwerken, zoodat dit in de lever wordt afgezet.

Pierre Marie⁵⁾ geeft de volgende verklaring: door een of andere algemeene oorzaak, wordt veel haemoglobine ontleed, en door de weefselcellen in bruin pigment omgezet; de ophooping in de weefsels leidt daar tot atrophie der parenchymcellen. Verder zou het pigment langs de lymphewegen worden verbreid en zoo mogelijk geëlimineerd. Von Recklinghausen¹²⁾ beschouwt de ziekte als het gevolg van een zeer chronisch verloopende haemorrhagische hepatitis. Anderen weer zoeken de oorzaak in een beschadiging der levercellen door een of ander toxisch agens, waarvoor door verschillende schrijvers allerlei giften (alcohol, darmrotting, tabak, koper, lood), worden genoemd. Volgens Amerikaansche schrijvers (Mallory²⁶⁾, Warren¹⁶⁾ begint de pigmentophooping in de lever, en als deze is volgepropt, zou het pigment gaan overloopen naar de andere organen, waarbij het pancreas meestal het eerst aan de beurt komt, weldra gevolgd door huid, lymfeklieren, bijnieren en hart. In de nieren zou daarom zoo zelden pigmentatie voorkomen, omdat hier het pigment voor het grootste deel in de epitheelcellen der tubuli zou worden afgezet, die daardoor necrotisch worden afgestooten en met de urine verwijderd. Het aantoonen van ijzer in de epitheelcellen van het urinesediment, zou bij haemochromatose een diagnostische waarde hebben. Daarentegen zagen Duitsche schrijvers het ijzervrije pigment vaak vooral in de gladde spiercellen van den darm nog voor er belangrijke pigmentteering der overige organen bestond.

Simmonds¹⁵⁾, die de alcohol als meest veelvuldige noxe beschouwt, ziet in deze stof de oorzaak voor het ontstaan van 3 overigens geheel van elkaar onafhankelijke afwijkingen: haemochromatose, levercirrhose en pancreasveranderingen — die diabetes veroorzaken. Hij maakt echter o.i. de fout, de haemosiderose met haemochromatose te vereenzelvigen, en aan het niet ijzerreacties gevende haemofuscine te weinig aandacht te schenken. Hij vond,

evenals bij allerlei chronische uitputtende ziekten (carcinoom, tuberculose, oude lues, chronische spijsverteringsstoornissen, nierziekten, beenetteringen, marasmus senilis, zuigelingenatrofie, enz.), in 32 van de 46 gevallen van levercirrhose die hij onderzocht, duidelijk positieve ijzerreacties en wel onder 35 mannen 29 maal; onder 8 vrouwen 3 maal; bij 3 kinderen niet.

Hij brengt deze „haemochromatose” in verband met het alcoholmisbruik, dat voor cirrhose zoowel als voor ijzerafzetting de gemeenschappelijke oorzaak zou zijn.

Voor een constitutioneele minderwaardigheid der organen, zooals deze door verschillende schrijvers wordt aangenomen, pleit het soms familiair voorkomen van de haemochromatose.

Of bij de algemeene haemochromatose al dan niet een vermeerderde bloedaafbraak plaats heeft, is lang een strijdpunt geweest. Zeker is het, dat bij tal van andere ziekten, die met sterke bloedaafbraak gepaard gaan, elk spoor van haemosiderose gemist kan worden, terwijl bij de haemosiderose door verhoogde bloedaafbraak, ook meestal het haemofuscine ontbreekt. Op het verschil in verdeling van het pigment over de organen bij haemochromatose en haemosiderose zal later worden teruggekomen. Verder is het van groot belang, dat bij haemochromatose meestal elk symptoom, dat op verhoogde bloedaafbraak zou wijzen, gemist wordt. Op enkele zeldzame uitzonderingen na (Roth²⁷), Bork¹³), was er geen noemenswaardige anaemie, terwijl teekenen van sterke regeneratie (verhoogd aantal reticulocyten, polychromasie, kernhoudende erythrocyten) in het bloed ontbreken. Alleen Kuhl³²) kon in zijn geval deze verschijnselen aantoonen. Het verhoogde bilirubinegehalte van het bloedserum kan bij den diabète bronzé niet als teeken van verhoogde bloedaafbraak in aanmerking worden gebracht, waar de leververanderingen in het middelpunt van het ziektebeeld staan, en wij zulk een verhooging bij de andere cirrhoses nagenoeg altijd vinden. Hetzelfde geldt natuurlijk voor de urobilinurie en de vermeerderde urobilinogeen- en urobiline-uitscheiding met de faeces.

Eerder zou hiervoor kunnen pleiten een verhooging van het porphyrinegehalte der urine die door anderen en ons in enkele gevallen gevonden werd. Volgens Eppinger²⁸⁾ bevat de urine in ernstige gevallen vaak rijkelijk haematoporphyrine. Schönheimer en Oshima²⁹⁾ wijzen zelfs op groote overeenkomst tusschen congenitale porphyrinurie en haemochromatose (bij de eerste ook vaak cirrhose en sterke siderosis, bij de laatste vaak porphyrinurie). Dworak³⁰⁾ vond in een dagportie urine van 500 cc., van zijn patiënte met haemochromatose en xanthosis, de zeer hoge waarde van 1,71 mgr. porphyrine.

Geen verhoogde waarde werd gevonden in de gevallen van Wegener²⁰⁾, Kühl³²⁾ en van Howard en Stevens³¹⁾. In het geval van onzen eersten patiënt, bevatte de urine 45 (normaal: 10) eenheden porphyrine (0,0045 mgr. per 24 uur) dus duidelijk verhoogd, al is deze waarde niet te vergelijken met die van Dworak. Het porphyrinegehalte van het bloed was in ons geval normaal. Toch lijkt ons dit bij allerlei ziekten voorkomend symptoom geen voldoende aanwijzing om hierop tot verhoogde bloedafbraak te besluiten. De verhoogde waarde van onzen vierden patiënt mag hier niet gelden, omdat hier ook gal in de urine aanwezig was (deze bevat porphyrine).

De resistentie der erythrocyten tegenover hypotonische keukenzoutoplossing wordt meestal normaal gevonden (v. Frisch¹⁹⁾, Wilson, Stuart en Weiser¹⁰²⁾, Dworak, Kühl³²⁾.

Gouget, Roque, Chalié, Nove-Josserand, Fiessinger en Laurent³³⁾, vonden een verminderden weerstand, hoewel deze in het laatste geval bij een herhaling van het onderzoek weer bleek toegenomen.

Howard en Stevens vonden een verhoogden weerstand der ongewassen erythrocyten. In ons eerste geval werd tijdens de eerste opname de resistentie der ongewassen erythrocyten bepaald, die ook iets verhoogd bleek: 0,40—0,30. Tijdens de derde opname werd dezelfde waarde gevonden. De normale waarden van

onze 2 laatste patiënten mogen hier niet gelden, daar de diagnose hier niet pathologisch-anatomisch vaststaat.

Ook onderzoek na den dood, van het beenmerg en de andere haematopoetische organen, hebben nooit als bijv. bij pernicieuze anaemie, teekenen van regeneratie gegeven, zooals die bij sterken bloedaanmaak gevonden worden.

Al deze gegevens pleiten er dus wel zeer sterk tegen, dat bij het ontstaan van de haemochromatose verhoogde bloedafbraak een rol zou spelen, zoodat dit thans ook door weinig schrijvers meer wordt aangenomen. Alleen de Franschen houden meestal nog aan deze oude voorstelling vast.

Tenslotte scheen M a l l o r y²⁶⁾ samen met P a r k e r en N y e in 1921 de oplossing omtrent den aard en het ontstaan van het pigment, en daarmee, zooals vanzelf spreekt ook die van het ontstaan der ziekte te hebben gevonden.

Ook hij onderscheidt haemosiderine, dat ijzerreacties geeft, en haemofuscine-, dat dit niet doet. Volgens M a l l o r y zou nu het haemosiderine uit het haemofuscine ontstaan door afbraak van dit laatste pigment — waarin het ijzer nog gemaskeerd zou zijn — in de weefsels. Het haemofuscine zou gevormd worden uit haemoglobine, naar M a l l o r y dacht door de werking van een of ander toxisch agens.

Nu had hij al opgemerkt, dat in verschillende zijner gevallen van haemochromatose een in mindere of meerdere mate verhoogde kans van blootstaan aan de inwerking van koper bestond, wat hem ertoe bracht in de kopervergiftiging den aetiologischen factor te zoeken. Nadat hij eerst vergeefs getracht had bij konijnen door injectie van bloed in bloedbaan en peritoneaalholte en door haemolytische vergiften zooals toluyleendiamine, haemochromatose te verwekken (er ontstond dan alleen haemosiderose) kon hij door chronische koper-vergiftiging (0,1—0,2 gram acetate cupri dagelijks) een pigment-cirrhose met beginnende haemochromatose der andere organen verkrijgen, die pathologisch anatomisch zeer sterk aan de haemochro-

matose bij menschen deed denken, echter kon alleen haemofuscine, geen haemosiderine worden aangetoond. Bij een aap zag hij een leverpigmentatie optreden, die ook zwakke ijzerreactie gaf.

Mallory redeneert nu verder ongeveer als volgt:

Dagelijks wordt een belangrijk deel der erythrocyten afgebroken. Het vrijkomende haemoglobine wordt door het organisme verwerkt, en weer voor verschillende doeleinden (galvorming, bloedaanmaak) gebruikt. Nu zou zich koper met haemoglobine gemakkelijk verbinden tot cupro-haemol, dat identiek zou zijn met haemofuscine. Dit wordt bij haemochromatose eerst in de lever, later in de andere organen afgezet. De cellen van sommige organen (endothelien, lever, pancreas, enz.) zouden het haemofuscine verder afbreken tot haemosiderine, terwijl die van andere weefsels weinig effect op het haemofuscine hebben, zoodat dit als zoodanig gedurende onbeperkt langen tijd blijft liggen (gladde spiercellen, buisepitheel, enz.).

De huidpigmentatie zou ontstaan door haemosiderine, zoowel als haemofuscine, of door verhoogde melaninepigmentteering tengevolge van beschadiging der bijnierschors.

In zijn latere publicaties vindt Mallory³⁵⁾ steeds meer aanwijzingen voor zijn theorie: haemochromatose wordt herhaaldelijk waargenomen bij potatoren, en zou vooral daarom den laatsten tijd zooveel meer voorkomen, omdat voor het bereiden van de tegenwoordig in zwang zijnde „mixed drinks” meest koperen cocktailshakers worden gebruikt. Verder werd de ziekte bij koperwerkers gevonden, en zou ook de mogelijkheid bestaan dat het koper met voedselconserven, gepasteuriseerde melk, enz. wordt opgenomen.

Mills²¹⁾, en later Hallen Butt³⁶⁾ sluiten zich bij de meening van Mallory aan. Al deze bevindingen schijnen merkwaardig goed overeen te komen met de ervaringen van Askanazy³⁷⁾ uit Genève, die zooals Mallory een toename zag van de haemochromatose. Evenals Mallory heeft hij onder zijn obducties een buitengewoon groot aantal cirrhoses. Terwijl in de meeste statistieken slechts in 1—2 % der obducties levercirrhose gevonden wordt,

(Lubarsch¹¹)) geeft Askanazy voor de jaren 1916—1926 4 % op (Mallory 5 %).

Onder 43 gevallen van levercirrhose, zag Askanazy er 10 met pigmentcirrhose. Hierbij zag hij 5 maal pigmentsteen, die steeds zeer rijk aan koper zijn (Peel e.a.). Bij de 33 gevallen die geen pigment vertoonden zag hij nog 11 maal pigmentsteen. Hij brengt deze bevindingen in verband met het veelvuldig gebruik van wijn die door de methode van conserveeren in deze streek in zwang*), zeer koperhoudend zou zijn.

Schönheimer en Oshim²⁹) uit het instituut van Aschoff, deden een onderzoek naar het kopergehalte van normale en pathologische levers, en geven hiervoor een eigen methode van koperbepaling aan. In 17 normale levers vonden zij een kopergehalte van 1,09—3,9 mgr. Cu per K.G. leverweefsel, in 16 levers van lijders aan haemochromatose, vonden zij 9,86—19,33 mgr. Cu per K.G. Drie gevallen van cirrhose van Laennec die door hen werden onderzocht, gaven normale waarden (hoogste: 3,74 mgr. Cu per K.G.). In 2 levers van hypertrophische cirrhose uit het pathologisch-anatomisch museum vonden zij echter waarden van 16,4 en 6,87 mgr. Dit zijn hun waarden voor verse organen. In 2 gevallen van haemochromatose waar alleen het drooggewicht werd bepaald, vonden zij 63,29 en 32,41 mgr. per K.G. droog. Schrijvers meenen in het algemeen de meening van Mallory te kunnen bevestigen, echter wijzen zij erop dat haemosiderose en kopergehalte niet met elkaar in direct verband staan, daar bij een lever met sterke haemosiderose een normaal kopergehalte werd gevonden.

Kleinmann en Klink³⁰) komen echter ook wat het normale kopergehalte van de lever betreft tot geheel andere waarden (in 12 normale levers gemiddeld 27,5 mgr. per K.G. droog, dit is meer dan het drievoudige van de gemiddelde waarde van Schönheimer als drooggewicht berekend. In 2 cirrhotische levers zonder haemochro-

*) Voor insectenbestrijding in den wijnstok wordt kopersulfaat gebruikt.

matose, vonden zij 8,7 en 18,3 mgr., bij 2 haemochromatoselevers 3,9 mgr., en 133 mgr. Cu per K.G. droog.

Hieruit zou blijken, dat de hoeveelheid koper noch met de bindweefselvermeerdering (cirrhose) noch met de pigmentafzetting samenhangt. Ook *Wegelin*⁴⁰⁾ vond in zijn geval van haemochromatose slechts zoo geringe sporen koper, dat het quantitatief niet te bepalen was. In een latere publicatie van *Schönheimer* samen met *Herkel*⁴¹⁾, vindt hij bij de cirrhose van *Lennec* ook veel hogere waarden dan de eerste maal: gemiddelde waarde van 10 gevallen 44,4 mgr. per K.G. versche lever, en 151,6 mgr. per K.G. drooggewicht. Hij betoogt nu, dat niet het vermeerderde kopergehalte als oorzaak van de cirrhose moet worden beschouwd, daar uit dierproeven blijkt, dat bij chronischen toevoer van koper, groote hoeveelheden hiervan in de lever kunnen worden afgezet, zonder dat dit tot cirrhose aanleiding geeft, en in de boven genoemde gevallen geen aanknoopingspunten voor kopervergiftiging in de anamnese waren. De schrijvers vermoeden dat de zieke lever het koper bij normaal aanbod minder goed uitscheidt.

*Haurowitz*¹⁰⁰⁾ vond bij patiënten met ziekte van *Wilson* resp. 59 en 48 mgr. Cu per K.G. lever *). Het ijzergehalte der organen was hierbij normaal.

Oshima en *Siebert*⁹³⁾ zagen na maandenlange voeding van konijnen met koperacetaat het kopergehalte van de lever tot 16 maal de normale waarde stijgen, waarbij wel pigmentatie optrad, doch van anderen aard dan die welke door *Mallory* werd gevonden.

In tegenstelling met dezen laatste zagen zij nooit cirrhose optreden. Ook *Lubarsch*¹¹⁾, die bij konijnen gedurende langen tijd koper injecteerde, zag soms wel een — overigens bij oude konijnen physiologische — pigmentatie van de lever, geen cirrhose.

Bovendien worden de bij haemochromatose en levercirrhose gevonden hoeveelheden koper in sommige niet pathologische omstandig-

*) Waarschijnlijk bedoeld versch leverweefsel.

heden nog overtroffen. Zoo wordt bij neonati in de lever zeer veel koper aangetroffen. Van Itallie en van Eck⁴²⁾ vonden 8—30 mgr. per K.G. (versch), Kleinmann en Klinker³⁹⁾ voor neonati gemiddeld 303 mgr., voor kinderen van 4—6 weken 165 mgr. per K.G. (droog), Morrison en Nash⁹⁴⁾ voor kinderen beneden 2 jaar gemiddeld 24 mgr. per K.G. (versch).

In een mededeeling uit het pathologisch instituut van Askanazy in Genève, door Andrianoff en Ansbacher⁴³⁾ wordt opgegeven, dat het normale kopergehalte van de lever tusschen 0,5 en 13,5 mgr. per K.G. schommelt. Onder 21 gevallen van levercirrhose werd slechts in 3 een waarde beneden de 20 mgr. gevonden. Van de 18 overige, hadden 4 een kopergehalte van 20—30 mgr., 3 van 30—40 mgr., 2 van 50—60 mgr., 3 van 60—70 mgr., 3 van 70—80 mgr., 1 tusschen 80 en 90 mgr., terwijl 2 meer dan 100 mgr. koper per K.G. bevatten. Hierbij wordt niet opgegeven dat dit als drooggewicht werd bepaald, zoodat deze getallen waarschijnlijk bedoeld zijn voor versch leverweefsel.

Dit zijn dus belangrijk hogere waarden dan de door de overige schrijvers gevondene.

Andrianoff kreeg door voeding van ratten met kopersulfaat duidelijke cirrhose, echter geen pigmentcirrhose. Ook deze schrijvers wijzen op het hooge kopergehalte van de lever bij neonati, hetgeen Ansbacher eveneens voor jonge dieren (caviae) aantoonde.

Tenslotte willen wij hier noemen het zoojuist verschenen onderzoek van onze landgenooten in Nederlandsch-Indië (Bonnie, Kouwenaar, Müller en Vos⁹⁵⁾ waarvoor Van Wijngaarden (Medan) en Mej. Ir. Hijman (Batavia) koperbepalingen in normale en cirrhotische levers uitvoerden.

Zij komen tot de slotsom dat bij de levercirrhose nu en dan een verhoogd kopergehalte in de lever wordt gevonden, doch dat dit verschijnsel verre van constant is.

Merkwaardig is dat onder het buitengewoon groot aantal gevallen

van levercirrhose, die in hun prachtige studie zijn verwerkt, geen enkel geval van diabète bronzé werd waargenomen.

Voor de tropen schijnt dus onze opvatting, dat de diabète bronzé veel minder zeldzaam is dan tot heden werd aangenomen, niet te gelden.

Ook in Amerika kwam weldra verzet tegen de hypothese van Mallory en zijn volgelingen. Zoo geven Flinn en von Glahn⁴⁴⁾ een goed gedocumenteerde chemische en pathologische studie over het effect van koper op de lever. Zij beginnen met erop te wijzen dat Filehne in proeven op konijnen van ingevoerd koper-sulfaat 93 % in de faeces terugvond. Met koperstearaat kreeg hij pigmentvorming in het portaalgebied van de lever, en vette degeneratie der parenchymcellen. Hetzelfde vond Brandl, evenals Huber.

Bovengenoemde onderzoekers (F. en v. G.) vonden het kopergehalte van de lever bij 20 willekeurig gekozen obducties wisselend tusschen 2,30 en 12,42 mgr. per K.G. Twee koperwerkers waren aan den lagen kant.

Zij hebben de proeven van Mallory herhaald met konijnen, caviae en ratten, en komen tenslotte tot de volgende conclusie:

1. koper of zijn verbindingen veroorzaken geen pigmentafzetting of cirrhose in de lever van konijnen, caviae en ratten.
2. spontane pigmentafzetting in de lever komt bij konijnen op laboratoriumdieet herhaaldelijk voor.
3. uitsluitend worteldieet geeft pigmentafzetting in de konijnenlever, als Mallory dit bij kopervergiftiging beschreef.
4. dit pigment is dus waarschijnlijk van exogene afkomst.

Wood en Fitz-Hugh⁴⁵⁾ hebben in hun geval van haemochromatose geen kopervermeerdering kunnen aantoonen, ofschoon de patiënt metaalbewerker was, en ook deze schrijvers achten het bewijs dat kopervergiftiging de oorzaak van diabète bronzé zou zijn niet geleverd.

Wijzelf hebben, om de mogelijke beteekenis van het koper voor

het ontstaan van de levercirrhose in het algemeen — en van de haemochromatose in het bijzonder — te onderzoeken, het kopergehalte van de levers onzer boven beschreven patiënten met diabète bronzé en dat van enkele normale en pathologische levers bepaald.

Uit de vele methodes die hiervoor in de literatuur zijn te vinden, leken ons tot dit doel de volgende twee het meest doeltreffend:

1. De methode van Schönhaimer en Oshima, in den vorm waarin deze door Kleinmann en Klinker³⁹⁾ werd verbeterd.
2. De methode van Grendel³⁸⁾, zooals deze ook door Weyers⁹⁹⁾ in zijn proefschrift ter bepaling van het kopergehalte van voedingsmiddelen en van bloed werd toegepast.

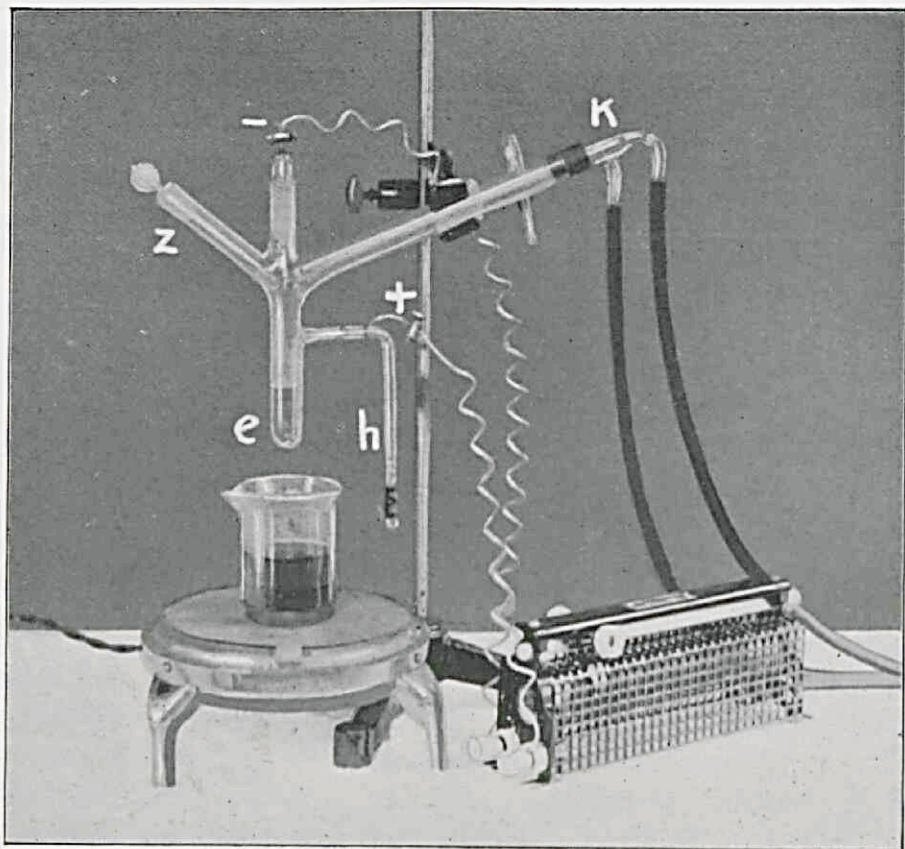
Het beginsel van de eerste methode is, het koper in ijzerhoudende vloeistoffen met zwavelwaterstof neer te slaan, en het neerslag zoo lang uit te wasschen, tot het filtraat geen ijzerreactie meer geeft. Het filter wordt dan verascht met zwavelzuur en salpeterzuur, de heldere vloeistof nagenoeg geheel afgerookt, en weer met water opgevuld. Dan wordt na toevoegen van rhodaan ammonium en pyridine colorimetrisch de kleur van het in broombenzol opgeloste groene complexzout met die van standaardoplossingen vergeleken.

Deze methode, waarbij wij echter in plaats van broombenzol en pyridine, natriumdiaethyldithiocarbamaat (Delépine⁶⁸⁾) hetwelk een beter vergelijkbare gele tint geeft, gebruikten, gaf ons bij dubbelbepalingen niet zulke mooi kloppende uitkomsten als de tweede methode. Wij zullen daarom van een meer uitvoerige bespreking afzien. Wel zij nog opgemerkt dat met de eerste methode in het algemeen lagere uitkomsten werden verkregen.

Ook het doel van de tweede methode is uit sterk ijzerhoudend milieu het koper quantitatief neer te slaan. Dit wordt hierbij echter langs electrolytischen weg bereikt.

Wij zijn nu als volgt te werk gegaan:

Het leverweefsel wordt eerst ten deele met sterk zwavelzuur op een zandbad verascht, dan na volledige afkoeling voorzichtig 30 % waterstofperoxyde toegevoegd en voorzichtig verwarmd tot het



- + = platinadraadanode
- = platinadraadkathode die eindigt in een platinanetje (15×15 mM.)
- e = elektrolysevloeistof
- h = hevelbeen
- k = koeler
- z = zijstuk voor het inbrengen van vloeistoffen

peroxyde is uitgewerkt. Daarna wordt opnieuw met zwavelzuur sterk op het zandbad verwarmd, en de heldere vloeistof met gebi-distilleerd water op een bepaald volumen gebracht.

Van het op deze wijze verkregen extract worden de te electrolyseeren hoeveelheden vloeistof genomen.

Voor de electrolyse werd gebruik gemaakt van het toestel van G r e n d e l (zie foto).

De platina kathodedraad, die een fijn platinanetje draagt (1,5 bij 1,5 cM.), is in den ingeslepen stop vastgesmolten. De anodedraad, eveneens van platina, is door het hevelbeen (h) naar binnen geleid. Door het zijstuk (z) kan gemakkelijk de vloeistof voor het wasschen naar binnen worden gebracht, die dan door den hevel het electrolysevat weer verlaat. Dank zij de koelinrichting (k) kan de betrekkelijk geringe hoeveelheid electrolysevloeistof gedurende onbeperkt langen tijd koken. Een bepaalde hoeveelheid van het bovengenoemde extract (in den regel 1 à $2\frac{1}{2}$ cc.) wordt in het electrolysevat gebracht, eenige druppels 25 % zwavelzuur toegevoegd, en met behulp van een oliebad op kooktemperatuur gehouden. Bij begin van het koken wordt de stroom ingeschakeld, die gedurende 15 minuten bij een gelijkmatige spanning van 2,5 Volt doorgaat. Daarna wordt in ijs gekoeld, en met op 0° afgekoeld gebi-distilleerd water nagewasschen, tot de spanning op nul teruggaat. Hiertoe blijkt meestal 3 maal nawasschen voldoende. Nu wordt in het leeg electrolysevat $1\frac{1}{2}$ cc. zwavelzuurhoudend water ingebracht en de vloeistof weer op kooktemperatuur verhit, om dan gedurende 15 minuten bij de aangegeven spanning opnieuw te worden geëlectrolyseerd, waarna weer als boven wordt uitgewasschen.

Het op het platinanet onzichtbaar neergeslagen koper wordt in 1 cc. 4 n. salpeterzuur opgelost, het koperhoudende salpeterzuur in een scheitrechter overgebracht, en op ongeveer 20 cc. aangevuld. Na toevoegen van 10 cc. 0,2 % waterige oplossing van natrium-diaethyldithiocarbamaat, schudt men flink door, en laat het geheel gedurende 5 minuten staan. Dan wordt de min of meer sterk geel

gekleurde vloeistof met tetrachloorkoolstof uitgeschud, deze laatste op een bepaald aantal cc. gebracht, en de kleursterkte met die van een op dezelfde wijze behandelde standaardoplossing vergeleken.

De berekening is nu verder:

kleursverhouding standaard : vloeistof = $a : b$

aantal cc. standaard = c ; aantal cc. vloeistof = d

sterkte standaard = e ; sterkte vloeistof = x

$$\text{Nu : } x = \frac{a}{b} \times \frac{d}{c} \times e$$

Voorbeeld : bepaling XXXII

Standaard 5 γ in 4 cc. tetrachloorkoolstof.

Vloeistof $x \gamma$ in 3 cc. „

Kleursverhouding = 15 : 28,8

$$\text{Dus } x = \frac{15}{28,8} \times \frac{3}{4} \times 5 = 1,95$$

De hoeveelheid geëlectrolyseerd extract bedroeg hier 1 cc.

Dus in 1 cc. extract was 1,95 γ koper.

Bij het electrolyseeren van standaardoplossingen van verschillende sterkte, bleek de meest geschikte concentratie te liggen bij een hoeveelheid koper van 5 tot 10 γ per cc. vloeistof. Bij een hogere concentratie werd tijdens de 15 minuten gedurende welke wordt geëlectrolyseerd, niet al het koper neergeslagen.

Het principe van de electrolytische scheiding van koper en ijzer is daarin gelegen, dat het koper in zure oplossing bij een spanning van 2 à 3 Volt op de kathode wordt afgezet, terwijl het ijzer in oplossing blijft (Classen¹⁰¹).

Om echter in elk geval zeker te zijn, dat bij de betrekkelijk geringe hoeveelheden koper in de overmaat ijzerhoudende vloeistoffen, niet toch een spoortje ijzer wordt meegenomen, wordt na de eerste electrolyse zonder stroomonderbreking met ijswater uitgespoeld, waardoor de ijzerhoudende vloeistof wordt weggewasschen zonder dat het koper in oplossing gaat. Door het opnieuw toevoegen van zwavelzuurhoudend water en verwarmen, na onderbreken van den

TABEL

	Gram stof	Cu γ per cc. (extract)	Cu mgr. per K.G. nat	Cu mgr. per K.G. droog
1. Man 45 jaar	11,036	5,2 (25 cc)	11,9	53,8
peritonitis	9,180	5,0 (25 cc)	11,36	51,2
		3,99 (25 cc)	10,67	48,5
2. Man 82 jaar	13,32	1,22 (100 cc)	9,22	50,95
pneumonie	14,485	1,17 (100 cc)	8,83	48,8
		0,67 (200 cc)	9,30	51,39
3. Vrouw 64 jaar	15,209	1,10 (200 cc)	14,40	27,05
diabetes pneumonie . .	9,729	1,16 (200 cc)	15,25	29,16
		0,61 (250 cc)	15,78	29,80
4. Man ? jaar	16,345	1,31 (250 cc)	19,95	64,14
apoplexie	5,94	1,25 (250-cc)	19,15	61,77
		1,21 (100 cc)	20,00	64,6
5. Man 44 jaar: lues icterus	6,554	4,45 (100 cc)	67,9	339,1
ascites.		4,72 (100 cc)	72,0	347,9
6. Man 60 jaar: cirrhose. . .	6,750	3,41 (100 cc)	50,52	234,4
		3,55 (100 cc)	52,60	244,0
7. Man 52 jaar: cirrhose, . .	7,981	4,90 (100 cc)	61,4	304,9
geen ascites.		4,82 (100 cc)	60,4	300,0
8. Vrouw 50 jaar:	8,332	4,00 (100 cc)	48,0	253,6
ues-hepatis.		4,00 (100 cc)	48,0	253,6
9. Cirrhose, icterus,	9,132	4,44 (100 cc)	48,66	266,8
ascites.		4,69 (100 cc)	51,35	281,5
10. Man 63 jaar: Laennec's .	6,286	7,90 (100 cc)	125,6	513,1
cirrhose, ascites		7,50 (100 cc)	120,0	499,9
11. Man ? jaar: cirrhose . .	8,316	2,90 (100 cc)	34,84	141,5
		2,77 (100 cc)	33,31	135,2
12. Foetus 6 maanden	7,725	7,28 (105 cc)	98,9	235,3
		7,14 (105 cc)	96,9	230,6
13. Haemochromatose I . . .	7,531	4,81 (106 cc)	67,90	235,4
		4,6 (106 cc)	64,9	225,1
14. Haemochromatose II . . .	294	1,95 (25 cc)	36,0	114,1
rechter leverkwab		1,97 (25 cc)	36,75	115,3
15. Haemochromatose II . . .	335	6,25 (25 cc)	66,7	209,2
linker leverkwab				

stroom, gaat echter al het koper en het mogelijk mede afgezette spoortje ijzer weer in oplossing. Bij de tweede electrolyse speelt dit kleine restje ijzer zeker geen storenden rol meer.

Dit laatste is een kleine wijziging van de methode van G r e n d e l. Deze poolde na de eerste electrolyse, uitwasschen, en toevoegen van het zwavelzuurhoudende water, om, waardoor het koper eveneens in oplossing gaat, respectievelijk deels op den nu kathode zijnden platinadraad wordt afgezet. Daarna wordt het weer op de bekende wijze op het platinanetje neergeslagen. Hetzelfde werd door ons met eenvoudig als boven op te lossen bereikt.

De bepalingen bleken op eenige tienden γ nauwkeurig.

Alle reagentia werden gecontroleerd, en kopervrij bevonden.

Tenslotte zij hier nog opgemerkt, dat het uitschudden met tetrachloorkoolstof snel moet geschieden, en bij voorkeur niet in helder zonlicht mag plaatsvinden, daar zonder deze voorzorgen de kleur aanzienlijk kan terugloopen.

Zooals uit onze tabel blijkt werd het kopergehalte van de cirrhotische levers veel hoger gevonden, dan dat van die der contrôles. Dit geldt zoowel voor de gevallen van cirrhose van L a e n n e c, als voor de luetische- en pigmentcirrhoses (haemochromatose). De hoogste waarde werd gevonden in de lever van een 63-jarigen patiënt met cirrhose van L a e n n e c en sterke ascites, die na een maand in coma hepaticum te zijn geweest, overleed.

In dit geval was de functie van de lever dus wel zeer onvoldoende, wat erop zou kunnen wijzen, dat de kopervermeerdering op een gebrekkige uitscheiding van dit metaal berust.

Bij onze patiënten met diabète bronzé werd het kopergehalte niet hoger gevonden dan bij de overige cirrhoses. Dit pleit tegen de meermaals geopperde veronderstelling, dat het kopergehalte direct van de pigmentvermeerdering afhankelijk zou zijn.

In de rechter leverkwab van onzen tweeden patiënt, waarin bij het histologisch onderzoek veel minder pigment werd gevonden dan in de linker, hoewel in eerstgenoemde de bindweefseltoename (cir-

rhose) veel sterker was, was het kopergehalte belangrijk minder verhoogd.

Met de mate van bindweefseltoename in de lever, schijnt de koperafzetting dus al evenmin samen te hangen.

Onze waarden komen vrijwel overeen met die van Andrianoff en Ansbacher⁴³), en zijn dus belangrijk hooger dan het meerendeel der in de literatuur te vinden cijfers. Wij meenen dit aan het voordeel der electrolytische methode te mogen toeschrijven, waarbij met groote zekerheid het koper quantitatief kan worden geïsoleerd.

Helaas geven bovengenoemde schrijvers hun wijze van bepaling niet aan. Tenslotte nog een enkel woord over de hooge waarde in de lever van het foetus. Reeds boven werd erop gewezen, dat een hoog kopergehalte hier regel is, terwijl uit de verdere besprekingen zal blijken, dat dit waarschijnlijk als een reserve is te beschouwen, die in het tekort aan koper in de voeding gedurende den eersten zuigelingentijd zal moeten voorzien.

Uit het literatuuroverzicht en onze eigen gegevens is het dus wel duidelijk, dat het koper niet als oorzaak van de haemochromatose moet worden beschouwd.

Integendeel is koper een voor den bloedaanmaak noodzakelijke component. Zoo vonden Elvehjem en Hart⁴⁶), dat pasgeboren kuikens, die met een uiterst ijzerarm dieet werden gevoed, zonder uitzondering een anaemie kregen, die met gezuiverd (koper-vrij) ferrichloride niet was te genezen, voordat minimale hoeveelheden koper waren toegevoegd. Zij beschouwen het koper naast het ijzer als een noodzakelijk supplement bij de haemoglobinesynthese, zoowel voor kuikens als voor ratten (reeds vroeger bewerkt).

Waddell, Steenbock en Hart⁴⁷) toonden aan, dat geen der andere 12 door hen hierop onderzochte elementen (zink, chroom, germanium, nikkel, cobalt, lood, antimoon, tin, cadmium, kwik, mangaan *) en arsenik) het koper in deze vervangen kan. Het

*) Titus, Cave en Hughes (Journ. of Biol. Chem. 80— (1928)) kennen

arsenik maakt hierop misschien in zoover een uitzondering, dat hiervan in tegenstelling met de andere metalen, mogelijk een zeer geringe tijdelijke invloed werd gezien. Ook deze onderzoekers beschouwen het koper als een voor het dierlijk organisme onmisbaar bestanddeel van de voeding.

Tenslotte maken Flinn en Inoye⁴⁸⁾ erop opmerkzaam, dat bij voeding met hoeveelheden koper als voor den mensch denkbaar, geen verhoogd kopergehalte van de lever kon worden aangetoond, wel na voeding met buitensporig groote hoeveelheden. Hun proeven maken het waarschijnlijk, dat het koper een groote rol speelt als stimulans voor de bloedvorming, en dat de constante aanwezigheid hiervan in groote hoeveelheid in de lever van het foetus niet alleen hierop berust dat deze als filter werkt. Door proeven op caviae en honden toonden zij bovendien aan dat de zuurstofcapaciteit van het bloed bij kopervoeding was toegenomen.

Eveneens moge in dit verband nog gewezen worden op het zoojuist verschenen proefschrift van Weyers⁴⁹⁾, die het ontstaan van zuigelingenanaemie als „deficiëntieziekte” tengevolge van kopertekort in de voeding, door zijn onderzoek zeer waarschijnlijk maakte.

Kunnen wij dus, zooals uit deze beschouwingen blijkt, de meening van Mallory, die de haemochromatose als een chronische kopervergiftiging beschouwt, niet deelen, toch lijkt ons de veronderstelling van Rosenberg⁴⁹⁾, die op grond van één door hem waargenomen geval van diabète bronzé bij een typograaf met loodvergiftiging, hieraan naast constitutioneele minderwaardigheid, groote beteekenis voor het ontstaan van deze ziekte meent te moeten toekennen, nog veel voorbariger.

Voor een aangeboren minderwaardigheid der organen, pleiten enkele gevallen, waarin de ziekte familiair voorkwam.

aan het manganen voor de haemoglobinesynthese wel waarde toe, doch staan hierin vrijwel alleen.

W e g e n e r ²⁰⁾ beschrijft haemochromatose bij 2 broers, waarvan de vader aan een leverlijden stierf, en den laatsten tijd van zijn leven een opvallend grauwe gelaatskleur zou hebben gehad. Ook de grootmoeder van vaders kant stierf aan een leverlijden.

V o n F r i s c h ¹⁹⁾ beschrijft een geval van diabète bronzé, waarbij de patiënt in coma diabeticum stierf. Hij kwam voort uit een gezin van 7 kinderen, die allen buitengewoon donker van gelaatskleur waren. Van deze konden twee broers worden onderzocht, die beiden een hypertrophische levercirrhose bleken te hebben.

In het geval van U h l e n b r u c k ⁵⁰⁾ worden o.i. te weinig gegevens vermeld, om het familiair voorkomen van haemochromatose in dit geval te bewijzen.

Eveneens zou voor een erfelijk aangeboren orgaanminderwaardigheid kunnen pleiten het gecombineerd voorkomen van haemochromatose en de ziekte van W i l s o n, waarvan enkele gevallen boven reeds werden aangehaald.

E p p i n g e r ²⁸⁾ beschouwt de haemochromatose als een ziekte van het reticulo-endotheliale apparaat, waarvan de cellen het haemoglobine niet meer geheel zouden kunnen afbreken, waardoor nu de nog ijzerhoudende tusschenproducten zouden blijven liggen. Ook zouden de endotheelcellen het ijzer niet weer als in normale omstandigheden voor het lichaam dienstbaar kunnen maken. Volgens E p p i n g e r wordt dan ook het reticulo-endotheliale apparaat ge-incrusteerd gevonden met ijzer.

Hoe het ook zij, uit de vele meeningen die over de pathogenese van de haemochromatose bestaan blijkt wel, dat we hieromtrent eigenlijk nog in het duister tasten. Daarentegen is in de laatste jaren de kennis der pathologische physiologie van den diabète bronzé aanzienlijk verder gekomen, vooral wat betreft het pigmentmetabolisme.

Hierbij staat de stoornis in de ijzerstofwisseling zoo sterk op den voorgrond, dat ik meen hieraan een afzonderlijke bespreking te

mogen wijden. Hierna zal dan over het tweede niet ijzerhoudende pigment, het „haemofuscine” worden gesproken.

a. De ijzerstofwisseling: herkomst van het haemosiderine.

Dat bij de haemochromatose een stoornis in de ijzerstofwisseling bestaat zal wel door niemand worden betwijfeld, daar men reeds sinds langen tijd weet dat bij deze ziekte het ijzergehalte der organen tot meer dan het honderdvoudige van de normale waarde kan zijn verhoogd.

Reeds M e l t z e r⁵¹⁾ opperde in 1900 de meening, dat de haemochromatose ontstaat door een stoornis in het ijzermetabolisme.

Nu is de ijzerstofwisseling een der moeilijkste vraagstukken van het mineraalmetabolisme, en dit ligt voor de hand als men bedenkt, dat voor een ijzerbalans een zeer nauwkeurige bepaling van de opname met het voedsel, en een even nauwkeurige analyse van de faeces (zooals ik later uitvoeriger zal omschrijven is de urine van minder belang) noodig is, wat technisch wegens de betrekkelijk kleine hoeveelheid ijzer in de groote hoeveelheden materiaal niet gemakkelijk is. Bovendien weet men, daar de darm tevens het voornaamste uitscheidingsorgaan voor het ijzer is (ook parenteraal toegevoerd ijzer wordt nagenoeg geheel langs den darm uitgescheiden), nooit hoeveel van het in de faeces gevonden ijzer werkelijk opgenomen en weer uitgescheiden is, en hoeveel als ongeresorbeerd voedsel-ijzer het lichaam weer verlaat.

Daarbij geeft ook de meest exacte ijzerbalans nog geen oordeel over de inwendige ijzerstofwisseling in het lichaam, want als men bijvoorbeeld alleen het ijzer dat dagelijks uit de vernietigde erythrocyten vrij zou komen nagaat, komt men tot veel grootere waarden dan die van het in de uitscheidingsproducten terug gevonden ijzer. Vrijwel algemeen wordt aangenomen, dat het organisme in ongeveer 3 à 4 weken zijn geheelen erythrocytenvoorraad vernieuwt. Nu is het ijzer van het bloed voor verreweg het grootste deel aan het

haemoglobine der erythrocyten gebonden. Het totale ijzergehalte van het bloed is ongeveer 0,6 ‰, dit wordt dus voor 5 L. : 3 gram. Per 24 uur zou dus van het afgebroken haemoglobine ongeveer $\frac{1}{30}$ van 3 gram of 100 mgr. ijzer moeten vrijkomen, terwijl normaliter bij ijzerarme voeding slechts 10—15 mgr. ijzer per etmaal wordt uitgescheiden.

Het grootste deel van het aldus vrijgekomen ijzer wordt dus door het lichaam teruggehouden, en weer opnieuw voor den bloedaanmaak gebruikt. Dit vastleggen van het bij de bloedaafbraak vrijgekomen ijzer geschiedt, zooals uit talrijke onderzoeken is gebleken, voornamelijk in lever en milt. Reeds Magnus Levy⁵²⁾ vond in deze organen, afkomstig van de obductie van een zelfmoordenaar die aan verbloeding stierf, en bij wien geen afwijkingen werden gevonden, een veel hooger ijzergehalte dan in de andere organen. Zijn analyses met uitzondering van die van den darm lijken alleszins betrouwbaar (grootendeels dubbelanalyses). Bovendien is ook van parenteraal ingebracht ijzer bekend, dat een deel hiervan in de lever wordt opgeslagen (Quincke⁷⁶⁾ e.a.).

Gottlieb⁵³⁾ vond van geïnjecteerd ijzer 20—65 % in de lever afgezet. Van 100 mgr. vond hij in 28 dagen 96,9 % in de faeces terug, terwijl het ijzer in de gal slechts kwalitatief was aan te toonen; zoodat hij evenals Dastre⁵⁴⁾, Hamburger⁵⁵⁾, Kunkel⁵⁶⁾, Minkowski⁵⁷⁾ en Young⁷⁵⁾, in tegenstelling met Novi⁵⁸⁾, en later Brugsch⁵⁹⁾, de beteekenis van de gal voor de uitscheiding van het ijzer verwerpt.

Hij vond na injectie van ijzerzouten het ijzergehalte van den darmwand tot 2 maal de normale waarde verhoogd, zoodat hij dan ook den darm als voornaamste uitscheidingsorgaan voor het ijzer beschouwt. Maccalum⁶⁰⁾, en Hochaus en Quincke⁶¹⁾ brachten het bewijs voor de opname van het ijzer in den dunnen darm. Laatstgenoemde schrijvers voedden allerlei jonge dieren met vrij groote hoeveelheden ijzer. Zij konden in seriecoupes nagaan, dat het ijzer voornamelijk in het duodenum werd opgenomen, en in

het colon werd uitgescheiden. Alleen bij muizen en ratten zou soms ook de nier aan de ijzeruitscheiding meedoen. Voor zoover wij in de literatuur konden nagaan, is Zaleski⁶⁴) de eenige die den darm niet als het uitscheidingsorgaan voor het ijzer beschouwt.

Met de urine wordt meestal slechts zeer weinig ijzer uitgescheiden, gemiddeld ongeveer 1 à 2,5 mgr. per etmaal (Gottlieb⁶²), Neumann und Mayer⁶³).

De lever, en waarschijnlijk ook de milt, dienen als ijzerdepôt, waarin het ijzer voorloopig wordt opgeslagen, om weer door het organisme gebruikt te worden, of te worden uitgescheiden (Zaleski⁶⁴), Quincke⁷⁶), Schmiedeberg⁶⁵).

Dubin en Pearce⁶⁶) vonden bij honden, die zij met haemolytisch immuunserum, toluyleendiamine, of natriumoleaat anae-misch maakten, een duidelijke „storage” van ijzer in lever en milt, terwijl in de urine geen, in de faeces slechts een geringe vermeerdering der ijzeruitscheiding aantoonbaar was, hetgeen overigens ook reeds door Quincke was gevonden.

Er is dus een inwendige kringloop van het ijzer: darmwand — portabloed (hierbij is ook het bloed uit de vena lienalis) — lever — bloed — darmwand, die door de ijzerbalans, die alleen opname en uitscheiding kan nagaan, niet te benaderen is.

Over de beteekenis die aan de milt voor de ijzerstofwisseling moet worden toegekend is zeer veel gestreden. Hijmans van den Bergh⁹⁶) kon in het bloedserum uit de vena lienalis van patiënten die aan acute leucaemie gestorven waren, met ferrocyaan-kalium en zoutzuur duidelijk ongemaskeerd ijzer aantoonen — niet in het periphere bloedserum. Daarentegen vond hij bij patiënten die kort tevoren met bloedtransfusies waren behandeld, ook een zeer zwak positieve ijzerreactie in het serum van het periphere bloed, doch ook in deze gevallen viel de reactie in het miltadersserum opvallend veel sterker uit.

Ook het bilirubinegehalte was in het miltadersserum veel hooger. Verder is herhaaldelijk waargenomen (zie Dubin en

Pearce⁶⁶) dat bij patiënten met pernicieuze anaemie en met haemolytische icterus de ijzeruitscheiding na splenectomie aanzienlijk daalt (soms met $\pm 40\%$).

Echter toonen de oudere onderzoekingen van Asher en Grossenbacher⁶⁷) aan, dat na splenectomie bij honden gedurende langen tijd meer ijzer wordt uitgescheiden, dan bij normale contrôle-dieren (bij deze laatsten maximaal 11,20 mgr., bij de geopereerde dieren 15,76—29,22 mgr. per etmaal).

In tegenstelling hiermee, komen Pearce en Austin, die met Krumhaar, Eisenbrey, Musser, Karsner, Pepper e.a.⁶⁸) in een reeks uitgebreide onderzoekingen de rol van de milt bij de bloedafbraak en den haemolytischen icterus onderzocht hebben, tot de bevinding, dat de vermeerderde ijzeruitscheiding, die zij bij 3 van hun 5 honden na splenectomie vonden (na 2 weken) reeds na verloop van een maand verdwenen was, en ook na 9 en 20 maanden niet was terug te vinden, zoodat zij aan de milt geen constante belangrijke rol voor het ijzermetabolisme toekennen. Zij brengen deze tijdelijk verhoogde ijzeruitscheiding in verband met de voorbijgaande anaemie, die na splenectomie in hun proeven ook zonder bloedverlies bij de operatie optreedt, en waaraan zij ook de vermeerderde resistentie der erythrocyten tegenover haemolytische vergiften na splenectomie toeschrijven.

Ondanks de gewichtige rol, die aan de milt in de bloedafbraak, en in de inwendige ijzerstofwisseling, ongetwijfeld moet worden toegekend, schijnt zij dus voor de ijzerbalans niet van de groote beteekenis te zijn, die er van verwacht werd, en zijn er in de gevallen van verhoogde ijzeruitscheiding bij haemolytische anaemiën van den mensch, nog andere factoren in het spel.

Voor een nauwkeurige ijzerbalans is het noodig de opname met het voedsel, en de uitscheiding in de faeces over voldoende langen tijd na te gaan. De ijzeruitscheiding in de urine, die normaliter zeer gering is, blijkt ook — hoewel dit vroeger waarschijnlijk tengevolge van onvoldoende methodiek wel werd aangenomen —, in patholo-

gische omstandigheden waar de uitscheiding met de faeces sterk is verhoogd, niet toegenomen — althans wanneer haematurie en haemoglobinurie ontbreken.

Queckenstedt⁷⁰⁾ maakte talrijke balansen bij lijders aan pernicieuze anaemie. Hij vond steeds minder dan 1 mgr. ijzer per 24 uur in de urine, doch kon ook in het ijzergehalte van de faeces geen maatstaf vinden voor de bloedafbraak.

Nu is bij de haemochromatose te verwachten, dat er een positieve ijzerbalans zal bestaan, d.w.z. dat er minder ijzer wordt uitgescheiden dan opgenomen, immers hoe zou anders de enorme ijzervoorraad kunnen optreden, die in de organen dezer patiënten wordt aangetroffen?

Inderdaad is in de enkele gevallen waarin zulk een ijzerbalans werd gemaakt een verminderde ijzeruitscheiding gevonden.

Het eerste dergelijk onderzoek bij haemochromatose werd in 1913 door Garrod⁷¹⁾ en zijn medewerkers ondernomen. Zij vonden een ontbreken van ijzer in gal en urine, ook in de faeces, en meenden een ijzerretentie in het bloed te kunnen aantonen. Echter zijn hun getallen voor het totale ijzergehalte van het bloed normaal.

Howard en Stevens³¹⁾ vonden in 5 dagen in de faeces van hun patiënt 26,8 mgr. ijzer, d.i. 2,5 mgr. minder dan was opgenomen. In de urine werd door hen geen ijzer gevonden. Dus zou per dag 0,5 mgr. zijn teruggehouden.

Dunn en Telling⁷²⁾ vonden in 5 cc. faeces geen ijzer.

Van minder belang lijkt ons het onderzoek van McClure⁷³⁾. Wel kon deze vaststellen, dat van de 240 mgr. ijzer, die zijn patiënt met haemochromatose had opgenomen, slechts 192 mgr. met de faeces werd uitgescheiden, (ook hier met de urine niets) maar hij gaf zijn patiënt dagelijks in een gelatinekapsel 0,187—0,210 gram citras ammonii ferrici. Nu is het, zooals boven reeds vermeld, algemeen bekend dat van het in groote hoeveelheden ingebrachte ijzer een deel voorloopig in de depôts (lever en milt) wordt opgeslagen, en slechts zeer langzaam wordt uitgescheiden. Zijn proef echter

duurde slechts 5 dagen. Verder is tegen dit experiment aan te voeren, dat de patiënt eerst één dag voor het begin zijn constante dieet kreeg, wat veel te kort is, daar dan nog groote hoeveelheden faeces van vorige dagen aanwezig kunnen zijn.

De mededeeling van D w o r a k³⁰⁾, die op een proef zonder eenige voorbereiding en slechts 2 dagen durende, meent tot ijzerretentie te mogen besluiten, kunnen we hier rustig voorbijgaan.

Bij onzen eersten patiënt hebben wij een nauwkeurige ijzerbalans trachten te maken. Dit leek daarom gemakkelijk uitvoerbaar, omdat deze patiënt wegens zijn diabetes op een zeer zorgvuldig afgewogen constant dieet was gezet.

Voor den aanvang van de proef gebruikte de man gedurende 5 dagen dit dieet, terwijl voor regelmatige dagelijksche defaecatie was zorg gedragen. Bij het begin kreeg hij een capsule met 1 gram karmijnpoeder, en vanaf het eerste verschijnen der roode kleur in de faeces werden deze — evenals de urine — in een goed gereinigde flesch bewaard. Na 5 dagen kreeg patiënt weer een capsule, en nu werden de faeces tot aan het opnieuw verschijnen der roode kleur bewaard. Ook de over dit tijdvak geloosde urine werd voor ijzerbepaling verzameld.

Van het constante dieet werden dagelijks 2 volkomen gelijke porties in de dieetkeuken nauwkeurig afgewogen, waarvan de eene door den patiënt werd verbruikt, de andere voor ijzerbepaling naar het laboratorium ging.

De faeces van de $5\frac{1}{2}$ etmalen, voorafgaande aan de tweede rood gekleurde defaecatie, werden in een groot mortier gemengd, en hieruit de monsters voor de ijzerbepalingen genomen. Hetzelfde geschiedde met de urine.

Met het voedsel werd in deze $5\frac{1}{2}$ etmalen 123 mgr. ijzer opgenomen, met faeces en urine 122,25 mgr. uitgescheiden, dus een uiterst geringe retentie, die veel te klein is, om waar hier ondanks alle voorzorgen de mogelijkheid van fouten zoo groot is, eenige waarde aan te mogen hechten.

Bovendien zal bij de haemochromatose, die immers een uiterst chronisch verloop heeft, de ijzerretentie wel niet constant zijn en indien langdurige observatie mogelijk zou zijn, op verschillende tijden aanzienlijk wisselen.

In elk geval moet er wel een groot aantal jaren noodig zijn om de geweldige hoeveelheden ijzer op te stapelen die bij deze ziekte in de organen worden gevonden (zie hiervoor de tabellen van normale en pathologische levers op blz. 71).

Helaas mocht het ons niet gelukken bij onze twee laatst beschreven patiënten met hyperthrophische cirrhose en melanodermie een ijzerbalans te maken, daar zij slechts kort in observatie waren, en niet met voldoende nauwkeurigheid op een constant dieet te brengen.

Dat de ijzerretentie bij haemochromatose op een functiestoornis der uitscheidingsorganen zou berusten, is niet waarschijnlijk, daar aan het voornaamste uitscheidingsorgaan: de darm, pathologisch-anatomisch nooit zoodanige afwijkingen zijn gevonden, dat deze de functiestoornis zouden kunnen verklaren.

Meer aannemelijk is het, dat de stoornis moet gezocht worden in de organen die in normale omstandigheden het ijzer verwerken, doch dit thans vasthouden.

We denken hier natuurlijk in de eerste plaats aan de lever, waar dan ook de siderose begint. Hoe het ijzer hierin wordt afgezet en vanuit dit orgaan verder door het lichaam wordt verspreid, is nooit met zekerheid aangetoond. Dat het ter plaatse in de verschillende weefsels uit het haemoglobine zou ontstaan, is onaannemelijk, hoewel verschillende schrijvers meenen dat zonder deze mogelijkheid de haemosiderose niet te verklaren zou zijn.

In het algemeen wordt alleen op plaatsen waar het bloed met levende endotheliale cellen in aanraking komt (lever, milt, beenmerg?, haemolympheklieren?, — in pathologische omstandigheden bij haemorrhagiën in lichaamsholten —) het haemoglobine ontleed in ijzer en meestal bilirubine, — bij sommige ziekelijke toestanden zou ook een deel langs de porphyrinereeks worden afgebroken.

Sommige schrijvers, o.a. Quincke²⁾ en Anschütz⁶⁾, vermoeden dat het ijzer in het bloedserum opgelost naar de organen wordt gebracht, hoewel zij hiervoor geen bewijzen brengen. Anderen, o.a. Rösle⁷⁾ en Mallory²⁶⁾ meenen dat het door de leucocyten, of door bepaalde cellen „siderocyten” (uit miltpulpa- of Kupffercellen) zou worden overgebracht. Zij vonden de levervenen vol met ijzerhoudende cellen.

In navolging van Wegener²⁰⁾ trachtten wij in de leucocyten van het periphere bloed „ongemaskeerd” ijzer aan te toonen, bij onze 2e, 3e en laatste patiënten, hetgeen ons evenmin als hem mocht gelukken.

Daarentegen is het ons mogelijk geweest, bij onzen eersten patiënt een groote hoeveelheid serum uit het poortadergebied, vóór den dood verkregen, op het ijzergehalte te onderzoeken.

Deze patiënt overleed tengevolge van verbloeding uit een varix van de oesophagus, waarbij binnen het uur ruim 2 L. bloed werd opgegeven. Het bloed was helderrood, niet met maaginhoud vermengd.

Het serum scheidde zich prachtig af, was helder, niet haemolytisch. Het gaf slechts zwak het spectrum van oxy-haemoglobine, geen haematespectrum. Een druppel van het serum, op een schaal-tje boven het waterbad ingedampt, gaf met ferrocyanaalkali en zoutzuur een duidelijk blauwe verkleuring (dus „ongemaskeerd” ijzer aanwezig), ook met ferricyanaalkali en zoutzuur viel de reactie zwak positief uit. Het ijzergehalte van dit serum was 29 mgr. per L. *) Ongeveer 14 dagen tevoren was het ijzergehalte van het serum verkregen van bloed uit de vena mediana cubiti bepaald (door Mej.

*) Deze waarde lijkt onwaarschijnlijk hoog. Helaas werd destijds, toen wij het belang hiervan nog onvoldoende inzagen, een dubbelbepaling verzuimd, zoodat wij voor de absolute betrouwbaarheid van dit getal niet kunnen instaan. Wel blijkt uit de sterk positieve reactie op ongemaskeerd ijzer, welke reactie in het periphere bloedserum negatief was, dat het ijzergehalte inderdaad zeer hoog moet zijn geweest.

Ir. H i j m a n), tegelijk hiermee het ijzergehalte der ascitesvloeistof. De waarden hiervoor waren resp. 2,25 en 5,25 mgr. per L. De reactie met ferrocyaanalkali op ongemaskeerd ijzer was in het perifere serum negatief, in de ascitesvloeistof duidelijk doch zwak-positief. Het bilirubinegehalte van deze laatste bedroeg slechts 0.6 eenheden.

Onze waarneming, waarbij dus vooral in het serum van het poortadergebied een zeer groote hoeveelheid ijzer kon worden aangetoond, pleit er evenals de boven reeds genoemde bevindingen van H i j m a n s v a n d e n B e r g h ⁹⁶), zeer sterk voor, dat in het algemeen het ijzer vooral met het bloedserum in opgelosten toestand naar de lever wordt gevoerd. Dat het ijzergehalte in het serum der poortader, dus in het voornaamste gebied der inwendige circulatie, hier zoo buitengewoon hoog werd gevonden, berust mogelijk hierop, dat het ijzer bij de haemochromatose niet kan worden verwerkt.

De verbreiding van het haemosiderine maakt het waarschijnlijk, dat het verder transport vanuit de lever grootendeels langs de lymphewegen gaat. Reeds H o c h h a u s e n Q u i n c k e ⁶¹) konden dit voor de haemosiderine na overmatige ijzervoeding aantonen.

De vrij hooge waarde van het ijzergehalte der ascitesvloeistof berust vermoedelijk hierop, dat deze voornamelijk als een transsudaat uit het poortadergebied is te beschouwen.

Om dit verder na te gaan, hebben wij bij 2 patiënten met cirrhose van L a e n n e c e n ascites eveneens het ijzergehalte van periphere serum en ascitesvocht bepaald, en vonden hier in tegenstelling met het bij onzen eersten patiënt waargenomene, de waarden voor het ascitesvocht lager dan voor het serum, n.l.:

Patiënt J.: bloedserum 2,33 mgr. Fe per L.
ascitesvocht 0,89 mgr. Fe per L. (gemiddelde van 2 monsters op verschillende tijden genomen).

Patiënt T.: bloedserum 3 mgr. Fe per L.
ascitesvocht 1,9 mgr. Fe per L. (eveneens gemiddelde van 2 verschillende monsters).

In beide gevallen was noch in het serum, noch in de ascitesvloeistof ongemaskeerd ijzer aan te toonen.

Dat hier de waarden voor het ascitesvocht lager worden gevonden, berust waarschijnlijk hierop, dat in het serum nog een weinig haemoglobine aanwezig is, wat voor het ascitesvocht mag worden uitgesloten. Normaliter komt volgens het handboek van Oppenheim⁸⁰⁾ in het bloedserum geen of nagenoeg geen ijzer voor. Echter vinden verschillende moderne schrijvers met verfijnde methoden steeds aantoonbare hoeveelheden zware metalen, waaronder ijzer.

De door ons gevonden waarden komen overeen met die van Abderhalden en Möller⁸¹⁾ voor het normale ijzergehalte van het bloedserum van den mensch. Genoemde schrijvers bepaalden tevens het deel dat hiervan aan het aanwezige haemoglobine (door spoortje haemolyse) moet worden toegeschreven, en kwamen dan ongeveer tot dezelfde waarde, zoodat het werkelijk gehalte van het bloedserum aan ijzer waarschijnlijk uiterst gering is.

Het meest in het oog springende verschil tusschen haemochromatose en de ziekten met haemosiderose door verhoogde bloedaafbraak (b.v. pernicieuze anaemie), ligt wel in de plaats van de ijzerafzettingen. Bij deze laatste ligt het haemosiderine voornamelijk in lever, nier en beenmerg, minder in de milt, zelden in de hartspier. Daarentegen wordt bij haemochromatose in nieren en beenmerg in den regel geen of weinig haemosiderine gevonden terwijl hier b.v. de lymfeklieren, in tegenstelling met bij de pernicieuze anaemie, ermee overladen zijn.

Dit is echter begrijpelijk, want bij de ziekten die met verhoogde bloedaafbraak gepaard gaan, is de functie der organen die voor de verwerking van het afgebroken haemoglobine zorgen meestal ongestoord (enkele uitzonderingen deelt Bork mede), deze kunnen alleen bij het groote aanbod niet alles zoo snel verwerken. Zoo wordt dan ook bij de pernicieuze anaemie in bepaalde stadia juist een negatieve ijzerbalans gevonden (d.w.z. er wordt meer ijzer uitgescheiden dan er wordt opgenomen).

Bij de haemochromatose echter is de verwerking, en daardoor de uitscheiding van het bij de normale bloedaafbraak vrijgekomen en met het voedsel opgenomen ijzer gestoord, dit wordt afgezet in de inwendige organen, die het niet kunnen wegwerken, en het nu o.a. naar de regionale lymfeklieren trachten te transporteren.

Bork¹³⁾, die in het algemeen ook deze zienswijze is toegedaan, wijst echter op 12 gevallen van pernicieuze anaemie en leucaemie, waar een algemeene haemosiderose bestond, in één geval was zelfs naast de pernicieuze anaemie, een haemochromatose aanwezig.

Jacobi⁸²⁾ is erin geslaagd de kleurstof van de haemochromatose in oplossing te brengen en aan een nader chemisch onderzoek te onderwerpen. Hiervoor ging hij uit van de zeer groote versche lever (3250 gram) van een 47-jarigen man met diabète bronzé, zonder huidpigmentatie, die in coma diabeticum stierf. Lever, pancreas en lymfeklieren waren overladen met bruin, ijzerreacties gevend pigment — de milt in mindere mate.

De kleurstof loste niet op in alcohol, aether, aceton, chloroform, zeer goed in ijsazijn en 0,85 % keukenzoutoplossing. In benzol, phenol, toluol en tetrachloorkoolstof, ging de bruine kleurstof niet over.

De met keukenzoutoplossing behandelde leverbrij wordt verder met water geëxtraheerd, waarbij langzamerhand minder kleurstof in oplossing gaat. Uit het waterig extract, dat moeilijk filtreert, laat zich door verzadiging met ammoniumsulfaat de kleurstof uitzouten, terwijl een gele kleurstof in oplossing blijft. Het bruine neerslag wordt met verzadigd ammoniumsulfaat uitgewasschen, in water opgelost, en tot verdwijnen der Nesslerreactie gedialyseerd. De aldus verkregen suspensie wordt met keukenzout in oplossing gebracht. Door filtreren krijgt men een heldere oplossing, die als materiaal diende voor de quantitatieve bepalingen.

Bepaald werd droogrest, gloeirest, ijzer en stikstof (ijzer volgens Linzel colorimetrisch, stikstof volgens de microkjeldahlmethode).

Schrijver komt tot de volgende uitkomsten:

100 c.c. oplossing: 66 mgr. ijzer, 94 mgr. stikstof.

100 c.c. oplossing: 691 mgr. droog, 154 mgr. gloeirest (hierbij is een geringe hoeveelheid keukenzout, die voor 't oplossen van de suspensie werd gebruikt).

De bruine kleurstof moet colloïd gebonden zijn, staat waarschijnlijk nog dicht bij het haemoglobine.

Volgens *Jacobi* bestaat waarschijnlijk de verhouding $N_4 : Fe$.

Deze bevindingen zouden het waarschijnlijk maken, dat het ijzer en de stikstof beiden deel uitmaken van de bruine kleurstof van de haemochromatose, al is het ijzer misschien nog deels gemaskeerd.

Deze laatste conclusie lijkt ons echter niet gerechtvaardigd, omdat *Jacobi* uitsluitend rekening houdt met „de” kleurstof van de haemochromatose en in tegenstelling met *von Recklinghausen* het bestaan van het haemofuscine als zelfstandige ijzervrije bruine kleurstof verwerpt, terwijl hij in het geheel niet heeft aange-toond, dat hij uitsluitend haemosiderine, en geen haemofuscine heeft geëxtraheerd.

Ook ons was het reeds gebleken, dat de ijzerhoudende kleurstof van de haemochromatose, in tegenstelling met wat vrij algemeen wordt aangenomen, in water oplosbaar is. Toen wij namelijk versch leverweefsel van onzen eersten patiënt voor de ijzerbepaling bloed-vrij wilden maken, en daartoe den brij van dit orgaan eerst met physiologische keukenzoutoplossing en vervolgens gedurende dagen met gedestilleerd water spoelden, bleek de spoelvloeistof licht bruin verkleurd, en de ijzerwaarden die voor het orgaan werden gevonden veel lager dan verwacht mocht worden.

We hebben dan ook later, daar geen versch materiaal meer aanwezig was deze bepalingen aan den in formol gefixeerden lever herhaald. Na de publicatie van *Jacobi* hebben wij verder nog getracht uit de in formol bewaarde levers van onze 2 patiënten met diabète bronzé de kleurstof met physiologische keukenzoutoplossing te extraheeren, wat echter begrijpelijkerwijze (denaturatie van het eiwit) niet gelukte. Wel verkregen we door extractie met warme

ijszijn een donkerbruin gekleurde, na filtreeren heldere vloeistof, die sterke ijzerreacties gaf zoowel met geel- als met rood bloedloogzout, met dit laatste echter minder duidelijk. Natuurlijk is dit materiaal niet meer geschikt om uit nauwkeurige analyses iets omtrent den aard van het pigment te mogen besluiten.

Wij hebben ons in deze dus moeten beperken tot een onderzoek naar het ijzergehalte der organen van onze lijders aan diabète bronzé waarbij als vergelijking eenige levers van willekeurig gekozen obducties, en een zevental leverlijders dienden *). Tevens werd nog het ijzergehalte bepaald van de lever van een prematuur geboren foetus van 7 maanden, dat onmiddellijk na den partus overleed.

Voor het onderzoek naar het ijzergehalte der organen staan ons 2 verschillende wegen open:

De eerste, in de vroegere onderzoekingen meest gevolgde methode, is het aantoonen van het haemosiderine met histo-chemische reacties, waarvoor vooral ferrocyanaankali met zoutzuur en zwavelammonium in allerlei variaties worden toegepast. Natuurlijk wordt hiermee uitsluitend het ongemaskeerde ijzer (misschien ook een deel van het gemaskeerde ijzer, door ontleding met de reagentia) aangetoond.

Overigens blijft het hier tenslotte bij een schatting, daar men alleen kan nagaan of veel dan wel weinig haemosiderine aanwezig is. Naar den graad van haemosiderose wordt dan het ijzergehalte van het orgaan aangegeven.

De tweede, meer zekere methode, is de quantitatief-chemische, waarbij het ijzergehalte van een orgaanstuk na verassing wordt bepaald. Dat ook deze methode zijn moeilijkheden heeft blijkt wel uit de zeer groote spreiding in de opgaven die in de literatuur voor de normale waarden van het ijzergehalte der menschelijke en dierlijke organen zijn te vinden, b.v.

Schmey **)		289 mgr. per K.G. droog
Katz **)		535 " " " "
Magnus Levy ⁵²⁾		3355 " " " " voor de lever.

*) Dezelfde organen werden voor de koperbepaling gebruikt.

**) Zie Oppenheimer's Handbuch der Biochemie ⁸⁰⁾.

Een eerste groot bezwaar is zooals hierboven reeds terloops werd genoemd de moeilijkheid om de organen bloedvrij te onderzoeken, waardoor dan eens minder, dan weer meer bloed zal worden meebepaald.

Uit onze ervaring en het onderzoek van Jacobi blijkt wel duidelijk, dat we de organen niet met water mogen spoelen, daar dan een groot deel van het ijzer kan worden meegenomen.

Wij hebben getracht deze moeilijkheid zooveel mogelijk te overwinnen, door de fijn gesneden orgaanstukjes slechts gedurende zeer korten tijd met water te spoelen, waardoor althans een groot deel van het bloed kon worden verwijderd zonder het slechts zeer langzaam oplossende ijzerpigment mee te nemen. Daar het gelukkigerwijze bij deze ziekte om zeer groote hoeveelheden ijzer gaat, kunnen we het nog aanwezige bloed dan o.i. verwaarloozen. Immers schatten wij het ijzergehalte van het bloed op 0,6 ‰, en de b.v. in een lever van 2 K.G. teruggebleven hoeveelheid bloed op 100 gram, dan zou per K.G. 30 mgr. ijzer van het bloed zijn meebepaald, een waarde die bij de enorme totaalhoeveelheid in het niet zinkt.

Een tweede ernstiger bezwaar bestaat echter hierin, dat niet alle deelen van eenzelfde orgaan evenveel ijzer bevatten. Dit bleek o.a. duidelijk bij de lever van onzen tweeden patiënt, waar reeds bij het microscopisch onderzoek opgemerkt was, dat de kleine rechter leverkwab veel armer was aan pigment dan de groote linker. Wij hebben dit later chemisch kunnen bevestigen: het ijzergehalte van de rechter leverkwab bedroeg 2,12 gram, dat van de linker 8,1 gram per K.G. nat leverweefsel.

Wij hebben laatstgenoemd bezwaar trachten te omgaan, door zoo mogelijk het geheele orgaan te verasschen, en waar dit wegens de groote hoeveelheid materiaal ondoenlijk was, de voor de analyse gebruikte stukjes uit vele ver uiteengelegen deelen van het orgaan te nemen.

Verder zijn wij op de volgende wijze te werk gegaan:
De orgaanstukjes worden in een Kjeldahlkolf, op een zandbad ver-

ascht. Bij een reeks bepalingen waar voor de ijzer-stikstofcoëfficiënt ook het stikstofgehalte onderzocht werd, geschiedde deze verassing uitsluitend met geconcentreerd zwavelzuur (K j e l d a h l). Hiervan werd later afgezien, daar de verassing met zwavelzuur alleen zeer tijdroovend is, en de ijzer-stikstof coëfficiëntbepaling, die een zeer juiste maat geeft voor het ijzergehalte der organen, ons, waar het hier om zeer groote verschillen in ijzergehalte gaat, overbodig leek.

Bij een volgende reeks bepalingen werd met sterk zwavelzuur en salpeterzuur verascht (methode N e u m a n n). Het geringe ijzergehalte der reagentia werd later als correctie in rekening gebracht. Daarna werd de vloeistof opgekookt met water (om eventueele salpeterzuurverbindingen en pyrophosphaten te ontleden) en de heldere vloeistof met water op een bepaald volume gebracht.

Bij een derde reeks bepalingen werd, zooals boven reeds bij de koperbepalingen is aangegeven, om een snellere verassing van de vrij groote hoeveelheid materiaal te verkrijgen in plaats van met zwavelzuur en salpeterzuur, eerst gedeeltelijk met sterk zwavelzuur verascht, dan na volledige afkoeling zeer voorzichtig ijzervrij 30 % waterstofperoxyde toegevoegd, en voorzichtig verwarmd tot het peroxyde is uitgewerkt. Daarna werd opnieuw met geconcentreerd zwavelzuur sterk op het zandbad verwarmd, waarna de heldere vloeistof weer als boven op een bepaald volume werd gebracht (100-200-300 c.c.).

Van de aldus verkregen oplossingen werd het ijzer colorimetrisch bepaald met rhodaankali.

Als standaard werd gebruikt $\frac{1}{8000}$ normale ferrioplossing, bereid uit M o h r's zout *). Deze bevatte dus per c.c. 7 γ ijzer.

*) M o h r's zout ($\text{FeSO}_4(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 6\text{aq.}$) wordt behandeld met wat zuur en overmaat broomwater (ter oxydatie tot ferri —). Daarna wordt het broom door koken verwijderd. We zijn uitgegaan van een $\frac{1}{320}$ normale oplossing, die dus 1.2256 gram per L. bevat, en die quantitatief in ferri werd omgezet en $\frac{1}{25}$ verdund = $\frac{1}{8000}$ norm.

Een geschikte hoeveelheid der onbekende stof (gewoonlijk 1 tot 3 cc.) werd vergeleken met 3 cc. standaardoplossing. De verdere bewerking is voor onbekende en standaard gelijk.

De afgemeten hoeveelheden worden met zuivere sodexoplossing geneutraliseerd, dan toegevoegd een groote hoeveelheid (5 tot 10 cc.) eener sterke rhodaankalioplossing (60 %). Hieraan wordt weer een weinig ijzervrij kaliumpersulfaat toegevoegd, en voorzichtig 1 n. zwavelzuur tot de kleur op het oog maximaal is. Dan wordt tenslotte met aether quantitatief geëxtraheerd, waarvoor gewoonlijk 3 tot 4 extracties voldoende zijn. Na de laatste extractie moet de zure restvloeistof kleurloos zijn.

De aetherextracten worden gemengd, op een geschikt volume gebracht, en vergeleken met het extract uit de standaardoplossing.

De berekening is dan verder weer als volgt:

kleursverhouding standaard: vloeistof = $a : b$.

aantal cc. standaard = c ; aantal cc. vloeistof = d .

sterkte standaard = e ; sterkte vloeistof = x .

$$\text{Nu : } x = \frac{a}{b} \times \frac{d}{c} \times e$$

Voorbeeld:

Standaard 28 γ in 60 cc. aether.

3 cc. vloeistof : $x \gamma$ in 115 cc. aether.

kleursverhouding : 31,45 : 15.

$$x = \frac{31,45}{15} \times \frac{115}{60} \times 28 = 112,5.$$

Dus in 1 cc. vloeistof was 37,45 γ Fe.

Tenslotte nog de volgende opmerkingen:

De standaardoplossing zonder persulfaat en zonder aether loopt in $1\frac{1}{2}$ uur terug van 1,0 tot 0,56.

Zonder persulfaat, met aether loopt zij in $1\frac{1}{2}$ uur niet noemenswaard terug.

Met persulfaat, zonder aether loopt zij in $1\frac{1}{2}$ uur terug van 1,0 tot 0,98, dus practisch gelijk.

Waar hier zoowel persulfaat als aether werden gebruikt, is dus van deze zijde geen gevaar te duchten.

TABEL I

	Gram stof	Fe γ per cc. (extract)	Fe mgr. per K.G. nat (na correctie)	Fe mgr. per K.G. droog
1. Man 45 jaar	11,036	6,42 (250 cc)	145,7	659
peritonitis	9,180	4,79 (250 cc)	130,5	591
2. Man 82 jaar	13,32	15,54 (100 cc)	105	510
pneumonie	14,4855	9,66 (200 cc)	120	580
3. Vrouw 64 jaar	15,209	9,17 (200 cc)	110	207
diabetes-pneumonie . .	9,7291	5,53 (250 cc)	126	237
4. Man ? jaar	16,3455	6,51 (250 cc)	90,8	292
apoplexie	5,94	6,86 (100 cc)	90,7	290
5. Man 44 jaar: lues icterus, ascites.	6,5546	6,30 (100 cc)	74	360
6. Man 60 jaar: cirrhose icterus ascites	6,75	12,74 (100 cc)	170	780
7. Man 52 jaar: cirrhose geen ascites.	7,981	8,75 (100 cc)	91	450
8. Vrouw 50 jaar: lues hepatitis	8,3324	11,55 (100 cc)	120	560
9. Cirrhose, icterus, ascites .	9,1327	6,09 (100 cc)	50	280
10. Man 63 jaar: Laennec's cirrhose, ascites	6,286	23,8 (100 cc)	360	1460
11. Man ? jaar: cirrhose . .	8,316	15,96 (100 cc)	174	700
12. Foetus 6 maanden . . .	7,7253	42,63 (105 cc)	560	1330
13. Haemochromatose I . .	7,5310	301,7 (106 cc)	4240	14700
14. Haemochromatose II rechter leverkwab . .	294	2625 (250 cc) } 2380 (250 cc) }	2120	7070
15. Haemochromatose II linker leverkwab . . .	335	5355 (500 cc) } 5495 (500 cc) }	8100	27000

De aether wordt peroxydevrij gemaakt met een oplossing van

natriumbisulfiet en zwavelzuur. Daarna wordt gewasschen met water, dan met kalkmelk om het zwavelig zuur te verwijderen, tenslotte weer met water. Verder wordt hij in het donker bewaard.

De kleursverhouding der vloeistoffen wordt afgelezen met den colorimeter van Klett.

Hiernaast volgen de bepalingen van het ijzergehalte van dezelfde levers, die voor de boven beschreven koperbepalingen werden gebruikt. Het ijzergehalte der reagentia is ook hierbij als correctie in rekening gebracht.

De correctie bedroeg in het algemeen minder dan 10 %.

Onze tabel leert, dat doorgaans het ijzergehalte der cirrhotische levers niet hooger is dan dat van de contrôles, waaraan bij de obductie geen afwijkingen werden waargenomen. Daarentegen is het in de levers van onze patiënten met diabète bronzé zóó hoog, dat hier wel een zeer bijzonder moment moet worden aangenomen.

Dat het ijzergehalte van de pigmentrijke linkerleverkwab zoo buitengewoon veel hooger is dan van de veel minder pigment bevattende rechter, wijst erop, dat in tegenstelling met wat vroeger voor het kopergehalte werd betoogd, de hoeveelheid ijzer wel rechtstreeks met de pigmentvermeerdering samenhangt. Deze is evenwel weer niet evenredig met den graad van cirrhose.

Voor deze laatste zienswijze pleit ook de hooge waarde in geval 10. Dit is het geval van den patiënt met coma hepaticum.

Op enkele plaatsen was hier in de lever een lichte bruine verkleuring te zien. Op deze plaatsen was ook met ferrocyaankali en zoutzuur het ongemaskeerd ijzer aan te toonen. Verder was de lever, en ook de overige organen echter niet bruin gepigmenteerd.

Hoog is ook het gehalte aan ijzer in de lever van het foetus.

Dit komt overeen met wat boven voor het kopergehalte werd gezegd, en berust waarschijnlijk eveneens op het vormen van een reservedepôt voor den eersten zuigelingentijd.

Uit een vergelijking van de tabellen voor het ijzer- en kopergehalte blijkt verder dat verhooging van koper en ijzer niet parallel

gaan. Dit pleit niet voor de meening dat de slecht functioneerende cirrhotische lever het ijzer minder goed zou uitscheiden, en daardoor oorzaak zou worden van haemosiderose, of zelfs van haemochromatose, zooals dit nog door velen wordt aangenomen.

Wij dienen dus de haemochromatose als eën zeer specifieke ziekte van de organen die de ijzerstofwisseling regelen te beschouwen.

Dat de vermeerdering van het ijzergehalte niet tot de lever alleen beperkt is, maar dat ook talrijke andere organen aan de algemeene siderose meedoen, moge uit de volgende tabel van het ijzergehalte der organen van onzen tweeden patiënt blijken (zie tabel II).

Ook van onzen eersten patiënt werd in de versche organen het ijzergehalte bepaald, doch werd dit overal veel te laag gevonden, daar zooals boven reeds werd gezegd, door het dagenlang spoelen van den brij dezer organen met water het grootste deel van het ijzer verwijderd werd. Deze fout kon wat de lever betreft nog worden hersteld, daar een deel van dit orgaan bewaard was. Het ijzergehalte bedroeg hier 14700 mgr. per K.G. droog (zie tabel I), terwijl bij onze eerste bepaling de verrassend lage waarde van 290 mgr. was gevonden.

Wij laten hier dus slechts in het kort de ijzerbepalingen in enkele organen volgen, die destijds om technische redenen niet werden fijngewreven en gespoeld:

Bijnier:	600 mgr. Fe per K.G. nat	2200 mgr. per K.G. droog,	$\frac{Fe}{N} = \frac{0,6}{15,62} = 0,0384$
Huid:	110 " " " " "	300 " " " " "	$\frac{Fe}{N} = \frac{0,110}{34,28} = 0,0032$
Nier:	127 " " " " "	720 " " " " "	$\frac{Fe}{N} = \frac{0,127}{15,71} = 0,0081$
Lymfeklier:	4700 " " " " "	24200 " " " " "	

Na deze droevige ervaring in het eerste geval opgedaan, hebben wij dus in het vervolg de organen niet meer tot brij gewreven, en de fijn gesneden orgaanstukjes slechts gedurende zeer korten tijd met water gespoeld, waardoor een groot gedeelte van het bloed kon

worden verwijderd, zonder het slechts langzaam oplossende ijzerpigment mede te nemen.

Opmerkelijk is vooral het zeer hoge ijzergehalte van milt, linker leverkwab, bijnier, en lympheklier, terwijl in de nieren slechts een

TABEL II
Patient S.: Haemochromatose

Orgaan	Gram stof	Fe γ per cc. (extract)	Fe mgr. per K.G. nat	Fe mgr. per K.G. droog
Bijnier	6,7636	106,75 (200 cc)	3100	10930
Lympheklier	0,4607	14,56 (200 cc)	6230	22000
Schildklier	12,4255	51,8 (200 cc)	816	3600
Testis	6,2487	5,25 (200 cc)	56	260
Pancreas	28,22	176,4* (200 cc)	1240	3780
Hartspier.	52,4953	154 (206 cc)	590	2720
"	45,6052	175 (200 cc)	760	3490
Linker leverkwab.	335	5355 (500 cc) } 5495 (500 cc) }	8100	27000
Rechter "	294	2625 (250 cc) } 2380 (250 cc) }	2120	7070
Milt	126	3395 (500 cc)	13470	52300
Nier	51,5962	25,2 (250 cc)	120	556
"	83	49,7 (200 cc)	110	520
Urine	108 cc	1,051 (200 cc)	0 *	0
Gal (ingedikte galblaasgal) .	7½	1,183 (200 cc)	9	?

* Het geringe ijzergehalte dat bij de bepaling werd gevonden, viel na aftrekken der correctie weg.

betrekkelijk lage waarde werd gevonden, zooals voor haemochromatose typisch is. Zeer hoog is ook de — trouwens in de verschillende bepalingen nogal uiteenlopende — waarde voor de hartspier. Merkwaardigerwijze werd hier bij het microscopisch onderzoek niet veel pigment gevonden. Toch lijkt ons de zeer slechte hartswerking, tengevolge waarvan patiënt tenslotte overleed, aan dit hoge ijzergehalte niet vreemd.

Ter vergelijking volgen hier de getallen die Magnus-Levy⁵²⁾ in de organen van een zelfmoordenaar bij wien de obductie geen afwijkingen aan het licht bracht, verkreeg:

Schildklier	. . .	58 mgr. per K.G. nat,	290 mgr. per K.G. droog
Pancreas	. . .	45 " " " "	261 " " " "
Testis	. . .	45 " " " "	569 " " " "
Hartspier	. . .	67 " " " "	769 " " " "
Lever	. . .	608 " " " "	3355 " " " "
Milt	. . .	723 " " " "	3856 " " " "
Nier	. . .	158 " " " "	826 " " " "

Hierbij dient opgemerkt, dat deze getallen in vergelijking met die van andere schrijvers zeker sterk aan den hoogen kant zijn.

b. Over het „haemofuscine”.

Bij de haemochromatose komt echter naast het haemosiderine nog een tweede bruin pigment voor, het haemofuscine, dat geen ijzerreactie geeft. Over het ontstaan en den aard van dit pigment, zijn in den loop der tijden de meeningen nogal uiteen gegaan.

Von Recklinghausen¹²⁾ trachtte onder het begrip „haemochromatose” diverse pathologische bruine verkleuringen samen te vatten, die van de bloedkleurstof zouden afstammen, en ondanks hun veelvuldig voorkomen en groote verbreiding tot destijds weinig de aandacht trokken.

Hiertoe zouden zijn te rekenen de intensieve verkleuringen die

door T i l m a n n, H i n d e l a n g, Q u i n c k e, aan lever, milt en pancreas werden beschreven en wegens het ijzergehalte van het pigment als bloedpigmentsmetastasen werden aangeduid. Verder de gevallen van pigmentcirrhose, waarvan het samengaan met diabetes en melanodermie door Fransche onderzoekers werd beschreven.

Bovendien doen bij „haemochromatose” nog de volgende organen mee (v. R.):

1. De wand van maag en darm, — vooral de muscularis —, zelden ook de muscularis van blaas, ureteren, vasa deferentia.

Verder de wanden der bloed- en ook vooral die der lymphevaten, in zoover musculatuur aanwezig is, in de gladde spiervezels.

2. Hetzelfde korrelige pigment treedt op in de mast- of bindweefselcellen van de bindweefselkapsels (G l i s s o n's kapsel, milt-trabekels enz.).

3. Ook de meeste klieren worden bij de „haemochromatose” bruin gekleurd, vooral de kliercellen van maag- en darmklieren, speeksel-, traan-, slijm- en zweetklieren.

4. Tenslotte ook synovia, serosa enz.

In de nieren zit het pigment echter niet in de epitheelcellen der tubuli contorti, doch in het bindweefsel.

Het pigment is als volgt te onderscheiden:

- a. als ijzerhoudend in levercellen en Kupfersche stercellen,
- b. als ijzervrij in randcellen en korfcellen van speeksel- en traanklieren.

V o n R e c k l i n g h a u s e n noemt het niet ijzerreactie gevende pigment (bij 1, 2 en 3 steeds alleen aanwezig) haemofuscine.

Het is fijnkorrelig, zijn bestendigheid tegen alcohol, aether en chloroform, evenals tegen sterke zuren, bewijst dat het geen vet is, doch een geheel zelfstandige-, niet nader chemisch te definieeren stof, uit het haemoglobine ontstaan.

Volgens S c h m i d t ⁸³⁾ zou het haemofuscine uit het haemosiderine ontstaan door ouder worden, waarbij het eerste dus zijn

ijzerreactie zou verliezen. Hiertegen komt H u e c k ⁸⁴⁾ op, daar hij het haemofuscine op grond van de oplosbaarheid in vetoplossende middelen, en kleurbaarheid met Soedan 3 voor een vetachtige stof houdt, die met de haemoglobine-afbraak niets te maken heeft. Daarom noemt hij deze stof ook geen haemo-, doch „lipo-fuscine”.

Intusschen zou het ook dan zeer wel mogelijk zijn, dat dit „lipo-fuscine” uit de lipoiden der erythrocyten zou zijn ontstaan.

Volgens N o o d t ⁸⁵⁾ komt dit ijzervrije pigment bij menschen boven den middelbaren leeftijd in meer dan 50 % der gevallen physiologisch voor, vooral in het pancreas, verder in nier, lever, milt, prostaat, schildklier, testis en long. In de vaten zou het vooral zijn afgezet in de adventitia, in mindere mate in de media. Volgens L u b a r s c h komt het bruine „ouderdomspigment” in de gladde spiercellen voornamelijk in de vesiculae seminales voor, verder in dunnen darm, venen, arterien, lymphevaten, maag, oesophagus, bronchi en trachea.

Daar ook in nieren, bijnieren, epidydimis, speekselklieren, hartspier, evenals in de huid deze pigmentteering gevonden wordt, kunnen we zeggen, dat in het algemeen de haemofuscineafzetting bij de haemochromatose overeenkomt met de plaatsen waar ook physiologisch de ouderdomspigmentteeringen gevonden worden, alleen is de pigmentafzetting bij haemochromatose veel intensiever. L u b a r s c h ¹¹⁾, evenals K ö n i g ⁸⁶⁾ en G o l d m a n n ⁸⁷⁾ rekenen dit „Abnutzungspigment” tot de proteinogene melaninepigmenten.

Volgens B o r k is het zonder uitzondering Soedan negatief.

L u b a r s c h, die zich met de studie van de haemochromatose bijzonder heeft beziggehouden (hij heeft 30 gevallen dezer vrij zeldzame ziekte onderzocht) komt in zijn laatste mededeelingen tot het besluit, dat het wezen der ziekte in een dubbele stofwisselingsstoornis is gelegen, n.l.: 1e een stoornis in de ijzerstofwisseling, zoodat ondanks meestal niet verhoogd aanbod van ijzer, dit in de endo-

theliën der bloedvaten, in de groote parenchymateuze organen, en in de dekepitheliën wordt vastgelegd.

2e een stoornis in de eiwitstofwisseling, waardoor de sterke afzetting van het tweede (geen ijzerreactie gevende) bruine pigment in de gladde musculatuur van dunnen darm, maag, oesophagus, vesiculae seminales, prostata, bloed- en lymphe-vaten, en talrijke bindweefselcellen, zou plaatsvinden. Dit pigment behoort tot de melaninegroep.

Van Fransche zijde wordt er dan ook op gewezen, dat de bruinzwarte huidverkleuring bij den diabète bronzé niet te danken is aan de geringe afzetting van haemosiderine („rubigine”) in de huid, maar nagenoeg uitsluitend aan de sterke vermeerdering van de eiwitachtige (zwavelhoudende) melaninepigmenten.

Loeper, Ravier, en Lesure⁸⁷⁾ hebben om deze melaninevermeerdering aan te toonen, het zwavelgehalte van huid en inwendige organen in normale gevallen en bij ziekten met melanodermie bepaald.

Zij noemen eerst het werk van Letulle, Margaine, Duvernay, Achard en Leblanc, en tenslotte het proefschrift van Ollivier, welke onderzoekers meenen, dat voor het tot stand komen van de huidverkleuring het „rubigine” slechts een zeer ondergeschikten rol kan spelen.

De 2 pigmenten zouden niet alleen in de huid, doch in alle organen naast elkaar voorkomen, alleen de verhouding wisselt. In lever en pancreas overheerscht het „rubigine”, in de bijniere zouden beiden ongeveer in gelijke hoeveelheden voorkomen, terwijl in de huid het melanine den hoofdrol speelt.

Schrijvers (L., R. en L.) vonden nu het zwavelgehalte in de epidermis van patiënten met ziekte van Addison verhoogd, eveneens in de huid van een hond waar een bijnier was weggenomen.

Bij een patiënt met diabète bronzé, vonden zij het zwavelgehalte in de huid duidelijk verhoogd, ook in lever en bijniere (in deze laatste tot 6 maal te hoog). Vermeerdering van ijzer en zwavel

bij de analyse gaan dus parallel met vermeerdering van „rubigine” en melanine onder het microscoop, „Le soufre est le test de la mélanine, comme le fer l'est de la rubigine.”

Al kunnen wij de meening der schrijvers, dat beide pigmenten uit de afbraak van erythrocyten door een haemolytisch proces, dat in alle organen doch vooral in lever en milt zou plaats vinden, niet deelen, toch heeft hun onderzoek weer een belangrijk gegeven gebracht voor de identiciteit van het oude „haemofuscine” met het melanine.

Bovendien wordt ook in talrijke andere beschrijvingen waarin histologisch huidonderzoek wordt vermeld, gewezen op een sterke vermeerdering van het niet ijzerreacties gevende bruine pigment in het stratum germinativum en corium, naast het haemosiderine, dat meestal zeer spaarzaam is, en vooral in de cutis gevonden wordt.

Dat het in sommige gevallen inderdaad tot zeer sterke melanine-ophooping komen kan, zou ook het geval van Uhlenbruck⁵⁰⁾ bewijzen, waar een duidelijk positieve reactie van Thormälen in de urine kon worden aangetoond. Deze reactie is echter voor het aantonen van melanine niet voldoende.

Bij den derden boven beschreven patiënt, bestond ook een sterk positieve reactie van Thormälen in de urine.

In hoeverre in meer gevorderde gevallen, de haemosiderose van de bijnierschors de melanineafzetting nog helpt vergrooten, is natuurlijk moeilijk te bepalen. Wat Bork¹³⁾ hieromtrent uit de literatuur wist te verzamelen pleit er niet voor dat de bijnier een belangrijke rol zou spelen: van 53 gevallen met huidpigmentteering, was in 19 dezer het haemosiderinegehalte der bijniereen aangegeven. Hierbij werd 9 maal veel, 7 maal weinig, 3 maal geen haemosiderine gevonden. Van de 54 gevallen zonder huidverkleuring, werd in 9 het haemosiderinegehalte der bijniereen vermeld: 1 maal veel, 5 maal weinig en 3 maal geen haemosiderine.

ZESDE HOOFDSTUK.

Enkele bijkomstige symptomen, diagnose, prognose, therapie.

Nadat in de vorige hoofdstukken de drie klassieke symptomen van den diabète bronzé zijn besproken, n.l. de diabetes, de levercirrhose, en de pigmentatie van huid en inwendige organen, terwijl dit laatste en belangrijkste symptoom nog een bespreking van de ijzerstofwisseling en een nadere studie dezer pigmenten noodig maakte, willen wij thans nog in het kort enkele minder belangrijke verschijnselen bespreken, die bij deze ziekte herhaaldelijk gevonden worden.

Hierbij zullen wij afzien van de verschijnselen die rechtstreeks met den diabetes of met de levercirrhose samenhangen, en die in de desbetreffende hoofdstukken behandeld zijn.

Op de eerste plaats schijnt in de meeste gevallen reeds betrekkelijk vroeg een uitgesproken asthenie te bestaan. Dit verschijnsel, reeds door Hanot en Chauffard³⁾ opgemerkt, wordt in de literatuur in bijna alle gevallen teruggevonden. Dat het later onder invloed van den diabetes en de gevolgen van de cirrhose extreme graden kan bereiken is begrijpelijk.

Een tweede verschijnsel waar in de literatuur herhaaldelijk op gewezen wordt is de haaruitval, meestal gepaard gaande met vermindering of verlies van de libido sexualis, soms impotentie. In enkele gevallen zou zelfs het meer of minder volledige beeld van een pluriglandulaire insufficiëntie ontstaan (zie o.a. Falk⁸⁸⁾, Wegener²⁰⁾, Saggioro⁸⁹⁾, Althausen en Kerr⁷³⁾, Wood en Fitz-Hugh⁴⁵⁾, e.a.).

M. Labbé⁹⁰⁾ demonstreerde in samenwerking met Boulin, Azérad en Uhry, op de zitting van de Société Médicale des Hôpitaux van 27 Maart 1931 een geval van diabète bronzé met melanodermie, hypertrophische cirrhose en diabetes met acidose,

bij een 40-jarigen zeeman, en wees hierbij vooral op de droge huid, den haaruitval en de atrophie van de testes met impotentie.

Tegelijk hiermee werd een tweede patiënt gedemonstreerd zonder huidpigmentatie, doch met overigens dezelfde verschijnselen.

Spreker wijst erop, dat hem ook bij cirrhose van *Laennec* herhaaldelijk abnormale droogheid van de huid en haaruitval was opgevallen, terwijl hij in dit verband het werk van *Schoffer* noemt, die bij dieren door experimenteele beschadiging van de lever, secundaire veranderingen aan de testes kon opwekken.

Het schijnt dus dat er een zeker verband bestaat tusschen den toestand van de lever en de veranderingen in genoemde organen, die hij als een nieuw symptomcomplex samenvat, het „syndrome hépato-pancréatico-génitale”.

Ook in ons eerste geval was de impotentie reeds tijdens de eerste opname, dus lang voor het ontstaan van den diabetes aanwezig.

In hoeverre deze verschijnselen het gevolg zijn van de pigmentafzetting in de organen van inwendige afscheiding, of in hoeverre er een onvoldoende functie tegelijk met en onafhankelijk van de gebrekkige werking der organen voor de ijzerstofwisseling bestaat, is natuurlijk niet gemakkelijk uit te maken.

Blanton en *Healy*⁷⁴⁾ vonden bij 81 gevallen uit de literatuur:

In 9 van de 11 gevallen waar dit werd onderzocht een matige ijzerpigmentafzetting in schildklier.

In 8 van de 9 gevallen haemosiderose van de prostaatepitheliën.

In 2 van de 2 gevallen haemosiderose van de parathyreoïdeae.

In 7 van de 8 gevallen haemosiderose van het beenmerg.

In 2 van de 2 gevallen haemosiderose van de hypophysis.

Voor de testes vonden zij van 8 gevallen 2 maal de aanwezigheid van ijzerhoudend pigment opgegeven (in de endotheelcellen der vaten), 6 maal die van geen ijzerreacties gevend pigment in de ductuli seminales.

Een verder verschijnsel dat nogal eens wordt genoemd, doch lang

niet altijd aanwezig is, is de lage bloeddruk, die waarschijnlijk wel meest het gevolg zal zijn van de algemeene cachexie-, misschien echter ook van de veranderingen in het eiwitspectrum van het bloedserum (verschuiving naar den globuline kant) tengevolge van de levercirrhose, of tenslotte mogelijk ook van de bijnierinsufficiëntie.

Een in al onze boven genoemde gevallen aanwezig verschijnsel was de auto-agglutinatie der erythrocyten, waarvan onze ervaring echter nog te kort is om uit te maken in hoever dit voor de diagnostiek der leverziekten van belang is, en waarop wij in een afzonderlijk hoofdstuk hopen terug te komen.

Als diagnosticum voor de haemochromatose wordt den laatsten tijd vooral van Amerikaansche zijde genoemd, het vinden van ijzerreacties gevende bruine korrels in de epitheelcellen van het urine-sediment. Het haemosiderine zou in de nieren voornamelijk in het buisepitheel worden afgezet, deze cellen zouden dan gaan degenereren, afgestooten worden, en met de urine verwijderd. Inderdaad werden in verschillende gevallen van haemochromatose deze haemosiderinehoudende cellen gevonden, zoo waren b.v. ook in het urine-sediment van onzen tweeden patiënt enkele sporadische epitheelcellen, die zich met ferrocyaankali en zoutzuur blauw kleurden.

In andere gevallen werden zij echter niet gevonden, en waarschijnlijk zullen zij wel nooit in grooten getale aanwezig zijn, daar zooals boven reeds werd gezegd het ijzergehalte der urine meest niet verhoogd wordt gevonden.

Eveneens wordt vaak in een coupe van de huid, naast een vermeerdering der melaninepigmenten in stratum germinativum en corium, in de cutis, en in sommige gevallen ook in de sub-cutis, een tweede bruin pigment gevonden, dat ijzerreacties geeft (haemosiderine). Reeds Falk⁸⁸⁾ wees op het belang van dit onderzoek voor de diagnose.

Volgens Blanton en Healy⁷⁴⁾ wordt in ongeveer de helft der gevallen het haemosiderine in spaarzame hoeveelheden gevonden.

Ook dit betrekkelijk eenvoudig uit te voeren onderzoek is voor de diagnose haemochromatose dus niet zonder belang.

De meest zekere methode zooals die ook door ons volgens R o m e i s' „Taschenbuch der mikroskopischen Technik" werd toegepast (Verlag R. Oldenburg, München 1928) is de Turnbull blauwreactie volgens T i r m a n n en S c h m e l z e r.

Na fixeeren van het materiaal in absoluten alcohol, worden ijs-coupees gemaakt, en deze worden vanuit gedestilleerd water, in geconcentreerde, licht geel gekleurde, zwavelammonium gebracht, waarin zij gedurende eenige (tot 24) uren blijven. Dan zorgvuldig afspoelen in gedestilleerd water, en overbrengen met glazen naald in een versch bereide oplossing van 20 % ferricyaankali en 1 % zoutzuur aa, gedurende 10 tot 20 minuten, waardoor het gevormde zwavelijzer in Turnbull-blauw wordt omgezet. Dan zorgvuldig afspoelen in gedestilleerd water, en voor een mooie kernkleuring nakleuren met parakarmijn. Dat zoowel vaatwerk als reagentia ijzer-vrij moeten zijn spreekt vanzelf.

Een zeer eenvoudige reactie op de aanwezigheid — echter volgens schrijver van 2 waardig — ijzer in de huid scheen de door B r u g s c h ⁹¹⁾ bij patiënten met icterus beschreven blauwreactie. Hiertoe spoot hij een geringe hoeveelheid 1 % ferricyaankali-oplossing in de huid, en zag dan bij patiënten met icterus een duidelijk blauwe verkleuring, die hij meende aan de aanwezigheid van ferro-ijzer te moeten toeschrijven. De verregaande beteekenis die schrijver aan deze reactie voor het aantoonen van het ontstaan van de gal-kleurstof buiten de lever, en de leverdiagnostiek in het algemeen, toekende doet hier minder ter zake, vooral sinds door een onderzoek uit onze kliniek ⁹⁷⁾ bewezen is, dat deze reactie niet op de aanwezigheid van ijzer, doch op de oxydatie van bilirubine berust.

Deze reactie, evenals het inspuiten van 1 % ferrocyankaali-oplossing gaven bij onzen eersten patiënt een negatief resultaat.

Mogelijk zou gecombineerde inspuiting van ferrocyankaali en zoutzuur nog wel een positieve ijzerreactie hebben kunnen geven,

doch bleek intracutane injectie van zoutzuur, die wij alvorens deze bij den patiënt toe te passen op onszelf beproefden, te pijnlijk om hiertoe over te gaan.

Voorloopig blijft dus proefexcisie hier de meest gewenschte methode om na te gaan of haemosiderose van de huid aanwezig is.

De prognose van den diabète bronzé ligt in den aard van de ziekte besloten. Zooals vroeger reeds werd gezegd is het een uiterst chronisch verloopende ziekte, die echter in de uitgesproken gevallen onherroepelijk tot den dood leidt. Als het volledig ziektebeeld aanwezig is, is het pleit meestal binnen enkele jaren beslecht.

Eén enkele uitzondering op dezen regel kon door ons uit de literatuur worden opgediept, n.l. het geval van Murri⁹²), betreffende een vrouw met huidpigmentatie en diabetes, die met dieet en bijnier-tabletten werd behandeld, en na eenige maanden het ziekenhuis genezen en ontkleurd kon verlaten. Waar in dit geval geen leververanderingen waren aan te toonen, en van de verdere geschiedenis van deze patiënte niets bekend is, valt op de waarde van deze diagnose en „genezing” wel het een en ander af te dingen.

De dood is vaak het gevolg van intercurrente ziekten, vooral tuberculose, pneumonie, peritonitis, erysipelas, phlegmonen, soms van een op den bodem van de cirrhose zich ontwikkelend carcinoom, of van de begeleidende verschijnselen der levercirrhose zooals bloedingen, hydrops, hartzwakte (bij deze laatste speelt de haemosiderose van de hartspier waarschijnlijk ook een rol).

Een zeer groot deel dezer lijdens ging in coma diabeticum ten gronde. Sinds het invoeren van de insulinetherapie is de prognose wat den diabetes betreft natuurlijk aanzienlijk verbeterd, zoodat meerdere gevallen met zwaren diabetes gedurende jaren in redelijk goeden toestand bleven.

Het „physiologische” eindstadium is dan een toestand van uiterste cachexie, soms met uitgesproken leverinsufficiëntie (hepatargie).

De therapie bestaat natuurlijk wat betreft den diabetes in een regeling van het dieet, zoo noodig gecombineerd met insulinebehan-

deling. Hetzelfde geldt voor de verschijnselen die het gevolg zijn van de lever- of pancreasinsufficiëntie (vetdiarrhoë, darmstoornissen). Bij ascites en sterken hydrops, zijn zooals vanzelf spreekt diuretica, eventueel gecombineerd met zoutloos dieet en zoo noodig punctie aangewezen, bij hartzwakte cardiotonica.

Een rationeele therapie bestaat helaas niet. De eenige mogelijkheid van een poging in deze richting vonden wij bij Wegener²⁰), die het voorstel oppert met toluyleendiamine een prikkel te geven aan het reticulo-endotheliale apparaat, om dit tot een betere verwerking van het ijzer aan te zetten. Hij heeft echter zelf dit middel niet toegepast.

ZEVENDE HOOFDSTUK.

Nabeschouwing.

Zooals reeds uit de vorige besprekingen blijkt, kan de diagnose haemochromatose, indien niet alle symptomen aanwezig zijn, — zooals meestal in het begin van de ziekte —, groote moeilijkheden opleveren, of zelfs onmogelijk te stellen zijn.

Zoo is het dan ook te verklaren, dat een zeer groot deel der in de literatuur beschreven gevallen, eerst na den dood als haemochromatose werden herkend.

Wij meenen dat het overal waargenomen vermeerderd optreden der ziekte voornamelijk is toe te schrijven, aan de groeiende belangstelling ervoor in de laatste jaren, waardoor zoowel klinisch, als vooral pathologisch-anatomisch, histologisch en experimenteel, zeer veel op dit gebied is onderzocht, zoodat de diagnose thans veel vroeger en meer kan worden gesteld.

Nu en dan worden in de kliniek patiënten gezien met een levercirrhose, die noch in het beeld van de cirrhose van Laennec, noch in dat van de ziekte van Hanot past. Hiermee hebben wij op het oog, een hypertrophische levercirrhose, vaak met voorbijgaanden icterus gepaard, bij personen (bijna uitsluitend mannen) meest tusschen 30 en 50 jaar. Doorgaans ziet men hierbij een eigenaardige grauwe verkleuring van de huid, vooral van aangezicht, handen en onderbeenen, die dan in de voorgeschiedenis soms reeds langen tijd blijkt te bestaan, vaak reeds vanaf de jeugd, en die langzamerhand duidelijker wordt. Veelvuldig gebruik van alcohol is meestal niet aan te toonen.

Het is onze overtuiging, dat deze ziekte in vele gevallen berust op een beginnende algemeene haemochromatose.

Treffend is b.v. de overeenkomst tusschen de ziektegeschiedenissen van onzen eersten patiënt, die tijdens de eerste opname nog geen

verschijnselen had van diabetes mellitus en zich toen voordeed als een eenvoudige cirrhose, en die onzer beide laatste patiënten.

Dat de donkere huidskleur dezer beiden aan hun gemeenschappelijk beroep (schipper) zou zijn te danken, zooals in het begin ook bij ons een overweging was, lijkt ons daarom niet goed denkbaar omdat ook op plaatsen van de huid, die niet aan licht en buitenlucht waren blootgesteld (onderbeenen enz.) de pigmentatie zeer uitgesproken was. De voornaamste klacht van al onze patiënten was de algemeene slapte en vermoeidheid, die ook bij vele gevallen uit de literatuur zoo sterk op den voorgrond trad, en die bij de cirrhose van L a e n n e c zelden in deze mate aanwezig is.

In dergelijke gevallen uit de literatuur bleek soms bij operatie, meestal bij de obductie, een haemochromatose te bestaan.

Ook het geval van bovengenoemden eersten patiënt toont, hoe zulk een „hypertrophische cirrhose” zich tenslotte tot een klassiek geval van diabète bronzé kan ontwikkelen.

Van pathologisch-anatomische zijde wordt er op opmerkzaam gemaakt, dat naast de typische gevallen van haemochromatose zgn. „overgangsgevallen” voorkomen, waarbij wel een meer of minder sterke algemeene haemosiderose wordt gevonden, daarentegen een slechts tot de media en adventitia der arteriën van lever, milt, pancreas, soms huid, beperkte bruine pigmenteering, terwijl in de epitheliën, gangliëncellen en spiervezels niet meer dan het normale pigment wordt gevonden. (Zie o.a. B o r k, Virch. Arch. 269 blz. 190).

Ook R ö s s l e ⁷⁾ beschreef reeds dergelijke „formes frustes” van diabète bronzé, evenals S i m m o n d s ¹⁵⁾. Het is echter zeer de vraag of deze afwijkingen werkelijk op lichte gevallen van echten diabète bronzé berusten.

ACHTSTE HOOFDSTUK.

Over auto-agglutinatie.

Bij alle vier boven beschreven patiënten hebben wij het optreden van auto-agglutinatie in het bloed vermeld, een verschijnsel, dat nog weinig bekendheid geniet, en dus een nadere toelichting behoeft.

Het ligt niet in onze bedoeling, het volledig onderzoek over dit onderwerp, dat door van der Hoeden en ons ⁹⁸⁾ in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde uitvoerig is beschreven, op deze plaats te bespreken, daar het slechts zijdelings met het thema van dit proefschrift samenhangt.

Wij meenen dus te kunnen volstaan met volgende korte beschrijving van het verschijnsel.

Dit bestaat hierin, dat het bloedserum niet alleen de erythrocyten van alle (ook de tot dezelfde groep behorende) bloedtypes agglutineert, doch zelfs de eigen erythrocyten.

Het was b.v. zeer duidelijk waar te nemen, bij het opvangen van enkele druppels bloed van onze patiënten voor de bloedsuikerbepaling, waarbij men in het glaasje onmiddellijk een grofkorrelige agglutinatie zag optreden.

In tegenstelling met de iso-agglutinatie (met groepvreemde erythrocyten) is deze auto-agglutinatie reversibel, d.w.z. zij wordt bij een temperatuur van 20° tot 25° C. weer volledig opgeheven.

Bij lichaamstemperatuur kan dus geen agglutinatie optreden.

Men zal ook, indien de temperatuur der omgeving hooger is dan 20° C., het verschijnsel slechts kunnen waarnemen, door het bloed tot beneden genoemde temperatuur af te koelen.

Voor de wijze waarop deze auto-agglutinatie van de zoogenaamde pseudo-agglutinatie (uitsluitend geldrolvorming), zoowel als van de koude-agglutinatie en van de pan-agglutinatie, kan worden onderscheiden, zij evenals voor de literatuuropgave naar onze bovenvermelde mededeeling verwezen.

Merkwaardig is, dat wij het verschijnsel tot heden uitsluitend bij patiënten lijdende aan een hypertrophische levercirrhose hebben kunnen vaststellen.

Voor de beide eerst beschreven patiënten hebben wij het nog niet aan alle criteria getoetst, die wij in onze samenvatting als karakteristiek beschreven, daar zij eerst onze aandacht op het verschijnsel vestigden, en aanleiding gaven tot het instellen van ons onderzoek.

Wel vertoonde het bloed van beiden een bij kamertemperatuur optredende agglutinatie, die in de broedstoof bij 37° C. weer werd opgeheven.

Geen auto-agglutinatie zagen wij optreden in het bloed van 3 patiënten met een typische cirrhose van Laennec, evenmin in dat van enkele patiënten met levercarcinoom, een geval van hepatitis luetica met zeer groote lever, en een geval van biliaire cirrhose door steenafluiting van den ductus choledochus, waarbij de lever ook sterk vergroot was. Wel vertoonde het bloed van al deze patiënten een sterke pseudo-agglutinatie.

Ook bij talrijke contrôleproeven, waarbij het serum steeds onder dezelfde voorzorgen werd gewonnen als in onze mededeeling voor het onderzoek op auto-agglutinatie worden aangegeven, was deze niet aan te toonen.

In hoeverre het verschijnsel misschien voor de leverdiagnostiek van waarde zou kunnen blijken, is natuurlijk uit ons kleine aantal waarnemingen nog niet te zeggen. Om dit uit te maken zal het nog aan een veel grooter aantal gevallen moeten worden getoetst.

Onwaarschijnlijk lijkt het ons, dat de auto-agglutinatie voor het ontstaan van de haemochromatose beteekenis zou hebben, immers bij lichaamstemperatuur kan het verschijnsel niet optreden. Dit zou echter denkbaar zijn, indien lichaamsdeelen beneden 20° C. afkoelen.

Wij zagen het echter nooit samen gaan met haemolyse *), en hebben ook boven reeds betoogd, dat bij haemochromatose in den regel elk symptoom dat op verhoogde bloedaafbraak zou wijzen ontbreekt.

*) De proef van Donath-Landsteiner was negatief.

SAMENVATTING VAN ENKELE DER VOORNAAMSTE BEHANDELDE PUNTEN.

1. De diabète bronzé is het laatste stadium van een algemeene haemochromatose.
2. Deze laatste is gekenmerkt door een sterke haemosiderose van talrijke organen, en een afzetting van bruin, geen ijzerreacties gevend pigment, vooral in de gladde spiercellen, bindweefscellen en in het stratum germinativum der huid, doch ook in alle inwendige organen.
3. De haemosiderose wordt niet veroorzaakt door verhoogde bloedaafbraak, waarvan alle symptomen ontbreken, maar door een stoornis in de ijzerstofwisseling, waarbij zooals ook in enkele gevallen uit de positieve ijzerbalans bleek, ijzer in het lichaam wordt vastgehouden.
4. Het niet ijzerreacties gevende bruine pigment behoort waarschijnlijk tot de zwavelhoudende (proteinogene) melaninepigmenten, zoodat wij voor de vermeerdering hiervan ook een stoornis in de eiwitstofwisseling moeten aannemen.
5. De oorzaak dezer dubbele stofwisselingsstoornis is onbekend, kopervergiftiging als oorzaak is onaannemelijk, ook de alcohol speelt waarschijnlijk geen groote rol. Daarentegen zijn er verschillende feiten die voor een (soms erfelijk-familiaire) constitutioneele minderwaardigheid der organen pleiten.
6. Door de haemosiderose van lever en pancreas, misschien gecombineerd met andere onbekende oorzaken, misschien ook door deze laatsten alleen, komt het tot degeneratie en regeneratie der parenchymcellen, en woekering van het bindweefselstoma, waardoor levercirrhose en pancreasatrofie ontstaan, al of niet gecombineerd met diabetes.
7. Het ijzer wordt waarschijnlijk voor het grootste gedeelte door het bloedserum en de lympe in opgelosten vorm naar de organen gebracht.

8. Waarschijnlijk komt haemochromatose meer voor dan tot dusver werd aangenomen, en moeten verschillende tot heden moeilijk te classificeeren gevallen van levercirrhose aan deze stofwisselingsstoornis worden toegeschreven.
9. Een belangrijke aanwinst voor de diagnostiek van deze ziekte zijn het aantoonen van melaninevermeerdering en haemosiderine in de huid, evenals het vinden van haemosiderinekorrels bevattende epitheelcellen in het urinesediment.
10. In hoeverre het verschijnsel van auto-agglutinatie voor de leverdiagnostiek in het algemeen, en voor de diagnostiek van een bepaald soort van hypertrophische levercirrhose in het bijzonder, van beteekenis zou kunnen blijken, zal door een verder onderzoek op groote schaal moeten worden uitgemaakt.

NASCHRIFT.

Kort na het afsluiten van dit proefschrift, werden in de kliniek opgenomen een 40-jarige huisvrouw en een 54-jarige arbeider, beiden lijdende aan een hypertrophische levercirrhose met icterus en een duidelijke bruingrijze verkleuring van de huid.

Ascites was niet aan te toonen.

De lever was bij beiden zeer sterk vergroot, de milt bij de vrouw aanzienlijk, bij den man slechts weinig.

De anamnese was als het ware een copie van die onzer boven beschreven patiënten. In beide gevallen had de toenemende zwakte en moeheid gepaard gaande met icterus en huidjeuk, de menschen ertoe gebracht in de kliniek hulp te zoeken.

Bij den man bestond de huidverkleuring vanaf de jeugd, bij de vrouw was zij gedurende de laatste jaren (doch reeds lang voor den vrij recenten icterus) ontstaan.

Beiden vertoonden in het bloed het verschijnsel van auto-agglutinatie. De vrouw had een duidelijk verhoogde bloedsuikercurve, de man niet. De urines bevatten veel urobiline, matig bilirubine, doch reduceerden niet. De reactie van *Thormählen* *) was sterk positief, de andere melaninereacties negatief.

Met voorbijgaan van alle verdere bijzonderheden, willen wij nog slechts op het volgende wijzen:

Bij de vrouw (niet bij den man) vonden wij in het urinesediment herhaaldelijk met haemosiderine-korrels volgeladen epitheelcellen (sterk positieve Berlijnsch blauw reactie).

Eveneens bij haar werd in een coupe van de huid (Dr. Zoon) duidelijke haemosiderinepigmentteering gezien, niet alleen in de cutis

*) De waarde van deze reactie moet o.i. voor de diagnose melanurie niet te hoog worden aangeslagen, daar het een reactie op pyrrol- en indolderivaten is in het algemeen. De urines onzer patiënten gaven ook allen de indicanreactie.

bij de bloedvaatjes, doch ook in het stratum germinativum tusschen het sterk vermeerderde melaninepigment.

Ter vergelijking diende een praeparaat afkomstig van een patiënt met uitgesproken diabète bronzé, dat aan Dr. Zoon door Prof. O. Gans uit Frankfurt welwillend werd afgestaan. In dit laatste praeparaat was de haemosiderose echter nog aanzienlijk sterker.

Bij den mannelijken patiënt bestond alleen een sterke melaninevermeerdering in het stratum germinativum.

Wij meenden goed te doen deze beide patiënten, waarvan in het eerste geval o.i. de diagnose hiermede wel vaststaat; in dit naschrift nog even in het kort te beschrijven.

LIJST DER GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

- Abderhalden en Möller (81): Hoppe Seylers Zeitschr. f. phys. Chem. 176, 1928.
- Althausen en Kerr (73): Endocrinology 11, 1929.
- Andrianoff en Ansbacher (43): Dtsch. med. Wochenschr. 56, (Febr. 1930).
- Anschütz (6): Dtsch. Arch. f. klin. Med. 62, 1899.
- Asher en Grossenbacher (67): Bioch. Zeitschr. 17, 1909.
- Askanazy (37): Verh. der dtsch. path. Ges. Wien, 1929.
- Beattie (18): Journ. of Path. and Bacter. 9, 1904.
- Bernard (14): „Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale”. Paris 1877.
- Bernouli (8): Schweiz. Korrespondenzblatt 1910 — geciteerd bij Ungeheuer (9).
- Blanton en Healy (74): Arch. of Int. Med. 27, 1921.
- Bonne, Kouwenaar, Müller en Vos (95): Geneesk. Tijdschr. v. Ned. Indië 71, 6, 1931.
- Bork (13): Virchows Arch. 269, 1928.
- Brault en Galliard (25): Arch. génér. de Méd. 161, 1888.
- Brugsch (91): Dtsch. med. Wochenschr. 55, 1929.
- Brugsch, Horsters en Gilbert (59): Zeitschr. f. exp. Med. 1923—1925.
- Classen (101): „Ausgewählte Methoden der analytischen Chemie”, 1901.
- Dastre (54): Arch. de Phys. — geciteerd bij Hammersten: „Lehrbuch der physiologischen Chemie”, 1922.
- Deléphine (68): Bull. Soc. Chim. 4, 3, 1908.
- Donaldson (72): Guys Hosp. Rep. — gerefereerd in Centralbl. inn. Med. 53, 1929.
- Dubin en Pearce (66): Journ. of Exp. Med. 15, 1917.
- Dunn en Telling (72): Britt. Med. Journ. 1921, II.

- Dworak (30): Münch. med. Wochenschr. 71, 1929.
- Eldh (79): Acta Med. Scand. 69, 1928.
- Elvehjem en Hart (46): Journ. of Biol. Chem. 84, 1929.
- Eppinger (28): „Die Krankheiten der Leber mit Einschluß der hepatolienalen Affektionen“, Thieme, Leipzig 1926 (zie ook Wegener (20)).
- Falk (88): Wien. med. Wochenschr. 1911, 28.
- Fiessinger en Laurent (34): Ann. de Méd. 1914—1915.
- Fleischer (77): Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 44, 1912.
- Flinn en von Glahn (44): Journ. of Exp. Med. 49, 5, 1929.
- Flinn en Inoye (48): Journ. of Biol. Chem. 84, 1929.
- Von Frisch (19): Wiener Arch. f. inn. Med. 1922.
- Garrod (71): Quart. Journ. of Med. 1913—1914.
- Gottlieb (53): Hoppe Seylers Zeitschr. f. phys. Chem. 15, 1891.
- (62): Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 26, 1890.
- Gouget (33): Gaz. des Hôp. 1910— geciteerd bij Howard en Stevens (31).
- Grendel (38): Pharmac. Weekblad 1930.
- Hall en Butt (36): Arch. of Path. 6, 1, 1928.
- Hamburger (55): Hoppe-Seylers Zeitschr. f. phys. Chem. 1878—1880.
- Hanot en Chauffard (3): Revue de Med. 1882.
- Hanot en Schachmann (4): Arch. de Phys. 1886.
- Haurowitz (100): Hoppe Seylers Zeitschr. f. phys. Chem. 190, 1930.
- Hochhaus en Quincke (61): Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 37, 1896.
- Van der Hoeden en Verbeek (98): Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 19 Sept. 1931.
- Howard en Stevens (31): Arch. of Int. Med. 20, 1917.
- Hueck (84): Zieglers Beiträge 52, 1912.
- Hijmans van den Bergh (96): „Der Gallenfarbstoff im Blute“, Leiden—Leipzig 1918.

- Hijmans van den Bergh, Muller en Verbeek (97): Dtsch. med. Wochenschr. 57, 1930.
- Van Itallie en van Eck (42): Arch. de Pharmac. 251, 1913.
- Jacobi (82): Bioch. Zeitschr. 230, 1913.
- Kleinmann en Klinke (39): Virch. Arch. 275, 1930.
- König (86): Zieglers Beitr. 75, 1926.
- Kühl (32): Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1924.
- Kunkel (56): Pflügers Arch. 14, 1877.
- Labbé (90): Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. 1931.
- Letulle (24): Arch. de Phys. norm. et Path. 1886.
- Loeper, Ravier en Lesure (87): Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. 1928.
- Lubarsch (11): Dtsch. med. Wochenschr. 55, 1929.
- Maccalum (60): Journ. of Phys. 16, 1894.
- Magnus-Levy (52): Bioch. Zeitschr. 24, 1910.
- Mallory (35): Am. Journ. of Path. 1925 I.
- (35): Arch. of Int. Med. 37, 1926.
- Mallory, Parker en Nye (26): Journ. of Med. Res. 42, 1921.
- Marie (5): La Semaine Méd. 15, 1894.
- Meltzer (51): Geciteerd bij Howard en Stevens (31).
- Mills (21): Arch. of Int. Med. 34, 1924.
- Minkowski en Baserin (57): Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 23, 1887.
- Moll van Charante (10): Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1905.
- Morisson en Nash (94): Journ. of Biol. Chem. 87, 1930.
- Murri (92): Revista critica di clinica medica — gerefereerd in Zentralblatt f. inn. Med. 1901.
- Neumann (23): Virch. Arch. 111, 1889.
- Neumann en Mayer (63): Hoppe Seyelers Zeitsch. f. phys. Chem. 37, 1903.

- Noodt (85): Virch. Arch. 258, 1928.
- Van Noorden-Isaac (17): „Die Zuckerkrankheit“ 1927. (Zie ook Kugelman: Klin. Wochenschr. 1930, 33).
- Novi (58): Geciteerd bij Hammersten: „Lehrbuch der physiologischen Chemie“ 1922.
- Oppenheimer (80): „Handbuch der Biochemie des Menschen“ 1909.
- Orr (22): Lancet 1930 II.
- Oshima en Siebert (93): Zieglers Beitr. 84, 1930.
- Pearce, Austin enz. (69): Journ. of Exp. Med. 1912—1916. Am. Journ. of Phys. 32, 1913. Arch. of Int. Med. 1915—1916.
- Queckenstedt (70): Zeitschr. f. klin. Med. 79, 1914.
- Quincke (2): „Festschrift dem Andenken Albrechts von Haller gewidmet“ 1877.
- (76): Arch. f. klin. Med. 25 en 27, 1880.
- Von Recklinghausen (12): „Tageblatt der Naturforscherversammlung zu Heidelberg“ 1889.
- Rosenberg (49): Klin. Wochenschr. 1928, No. 11.
- Rössle (7): Zieglers Beiträge 41, 1907.
- Roth (27): Dtsch. Arch. f. klin. Med. 117, 1915.
- Saggiaro (89): Giorn. di clinica Medica (uit Kongreszbl. inn. Med. 24, 1923).
- Schmidt (83): „Zur Blutlehre“, 1892.
- Schmiedeberg (65): Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 33, 1894.
- Schönheimer en Herkel (41): Klin. Wochenschr. 9, 1930.
- Schönheimer en Oshima (29): Hoppe Seylers Zeitschr. f. phys. Chem. 1929.
- Simmonds (15): Berl. klin. Wochenschr. 12, 1909.
- Söderberg (78): Acta Med. Scand. 56, 1922.
- Troisier (1): Bull. de la Soc. Anat. de Paris 1871 — geciteerd bij Ungeheuer (9).
- Uhlenbruck (50): Dtsch. Arch. f. klin. Med. 167, 1930.

- Ungeheuer (9): Virch. Arch. 216, 1914.
- Waddel, Steenbock en Hart (47): Journ. of Biol. Chem. 1929.
- Warren (16): „The pathology of diabetes mellitus” London 1930.
- Wegelin (40): Verh. der dtsch. path. Ges. Wien 1929.
- Wegener (20): Zeitschr. f. klin. Med. 107, 1928.
- Weyers (99): Academisch Proefschrift Leiden, 1931.
- Wilson, Stuart en Weiser (102): Journ. of Am. Med. Ass. 84, 11, 1925.
- Wood en Fitz-Hugh (45): Arch. of Int. Med. 44, 1929.
- Young (75): Journ. of Ant. and Phys. 1870, II.
- Zaleski (64): Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 23, 1887.
- Hoppe Seylers Zeitschr. f. phys. Chem. 10, 1886.
-

J. 6288

STELLINGEN.

I

Het ontstaan van ascites bij levercirrhose kan niet *uitsluitend* door stuwing in het poortadergebied worden verklaard.

II

In het algemeen verdient bij de ernstiger vormen van ziekte van *Basedow* chirurgische behandeling de voorkeur.

Röntgenbestraling blijve voorbehouden voor de weinige gevallen, waarin groote doses jodium als voorbereiding tot de operatie gegeven, onvoldoende verbetering brengen in algemeen toestand en grondstofwisseling.

III

Bij de behandeling van ectopia vesicae is transplantatie der ureters volgens *Coffey* de aangewezen weg.

IV

Tonsillen zijn een gevaarlijk bezit van zeer twijfelachtige waarde.

V

De ziekte wet in haar tegenwoordigen vorm brengt groote gevaren mee voor de verzekerden.

VI

Bij het ontstaan van huidstriae speelt naast rekking-, toxische beschadiging van het elastisch weefsel der huid een belangrijke rol.

VII

Xanthomen-, tot heden als uiting van een gestoorde cholesterine-huishouding beschouwd, dienen veeleer te worden opgevat als gevolg van een algemeene vetstofwisselingsanomalie.

VIII

Bij de studie der epidemiologie van de ziekte van Weil dient op mogelijke overbrenging door honden te worden gelet.

IX

Het aantal geneeskundige vakbladen moet aanzienlijk worden beperkt.

U
1