Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Urobilinurie en icterus bij onze plantenetende huisdieren

https://hdl.handle.net/1874/280157

1923.

1923

UROBILINURIE EN ICTERUS BIJ ONZE PLANTENETENDE HUISDIEREN

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT
3627 5109

UROBILINURIE EN ICTERUS BIJ ONZE PLANTENETENDE HUISDIEREN

UROBILINURIE EN ICTERUS BIJ ONZE PLANTENETENDE HUISDIEREN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE VEEARTSENIJKUNDE
AAN DE VEEARTSENIJKUNDIGE HOOGESCHOOL TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS, **DR. J. E. W. IHLE**, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER VEEARTSENIJKUNDIGE HOOGESCHOOL TE VERDEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DEN SENAAT OP **MAANDAG 17 DECEMBER 1923**, DES NAMIDDAGS
TE 4 UUR, DOOR

JOHAN ALBERTUS BEIJERS
VEEARTS, LECTOR AAN DE VEEARTSENIJKUNDIGE HOOGESCHOOL TE UTRECHT, GEBOREN TE LOCHEM



BIBLIOTHEEK DIERGENEESKUNDE UTRECHT

1923
DRUKKERIJ „LAURENS COSTER", Fa. SCHOTANUS & JENS, UTRECHT

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT
1467 3945

Aan mijn vrouw en kinderen.

Getrouw aan de goede gewoonte bij het voltooien van een proefschrift een woord van dank te brengen aan de docenten, van wie men zijn opleiding heeft genoten, wensch ik ook hier mijn erkentelijkheid te betuigen aan mijn leermeesters Van Itallie, Dekhuyzen, Kroon, Sjollema en Paimans, den laatste niet het minst voor zoo menige practische wenk, tijdens mijn assistentschap bij hem.

Maar bovenal aan U, hooggeachte promotor Wester, voor hetgeen ik bij U heb geleerd, tijdens mijn studie zoowel als gedurende deze reeks van jaren, dat ik U in de beste verstandhouding behulpzaam ben bij de uitvoering Uwer onderwijstaak.

Ook waardeer ik zeer de belangstelling voor mijn onderzoek en de volmaakte vrijheid, die gij mij daarbij hebt gelaten.

Ik acht het een heiligen plicht, op deze plaats de nagedachtenis te eeren van die leermeesters, die ons door den dood helaas reeds zijn ontnomen. Zij, Thomassen, De Bruin, Van Esveld, Van der Plaats, Schimmel en Markus zullen niet licht door ons worden vergeten; hun werk is het voornamelijk geweest, dat thans in ons land het veeartsenijkundig onderwijs de plaats inneemt, die het al zoo lang toekwam.

Hartelijk dank zeg ik voorts aan U, collega's van het Pathologisch Instituut, met name U, zeer geachte Hoogland, voor den steun, ondervonden bij het sectie-onderzoek, waar ik die noodig had; ook aan U, hooggeachte Kirch, voor de moeite, die gij U getroost hebt, mij te helpen aan het vele materiaal van pasgeboren dieren.

Ten slotte dank aan de assistenten voor hun bijstand, waar ik die vroeg en die mij steeds zoo gul werd verleend, en aan het technisch personeel onzer afdeeling.

INLEIDING.

Tot de ziekten, welke den veterinairen clinicus het meeste moeite bieden bij de onderkenning, behooren zeer zeker de leveraandoeningen.

Vooral bij onze groote huisdieren is het dikwijls onmogelijk, tijdens het leven meer dan een waarschijnlijkheidsdiagnose te maken; immers waar bij de kleine huisdieren de lever goed te palpeeren en te percuteeren is, vallen deze onderzoekingsmethoden bij het paard geheel weg.

Alleen wanneer de lever sterk vergroot is, en het paard klein van soort, kan men per rectum het orgaan betasten. De percussie is steeds onzeker, verscholen als de lever ligt in de koepel van het diaphragma.

Bij het rund verkeeren we in iets gunstiger conditie, omdat de percussie hier goed mogelijk is, terwijl de lever te palpeeren is, als zij tot of voorbij de laatste rib reikt, dus ook alleen weer bij sterke vergrootingen. Het clinische onderzoek van de lever speelt dan ook in de veterinaire diagnostiek op verre na niet die rol als in de humane geneeskunde het geval is.

Leveraandoeningen, die niet met volumevermeerdering gepaard gaan, moeten we trachten langs anderen weg te diagnostiseeren, dan de palpatorische of de percutorische.

Van oudsher is één der belangrijkste symptomen, die onze aandacht op de lever vestigt, de icterus, de gele verkleuring dus, die veroorzaakt wordt door een imbibitie van de weefsels met galkleurstof (bilirubine) en die wij veeartsen bij onze meestal gepigmenteerde huisdieren het best constateeren aan de zichtbare slijmvliezen (conjunctiva, mond, vagina).

Hierbij sluit zich aan het onderzoek der urine op galkleurstoffen, ofschoon we zullen zien, dat dit onderzoek vaak van weinig beteekenis is.

Van meer belang kan zijn het onderzoek van de urine op urobiline, een stof die het onderwerp van tallooze onderzoekingen is geweest bij medici en chemici, doch merkwaardigerwijze in de veeartsenijkunde bij onze huisdieren nog weinig is nagegaan, en in de tweede plaats het onderzoek van bloedserum op galkleurstof, daar dit een veel nauwkeuriger methode is voor het opsporen van retentie van galkleurstof, dan het onderzoek van de slijmvliezen op icterische verkleuring.

De eerste, die over urobilinurie bij paard en rund, in ons land onderzoekingen heeft gedaan, is geweest Wester (1912).

Dit onderzoek, en de hoop uit de bestudeering van de icterus en de urobilinurie gegevens te kunnen krijgen voor een betere leverdiagnostiek zijn voor mij aanleiding geweest, dit vraagstuk nader onder de oogen te zien. Laat ik er direct bijvoegen, dat bezien uit een zuiver practisch oogpunt, de resultaten poover zijn gebleken; in wetenschappelijk opzicht, vooral voor de vergelijkende physiologie en pathologische physiologie, leken me echter de verkregen gegevens wel de moeite waard ze te verzamelen en te publiceeren.

EERSTE GEDEELTE.

HOOFDSTUK I.

UROBILINE EN UROBILINURIE.

Onnoodig acht ik het vanaf de ontdekking door Jaffé in 1869 alles uitvoerig na te gaan, wat al niet omtrent urobiline is onderzocht en geschreven; ik volsta met alleen dat te vermelden, hetgeen nuttig en noodig is tot goed begrip van zaken; achterin vindt men een volledige opgave van hetgeen ik over deze studie heb doorgewerkt, terwijl het mij weinig moeite zou gekost hebben deze nog belangrijk uit te breiden; zij die nog dieper op een en ander willen ingaan, vinden daarin een voldoende aanwijzing.

Jaffé heeft het urobiline het eerst in de gal, later ook in de urine gevonden (1869). Hoewel uit een clinisch oogpunt men al spoedig heel wat wetenswaardigs verzamelde, heeft het toch lang geduurd, vóór iets omtrent de chemische samenstelling der stof met zekerheid bekend werd.

Maly (1871-'72) zag in urobiline gereduceerd bilirubine en meende het uit de laatste stof te hebben gemaakt door reductie met natrium-amalgaam. Langen tijd heeft dit hydrobilirubine, zooals Maly het noemde, gegolden als identiek met urobiline.

Garrod en Hopkins toonden echter aan, dat uit het verschillend stikstofgehalte (bij het urobiline 4 %, bij het hydrobilirubine 9 %) bewezen kon worden, dat de stoffen niet identisch waren, hoeveel eigenschappen ze overigens gemeen mogen hebben.

Trouwens, het is later gebleken, dat men uit bilirubine, uit haematine, haematoporphyrine enz., verscheidene stoffen kan

maken, die alle groote overeenkomst evenals het hydrobilirubine, met urobiline vertoonen en die men urobilinoïden kan noemen.

Fischer is de eerste geweest, die het urobilinogeen, de „moederstof" van het urobiline, kristallijn heeft afgescheiden uit de urine, door deze te alkaliseeren met natriumbicarbonaat, uit te schudden met chloroform en het hierin overgegane urobilinogeen om te kristaliseeren uit azijnaether en de chemische samenstelling te bepalen. Uit deze uitvoerige onderzoekingen van Hans Fischer is het nauwe verband gebleken tusschen verschillende bloedkleurstofderivaten, bilirubine en urobilinogeen; echter is de juiste samenstelling van urobiline, het oxydatieproduct van het urobilinogeen nog steeds niet bekend.

Ik spaar de lezers en mijzelf de groote inspanning noodig tot goed begrip van de zeer gecompliceerde chemische verbindingen door hier niet dieper op in te gaan.

Meer interesseert het ons hoe we het urobiline in de cliniek het best aantoonen. Nog steeds is hiervoor de beste reactie, die van Schlesinger.

Urobiline in urine.

Men vermengt een hoeveelheid urine in een reageerbuisje met een gelijk volume alkoholische zinkacetaatoplossing (Absolute of 96 % alcohol, waaraan voor 10 % zinkacataat is toegevoegd; slechts een gedeelte ervan lost op, het mengsel wordt voor het gebruik geschud) en filtreert daarna door een *droog* filter in een *droge* reageerbuis. De eerste druppels laat men het best wegloopen, daar deze vaak nog troebel zijn en de allerminste troebeling de reactie stoort. Is urobiline aanwezig, dan verkrijgt men een iets geel gekleurde vloeistof, die bij opvallend licht (tegen een donkeren achtergrond het mooist) een prachtig groene fluorescentie vertoont. Bij doorvallend licht is ze min of meer rose. In versche urine vindt men, ook bij sterke urobilinurie, meestal alleen urobilinogeen, waaruit door de oxydatie van lucht en licht zich spoedig urobiline vormt.

Deze oxydatie kan men onmiddellijk tot stand brengen,

als men volgens de aanwijzing van Steensma één druppel (of meer, naar behoefte), eener 1 % alcoholische jodiumoplossing toevoegt.

Hiervan heb ik latere jaren geregeld gebruik gemaakt, immers dan kan men de reactie direct nagaan en noteeren, terwijl we vroeger het mengsel van urine en zinkacataat 24 uur lieten staan, alvorens te filtreeren. Hoe dikwijls gebeurt het dan, dat men wel de reactie instelt maar vergeet ze den volgenden dag af te werken!

Het bleek mij bij het gebruik van het Schlesinger reagens aanbevelenswaard niet te veel ervan in voorraad te houden. Wanneer nl. de oplossing langeren tijd staat en vaak bij het gebruik is omgeschud, bemerkt men, dat het tenslotte niet meer gelukt, het zinkacetaat eenigen tijd zwevende te houden; het bezinkt direct, zoodat men slechts de heldere bovenstaande alcohol, die weinig zinkzout in oplossing houdt, bij de urine kan voegen. Het zinkacetaat kristalliseert n.l. op den duur tot groote kristallen uit. Ook moet men bij het maken van het reagens het zinkacetaat in een mortier *fijn* wrijven.

Men kan ook, inplaats van eerst het urobilinogeen te oxydeeren tot urobiline en dit dan na te gaan, direct het urobilinogeen bepalen. Het best doet men dit, volgens de aanwijzing van Von Ehrlich door aan de urine toe te voegen een oplossing van paradimethylamidobenzaldehyd in sterk zoutzuur. Men krijgt dan een mooi rood-violette kleurstof met een typisch spectrum.

't Spreekt vanzelf, dat deze reactie alleen gedaan kan worden, in zeer versche urine, daar anders reeds een gedeelte of al het urobilinogeen is geoxydeerd tot urobiline, dat deze Ehrlichsche reactie niet geeft.

Steensma houdt niet van de reactie; zoowel in het Tijdschrift voor Geneeskunde (1914) als in zijn dissertatie (1918) voert hij verschillende bezwaren tegen deze reactie aan, die in het kort hierop neerkomen:

1. Sommige urines geven reeds met zoutzuur alleen (waarin het aldehyd is opgelost) een roode verkleuring.

2. De reactie is niet bruikbaar als de patiënt formaldehydafsplitsende geneesmiddelen (bv. urotropine) heeft gebruikt.
3. Eiwit- of peptonhoudende urines geven ook met het reagens een roodkleuring.
4. Indol en skatol reageeren ook.
5. Het reeds tot urobiline geoxydeerde urobilinogeen ontsnapt aan de waarneming.
6. Dikwijls is de reactie in de urine negatief, hoewel toch zeer veel urobilinogeen aanwezig is.

Dit laatste verklaart hij door aan te nemen, dat in de urine stoffen voorkomen, welke de aldehyd reactie storen.

Vooral bij suikerziekte vond Steensma deze, ze behooren niet tot de acetonlichamen; aceton en diaceetzuur stoorden de reactie niet.

Steensma veroordeelt de reactie als onbetrouwbaar geheel en al.

Hoewel in het algemeen gesproken, ik de opgenoemde bezwaren ook geldend vond voor de urines van paarden en runderen, wegen deze toch mijns inziens niet zoo zwaar, dat ik de reactie geheel verwerp.

Immers bij eenige oefening ziet men een duidelijk verschil tusschen de verkleuringen die optreden door het zoutzuur, of veroorzaakt worden door de aanwezigheid van albumen, pepton, indol en skatol en de mooie roode kleur van de urobilinogeen reactie. Ten overvloede heeft men het verschil bij spectroscopische beschouwing; bij een positieve urobilinogeenreactie ziet men een zeer duidelijke absorptiestreep tusschen D en E, die ook reeds met een handspectroscoopje op de grens van rood en geel zeer goed is waar te nemen.

Dat diaceetzuur niet de reactie stoort, ben ik met Steensma niet eens. Voeg ik aan een urine (bv. kalverurine) die zeer veel urobilinogeen bevat, eerst diaceetzuur toe en dan Ehrlichs reagens, dan zie ik geen verkleuring meer optreden. In de meeste boeken vindt men, dat het voldoende is, het reagens bij de urine te voegen, slechts enkele raden verwarmen aan. Ik heb onder honderden urines slechts enkele

gevonden, die in de koude reeds een reactie gaven; bij alle andere moest ik verwarmen soms tot kookhitte bijna, om de maximale kleurintensiteit te krijgen.

Dat een roodkleuring in de koude alleen op urobilinogeen zou wijzen, en die welke men ziet na verwarming indol en skatol zou aantoonen, zooals sommigen beweren, is niet juist.

Overigens ben ik het met Steensma eens, dat men uit een practisch oogpunt de reactie beter niet doet. Immers de urobiline reactie van Schlesinger is even eenvoudig en geeft ons met zekerheid *alle* urobiline aan. Alleen voor een quantitatieve bepaling in de urines van nuchtere kalveren met hun psysiologische urobilinurie zou de reactie m.i. goed te gebruiken zijn.

Immers die urines zijn meestal waterhelder, bevatten zeer veel urobilinogeen en zijn door haar gemis aan andere storende kleurstoffen voor een colorimetrische bepaling zeer geschikt.

't Spreekt echter weer vanzelf, dat de reactie onmiddellijk na het afnemen van de urine moet worden ingesteld. Zelf heb ik geen behoefte gehad aan quantitatieve bepalingen van urobiline, zoodat ik er mij niet verder mee bemoeid heb.

De reactie van Schlesinger eischt, dat geen vrij mineraalzuur in de vloeistof aanwezig is, eveneens wordt de fluorescentie gestoord als de vloeistof door natron- of kaliloog of ammonia sterk alkalisch wordt gemaakt. Steensma heeft nagegaan of een ander zinkzout dan zinkacataat misschien de voorkeur verdiende of een ander oplosmiddel dan alcohol, doch hij vond, dat de keuze van Schlesinger zeer gelukkig is geweest. De organische zinkverbindingen (acetaat, valerianaat) geven veel duidelijker fluorescentie dan de anorganische (zinkbromide, zinkchloride, -chromaat enz.), hetgeen te verklaren is uit de reactie dier zouten.

De proef van Schlesinger, eenigszins gewijzigd door Steensma, (jodium-toevoeging) is ook mij gebleken, in alle opzichten de beste methode voor de opsporing van urobiline te zijn.

Ik herhaal: men zorge voor een absoluut helder filtraat.

In twijfelachtige gevallen kan men de urine uitschudden met chloroform bv. en daardoor de urobiline concentreeren.

Bij een hoog indicangehalte, zooals we dat bij onze planteneters zoo vaak vinden, is de extractie met chloroform niet aanbevelenswaardig, men doet dan beter eerst de urine te behandelen met barytwater, waardoor de storende kleurstoffen worden neergeslagen.

Toch wil ik hier volledigheidshalve enkele reacties vermelden, die ik voor en na heb toegepast.

Een, vooral in Amerikaansche en Engelsche boeken nogal eens vermelde reactie is die van Braunstein:

10 cc. urine wordt gemengd met 4 cc. van het volgende reagens:

100 cc. koud verzadigde $CuSo_4$ oplossing
3 cc. Fe_2Cl_6 oplossing
6 cc. 38 % HCl.

en daarna geëxtraheerd met 5 cc. chloroform.

Bij aanwezigheid van veel urobiline wordt de chloroform mooi roodviolet gekleurd. Men zou deze reactie goed kunnen gebruiken voor een quantitatieve bepaling, alleen echter als het gehalte aan urobiline niet te gering is; bij geringe hoeveelheden, die ik met de reactie van Schlesinger nog wel kon aantoonen, verliep die van Braunstein negatief.

Ze is dus minder gevoelig dan die van Schlesinger.

Een goede reactie is die van Dénigès:

10 cc. urine wordt vermengd met 5 cc. van dit reagens:

5 gr. kwikoxyd.
20 cc. geconcentreerd H_2SO_4.
100 cc. water.

Na 5 minuten wordt gefiltreerd en het heldere filtraat spectroscopisch onderzocht.

Het groote voordeel van deze reactie is, dat galkleurstof, bloedkleurstof en andere storende pigmenten, door het kwiksulfaat worden verwijderd. Zulks geschiedt niet door de reactie van Schlesinger, vandaar dan ook dat in urines,

die gal- of bloedkleurstof bevatten, deze eerst moeten worden verwijderd, hetgeen kan worden gedaan door behandeling met kalkmelk, barytwater of, zooals Steensma prefereert, met natriumcarbonaat en calciumchloride, gelijk ook gedaan wordt bij de uitvoering der galkleurstofreactie van Hüppert-Salkowski.

Aan dit voorschrift heb ik mij ook gehouden; immers waar ik meestal naast urobiline ook naar bilirubine zocht en in de urines onzer planteneters, speciaal van het paard volgens mijn ervaring de reactie van Hüppert-Salkowski de eenige betrouwbare reactie hierop is, (waarover later meer) kon ik twee vliegen in één klap slaan. Het sediment, verkregen door toevoegen van Na_2Co_3 en $CaCl_2$ wordt gebruikt voor de bilirubine opsporing, de bovenstaande vloeistof voor de urobilinereactie.

Men kan ook gebruik maken van de groote diffundeerbaarheid van het urobiline tegenover de slechte van het bilirubine, eigenschappen, waarvan zoover ik weet nog weinig gebruik gemaakt is.

Als ik urine, die zoowel urobiline als bilirubine bevat, in een collodiumzakje in aqua dest. plaats, is zeer spoedig het urobiline in dit water overgegaan, terwijl de galkleurstof niet is gediffundeerd.

Men kan op deze wijze zeer gemakkelijk de beide stoffen van elkaar scheiden, voor qualitatieve bepalingen.

Eveneens bruikbaar is de reactie van Nencki en Sieber.

Zij zuren de urine met eenige droppels zoutzuur aan, en schudden met de helft van het volume urine aan amylalcohol voorzichtig uit.

Urobiline is zeer gemakkelijk oplosbaar in amylalcohol en gaat hierin dus quantitatief over. De amylalcoholische oplossing kan men spectroscopisch onderzoeken of wel zeer prachtig doen fluoresceeren door toevoeging van 1 % zinkchloride oplossing in absolute alcohol (tot helder wordens toe met iets ammonia vermengd).

De reactie van Lemaire is mij in tegenstelling met som-

mige Fransche onderzoekers niet bevallen. Bij de uitvoering hiervan (urine extraheeren met amylalcohol en toevoegen ¼ volume van zijn reagens: $ZnCl_2$-1 alcohol 90 % -30. ammonia 10, amylalcohol 30) kreeg ik zelden of ooit een heldere vloeistof, doch wel een vervelende emulsie. Hetzelfde bezwaar ondervond ik ook bij de reactie van Grigaut, waarbij 20 cc. urine vermengd werd met 10 cc. eener oplossing van 5 druppels Fe_2Cl_6 100 cc. 2 % azijnzuur en na verzadigen met natriumsulfaat gekookt.

Het filtraat wordt na afkoeling vermengd met 4 cc. 15 % thymolchloroform en uitgeschud. De chloroform wordt gefiltreerd door watten en dan weer zoolang hier zinkacetaat oplossing (zinkacetaat 3, azijnzuur 1, alcohol 500) aan toegevoegd, dat er geen neerslag meer ontstaat. Hierna onderzoeken op fluorescentie. Deze langademige methode bleek me niets voor te hebben op de eenvoudige Schlesingersche reactie.

Roman en Delluc voegen aan 100 cc. urine 8—10 druppels HCl toe, schudden uit met 20 cc. chloroform en gieten op eenige cc. dezer chloroform voorzichtig enkele cc. 1 °/₀₀ alcohol, zinkacetaatoplossing (ringreactie). Op de grens der beide vloeistoffen ontstaat een gewone ring, terwijl na schudden en vermengen een mooie fluorescentie optreedt. Deze reactie vond ik wel gevoelig, echter geeft ze het bezwaar, dat ze voor onze planteneters-urines niet te gebruiken is.

Immers ik zag, dat de reactie niet specifiek is voor urobiline, doch dat ook indican er mee wordt aangetoond.

Met deze stof moet men trouwens ook rekening houden bij vele der Fransche methoden, die thymolspiritus en een oxydatiemiddel gebruiken (Fe_2Cl_6 of $CuSO_4$ houdend HCl, dus eigenlijk Obermayers reagens) omdat zich dan vormt uit indican en thymol een stof (cymolindolignon), die met een mooi violette kleur in de chloroform oplost (reactie van Jolles voor indican in bloedserum). Daardoor zijn o.a. de reactie van Gautier en Morrod en van Braunstein al veroordeeld, zeker voor opsporen van urobiline in de urine, doch onder sommige omstandigheden ook voor andere vloeistoffen

(serum, exsudaat), als deze indican in vermeerderde hoeveelheid bevatten, zooals ik vond bij azotaemie en enkele gevallen van versterkte indicanaemie bij paarden met digestiestoornissen.

Meer reacties zal ik niet noemen, ofschoon ik nog verschillende andere heb nagegaan (Auché, Grimbert, Parmentier, Weitz, Bogmoloff, Strausz). geen kon concurreeren wat eenvoud en betrouwbaarheid betreft met die van Schlesinger.

Quantitatieve bepalingen van urobiline heb ik niet gedaan.

Meer bevoegden dan ik hebben bewezen, dat geen der tot nu toe toegepaste methoden voor quantitatief onderzoek absoluut betrouwbaar zijn, welke uitspraak ook in overeenstemming is met de zeer verschillende hoeveelheden, die men in de medische werken vindt opgegeven.

Ik heb me vergenoegd met een ruwe schatting door de sterkte der fluorescentie te bepalen, eventueel na verdunning.

Steeds gebruikte ik dezelfde methode: 5 cc. urine en 5 cc. zinkacetaatsolutie, filtreeren, 1 à 2 druppels jodiumoplossing toevoegen en de fluorescentie nagaan door de reageerbuis te houden in de lichtkegel van een Nernst liliput booglamp in een donkere kamer.

Het gebruik maken van steeds dezelfde lichtbron leek mij niet zonder belang voor de beoordeeling der sterkte van de fluorescentie, en wordt hierop bij de quantitatieve bepaling ook nog niet altijd voldoende nadruk gelegd.

Urobiline in faeces.

Het opsporen van urobiline in faeces, als geen galkleurstof, of bloed of bladgroen aanwezig is, ontmoet geen bezwaren.

Men vermengt faeces met water, daarna met Schlesingers reagens en filtreert. Het filtreeren wil wel eens een enkele maal lastig gaan; vooral met darminhoud van nuchteren kalveren, die erg slijmerig was, ondervond ik dit bezwaar.

Ik centrifugeerde dan eerst en filtreerde daarna. Bij natuurlijk ontlaste normale faeces heeft men zelden deze moeilijkheid.

Bevat de ontlasting galkleurstof, dan kan men weer niet eenvoudiger doen, dan zooals Steensma ook aangeeft, door

middel van soda en calciumcloride eerst het bilirubine neer te slaan.

Ook bloedkleurstof wordt hierdoor verwijderd.

Al de ingewikkelde methoden hiervoor aangegeven, kan men verder missen, en zal ik ook niet bespreken.

Anders staat het, als de faeces veel plantenkleurstoffen bevatten, (chlorophyl, carotine, xanthophyl). De beide laatste kleurstoffen hinderen volgens mijn ervaring niet. Chlorophyl echter sterk, wat niet te verwonderen is, daar in een groen gekleurde vloeistof, die rood fluoresceert, het nagaan van een groene fluorescentie natuurlijk zijn bezwaren meebrengt, zooals ook bij galkleurstofhoudende oplossingen het geval is (waarin door het jodium het bilirubine geoxydeerd wordt tot biliverdin).

Wester vond onder normale omstandigheden urobiline in de faeces van paarden, koeien, geiten en honden. Steensma heeft de faeces van eenige apen, roofdieren etc. onderzocht, alle met positief resultaat.

Geen urobiline vond hij in de faeces van olifant, zebra, kameel en konijn.

Aan dit verschijnsel knoopt hij eenige beschouwingen vast, die hierop neerkomen, dat in de faeces van het konijn geen urobiline voorkomt, omdat de mest teveel indroogt, daar alle vloeistof in den darm wordt geresorbeerd, de galkleurstof niet kan worden omgezet.

Voerde hij een konijn alleen met melk en brood, waardoor de faeces brijachtig worden, dan vond hij deze rijk aan urobilinogeen.

Met deze verklaring van Steensma kan ik het niet geheel eens zijn. Ook ik vond bij volwassen geiten, schapen en konijnen geen urobiline of hoogstens sporen in de faeces, doch meen dit verschijnsel te moeten toeschrijven aan de zeer groote lengte van het darmkanaal dezer dieren, waardoor de resorbtie veel langer kan duren, misschien ook wel een omzetting van het urobiline plaats vindt. Want het urobiline wordt wel gevormd in den darm van deze dieren

evengoed als van de anderen; de galkleurstof wordt dus wel omgezet en wanneer men dan ook met een laxans de defaecatie wat bespoedigt, vindt men wel degelijk urobiline in de faeces.

Wanneer ik geiten of schapen voerde met chlorophylvrij voedsel (wortelen, haver, lijnmeel, melk) dan kon ik wel steeds urobiline in de faeces vinden, zonder dat de consistentie der faeces veranderd was.

Ik geloof dus dat de zaak deze is: In het damkanaal van de planteneters (paard, geit, schaap, kameel, konijn) wordt urobiline op de gewone wijze gevormd, want in het caecum vindt men het steeds, doch door de sterke resorbtie in den dikken darm, waardoor bijna alle vocht aan de darmcontenta wordt onttrokken, verdwijnt ook de meeste urobiline eruit.

Hetgeen overblijft is moeilijk aan te toonen:

1e. door het bladgroen; 2e. door de sterke verdunning van het urobiline, dat over de enorme massa faeces der planteneters wordt verdeeld. Vandaar dan ook, dat bij jonge kalveren enz., waar door de melkvoeding de hoeveelheid faeces zooveel kleiner is, steeds even groote hoeveelheden urobiline in de faeces worden gevonden als bij mensch en hond b.v.

Was de verklaring van Steensma juist, dan moest men ook bij het rund veel urobiline in de faeces vinden, want hier zijn de faeces niet ingedroogd.

Toch vindt men hierin ook weinig urobiline.

Th. Schmidt, die een dissertatie heeft geschreven, over de „Eigenschaften des normalen Rinderkotes" (Hannover 1919), kon bij 20 koeien *nooit* hydrobilirubine (urobiline) in de faeces vinden. Hij heeft de methode Hoppe-Seyler, en de sublimaatproef van Schmidt toegepast, beide methoden uitstekend geschikt voor faeces van den mensch en van carnivoren, maar ten eenenmale ongeschikt voor de planteneters. Zijn negatief resultaat is dus geheel verklaarbaar.

Als plaats, waar de urobilinevorming het sterkst plaats heeft, vond ik het coecum.

In het ileum vindt men het begin der urobilinevorming, doch eerst in het coecum op 23 M. afstand van de maag vond ik groote hoeveelheden; dito in het colon, terwijl verderop de reactie al minder en minder wordt (paard).

Merkwaardig is, dat bij paarden de inhoud van het rectum een veel groener extract geeft, als men met Schlesinger's reagens uittrekt dan b.v. de inhoud van het coecum.

Ik stel mij voor, dat de wanden van de plantencellen uit het hooi eerst in het laatste gedeelte van den dikken darm zoo verteerd worden, dat het chlorophyl vrijkomt.

Urobiline in het bloed.

Omtrent het voorkomen van urobiline in het bloed, heerscht m.i. nog niet algeheele klaarheid.

Laat ik eerst nagaan, welke methoden tot het opsporen daarin van urobiline worden aangegeven.

Eenige cc. bloed (door toevoeging van natriumoxalaat niet stolbaar gemaakt) worden met de dubbele hoeveelheid chloroform geschud gedurende 10 minuten, het mengsel gefiltreerd, hieraan 1 druppel 5 % $ZnCl_2$ oplossing toegevoegd en een druppel ammonia en daarna helder gemaakt met absolute alcohol.

Bij aanwezigheid van urobiline treedt fluorescentie op (Biffi).

Hagen onderzocht het serum direct spectroscopisch, Schlesinger vond door middel van zijn methode in het *serum* wel urobiline, kon het in het *bloed* niet aantoonen.

Wanneer slechts 0.002 % urobiline in het serum aanwezig is, was het door zijn methode nog aantoonbaar.

Lemaire past dezelfde methode toe als opgegeven voor de urine, evenzoo Grigaut, ook de methode van Dénigès is zeer goed bruikbaar.

Steensma heeft nagegaan, waaraan het is toe te schrijven, dat men in het bloed geen urobilinogeen kan aantoonen, (men moet aannemen, dat in bloed geen urobiline, doch urobilinogeen voorkomt). Schlesinger had reeds gevonden dat de roode bloedcellen storend werkten op het opsporen van

urobiline, niet echter nagegaan of dit ook gold voor urobilinogeen.

Steensma heeft gevonden, dat dit óók het geval is.

Als hij bv. urine met veel urobilinogeen vermengde met gewasschen roode bloedcellen, viel de Schlesingersche reactie veel minder sterk uit dan in de oorspronkelijke urine.

Centrifugeerde hij de roode bloedcellen weer af, dan was in de bovenstaande vloeistof de reactie opnieuw even sterk als in de urine zonder bloedcellen.

Serum werkt niet storend, als men dit aan de urine toevoegt, evenmin als fibrine. De roode bloedcellen zelf zijn het dus, die zoo sterk storend op de reactie werken.

Het bleek mij dat de storende werking aan het haemoglobine moet worden toegeschreven, want een haemoglobineoplossing heeft denzelfden invloed als de roode bloedcellen.

Urobiline in gal.

In de menschelijke gal vindt men steeds volgens bijna alle onderzoekers urobilinogeen.

In de meeste hand- en leerboeken over physiologische chemie vindt men onder de kleurstoffen der urine steeds ook urobiline opgegeven. Toch is niets minder waar dan dat de kleur eener urine afhankelijk is van haar urobilinogeen-, resp. urobiline-gehalte. Lemaire geeft zelfs aan, dat urobilinehoudende urines een groene weerschijn bij alkalische reactie,

Kleurend vermogen.

een bier- tot mahoniebruine kleur bij zure reactie hebben. Autoriteiten als Hammarsten en Abderhalden zijn van dezelfde meening. Hagens daarentegen, evenals Tissier kennen aan het urobiline weinig beteekenis toe, met betrekking tot de kleur der urine.

Steensma herroept in zijn dissertatie zijn vroeger verkondigde meening, dat urobiline de roodbruine kleur der urine veroorzaakt.

Ook bij onze dieren heb ik reeds lang opgemerkt, dat de kleur van de urine niets te maken heeft met het urobilinegehalte.

Soms bevatten absoluut waterheldere urines met een laag

S.G. zeer groote hoeveelheden urobilinogeen, zooals ik vooral bij kalveren zeer veelvuldig heb waargenomen.

Men zou kunnen meenen, dat zulke urines wel zouden „nachdunkeln" bij het staan of eveneens donkerder zouden worden na toevoeging van jodium, doch dat is niet het geval.

Ook wanneer alle urobilinogeen in dergelijke kalverurine is omgezet tot urobiline, is de kleur nog bijna even licht.

Het donkerder worden van sommige urines is dus niet het gevolg van haar gehalte aan urobilinogeen. Vooral bij paardenurine kan men dit verschijnsel zeer dikwijls opmerken. Ik geloof dat hiertoe verscheidene stoffen medewerken.

De urines die sterk „nachdunkeln" vond ik steeds rijk aan indican en ik geloof dat deze stof met andere, bij oxydatie indigo leverende verbindingen (indigorubine) bij onze planteneters de voornaamste oorzaak is. (Een hoogst merkwaardige intensief roode verkleuring van paardenurine bij staan aan de lucht vond ik bij sterke erwtenvoedering.)

Ook tot de kleur der faeces draagt het urobiline niet bij, zooals Steensma bij menschen, ik bij onze huisdieren kon vinden.

Hetgeen Lemaire beweert van een groene weerschijn bij sterke urobilinurie vond ik tenminste bij dierlijke urine niet juist.

Wel heb ik meermalen groen fluoresceerende urines gezien (nooit echter zoo mooi als bij de positieve Schlesingersche reactie), doch vond dan juist geen of weinig urobiline. Waaraan een dergelijke fluorescentie is toe te schrijven, weet ik niet; ik vermoed dat galkleurstofderivaten hier in het spel zijn, ik heb echter zulks niet met zekerheid kunnen uitmaken.

Bij urine van een *pas*geboren schapenlam vond ik o.a. eens een zeer sterke fluorescentie. Begrijpelijkerwijze was hier van urobiline nog geen sprake.

Oxydatie van urobilinogeen

De omzetting van urobilinogeen tot urobiline is minder afhankelijk van licht dan wel van lucht. Schudt men een urobilinogeenhoudende urine onder afsluiting van het licht in een half gevulde flesch, dan wordt ook het urobilinogeen

omgezet tot urobiline. (Steensma). Toch gelooft deze, dat het licht niet zonder invloed in dit opzicht is; ook vond hij dat niettegenstaande dagenlange blootstelling aan het licht geen urobiline uit het urobilinogeen werd gevormd. 't Is mogelijk dat Steensma in deze gevallen met door bacteriën sterk verontreinigde urines te doen heeft gehad, ik merkte meermalen op, dat als ik dergelijke urines, zoo ze urobilinogeen bevatten, aan de lucht en het licht bij kamertemperatuur liet staan, het urobilinogeen voorbijgaand tot urobiline werd geoxydeerd, doch dit urobiline door bacteriënwerking (rottingsproducten?) snel weer gereduceerd tot urobilinogeen (sterk positieve aldehydreactie met het typische absorptiespectrum, geen fluorescentie met zinkacetaat dan na toevoeging van jodium). In dit medium bleef het urobilinogeen weken en weken lang onveranderd, wat mij wel verbaasde, gegeven de beweerde geringe bestendigheid van het urobilinogeen.

Even moet ik het kort aangeven de oplosbaarheid van het urobilinogeen en het urobiline. In water, absolute alcohol, methylalcohol, aether, amylalcohol, chloroform en petroleumaether is urobilinogeen goed oplosbaar; in aether en petroleum-aether is *urobiline* oplosbaar. Vooral amylalcohol is een zeer goed oplosmiddel, zoowel voor urobilinogeen als urobiline; voor extractievloeistof is deze dus zeer geschikt.

Thomas geeft in zijn dissertatie (1907 Freiburg) de volgende tabel aan.

OPLOS-MIDDEL	UROBILINOGEEN		UROBILINE	
	Zuur	Alklalisch	Zuur	Alklalisch
Water	goed	zeer goed	goed	zeer goed
Alcohol abs. .	zeer goed	goed	zeer goed	goed
Aether sulf. . .	goed	niet	niet	niet
Aether acet.. .	goed	bijna niet	weinig	matig
Aether petrol.	goed	niet	niet	gering
Methylalcohol	zeer goed	zeer goed	goed	zeer goed
Amylalcohol .	zeer goed	zeer goed	goed	zeer goed
Chloroform .	zeer goed	goed	goed	slecht

Opvallend is het verschil in opgave omtrent de oplosbaarheid in azijnaether. Volgens deze tabel is aether acet. slecht geschikt als extractie middel, terwijl Lemaire zegt dat het is: „un excellent dissolvant de l'urobiline, et qui se sépare très facilement" en het daarom bv. sterk aanbeveelt om urobiline in serum aan te toonen.

Een urobiline oplossing vertoont, ook bij geringe concentratie ,en duidelijke absorptiestreep van £ 510—485. Bij zure reactie is de streep duidelijker dan bij alkalische, doch het duidelijkst is de streep na toevoeging van zinkzout (van 518 -510).

Echter is natuurlijk de plaats van de streep eenigszins afhankelijk van de dikte der laag of der concentratie.

Nu we de voornaamste eigenschappen van het urobilinogeen, resp. urobiline hebben leeren kennen, is natuurlijk een belangrijke vraag, waar de stof wordt gevormd.

Ontstaan van urobiline.

Eerst zullen we de vraag nagaan voor het normale organisme om daarna te zien, hoe het bij het zieke individu is.

Het urobiline wordt gevormd in den darm, en wel hoofdzakelijk in den dikken darm, uit het bilirubine, dat met de gal in het duodenum komt.

De omzetting van galkleurstof in urobiline geschiedt door bacteriënwerking. In den dunnen darm vindt men weinig urobiline.

Bewijzen, dat het urobiline uit het bilirubine alleen bereid wordt, kan men door bij proefdieren de D. choledochus te onderbinden. Men vindt dan in den darm geen urobiline meer.

Geeft men een dergelijk dier urobilinevrije gal per os, dan kan weer urobiline in de faeces worden aangetoond.

Ook bij menschen, bij wie door carcinoom of een steen, de galbuis is afgesloten, vindt men geen urobiline in de faeces.

Het ontbreken van urobiline in de ontlasting bij den mensch, geldt dan ook als een bewijs, voor een volstrekte verhindering van galafvoer. De laatste tijd is zulks van Fransche zijde ontkend, echter m.i. op weinig steekhoudende gronden.

Dat door de darmflora de omzetting van het bilirubine tot stand komt, kan men o.a. hieruit concludeeren, dat bij het pasgeboren individu, waarbij het darmkanaal nog steriel is, geen urobiline wordt gevormd.

Eerst als zich in het darmkanaal bacteriën bevinden, in voldoende hoeveelheid, wat reeds zeer spoedig het geval is, begint de urobilinevorming, meestal den 2en dag. Ten overvloede kan men dat bewijzen, door in vitro het bilirubine om te doen zetten, tot urobiline door darmbacteriën. Of men dit nu doet zooals Steensma door gal met een stukje faeces geënt in een toegebonden darmlis te brengen, waarbij hij kon waarnemen, dat na eenigen tijd alle galkleurstof was omgezet in urobiline, of, zooals ik door bilirubine met iets alkali op te lossen in water en hieraan toe te voegen een bouilloncultuur van darmbacteriën, waarna men in 24 uur alle bilirubine omgezet vindt in urobilinogeen, de invloed van de darmflora ten dezen is onmiskenbaar.

Wordt geen urobilinogeen in het darmkanaal gevormd, dan vindt men het ook nooit in de urine, zelfs geen sporen.

De urine van pasgeboren kalveren, veulens, biggen, geiten- en schapenlammeren vond ik steeds urobilinevrij, evenals de allantoisvloeistof, die zooals bekend is, hoofdzakelijk uit foetale urine bestaat. Dit pleit voor de conclusie, dat alleen in den darm urine wordt gevormd. Met het poortaderbloed wordt het urobilinogeen bij normale individuen nu gevoerd naar de lever. Men neemt nu aan (doch te bewijzen is dit minder gemakkelijk) dat de lever het urobilinogeen tegenhoudt, misschien weer gedeeltelijk omzet tot bilirubine, zoodat in de groote kringloop geen urobiline verschijnt.

In het serum van het bloed dat de lever heeft gepasseerd, kan men slechts sporen urobiline aantoonen, in de gal is bijna steeds urobiline aanwezig. Slechts wanneer de lever niet bij machte is het urobiline tegen te houden, verschijnt het natuurlijk in de groote kringloop en wordt het door de nieren afgescheiden.

Urobilinurie is dus minstens een symptoom van leverinsufficientie. Een plaatselijke leverziekte (ik noem b.v. leverabsces, levertumor) behoeft uitteraard geen urobilinurie te geven, terwijl een diffuse leveraandoening, zij deze vaak ook nog zoo licht, dit wel kan doen.

In het algemeen is men het in de Duitsche en Nederlandsche litteratuur er ook wel over eens, dat urobilinure bijna steeds op een leveraandoening wijst en dat het urobiline ook bij sterke urobilinurie uitsluitend enterogeen wordt gevormd.

De Franschen stellen zich de zaak echter lang niet zoo eenvoudig voor, en willen van een uitsluitend enterogene vorming van het urobiline niet weten.

En zoo hebben eenige theoriën, die moeten dienen, om in sommige gevallen urobilinogeenvorming in andere organen dan den darm waarschijnlijk te maken, in de Fransche litteratuur, zelfs in de nieuwste (o.a. Brulé, Récherches récentes sur les ictères 1920) nog niet afgedaan.

1e. de Théorie hépatique. Deze van Hayem en Tissier afkomstige theorie zegt: dat, als de lever niet meer in staat is uit haemoglobine bilirubine te vormen, zij er urobiline uit vormt. Urobiline is dus: "le pigment du foie sain, et l'urobilinurie apparaît comme un symptome d'insuffisance hépatique".

Een bewijs heeft men hiervoor niet kunnen aanvoeren, 't zou ook al zeer merkwaardig zijn, dat een insufficient orgaan een stof zou vormen, die als een verder afbraakproduct dan het normale is te beschouwen.

Ook al neemt men aan, dat wel eerst bilirubine door de insufficiente lever wordt gevormd en dit in de lever tot urobilinogeen wordt (Ladage) is er geen steekhoudend bewijs voor geleverd kunnen worden.

2e. de theorie histogène ou pigmentaire.

Ze was gebaseerd op het feit, dat men bij vele patiënten met sterk icterische verkleuring van huid en slijmvliezen, sterke urobilinurie en toch geen galkleurstoffen in de urine vond.

Men redeneerde toen, dat hier van een icterus tengevolge

van galstuwing geen sprake kon zijn, want men vond geen bilirubinurie; de gele verkleuring werd in verband gebracht met de sterke urobilinurie en dacht men te moeten verklaren uit een urobilinevorming uit galkleurstof *in het weefsel zelf* (urobilinicterus).

Sinds men geleerd heeft bij icterus zich niet te verlaten op het onderzoek van galkleurstoffen in de urine, doch weet, dat bij iedere icterus in het bloed een verhoogd galkleurstofgehalte aanwezig is, is geen enkel bewijs voor de histogene theorie meer aan te voeren.

Ik kom later uitvoeriger op deze icterus zonder bilirubinurie, doch met urobilinurie, die ik ook meermalen bij onze huisdieren vond, terug.

3e. De theorie rénale, vooral verdedigd door Gilbert en Herscher.

Zij stamt ook uit den tijd, toen men nog meende, dat onder physiologische omstandigheden geen bilirubine in het bloed van den mensch aanwezig was. Men vond vaak sterke urobilinurie, doch in het bloed wel bilirubine ,maar geen urobilinogeen. Gedacht werd, dat dit bilirubine uit het bloed nu door de nieren gereduceerd werd tot urobiline.

Sinds men ook in het bloed van menschen met urobilinurie, urobilinogeen heeft kunnen vinden, heeft men deze theorie niet meer noodig.

4e. De théorie hématique. In 1887 heeft Hayem er reeds op gewezen, dat er gevallen van urobilinurie voorkomen tengevolge van destructie van roode bloedcellen, terwijl de lever geheel normaal is. De subcutane injectie van bloed kon urobilinurie veroorzaken, evenals de intraveneuze injectie van gedestilleerd water. Ook bij haemolytische icterus ziet men urobilinurie optreden.

Troisier zegt in zijn dissertatie (1910) dat bij chronische alcoholisme, intoxicatie door chloroform, lood etc. en bij pneumonie, „l'hypothèse de l'origine hémolytique de l'urobilinémie est celle qui paraît la plus vraisemblable". Brülé gaat minder ver, hij wil de opgenoemde urobilinurien *niet*

door de haematogene theorie verklaren, maar wel dezulke, die het gevolg zijn, van bloeduitstortingen en haemolyse. Hij neemt aan, dat plaatselijk uit het haemoglobine, urobilinogeen wordt gevormd. Aangezien echter dit laatste zoo gemakkelijk diffundeert, zal het direct in de bloedbaan worden opgenomen, en vandaar, dat men in bloedextravaten geen urobilinogeen kan aantoonen. De haematogene theorie is dus feitelijk identisch met de histogene. Merkwaardig is de verdediging dezer theorie door Brülé. Hij redeneert aldus:

Galkleurstof zal eerst in de urine verschijnen, als een zekere drempelwaarde is overschreden en die bij den mensch tamelijk hoog ligt; er is dus in sommige gevallen, waarbij in het bloed veel galkleurstof circuleert zonder dat deze nog uitgescheiden wordt langs de nieren, gelegenheid voor de weefsels zich te imbibeeren met bilirubine; om zich van het giftige en weinig diffusible bilirubine te ontdoen, gaat het organisme in die weefsels het bilirubine omzetten in het gemakkelijk diffundeerende en minder giftige urobiline.

Wordt de bilirubinaemie sterker, dan wordt de drempelwaarde overschreden en in de urine verschijnt urobiline en bilirubine.

Vermeerdert de galkleurstof nu nog sterker, dan zijn de weefsels langzamerhand zoo verzwakt, dat er geen bilirubine meer kan worden omgezet en alle bilirubine moet zoo veel mogelijk langs de nieren worden verwijderd, en bestaat alleen nog maar bilirubinurie.

Deze teleologische en verwrongen verklaring kan mij niet bevredigen.

Trouwens we zullen later zien, dat we degelijk onderscheid moeten maken tusschen de galkleurstof bij stuwingsicterus en die welke o.a. bij pernicieuze anaemie aanleiding geeft tot icterus, maar niet door de nieren wordt uitgescheiden.

Dit verschil is Brülé niet bekend blijkbaar, want hij zegt, dat het niet verschijnen van de galkleurstof in de urine bij een haemolytische icterus het gevolg is van het nog niet bereikt zijn van de drempelwaarde. Dit geloof ik niet dat juist

is; de drempelwaarde voor bilirubine is bij een stuwingsicterus anders dan bij een dynamische icterus. In tegenstelling met hetgeen Fransche onderzoekers beweren, is het mij nooit gelukt, in bloeduitstortingen urobiline aan te toonen. Zelfs in de zeer groote haematomen, zooals we die bij het rund voor en na aantreffen (aan het cossum, in de liesstreek), bloeduitstortingen waarin zich Liters bloed bevinden, heb ik steeds tevergeefs naar urobiline gezocht. Wel vond ik er regelmatig bilirubine in.

Urobiline in bloeduitstortingen.

Ook geven dergelijke haematomen nooit bij onze huisdieren aanleiding tot urobilinurie. Indien dus, zooals men bij den mensch heeft gevonden, urobilinurie optreedt tengevolge van de resorptie van bloedextravasaten, geloof ik, dat deze urobilinurie niet verklaard moet worden uit het resorbeeren van het bloed zonder meer, maar dat men moet denken aan een leverfunctiestoornis, die misschien bij den mensch eerder optreedt dan bij onze huisdieren door genoemde resorptie.

Niet onwaarschijnlijk lijkt het mij, dat de lever bij onze huisdieren veel minder dan bij den mensch een „pars minoris resistentiae" is, waar door allerlei schadelijke invloeden (overdadige voeding, alcoholmisbruik etc.) het orgaan veel meer gelaedeerd wordt.

Ook geloof ik niet, dat men mag aannemen, dat de vermeerderde galkleurstofafscheiding in den darm door de anhepatische vorming in de haematomen aanleiding kan geven tot een vermeerderde urobilinevorming in den darm, en de oorzaak is der gevonden urobilinurie.

Indien de lever sufficient is, krijgt men hierdoor geen urbilinurie; de gezonde lever is in staat de vermeerderde hoeveelheid urobiline (indien deze werkelijk in den darm wordt gevormd) tegen te houden. Noch door het ingeven van bilirubine per os, noch door de intraveneuze injectie van bilirubine is het mij ooit gelukt urobilinurie bij kalveren en geiten op te wekken.

Onschuldige urobilinuriën bij den mensch

Door Steensma zijn eenige vormen van onschuldige urobilinurien beschreven, n.l. de orthostatische, de hongerurobilinurie en de urobilinurie die bij suikerziekte voorkomt en ten slotte een urobilinurie die blijkbaar met het diëet samenhangt.

De orthostatische urobilinurie is gedeeltelijk familiair van karakter en werd tot nu toe nog slechts in enkele gevallen gevonden. De urobilinurie werd bij vele diabetici gevonden als ze een „groentedag" achter den rug hadden, en waar een groentediëet weinig caloriewaarde heeft, is het misschien mogelijk volgens Steensma, dat deze urobilinurie identisch is met de hongerurobilinurie, welke hij bij sommige personen kon vinden, die zeer weinig voedsel kregen, bv. patienten met een maagzweer, en een strenge ulcuskuur volgden.

Ook het dieet heeft bij sommige personen invloed op de urobilineafscheiding; na het gebruik van zacht gekookte eieren en van sardines kan bij hen urobilinurie optreden.

Afgescheiden van deze weinige uitzonderingen is urobilinurie steeds pathologisch. De klinische waarde van het verschijnsel wil ik liever behandelen als ik eerst heb nagegaan, wat bij ons in de veeartsenijkunde omtrent urobiline, en urobilinurie bekend is, en kan ik dan een vergelijking maken tusschen de urobilinurie van den mensch en die onzer groote huisdieren.

Urobilinurie bij de huisdieren. Literatuur.

Eerst in 1912 zijn twee belangrijke onderzoekingen gepubliceerd over het urobilinevraagstuk bij onze huisdieren:

Wester. Over urobiline en urobilinurie bij dieren.
(Tijdschrift voor Veeartsenijkunde 1912 blz. 817—834)

Ludwig Nestlé. Urobilin, Nachweis und des Vorkommen des Urobilins beim Pferd. (Diss. Stuttgart.)

Storch. (Chemische Untersuchungen auf dem Gebiete der Veterinärmedizin) schrijft in 1906 nog, dat urobiline bij onze huisdieren niet gevonden werd.

Bij het onderzoek der faeces van planteneters ondervond Wester het bezwaar van de groene kleur door het chlorophyl van het voedsel, dat hij eenigermate kon ondervangen door

het extract verkregen met zinkacetaatalcohol te verdunnen met alcohol en dan spectroscopisch te onderzoeken. Men ziet dan links van de urobilinestreep de strepen van het bladgroen; bij verdunning blijft een enkele streep in het rood over, die ver genoeg van de urobilinestreep af is, om niet meer te hinderen. Beter is nog te extraheeren eerst met zoutzure alcohol; in het zure milieu is bij doeltreffende verdunning, de streep zeer duidelijk.

Gal kan men evenzoo onderzoeken en bloed of bloedserum door vermenging met gelijke deelen Schlesinger's reagens.

De fluorescentie kan men bij zeer weinig urobiline nog vinden als men een sterke lichtkegel (met zonlicht of electrisch licht) door een lens in het filtraat laat vallen.

Wester vond physiologisch urobiline in de faeces van paarden, koeien, geiten en honden. Vooral bij jonge dieren, zoolang deze nog uitsluitend van melk leven, is het urobilinegehalte groot, later, als de mest volumineuzer wordt, is dit minder. In den dikken darm vond Wester meer urobiline dan in den dunnen (hier afkomstig uit de gal). Diarrhee vermindert de hoeveelheid urobiline in den darm.

Bij pasgeboren veulens, kalveren en lammeren is er geen urobiline, doch uitsluitend bilirubine in de faeces. Na 2—4 dagen als deze beginnen te ruiken, treedt als regel ook de urobiline op. Daarna pas wordt de urobiline in de urine gevonden. Een enkele maal vond Wester eerst het urobiline in de urine, daarna pas in de faeces (vertraagde defaecatie). In de urine van normale paarden en runderen is slechts zoo weinig urobiline aanwezig, dat het met de spectroscoop of door fluorescentie niet kan worden aangetoond.

Bij jonge kalveren is vanaf de 3e, 4e, of 5e dag in den regel een sterke urobilinurie te vinden. Een physiologische urobilinurie dus. Ze blijft bestaan soms tot den 8sten, soms tot den 15en dag.

Waaraan deze variatie in den termijn is toe te schrijven, is Wester onbekend. Honger en dorst hadden geen invloed op deze urobilinurie. Ook bij twee veulens was in den zelfden

tijd urobiline in de urine aanwezig, doch veel minder, zoodat de fluorescentie in het gewone licht nauwelijks was waar te nemen. Ook bij geitjes was de urobilinurie veel minder dan bij kalveren Wester denkt, dat zulks komt, doordat de melk, die de kalveren te drinken krijgen, veel meer bacteriën bevat, dan die de zuigende geiten en veulens gebruiken.

Hiertegen pleitte dat de faeces van al de dieren, ongeveer evenveel urobiline bevatten. Tijdens de urobilinurie waren ook galkleurstoffen in het serum aan te toonen, en wel ging de urobilinaemie parallel met de urobilinurie. In de gal van pasgeboren kalveren was geen urobiline te vinden, zoodra de urine urobiline bevatte, zat deze ook in de gal.

Bij slachtkoeien vond Wester niet steeds urobiline in de gal.

De gal van paarden onderzocht Wester niet. In het bloed van gezonde dieren vond Wester geen urobiline. Ook in het bloed van dieren met pathologische urobilinurie is het hem maar eens gelukt, het in het bloed te vinden (paard met pneumonie).

Wester wil van urobilinurie spreken, als zonder lenslicht duidelijk fluorescentie is te zien.

Slechts bij een klein aantal patiënten, onder talrijk daarop onderzochte, heeft hij deze urobilinurie kunnen constateeren bij een rund met een acuut opgetreden anaemie (genese onbekend), bij een paard met acute infectieuze pharyngitis, bij een rund met mummificatie der witte huid, bij een paard met myositis rheumatica en stenose van de mitralis, gepaard gaande met long- en leverinduratie.

Geen urobilinurie vond hij bij een achttiental paarden en runderen lijdende aan algemeene tuberculose, kalf met diarrhee en distomatose en levercirrhose, bronchopneumonie, enteritis, chronische diarrhee, verstopping, arthritis, anaemie na mond- en klauwzeer, gangraeneuze pneumonie, polyarthritis en haemoglobinurie. Ook kon hij geen urobilinurie constateeren bij twee kalveren, die hij bloed injicieerde.

Het eene kalf kreeg 200 cc. bloed subcutaan, het andere 2 L. intraperitoneaal. Bij het laatste dier werd een paar

weken na de proef nog een bloedcoagulum in de buikholte gevonden, waarin evenmin urobiline.

Door antifebrine kon Wester bij een kalf een sterke urobilinurie en icterus opwekken.

Een koe die gedurende 7 dagen 100 mg. phosphor in olie subcutaan werd ingespoten, vertoonde slechts onduidelijk vermeerdering van urobiline in de urine, evenmin icterus. Toen deze koe getuberculineerd werd met positief resultaat, werd tijdens de reactie een vermeerdering van urobiline geconstateerd.

Pyrodine gaf bij deze koe een sterke anaemie, urobilinurie en icterus. Na 5 dagen stierf het dier, de urine bevatte toen veel haemoglobine en urobiline.

Een kalf van 4 maanden, dat eenige dagen lang phosphor subcutaan werd ingespoten, gaf na 5 dagen een urine, die zonder toevoeging van zinkacetaat reeds duidelijk fluoresceerde en veel urobilinogeen bevatte. Het bloedserum bevatte toen geen galkleurstoffen, een dag later wel. Bij de sectie bleek de gal veel urobiline te bevatten, evenals de inhoud van den dunnen darm en van het coecum. Microscopisch werd aan de lever een fijnkorrelige vetinfiltratie gevonden.

Uit deze proef concludeerde Wester, dat hier de hepatogene origine van de urobiline zeer waarschijnlijk is. De zieke levercel liet eerst de urobiline door, pas later de galkleurstof.

Tenslotte besluit Wester uit een en ander, dat bij urobilinurie leveraandoeningen blijkbaar een groote rol spelen, dat voor de diagnostiek van leveraandoeningen het onderzoek naar urobilinurie en naar galkleurstoffen in het bloed, in de toekomst van belang zal zijn, het onderzoek van de galkleurstoffen zal van meer beteekenis zijn dan van het urobiline.

Nestlé geeft in zijn dissertatie eerst een uitvoerig, doch niet critisch bewerkt overzicht van alles, wat op het gebied van het urobilinevraagstuk in de medische literatuur tot 1911 bekend was.

Daarna beschrijft hij zijn onderzoek naar het voorkomen van urobiline in de urine van normale paarden, waarbij hij de moeilijkheid ondervond, die de paardenurine door haar groot gehalte aan indican en andere kleurstoffen geeft bij het opsporen van urobiline.

Amylalcohol is als extractiemiddel ongeschikt, omdat hierin bedoelde kleurstoffen overgaan.

Als beste methode vond hij ook tenslotte de Schlesingersche reactie.

Ook de reactie van Dénigès is goed, evenals de volgende methode:

Paardenurine wordt met ⅓—½ van haar volume vermengd met 10 % ammoniakoplossing, gefiltreerd en daarna aan het filtraat zoolang alcoholische chloorzinkoplossing toegevoegd, dat zich het $ZnCl_2$ nog juist oplost.

Opnieuw gefiltreerd geeft het filtraat nu ook bij normale urines een min of meer duidelijke fluorescentie.

Bij zeer donkere urines is het wenschelijk, voor men de Schlesingersche reactie doet, eerst de urine te klaren door barytopl.. Hierdoor voorkomt men, dat het filtraat hinderlijk gekleurd is.

De Ehrlichsche urobilinogeenreactie vind Nestlé in paardenurine niet specifiek voor urobilinogeen. Indicanrijke urines geven volgens hem een meer of minder roode kleur, terwijl de karakteristieke resorptiestreep niet altijd duidelijk was. Hij verwerpt de reactie dan ook, 1e omdat ze niet specifiek is, 2e. omdat de eene keer de roode kleur spoedig verbleekte en in geel overging, de andere maal de kleur zeer resistent bleek.

Ook Nestlé vindt de extractie van de faeces met zwavelzuur-alcohol (1—10), de beste methode indien veel urobiline aanwezig is.

Is veel chlorophyl in de ontlasting, dan kan verwijdering hiervan door barytwater nuttig zijn.

Wanneer de faeces slechts weinig urobilinogeen bevatten, dan is de zure alcoholmethode niet bruikbaar. In dat geval

is de methode Dénigès te prefereeren (zie boven). Ook kan men het extract met zure alcohol vermengen met ⅓ volume aether, die de groene plantenkleurstof opneemt, terwijl met de onderstaande waterige alcoholische oplossing de fluorescentieproef wordt gedaan.

Nestlé kon met een dezer methodes in de faeces van normale paarden steeds urobiline aantoonen.

In de versche ontlasting is dat als chromogeen aanwezig.

Nestlé zegt bij de normale paarden in de urine meer, in de faeces minder urobiline dan bij den mensch gevonden te hebben (slechts schattenderwijze bepaald) en verklaart dit verschijnsel daaruit, dat door het veel langere en veel wijdere darmkanaal bij het paard de resorbtie zooveel grooter is dan bij den mensch.

Hiermede ben ik het niet eens. Ik vond de fluorescentie bij menschelijke urine juist duidelijker dan bij onze groote huisdieren, en vind een bevestiging hiervan in de getallen, die Woll heeft gevonden (zie hieronder).

Over deze kwestie is m.i. het laatste woord nog niet gezegd. Eerst als er absoluut betrouwbare methodes voor quantitatieve bepaling van urobiline zijn gevonden, kan men pas deze zaak tot nadere oplossing brengen.

Nestlé vergeet, dat de hoeveelheid faeces die een planteneter dagelijks uitscheidt, veel en veel grooter is dan bij den mensch, en dat dus de hoeveelheid urobiline die het lichaam per anum verlaat, veel grooter kan zijn naar verhouding dan bij den mensch, ook al is per gewichtseenheid ontlasting de hoeveelheid ook geringer. Trouwens langs de nieren kan bij paard en rund niet veel urobiline worden afgescheiden, daar per Liter urine minder dan bij den mensch wordt verwijderd en de hoeveelheid urine slechts drie à viermaal zoo groot is als bij dezen.

Ik heb beslist den indruk gekregen, dat een gedeelte van het in den darm gevormde urobilinogeen moet worden omgezet.

De hoeveelheid die men in het achterste deel van den

dunnen darm en het voorste gedeelte van den dikdarm, vooral coecum vindt, is zoo groot en de hoeveelheid in de faeces en de urine zoo klein, dat ik me niet kan voorstellen, dat alles langs deze beide wegen wordt verwijderd.

Bij ziekten, die gepaard gaan met sterk bloedverval, vond Nestlé urobilinurie evenals bij infectieziekten (pneumonie, pyaemie, sepsis).

Koorts alleen geeft geen urobilinurie. Wanneer koorts en leveraandoening zijn uit te sluiten, dan geeft de resorptie van haemorrhagische oedemen geen urobilinurie.

Bij sommige gevallen van croupeuze pneumonie (met icterische slijmvliezen) vond Nestlé geen urobilinurie, wel een vermeerdering van urobiline in de faeces en vermoedt hij, dat de urobilinurie uitblijft door de optredende nierinsufficientie, want in deze gevallen bestond ook een parenchymateuze nephritis.

Op grond van zijn onderzoekingen bij 59 paarden komt Nestlé tot de volgende conclusies, behalve de reeds vermelde:

1. In normale urine en mest komt constant urobiline voor.
2. Koorts alleen geeft wel een vermeerdering van het urobilinegehalte van de faeces, doch niet van de urine.
3. Urobilinurie treedt voornamelijk op bij pneumonie, pyaemie, sepsis, longgangraen en in de lichtere gevallen van haemoglobinurie.
4. Bij ernstige nieraandoeningen wordt door de impermeabiliteit minder of geen urobiline afgescheiden in de urine.

In de handboeken over speciale pathologie en therapie van onze huisdieren vindt men niets over urobiline, noch in het werk van Hutyra en Marek (6de druk 1922) noch in dat van Fröhner und Zwick (8e druk 1915). Wijssman (Schweizer Archiv 1910) beschrijft in een artikel „Zur Gelbsucht des Rindes" een geval van cholämie bij het rund, waarbij urobiline naast galkleurstof in de urine werd gevonden.

In 1912 is een dissertatie verschenen „Ein Beitrag zur Kenntnis des Acetons und Urobilins beim Rind" door Siegel, welke titel voor mijn onderwerp wel veel beloofde, doch

zeer weinig gaf. Immers het urobiline is in deze dissertatie wel zeer stiefmoederlijk bedeeld; alles wat over urobiline wordt gezegd is dit, dat de Schlesingersche reactie ook voor runderurine bruikbaar is en blijkens de bijgevoegde tabellen heeft Siegel de urine van 13 normale koeien en 3 kalveren onderzocht en geconstateerd dat ze *alle* urobiline bevatten.

De drie kalveren waren resp. 2 uur, 1½ uur en 8 dagen oud. Aangezien het m.i. niet mogelijk is, dat Siegel bij juist geboren kalveren urobiline heeft gevonden, hecht ik ook geen waarde aan de gegevens omtrent de runderen.

Bierthen (Untersuchungen über das Vorkommen des Bilirubins in der Galle, in dem Harn, und Blutserum des Pferdes Bern 1906) noemt aan het slot zijner dissertatie het urobilin of liever hydrobilirubin als de stof, waarin de galkleurstof, die hij regelmatig in het paardenserum vond, zich in de nieren zal omzetten.

Immers hij kon nooit in de urine van paarden galkleurstof vinden en stelt daarom de theorie op, dat het bilirubine als hydrobilirubin door de nieren wordt uitgescheiden. Hij heeft echter in geen enkel geval beproefd dit bilirubine-hydrobilirubin aan te toonen en dus geen enkel bewijs voor zijn stelling geleverd.

Een bijdrage voor de kennis van het voorkomen van urobiline in de paardenurine geeft deze dissertatie dus niet. Ik kom later uitvoeriger op Bierthen's onderzoekingen terug.

Descamps heeft in zijn dissertatie: „Sur un nouveau procédé de dosage de l'urobilin et de la stercobiline, Paris 1910), een methode voor quantitatieve bepaling uitgewerkt, welke door Otto Woll in Stuttgart is toegepast geworden voor quantitatief urobiline onderzoek in dierlijke urines. (Dissertatie Stuttgart 1912). Bij deze methode wordt uit de urine het urobiline geëxtraheerd, door de urine eerst zuur te maken, met zwavelzuur, te vermengen met eenige cc. Sol Lugoli en daarna te verzadigen met ammoniumsulfaat, waarop de extractie van het urobilin door middel van

amylalcohol kan volgen. Voor de urine van den mensch, hond en varken heeft men per 100 cM^3 ongeveer 8 druppels, voor paarden- en runderurine ongeveer 20 druppels H_2SO_4 noodig.

Het eigenlijke toestel bestaat uit een vierkant houten kistje, geheel lichtdicht sluitend, waarin de lichtbundel van een liliputbooglamp door een opening in een der zijwanden kan geworpen worden op een glazen vat, waarin het te onderzoeken urine-extract wordt gedaan.

Men gaat nu na hoeveel amylalcoholische urine-extract bij 10 cc. eener zinkvaleriaat oplossing moet worden gevoegd, om juist duidelijke fluorescentie te krijgen. Tevoren heeft men het toestel geijkt, om te zien hoeveel urobiline noodig is voor bedoelde fluorescentie.

Het benutte urobiline is dat, hetwelk door Merck volgens de methode van Hoppe-Seyler kan worden geleverd. Uit de benoodigde hoeveelheid urine-extract kan men nu berekenen, hoeveel urobiline hierin aanwezig is. Bij den mensch vond Woll gemiddeld 0.00317 gr. per Liter urine als normale hoeveelheid. In paardenurine vond hij gemiddeld 0.00091 gr. per L. (0.0005 als minimum, 0.00222 als maximum waarde), dus minder dan bij den mensch.

In runderurine vond hij dezelfde hoeveelheid, in varkensurine 0.00153 gr. per Liter, in hondenurine 0.00039 gr. per L., dus het minste van alle. Verder vond hij bij den hond tijdens de bronst een verhoogd urobilinegehalte, dat weinig van het normale afweek, behalve bij algemeen tuberculose, waar het verhoogd was. Bij een paar honden met nephritis vond hij geen urobilinurine in de urine.

HOOFDSTUK II.

UROBILINURIE BIJ PASGEBOREN DIEREN.

De hoogst interessante waarnemingen van Wester, dat bij nuchteren kalveren een sterke physiologische urobilinurie voorkomt, en ook een dergelijk verschijnsel, zij het minder uitgesproken bij een paar geitjes en twee veulens, heb ik nader uitgewerkt door het verschijnsel te bestudeeren aan een zoo groot mogelijk aantal dieren en daardoor zoo mogelijk achter de oorzaak te komen dezer urobilinurie. Immers hier stonden nog eenige vraagteekens.

In de tweede plaats vond Wester de termijn tijdens welke de urobilinurie bestond, sterk wisselend, n.l. beginnende met de 2e dag tot den 4en dag, aanhoudende meestal tot den 8en, soms tot den 15en dag.

En verder, waarom was de urobilinurie bij de twee geitjes en de twee veulens minder dan bij de kalveren?

Ik heb van een zestigtal kalveren de urine dagelijks onderzocht vanaf de geboorte, totdat ik geen urobiline meer kon vinden. Bovendien heb ik van een 95-tal kalveren, die tusschen 2 en 4 dagen oud waren, de urine onderzocht en daarna sectie gedaan, teneinde na te gaan, of de Ductus venosus Arantii al dan niet open was, want hier hangt het verschijnsel mee samen, zooals we zullen zien.

Verder onderzocht ik 50 geitenlammeren en 60 schapenlammeren, sommige ook weer vanaf de geboorte, andere alleen op een leeftijd van 3 tot 6 dagen.

Het aantal onderzochte veulens (20) is minder groot; ik

kon niet de beschikking krijgen over meer materiaal. Toch is het aantal geloof ik groot genoeg, om uit het resultaat dezer onderzoekingen conclusies te kunnen trekken. In hoofdzaak gebruikte ik merrieveulens en kreeg ik de urine door catheteriseeren; het opvangen van de urine is haast een onbegonnen werk bij deze beweeglijke diertjes. Bij kalveren gaat het verkrijgen van urine zeer eenvoudig, als men vaarskalveren in de buurt van de onderste commissuur, stierkalveren aan de praeputiaalopening zachtjes met den vingers over de huid heen en weer strijkt.

Van deze toevallige ontdekking van één onzer bedienden heb ik veel plezier gehad.

Vat ik het resultaat dezer onderzoekingen samen, dan kom ik tot de volgende conclusies:

Bij kalveren bestaat, zooals Wester vond, een physiologische urobilinurie. Ik constateerde deze reeds op iets jongeren leeftijd dan Wester, nl. vanaf 36 uur na de geboorte. Bij de meeste kalveren duurt ze tot den 8en, 9en dag, bij sommige tot den 15en, bij zeer enkele nog een paar dagen langer. Ook vond ik twee kalveren, die nooit urobilinurie vertoonden.

Gedurende denzelfden tijd zag ik, evenals Wester, galkleurstof in het serum, waarover later meer.

Meestal verdween de bilirubinaemie tegelijk met de urobilinurie. Doch niet steeds. Ik heb eenige gevallen ontmoet, waarbij de galkleurstof uit het serum verdwenen was, echter de urobilinurie nog enkele dagen aanhield.

Bij geiten- en schapenlammeren (verschil bestaat bij deze diersoorten te dezen opzichte niet) vond ik eveneens een physiologische urobilinurie, hoewel iets minder constant en met meer verschillen dan bij kalveren.

Hieruit is ook te verklaren, dat Wester een geringere hoeveelheid urobiline in de urine bij twee geiten vond. Bij sommige lammeren vond ik een zeer sterke urobilinurie, niets onderdoende bij die der kalveren en evenlang aanhoudende, bij een ander deel een geringe urobilinurie, die

vanaf den 2en dag na de geboorte, tot den 4en of 5en dag aanhield, en bij het overige gedeelte geen urobilinurie.

Bij veulens kon ik op één enkele uitzondering na geen urobilinurie aantoonen. Ik onderzocht van deze dieren tevens steeds de faeces om zeker te zijn, dat in het darmkanaal wel urobiline gevormd was. Het urobilinegehalte der faeces is niets geringer dan dat bij kalveren of lammeren.

Hoe de urobilinurie bij pasgeboren dieren te verklaren?

Ik ben tot de conclusie gekomen, dat het geheele verschijnsel te verklaren is, uit het openblijven van de D. venosus Arantii.

Waar mij uit de literatuur en uit eigen ondervinding gebleken was, dat de enterohepatogeen kringloop van het urobiline een vaststaand feit is, waaraan niet te twijfelen is, moest ik aannemen, dat òf bij de jonge dieren een leveraandoening in het spel was, òf dat het portale bloed, waarmede het uit den darm geresorbeerde urobiline naar de lever gevoerd wordt, gedeeltelijk buiten de lever om in de Vena Cava kon komen, het urobiline in de groote bloedsomloop en daarna langs de nieren worden uitgescheiden.

Dit nu is mogelijk via de D. Arantii. Bekend is, dat bij pasgeboren kalf en lam bedoelde verbinding tusschen vena porta en vena cava open is. Toen ik uit de literatuur wat meer te weten wilde komen omtrent die D. Arantii, werd ik wel eenigszins teleurgesteld.

En in medische èn in veterinaire handboeken vond ik niets anders opgegeven, dan dat bij den mensch, de herkauwers en de vleescheters tijdens het embryonale stadium die verbindingstak gevormd wordt, die spoedig na de geboorte zich sluit.

Martin (Anatomie der Haustiere Bd I) vermeldt dat het schijnt of die D. Arantii noodig is voor de hoeveelheid bloed, die uit de placenta door de navelvene komt, en verder, dat een groot deel van het navelvenebloed door de D. Arantii onmiddellijk in de achterste holle ader, en slechts een klein deel in de capillairen van de lever komt.

En aangezien het portale bloed zich vermengt met dat van

de vena umbilicalis, kan ik dus ook zeggen, dat een groot gedeelte van dit portale bloed zich direct in de V. cava storten kan.

De D. Arantii wordt later tot een bindweefselstreng. Bij het paard bestaat volgens de literatuur geen D. Arantii.

Hertwig (Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte 1920) geeft wel een uitvoerige beschrijving van de ontwikkeling der levervaten, dus ook van den D. Arantii, doch vermeldt omtrent de sluiting ook niet meer dan dat deze „nach der Geburt" geschiedt.

In een paar gevallen, waar ik sectie kon doen op pasgeboren veulens, zocht ik er ook tevergeefs naar.

Omdat ik absoluut geen gegevens kon krijgen omtrent de wijdte van het vat het tijdstip van sluiting enz., heb ik bij een groot aantal kalveren zulks nagegaan en is mij gebleken, dat o.a. de schematische teekening in het leerboek van De Bruin over verloskunde, een kleine fout bevat; hier is het n.l. voorgesteld, alsof eerst de D. Arantii van de V. umbilicalis afgaat en daarna de V. porta in de V. umbilicalis uitmondt. Het is echter zoo: het bloed uit de V. umbilicalis en uit de V. porta komt samen in een wijde sinus in de lever, en van hieruit gaat als D. Arantii een wijde gang direct naar de vena cava posterior.

Men moet zich geen te kleine voorstelling maken van dit vat. Niet zelden is het zóo wijd, dat gemakkelijk de pink kan passeeren (kalf). Eigenaardig is de sluiting. In het begin ziet men, dat zich een dunne opstaande rand gaat vormen aan den kant van de Vena porta. Langzamerhand wordt voor de heele opening een vlies gespannen, dat duidelijk radiair geplooid is. Ik kan die sluiting niet beter verduidelijken, dan ze te vergelijken met een irisblende aan een microscoop.

Nog langen tijd nadat de S. Venosus is afgesloten, ziet men een stervormig „lidteeken" aangevende de plaats, waar eens een opening was. Praepareert men nu het leverweefsel ter plaatse weg, of zoekt men vanaf de V. cava de gang op, dan blijkt deze nog geheel open. Zelfs 6 weken na de geboorte

vond ik het vat nog geheel open vanaf de V. cava en stelt het dus een blinde gang voor.

Alleen het vlies aan de V. porta zijde maakt, dat er geen bloed meer door kan vloeien.

Het is mij nu gebleken, dat zoolang ik de physiologische urobilinurie bij kalveren, schapen en geiten vond, ook de D. Arantii nog open was, terwijl als geen urobiline meer in de urine kon worden aangetoond, hij was afgesloten. In beide gevallen waar ik geen urobilinurie vond bij 4 dagen oude kalveren, was hij eveneens dicht.

Een enkel geval heb ik ontmoet, waarbij ik de D. Arantii gesloten vond, hoewel het kalf drie weken te vroeg geboren was. Het kalf stierf eenige uren na de geboorte, zoodat ik het onderzoek der urine niet kon vervolgen.

Bij schapen en geitenlammeren zag ik even constant als bij kalveren een open D. Arantii als de dieren 24 à 36 uur na de geboorte urobilinurie vertoonden en een gesloten D. venosus als ik geen urobiline in de urine vond.

Ik heb getracht iets te vinden omtrent urobilinurie bij zuigelingen. Immers als mijn verklaring juist is, moet ook bij enkele dagen oude kinderen het verschijnsel voorkomen; bij den mensch toch wordt ook een D. venosus Arantii gevonden. In de literatuur heb ik daaromtrent geen opgave kunnen vinden. Prof. Gorter te Leiden was zoo vriendelijk mij mede te deelen, dat volgens v. Reuss urobiline in de urine van pasgeboren kinderen slechts zelden voorkomt, doch dat hij toch wel eenige malen tegen het einde van de eerste levensweek een duidelijke urobilinurie heeft waargenomen. Meer gegevens kon ook Prof. Gorter mij uit de literatuur niet mededeelen.

Wat de oorzaak is van het sluiten van den D. Arantii, is mij niet bekend, het tijdstip van sluiting is zeer wisselend, de vene zelf is altijd even wijd, doch de hoeveelheid bloed, die passeeren kan, wordt natuurlijk beheerscht door de opening in het vlies, dat zich ter sluiting van het vat vormt en deze opening vindt men nu zeer wisselend van grootte.

In minstens de helft der gevallen vond ik bij kalveren van 4 dagen oud die opening 5 mm. in doorsnede, in sommige gevallen zelfs 8 mm.

In het algemeen gesproken vond ik de sterkte der urobilinurie evenredig aan de wijdte van de opening in den D. Arantii; bij een zeer nauwe opening vond ik ook een geringe urobilinurie.

Ten zeerste interesseerde mij nu natuurlijk de vraag, of de urobilinurie ook bij veulens voorkomt. Wester heeft de urine van twee veulens onderzocht en vond zeer geringe urobilinurie, zoo, dat de fluorescentie in het gewone licht nauwelijks was waar te nemen.

Bij 20 veulens vond ik geen urobilinurie, bij 1 veulen geringe urobilinurie op den 4en dag, bij nog een ander op den 2en dag duidelijke urobilinurie, die eenige dagen aanhield. Hoelang weet ik niet, daar den 6en dag het dier aan mijn observatie werd onttrokken.

Eens was ik in de gelegenheid de urobilinurie van twee geitjes te vervolgen, die precies op hetzelfde uur werden geboren.

Beide geitjes kregen terzelfder tijd urobiline in de urine, het eene echter veel meer dan het andere, dat, toen het 5 dagen oud was, geen urobilinurie meer vertoonde, terwijl het eerste nog op den 9en dag een zeer sterke urobilinurie liet zien.

Ik maakte op dien dag de beide diertjes dood en vond bij het eene met urobilinurie een wijd open D. Arantii, bij het andere alleen nog maar een stervormig lidteeken.

Zoowel uit dergelijke waarnemingen, als uit het feit, dat op een enkele uitzondering na bij het pasgeboren veulen geen physiologische urobilinurie voorkomt, blijkt met zekerheid het verband tusschen het open blijven van den Ductus venosus en de urobilinurie.

Krijgen de kalveren en lammeren diarrhee, dan houdt de urobilinurie op. Niet steeds echter. Meermalen heb ik kalveren onderzocht met sterke urobilinurie, die zulks hielden

niettegenstaande het optreden van profuse diarrhee. In de mest vond ik dan ook veel urobiline.

Waaraan het is toe te schrijven, dat de eene maal diarrhee de urobilinurie doet ophouden, een andere maal niet, is mij onbekend.

't Waarschijnlijkst lijkt mij aan te nemen, dat in sommige gevallen het resorptievermogen van den darm, niettegenstaande de catarrh of ontsteking, niet is verminderd.

Ook is het mogelijk, dat de eene bacteriesoort in den dikken darm meer urobiline vormt dan de andere en men weet dat bij diarrhee verschillende bacteriën in het spel zijn.

Beweerd wordt ook, dat urobilinurie ophoudt, als de nieren aangetast worden en zou het uitblijven van urobilinurie in die gevallen, waar ze aanwezig behoort te zijn, wijzen op een insufficiëntie van de nieren.

Dit zou zelfs een zeer gevoelig reagens zijn op minderwaardigheid der nieren. Ik kan me zulks niet goed voorstellen; urobilinogeen toch is zulk een sterk diffusible stof, dat ze al zeer gemakkelijk zal worden uitgescheiden en eerst tegengehouden bij zeer groote impermeabiliteit, evenals zulks met ureum het geval is. Ik heb dan ook nooit eenige aanwijzing gekregen voor de waarheid van bovenstaande meening.

Behalve de boven beschrevene bij pasgeboren herkauwers, heb ik geen andere physiologische urobilinurie bij onze huisdieren kunnen waarnemen, zooals Steensma er nog enkele bij den mensch heeft gevonden (zie boven).

Speciaal door hongeren treedt ze niet op. Urobilinurie bij oudere dieren is dus *steeds* een pathologisch verschijnsel.

HOOFDSTUK III.

UROBILINURIE BIJ ZIEKTEN.

Terecht merkt Steensma in zijn dissertatie op, dat tot een goed begrip der clinische beteekenis der urobilinurie men stelselmatig de urobiline-reactie in de urine moet uitvoeren, waar men op grond der clinische waarneming geen vermeerderde afscheiding hoeft te verwachten.

Daar zulks weinig was geschied, heeft Steensma jaren lang systematisch iedere urine bij zijn patiënten op urobiline onderzocht; op deze wijze heeft hij menige merkwaardige vondst gedaan, o.a. de reeds door mij aangehaalde onschuldige vormen van urobilinurie ontdekt.

In onze veeartsenijkundige wetenschap kan men niet verwachten, veel systematische onderzoekingen op dit gebied te vinden, waar überhaupt al zoo weinig aandacht aan deze kwestie is besteed.

Nestlé heeft bij het paard er eenige verricht en publiceert in zijn dissertatie de uitkomsten van het urineonderzoek bij 52 voor het meerendeel zieke paarden.

Schäfer heeft van een 10-tal zieke runderen, 2 varkens, 3 paarden, en 3 honden de urobilinurie nagegaan. Woll van 15 tuberculeuze koeien.

Dit is alles wat mij uit de buitenlandsche veterinaire literatuur bekend is. Van de Nederlandsche veeartsen is alleen Wester systematische onderzoekingen er over begonnen in 1911 en sedert dien heb ik in zijn cliniek verreweg de meeste der aangevoerde patiënten (paarden, runderen,

geiten, schapen en varkens) die aan een interne aandoening leden op urobilinurie onderzocht, zoodat dit materiaal over eenige duizenden dieren loopt, waardoor ik in de gelegenheid ben geweest, een goed inzicht te krijgen in de clinische beteekenis der urobilinurie voor de diagnostiek.

't Zou te uitvoerig worden, en ook nutteloos zijn al de verschillende ziekten apart te bespreken; ik wil alleen in 't kort aangeven wat mij van belang voorkomt, daarbij de ziekten groepsgewijze samenvattende terwille van de bekorting en op eenige verschillende wijzen, die ik vond met betrekking tot de bevindingen van medische of veterinaire onderzoekers. Die ziekten, waar ik een sterke urobilinurie vond, zal ik eenigszins uitvoeriger behandelen.

Tuberculose. *Med. lit.* Bij gelocaliseerd blijven geen urobilinurie. Bij tuberculose der longen met temperatuursverhooging volgens de meesten urobilinurie; bij t.b.c. van lymphklieren sterke urobilinurie. Steensma vond bij 4 van 7 gevallen van uitgebreide longtuberculose sterke urobilinurie. Hayem zegt, dat tuberculose op zichzelf geen urobilinurie geeft, alleen dan, als de lever in het proces betrokken is, of wel als tevens alcoholisme in het spel is. Tissier, Morfaux en andere Fransche onderzoekers vinden bij tuberculose bijna steeds urobilinurie en schrijven ze toe aan de tuberculine-intoxicatie, die de lever minder reistent maakt.

Geen overeenstemming dus. Steensma meent, dat deze zaak niet voldoende onderzocht is, en dringt op een uitgebreid onderzoek in sanatoria aan, waardoor voor de prognose misschien belangrijke en practisch bruikbare gegevens worden verkregen.

Vet. Lit. Schäfer vindt belangrijke urobilinurie bij uitgebreide t.b.c. van het rund, wanneer het dier sterk vermagerd is, niet bij t.b.c. van geringen graad. Het onderzoek betreft slechts 9 runderen. Woll vindt ongeveer hetzelfde, deed quantitatieve bepalingen en vindt bij cachexie door t.b.c. (6 gevallen) 3 à 4 maal zooveel urobiline in de urine als normaal. Wester bij het *paard* zeer zelden urobilinurie.

Eigen onderzoek: Bij ruim 200 tuberculeuze *runderen*, die leden aan open tuberculose, ja waarvan een groot gedeelte cachectisch was, vond ik geen urobiline. In een paar gevallen, waar zulks wel het geval was, bestond tevens leverdistomatose en is het dus niet uit te maken waardoor de urobilinurie kwam. Bij 16 *paarden* met tuberculose vond ik éénmaal duidelijke urobilinevermeerdering in de urine. Na de tuberculinatie vond ik bij paarden soms een belangrijke urobilinurie, die langen tijd kan aanhouden. Dit zou overeenkomen met de meening, dat het tuberculine hier als toxisch agens op de lever werkte. Waar toch het paard uiterst gevoelig is voor tuberculine, kan men bij dit dier het eerst een dergelijke schadelijke invloed verwachten. Tusschen haakjes zij hier vermeld, dat ik bij *caviae*, die voor de diagnostische enting met verdacht materiaal (sputum etc.) waren gebruikt en stierven aan algemeene t.b.c., steeds *sterke* urobilinurie constateerde.

Bij 8 *geiten* met tuberculose vond ik geen urobilinurie, ook niet (bij twee slechts gecontroleerd) na tuberculinatie.

Varkens heb ik niet onderzocht.

Het materiaal is mijns inziens groot genoeg om te kunnen concludeeren dat tuberculose geen aanleiding geeft bij onze huisdieren tot urobilinurie, en deze laatste dus geenerlei diagnostische waarde heeft bij tuberculose. Zooals reeds gezegd, zou men urobilinurie hebben kunnen verwachten bij het paard en de geit, omdat deze dieren zoo enorm gevoelig zijn voor het gif van den tuberkelbacil, waardoor de symptomen bij deze dieren ook bij geringe uitbreiding veel ernstiger zijn dan bij het rund.

Longziekten.

a. *Croupeuze pneumonie. Med. lit.* Algemeen is men het er over eens, dat deze ziekte steeds sterke urobilinurie geeft. Grenet vindt ze bij 83 % der gevallen, doch denkt, dat ze bij de resteerende patiënten ook wel zou zijn geconstateerd, als de nieren niet waren aangetast geweest.

Veterinaire lit. Nestlé vond in 3 gevallen sterke urobiliurie.

Eigen bevinding. Steeds urobilinurie. Helaas heb ik niet veel gevallen kunnen onderzoeken (10 stuks). De urobilinurie moet niet worden toegeschreven aan de hooge koorts, want andere infectieziekten zooals droes, influenza etc., die niet minder hooge temperaturen geven, veroorzaken lang niet altijd urobilinurie. Bij borstziekte en croupeuze pneumonie komt zeer spoedig leverdegeneratie tot stand en deze moet m.i. verantwoordelijk worden gesteld voor de urobilinurie, niet de haemolyse, die zou optreden bij deze ziekten.

Deze leverdegeneratie vindt men niet constant bij de andere genoemde ziekten, eveneens worden de nieren door borstziekte veel eer aangetast.

Slechts zelden vindt men geen verschijnselen van parenchymateuze nephritis bij pneumonie, terwijl droes en influenza catarrhalis de nieren intact laten.

b. *Bronchopneumoniën.* Geven geen aanleiding tot urobilinurie (150 gevallen)bij paarden en herkauwers. Dit komt overeen met wat men bij den mensch vindt.

c. *Catarrh der voorste luchtwegen.* Geeft geen urobilinurie.

Steensma vond in een paar gevallen van acute bronchitis urobilinurie.

d. *Longemphyseem* (dampigheid) heb ik in een groot aantal gevallen bij het paard onderzocht. Het geeft geen urobilinurie, ook niet als de paarden door een acute verergering der broncheolitis zoo dyspnoeisch zijn, dat ze dreigen te stikken, en met een atropine injectie moeten worden geholpen. Het acuut longemphyseem bij runderen (longjacht) heeft evenmin invloed op de urobilineafscheiding door de nieren.

Steensma vond in twee gevallen van asthma bronchiale (in den aanvalvrijen tijd onderzocht) geen urobiline.

e. *Longgangraen.* Gaf dan eens wel, dan weer niet urobilinurie.

f. *Pleuritis.* Bij eenige gevallen van acute serofibrineuze pleuritis constateerde ik geen urobilinurie (paard).

Hartgebreken. *Med. lit.* Geven op zichzelf geen urobilinurie,

zoolang er geen decompensatie bestaat. Komt deze, dan volgens de meeste wel urobilinurie; volgens Münzer en Bloch geeft algemeene stuwing geen urobilinurie.

Vet. lit. Nihil.

Ik vond bij endocarditis bij het rund (6 gevallen) geen urobilinurie nietttegenstaande sterke circulatiestoornissen. Ook niet bij algemeene stuwing door hartblok (3 gevallen), traumatische pericarditis rund (10 gevallen). Deze ervaring is geheel in strijd met hetgeen Steensma bij den mensch heeft gevonden, vooral, omdat ik bij vele van genoemde hartpatiënten een icterische verkleuring der slijmvliezen, in ieder geval een hyperbilirubinaemie vond als gevolg van de leverstuwing. Bij icterus vindt Steensma bij den mensch steeds urobilinurie, tenzij de Ductus choledochus is afgesloten.

Ziekten van het digestieapparaat. Ik mag alle vormen van maag- en maagdarmcatarrh, indigesties, koliek, enteritis hier wel bij elkaar nemen, daar ik bij honderden van met deze aandoeningen behepte paarden, runderen en geiten geen urobilinurie vond. Bij den mensch heeft men bij gastritis, speciaal haemorrhagische gastritis urobilinurie geconstateerd, evenals zoo nu en dan bij appendicitis. Ook ik vond in een geval van traumatische gastritis en bij een paar gevallen van mycotische maagdarmcatarrh urobilinurie.

Nieraandoeningen. Zoowel de acute als de chronische parenchymateuze nephritis, de interstitieele en de pyelonephritis geven geen urobilinurie (ongeveer 50 gevallen). Zulks stemt overeen met de bevindingen bij den mensch.

Acute infectieziekten. Med. lit. Geven bijna steeds urobilinurie, mits geen diarrhee voorkomt (pneumonie, malaria, roodvonk etc.). Er komen echter ook gevallen voor, dat urobilinurie gemist wordt. Een bewijs dus dat de koorts als zoodanig niet de oorzaak is. Ik heb reeds gezegd, dat zulks ook mijn ervaring is; bij paarden geeft droes en Staupe geen of geringe urobilinurie.

Urobilinurie bij bloedingen en bloedziekten. In de *Med. lit.* vindt men tal van mededeelingen over de waarneming, dat inwendige bloedingen aanleiding geven tot urobilinurie, onverschillig waar de bloeding plaats heeft gevonden. Noodig voor het ontstaan dezer urobilinurie is, dat het bloed niet te spoedig verwijderd wordt langs resorbtieven weg, of hoe dan ook. Zoo gaven b.v. darmbloedingen geen aanleiding ertoe, daar het bloed te snel wordt geëvacueerd.

Later heeft men niet zooveel diagnostische waarde meer gehecht aan het symptoom als teeken van inwendige bloeding. Ajello (Centralblatt. f. Inneren. Med. 15) vond de urobilinurie constant. Hij was ook de eerste, die urobiline in vitro zag ontstaan als hij steriel opgevangen bloed bij 37° bewaarde. Iemaire wil zelfs voor gerechtelijke kwesties de urobilinurie nagaan. Ook bij huidziekten met bloedingen kan urobilinurie optreden.

Vet. lit. Wester zag geen urobilinurie bij een kalf dat 200 cc. bloed intraperitoneaal werd ingespoten, evenmin bij een koe die 3 L. bloed in de buikholte werd ingespoten.

Bij onze huisdieren blijkt de urobilinurie voor de diagnose van inwendige bloedingen zonder beteekenis te zijn, zooals Wester experimenteel reeds aantoonde. Bij het rund vooral kunnen we soms norme bloeduitstortingen krijgen (cossum, flank, bilstreek); niettegenstaande die haematomen 7 en meer Liters bloed bevatten, gelukte het mij niet een duidelijke urobilinurie waar te nemen, evenmin als het mij gelukte urobiline in den inhoud zelf dier haematomen aan te toonen. Het is echter mogelijk dat dit laatste niet betrouwbaar is, daar de bloedkleurstof storend werkt. De aanwezige galkleurstof werd natuurlijk verwijderd door neerslaan met $CaCl_2$ en No_2Co_3. Ook haemoglobinaemie, onverschillig welke de oorzaak is, geeft haast geen urobilinurie, als de lever intact blijft. Dit is mij in zeer veel gevallen gebleken, van zoowel experimenteel opgewekte haemoglobinaemie door het inspuiten (intraveneus) van gedestilleerd water, als bij de haemoglobinurie der kalveren, die men vooral in het

najaar door het drinken van koud water ziet optreden en die Wester nader heeft bestudeerd (zie Tijdschr. v. Geneeskunde 1920 2e helft no. 5). Bij dit onderzoek had ik gelegenheid te over te constateeren, dat er van een uitgesproken urobilinurie geen sprake is. Ik onderzocht de urine tijdens een aanval van haemoglobinaemie en -urie, en ook telkens er na tot eenige dagen waren verloopen. Aangezien ik dacht, dat de haemoglobinaemie telkens van te korten duur was (meest duurt zoo'n aanval niet langer dan een halven dag) heb ik eenige malen bij kalveren elken dag gedestilleerd water intraveneus ingebracht (100—500 cc. snel) gedurende 5 dagen; ook nadat op deze wijze een telkens herhaalde haemoglobinaemie en -urie optrad, vond ik geen urobilinurie van beteekenis. Wel was de fluorescentie *iets* sterker dan normaal. Icterus kon ik op deze wijze ook niet opwekken, wel een geringe hoeveelheid galkleurstof in het serum vinden (ongeveer 4 mill.). Bij een kalf kon ik door het inspuiten van aq. dest. een urobilinurie opwekken, die 4 uur na de injectie begon en na 24 uur haar hoogtepunt bereikte. Uit een en ander blijkt, dat de lever in staat is groote hoeveelheden galkleurstof en urobiline tegen te houden, als het orgaan maar intact is. Want het zal wel niet aan twijfel onderhevig zijn, dat in het organisme onder dergelijke omstandigheden wel een groote productie van galkleurstof en urobiline plaats heeft, ook al wordt natuurlijk een groot gedeelte der haemoglobine snel langs de nieren verwijderd. [1])

Als men bij haemoglobinaemie onzer groote huisdieren dus urobilinurie of zelfs icterus ziet optreden, mag men daaruit gerust de conclusie trekken, dat de lever niet intact is en in

---

[1]) 't Gelukte mij niet door de inspuiting van aq. dest. in de bloedbaan haemoglobineurie op te wekken bij een pink, die ik een jaar te voren de milt had geëxtirpeerd. Ik kon bij dit dier door 1½ L. water in traveneus (de 3 dubbele dosis van die, welke bij even zware proefdieren met milt sterke haemoglobinaemie en — urie opwekte), geen haemolyse verkrijgen. Later hoop ik deze experimenten nog verder te kunnen vervolgen.

haar functie gestoord, ook al vindt men bij de sectie misschien weinig verandering in het orgaan.

Zoo wordt bv. bij *piroplasmose* der runderen en paarden de lever blijkbaar sterk aangetast, bij deze haemoglobinaemie ziet men dan ook een sterke urobilinurie en icterus optreden. Paarden met piroplasmose heb ik 2 maal kunnen onderzoeken, dank zij eenige experimenteele infecties die Prof. de Blieck in het Instituut voor parasitaire en infectieziekten heeft verricht.

Bij runderen heb ik van een 5-tal gevallen de urine en het bloed kunnen bestudeeren door dagelijksch onderzoek. Nooit ontbrak de urobilinurie en de icterus.

Ook de zgn. *paralytische haemoglobinaemie* der paarden heb ik uitvoerig kunnen nagaan, dank zij het groote materiaal tijdens de bestudeering dezer ziekte door Wester. Hier is de urobilinurie veel minder sterk dan bij piroplasmose, ontbreekt soms geheel.

Meestal vindt men echter 2 à 3 dagen na den aanval, als in den regel de urine weer haemoglobinevrij is geworden, een vermeerdering van de urobiline en van de galkleurstof in 't bloed.

't Duidelijkst ziet men zulks als de ziekte in een ernstigen graad is opgetreden en het dier langeren tijd blijft liggen.

Bij sectie vindt men dan ook een uitgesproken leverdegeneratie.

Toxische haemoglobinaemie geeft steeds urobilinurie en icterus. Bekend is zulks allang van eenige heftige bloedgiften, zooals phenylhydrazin, dat veel gebruikt is geworden bij de bestudeering van pernicieuze anaemie. Doch ook zag ik beide verschijnselen optreden bij gevallen van ernstige haemoglobinaemie resp. methaemoglobinaemie, waar per exclusionem intoxicatie moest worden aangenomen, hoewel de ware aard van het toxine niet is opgespoord kunnen worden. Uitvoeriger zijn enkele gevallen later bij icterus vermeld.

Steensma schrijft in zijn dissertatie over urobilinurie bij haemolytische processen dit: „Het is bekend, dat wanneer veel bloed te gronde gaat, tenslotte icterus kan optreden

Aan icterus gaat uribilinurie vooraf; ze is als het eerste stadium van icterus op te vatten.

Hieruit volgt dus, dat ook de urobilinurie bij aandoeningen, waarbij veel bloed te gronde gaat, op dezelfde wijze verklaard kan worden als de urobiline bij icterus, hetgeen volgens schrijver als volgt kan geschieden: „Het is niet noodzakelijk om hier een ziekte der levercellen aan te nemen. Volgens de tegenwoordige opvatting toch is iedere icterus als een stuwingsicterus te beschouwen.

Men kan zich nu zeer goed voorstellen, dat waar galstuwing bestaat, de afscheiding van urobilinogeen belemmerd wordt. Bij galstuwing in de lever verrichten de nieren feitelijk het werk, dat de lever heeft nagelaten, ze verwijderen het urobilinogeen uit het bloed.

Ter verklaring der urobilinurie behoeven we dus een ziek zijn der levercellen niet aan te nemen; het aannemen eener galstuwing is op zichzelf voldoende om te begrijpen, dat de secretie van urobilinogeen naar de galwegen vermindert."

Op grond van hetgeen ik bij onze huisdieren heb ondervonden kan ik me met de zienswijze van Steensma niet vereenigen.

In de eerste plaats vond ik geen urobilinurie bij haemolytische processen of bij bloeduitstortingen als de lever intact was. Ten tweede is ieder icterus geen stuwingsicterus. En ten derde is het niet waar dat steeds icterus optreedt als veel bloed te gronde gaat. Ten vierde is uit recente onderzoekingen van Amerikaansche zijde gebleken, dat wanneer men verschillende groote galgangen bij een hond zoo onderbindt, dat ongeveer $^{19}/_{20}$ van het orgaan de gal niet meer kan afvloeien, men nog geen icterus krijgt. Het intacte kleine restant is nog voldoende om al de aangeboden galkleurstof te resorbeeren. Nu mogen dergelijke experimenten al zeer gebrekkig de natuurlijke verhoudingen nabootsen, men zal er toch wel uit mogen concludeeren, dat de lever heel wat meer galkleurstof kan resorbeeren, dan zij normaliter noodig heeft te doen.

Ook galzure zouten werden bij deze proeven (op honden en apen) niet in de urine gevonden. Op urobiline schijnt niet gelet te zijn; ik zie echter niet in, dat deze stof, die veel meer diffusibel is dan bilirubine, niet door het overgebleven gedeelte lever zou zijn opgenomen.

Als er in de omstandigheden, waar veel bloed te gronde gaat, geen leveraffectie bestaat, of ontstaat, heeft men dus ook geen icterus of urobilinurie te verwachten.

Noch door het inspuiten van bloed onderhuidsch of intraperitoneaal, kon ik urobilinurie opwekken. Tissier geeft aan, urobilinurie te hebben geconstateerd bij menschen, met paroxysmale haemoglobinurie. Wel krijgt men den indruk, dat de hoeveelheid urobiline in de faeses sterk verhoogd is onder bovenbedoelde omstandigheden, hetgeen ook begrijpelijk is, gegeven de groote productie van galkleurstof.

Men kan zich voorstellen en neemt ook aan, dat geringe algemeene leveraandoeningen, als een lichte degeneratie, eer tot functiestoornis zal leiden dan hevige plaatselijke ontstekingen. Blijkt door de bovengenoemde experimenten dat slechts een gering deel der lever normaal behoeft te functioneeren om icterus te voorkomen, ook uit de cliniek was zulks al wel bekend. Bij menschen met galsteenen of carcinomen, die een plaatselijke galstuwing teweegbrengen, treedt geen icterus op.

Uitgebreide distomatose bij de herkauwers, waardoor een hevige cholangitis wordt veroorzaakt, en men in de galgangen hoopen parasieten en kalkconcrementen vindt, geeft slechts nu en dan icterus en urobilinurie.

Ook op andere wijze heb ik trachten aan te toonen, dat de normale lever groote hoeveelheden urobiline kan verwerken.

Eenige malen heb ik bij kalveren, wier urine niet meer dan de normale hoeveelheid urobiline bevatte, eenige dagen telkens 1½ L. rundergal ingegeven, kon op deze wijze geen urobilinevermeerdering in de urine verkrijgen.

Driemaal spoot ik bij kalveren bilirubine (Merck) in, opge-

lost in physiologische NaCl-oplossing met eenige druppels sterke NaCH-oplossing. Hierdoor ontstond geen urobilinurie, wel een voorbijgaande bilirubinaemie. De hoeveelheid bilirubine was 125 à 200 mg. per kalf (van ongeveer 50 Kg.).

Anaemie door bloedverlies (verwondingen, aderlatingen enz.,) geeft geen urobilinurie. Evenmin bij anaemische toestanden, die door bloedzuigende parasieten (strongyliden vooral) zijn veroorzaakt, of bij het rund door paratuberculeuze enteritis (25 gevallen).

Bij anaemie door *distomatose* vindt men dan eens urobilinurie, dan weer niet, waarop ik bij distomatose nog nader terug kom. In ieder geval heeft men hier tevens met een leveraandoening te maken, en kan dus de urobilinurie niet op rekening der anaemie gesteld worden.

Bij *infectieuze anaemie* van het paard vond ik een enkele maal urobilinurie, in de meeste gevallen echter niet. Zoo ook bij een eigenaardige anaemie post partem bij een 4-tal runderen, waarschijnlijk een toxische. Ik kom bij icterus hier nader op terug.

Loodintoxicatie. *Med. lit.* Chronische vergiftiging geeft urobilinurie. In de *vet. lit.* is niets er over bekend. Zij komt trouwens ook zelden voor. In eenige gevallen van acute loodvergiftiging bij runderen vond ik geen urobilinurie. Wel eenmaal bij een geit, die een bus verf had opgegeten. Deze bleek bij sectie echter tevens distomatose te hebben.

Vergiftigingen met antifibrine, antipyrine, chloroform, chloralhydraat, phenacetine etc. gaven als regel bij geiten urobilinurie.

Geen urobilinurie vond ik bij rachitis, osteomalacie, mastitis, endometritis, ascariasis, strongylosis, oxyuriasis, pleuritis, kalfziekte, bronchopneumoniën en catarrh voorste luchtwegen, emphyseem, maagcatarrh, darmcatarrh, enteritis.

Tenslotte heb ik nog nagegaan, of bij *drachtigheid* urobilinurie voorkomt. Het onderzoek was *negatief*. Bij zwangere vrouwen heeft men beweerd, dat de urobilineafscheiding gedurende de laatste drie maanden vermeerderd zou zijn.

Lemaire daarentegen vond slechts in een klein percentage der gevallen urobilinurie.

Woll beweert in zijn dissertatie urobilinurie bij 3 loopsche honden te hebben opgemerkt. Ik lette daarom eens op de urines van paarden en koeien tijdens de *bronst*, kon echter bij die dieren niet de bevindingen van Woll bevestigen.

Chronische *hersenwaterzucht* bij paarden geeft geen urobilinurie. Dit is in strijd met hetgeen Fischler heeft gevonden bij menschen met hersendrukverschijnselen door tumoren.

Tetanus schijnt bij den mensch urobilinurie te geven. Uitgezonderd in één geval van chronisch verloopende en in genezing overgaande tetanus, heb ik bij 5 paarden en 3 koeien met acuut en doodelijk verloopende klem nooit urobilinurie gezien.

Pyaemie, septicaemie geven niet constant urobilinurie bij onze dieren. Dit is verwonderlijk als men bedenkt, dat bij deze ziekten veelal een sterke leverdegeneratie wordt gevonden en ook een functiestoornis, zooals blijkt uit de bilirubinaemie, die ik meest constateerde (zie later). Bij den mensch vindt men meermalen sterke urobilinurie onder deze omstandigheden, hoewel blijkbaar ook niet constant.

Hongerlijden geeft bij den mensch aanleiding tot urobilinurie (Steensma). Bij dieren vond ik geen urobilinurie, noch bij dezulke, die volkomen gezond, ik enkele dagen het voedsel (niet het drinkwater) onthield, noch bij hen die bv. tengevolge van chronische digestiestoornissen langen tijd zoo goed als geen voedsel tot zich namen.

De urobilinurie bij *leverziekten* behandel ik tegelijk met de bespreking omtrent het galkleurstofgehalte van het bloed, om niet in herhalingen behoeven te vervallen. Uiteraard interesseerde mij de urobilinurie bij leveraandoeningen het meest, omdat de opzet van mijn onderzoek was te bepalen, welke diagnostische waarde gehecht kan worden aan de urobilinurie voor de leverziekten. In de veterinaire literatuur vindt men behalve de studie van Wester, niets over dit onderwerp. Eerst gaat nu een bespreking van de icterus vooraf.

TWEEDE GEDEELTE.

HOOFDSTUK IV.

ICTERUS.

Onder icterus of geelzucht verstaat men de gele verkleuring der weefsels tengevolge van een imbibitie met galkleurstof. Aan het zieke individu kunnen we die icterische verkleuring 't best aan de zichtbare slijmvliezen en aan de sclera waarnemen, bij ongepigmenteerde dieren ook aan de huid. Als verdere symptomen worden dan genoemd het voorkomen van galkleurstof in de urine en het acholisch zijn der faeces, waardoor deze de normale kleur missen. Moge dit laatste bij den mensch vaak een verschijnsel van beteekenis zijn, bij onze planteneters hebben we niets er aan, om de eenvoudige reden dat de faeces bij deze steeds acholisch zijn, in dien zin, dat er geen bilirubine in is aan te toonen, en dus de kleur der faeces niet samenhangt met het gehalte aan galkleurstof. De kleur der herbivorenfaeces wordt bij uitsluitende plantenvoeding bepaald door het gehalte aan chlorophyl, xanthophyl (weinig) en carotine.

Toch wordt in de veterinaire handboeken nog steeds zonder meer gesproken over acholische faeces zonder deze benaming te beperken tot de carnivoren en de jonge planteneters, zoolang deze nog uitsluitend melk nuttigen.

De icterus heeft van oudsher gegolden, als een teeken, dat er iets met de lever niet in orde was, of dat de afvoer van de gal belemmering ondervond. Later is gebleken, dat ook bij ziekten, die niet direct met de leverfunctie in verband staan,

icterus kan voorkomen, zoo bv. bij verschillende bloedziekten.

Icterus is dus geen bepaald symptoom van een bepaalde ziekte. Vroeger lette men alleen op de kleur der huid en zichtbare slijmvliezen, en op het voorkomen van galkleurstof in de urine; gedurende het laatste decennium is men meer gaan letten op de hoeveelheid galkleurstof, die in het bloed circuleert, dus op de bilirubinaemie, en de studie hiervan heeft in de laatste jaren zeer veel wetenswaardigs en belangrijks in de humane geneeskunde opgeleverd.

Men denke echter niet, dat het vraagstuk over de icterus, zoo omvangrijk als het is, zijn oplossing door deze ijverige studiën o.a. van onze landgenooten Hijmans van den Bergh, Snapper, Muller, Hannema, De Josselin de Jong, heeft gevonden. Hoe dieper men er in doordringt, hoe meer men overal nog vraagteekens ziet staan.

Betreffende onze huisdieren, behalve de hond, die voor de meeste experimenten der onderzoekers heeft gediend, is zoo goed als niets onderzocht. Daarom trok het mij aan, bij onze groote huisdieren na te gaan, wat de bestudeering der bilirubinaemie op zou leveren. Te meer leek zulks mij interessant, waar reeds bekend was, dat bij het paard een physiologische bilirubinaemie bestond; het paard nam dus wel een zeer bizondere plaats in ten dezen opzichte. Later is gebleken, dat ook bij den mensch dit verschijnsel bestaat, zij het ook in minder sterke mate. Verder had het mij steeds gefrappeerd dat het een zeer hooge uitzondering is, als men in de urine van het paard galkleurstof vindt, zelfs bij intensieve icterus.

Onder duizenden paardenurines, die ik in den loop van een tiental jaren heb kunnen onderzoeken, heb ik er slechts een drietal aangetroffen, die bilirubine bevatten.

Uit een wetenschappelijk oogpunt beloofde dus het onderzoek wel iets. Het spreekt vanzelf dat het afgaan op de huidverkleuring zeer onnauwkeurig moet zijn. De eene onderzoeker zal een icterische huidverkleuring meenen te zien, waar een ander zulks niet doet, bij onze huisdieren is zulks

nog meer het geval, omdat we daar zoo goed als steeds zijn aangewezen op het onderzoek der slijmvliezen; alleen bij runderen kunnen we ook de uierhuid voor het doel bezichtigen. En last not least zou het verkeerd zijn te meenen, dat iedere gele verkleuring van huid en slijmvliezen aan galkleurstof moet worden toegeschreven; immers zij kan als oorzaak hebben de imbibitie van het weefsel met kleurstoffen uit het voedsel, de zgn. lipochromen, die juist in de groene plantendeelen, des zomers bij het rund geheel, bij het paard voor een grooter of kleiner gedeelte het voedsel der groote huisdieren vormende, aanwezig zijn.

Het afgaan op huidicterus is daarom ook niet afdoend, omdat er zich gevallen kunnen voordoen, van voorbijgaande bilirubinaemie, eventueel pathologische bilirubinaemie, die niet tot geelzucht voeren.

Immers alleen als de weefsels eenigen tijd in aanraking zijn geweest met de galkleurstof, worden ze er mee geïmbibeerd. Alleen het bloedonderzoek leert ons dan een dergelijke kortdurende bilirubinaemie kennen. En toch kan het constateeren daarvan van veel beteekenis zijn, voor de diagnose van sommige ziekten, bv. cholelithiasis.

Gemakkelijker zou het constateeren van geelzucht aan de slijmvliezen zijn, als deze niet in normale gevallen een roode of lichtroode kleur hadden en men dus een gemengde kleur bij icterus krijgt.

Eerst als de icterus sterk is, krijgt het geel de overhand. Vandaar dat men bij sterk anaemische dieren (paarden met infectieuze anaemie, schapen met distomatose, runderen met piroplasmose) een lichte bilirubinaemie veel eerder en zekerder onderkent aan de kleur, dan bij niet anaemische dieren. Practisch is het daarom in twijfelachtige gevallen, door vingerdruk, plaatselijk het slijmvlies bloedleeg te maken; men ziet dan op de even anaemisch geworden plaats veel gemakkelijker, eventueel, de gele verkleuring.

Het best leent zich hiervoor de mucosa van de boven- of onderlip. Het onderzoek van het neusslijmvlies is bij de

herkauwers geheel zonder beteekenis door de moeilijke bezichtiging, bij het paard van weinig belang, doordat het witte middenschotkraakbeen een min of meer livide kleur geeft aan het normale neusslijmvlies, waarop de gele kleur nog moeilijker is te zien.

Bovendien imbibeert zich de submucosa van de lippen en conjunctiva veel eer met galkleurstof, dan het vaatarme kraakbeen van de neus. Kraakbeen wordt alleen bij langdurige en hevige icterus geel.

Chemisch dus, liefst quantitatief, het bloed te onderzoeken op bilirubine is de aangewezen weg, en het is vooral na de onderzoekingen van Hijmans van den Bergh, Snapper en Muller, dat men bij de medici meer aandacht aan dit onderzoek is gaan schenken.

Het bilirubine is een omzettingsproduct van de roode bloedkleurstof het haemoglobine. Vroeger dacht men, dat alleen de lever in staat was deze omzetting tot stand te brengen, doch thans zijn er slechts weinigen, die niet willen toegeven, dat bilirubine anhepatisch gevormd kan worden. In oude bloeduitstortingen toonde Virchow een stof aan, die hij haematoïdine heeft genoemd, doch identisch is met bilirubine. Langeren tijd heeft het geduurd, vóór men het bilirubine zuiver heeft verkregen en de scheikundige samenstelling leeren kennen.

Volgens Küster's methode wordt het uit galsteenen van het rund verkregen, die zeer rijk zijn aan bilirubinekalk. Een zuiver chemisch begrip is bilirubine nog niet, daar het in meerdere modeficaties, onderling isomeer, bestaat. Fischer heeft aangetoond, dat het vier pyrolkernen moet bevatten. Uit chloroform kristalliseert het in mooie bruinroode kristallen. Het is onoplosbaar in water, slecht oplosbaar in aether, benzol en zwavelkoolstof, beter in alcohol en goed in chloroform. Ook in soluties van de alkalihydraten en -carbonaten kan men het zeer gemakkelijk oplossen. Het verbindt zich dan met het alkali en deze verbinding is zeer goed oplosbaar in water. Met kalk, baryum etc. geeft het daarentegen onop-

losbare verbindingen. Gemakkelijk wordt het geoxydeerd en geeft dan biliverdin, een prachtig groene kleurstof in alcohol goed oplosbaar. De meeste reacties ter opsporing van bilirubine berusten op deze oxydatie.

Duizend en een zulke reacties kent men, ik zal ze niet alle bespreken, daar men ze kan vinden in de opgegeven literatuur; alleen de voornaamste die telkens weer ter sprake zullen komen, moet ik wel even kort memoreeren.

A. *Opsporen van bilirubine in de urine.*

De oudste methode is die van Gmelin. Men giet een weinig urine op salpeterigzuur bevattend salpeterzuur en ziet dan bij de aanwezigheid van bilirubine verschillende gekleurde ringen ontstaan op de scheidingsvlakte der vloeistoffen: rood, violet, blauw en groen. Alleen de groene ring is bewijzend, de andere kunnen afkomstig zijn van indigorood en indigoblauw. Deze reactie wordt altijd in de leerboeken over chemische diagnostiek, ook de veterinaire 't eerst genoemd.

Moge ze voor menschelijke urine geschikt zijn, voor die van planteneters is ze het zeker niet. Juist omdat we bij deze dieren zooveel meer kleurstoffen vinden dan bij den mensch (voornamelijk indoxylverbindingen) of in ieder geval in zooveel grooter hoeveelheden, en deze bij oxydatie ons storen in het constateeren van de groene galkleurstofring, is de reactie van Gmelin m.i voor onze groote huisdieren geheel ongeschikt.

Ook de modeficaties, zooals die door Rosenbach, Dragendorff, Bücher e. a. zijn aangegeven, hebben alle hetzelfde bezwaar.

Veterinairen hebben vroeger reeds blijkbaar de bezwaren ondervonden der andere gekleurde verbindingen; zoo beveelt Latschenberger bv. in de Oesterreichische Zeitschrift für Wissenschaftliche Veterinärkunde van 1887 aan, de urine sterk met water te verdunnen, doch begrijpelijk is, dat hierdoor de gevoeligheid zeer veel geringer wordt. Veel beter en gevoeliger is de methode van Hüppert, waarbij de galkleurstof aan calcium wordt gebonden en neergeslagen door de urine te

vermengen met kalkmelk. Dit praecipitaat van bilirubinekalk, nog gekleurd door de andere kleurstoffen, kan men door het eenige malen te wasschen met water, van genoemde kleurstoffen bevrijden en daarna oplossen in zoutzure alcohol. Bij koken wordt het bilirubine dan geoxydeerd tot biliverdin. Deze methode heeft het groote voordeel, dat het bilirubine gescheiden wordt van storende kleurstoffen, en dat ze zeer gevoelig is. Salskowsky heeft aangeraden aan de urine eerst een sodaoplossing toe te voegen, en daarna chloorcalciumsolutie zoolang een neerslag verschijnt van $CaCO_3$. Dit $CaCO_3$ bindt zich weer met het bilirubine, en kan men deze verbinding verder behandelen als boven. Steensma heeft nog deze kleine wijziging gebracht, dat in plaats van de zoutzure alcoholoplossing te koken, een druppel Nitris natricus oplossing wordt toegevoegd, waardoor sterkere oxydatie verkregen wordt.

Grimbert slaat het bilirubine neer met Barytwater, Gerhardt, Maly e.a. extraheeren door middel van chloroform het bilirubine uit de urine en toonen dan op verschillende wijze het in de chloroform aan.

Gluzinsky oxydeerde het bilirubine door formalin tot biliverdin. Nichols door waterstofperoxyde, broomnatrium en zwavelzuur, Hammarsten door een mengsel van zoutzuur en salpeterzuur in alcohol enz.

Ik zou zoo tal van reacties op kunnen geven, die allen berusten op de oxydatie van het bilirubine. Geen van hen heeft iets voor op de genoemde methode van Hüppert, zoodat ik ook alleen van deze, gewijzigd volgens Salkowsky en Steensma heb gebezigd bij mijn onderzoek.

Ook de Ehrlichsche reactie, waarover ik dadelijk heb te spreken, is aanbevolen voor urine.

Ik vond ze wel geschikt als veel galkleurstof in de urine aanwezig was, doch niet zoo goed als de Hüppertsche bij geringer gehalte.

Voor hondenurine speciaal eigent de diazoreactie zich slecht.

Meestal vond ik ze hier negatief bij een positieve Gmelin'sche.

B. *Opsporen van bilirubine in bloed.*

De eenvoudigste doch niet de gevoeligste methode is die van Hammarsten. Deze reactie wordt sedert jaren toegepast in onze cliniek om te zien of bloedserum galkleurstof bevat.

Ze kan ook eenigszins voor quantitatief onderzoek dienen, want bij eenige oefening krijgt men een tamelijk nauwkeurigen indruk van de hoeveelheid aanwezige galkleurstof uit de intensiteit der blauwe verkleuring, die optreedt als men drie deelen serum met twee deelen alcohol en één deel sterk zoutzuur kookt. Is zeer veel galkleurstof aanwezig, dan ziet men een groene verkleuring, bij mindere hoeveelheid een blauwe tot lichtblauwe. De kleur moet direct bij het koken worden beoordeeld, want ze verandert haast à la minute.

Von Fürth kookt het serum met 10 % natronloog, waardoor het bilirubine wordt geoxydeerd tot biliverdin. Voor quantitatieve ('t zij spectrophotometrische, 't zij colorometrische) bepaling wordt ze ook aangegeven, doch dan geldt als groot bezwaar, dat men niet weet of op een gegeven oogenblik alle bilirubine is geoxydeerd. Immers volgens Von Fürth is een half uur koken voldoende, volgens anderen (Médak, Pribam) is 1½ uur noodig.

Hijmans van den Bergh heeft aangetoond, dat deze verschillen berusten op het feit, dat sera van patiënten met stuwingsicterus gemakkelijker worden geoxydeerd dan die van patiënten die aan haemolytische icterus lijden. Gilbert, Herscher, en Posternak hebben in de Comptes rendus van 1903 aangegeven, het serum voorzichtig te gieten op salpeterigzuurhoudend salpeterzuur. Men ziet dan eerst een witte ring van eiwit (men spreekt steeds van een ring, hoewel het juister ware van een schijf te spreken) die in het onderste gedeelte spoedig geel wordt (xanthoproteïnereactie).

Langzaam ziet men daarboven een blauwe schijf komen, indien het serum bilirubine bevat.

Is veel bilirubine aanwezig, dan is dus de schijf groen. Door na te gaan, bij welke verdunning van het serum de blauwe ring nog juist zichtbaar is, kan de methode ook voor quantitatieve bepaling dienen.

Volgens genoemde schrijvers is de reactie nog juist positief bij een galkleurstofconcentratie van 1 : 40.000. Hannema, die ook later deze methode gebruikte (Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde 1915) vindt ze zelfs nog positief bij een verdunning van 1 : 150.000.

Terecht hebben Hijmans van den Bergh en anderen erop gewezen, dat ook luteïne een blauwe ring geeft.

En het feit, dat de individueele appreciatie der proef hier een groote rol speelt, èn het feit, dat ik, vooral in runderserum, dat bijna steeds veel luteïne bevat, de reactie niet specifiek vond, hebben mij van deze methode doen afzien, ofschoon ik ze vroeger wel gebruikte.

Fouchet (Journal de Pharm. et de Chemie 1918) vermengt het serum met een mengsel trichloorazijnzuur en ferrichloride. Het eerste slaat het eiwit neer, het laatste oxydeert het bilirubine; de kleurintensiteit van het blauwe eiwitpraecipitaat kan bij benadering ons inlichten omtrent de hoeveelheid galkleurstof. Deze methode vond ik niets voor hebben op de eerstgenoemde reactie van Hammarsten.

Een groote verbetering in onze kennis omtrent de hoeveelheid bilirubine in sera is verkregen, sinds Hijmans van den Bergh met zijn andere medewerkers de oude diazoreactie van Ehrlich voor quantitatieve bepaling uitgewerkt hebben.

Genoemde reactie is reeds in 1883 door Ehrlich gegeven, later door Pröscher, Omdorff en Teeple nader onderzocht.

Ze berust op het feit, dat bilirubine zich aan een diazoniumzout kan binden tot een mooie kleurstof, het azobilirubine, dat door Pröscher in zuiveren toestand is verkregen.

Diazoverbindingen zijn lichamen, uit de aromatische reeks, die een groep — N = N — bezitten.

Op zichzelf onbelangrijk, hebben ze voor de techniek toch zeer groote beteekenis bij de bereiding van anilinekleurstoffen. De kleur van het azobilirubine is verschillend, naar de reactie van de oplossing. In alkalische oplossing groenachtig blauw, is het in neutrale oplossing rood of violetrood en wordt het na toevoeging van zuur intensief blauwviolet.

Het groote voordeel dezer reactie is nu, dat ze 1e. zeer gevoelig is, en 2e, dat ze specifiek is. Een opl. van 1 : 1.000.000 van bilirubine kan men nog zeer gemakkelijk aantoonen.

Hijmans van den Bergh gebruikt het reagens, zooals dat door Ehrlich oorspronkelijk is aangegeven:

1 gr. sulfanilzuur en 15 gr. zoutzuur worden met water opgelost tot 1 Liter; deze oplossing is houdbaar; voor het gebruik wordt bij 25 cc. dezer opl. ¾ cc. $NaNO_2$ opl. toegevoegd. Er vormt zich dan een diazoverbinding, die niet bestendig is. Men houdt dus èn de sulfanilzuur- èn de nitrietoplossing apart in voorraad.

Overmaat salpeterigzuur mag niet aanwezig zijn. Als vergelijkingsvloeistof heeft Hijmans van den Berg eerst gebruikt een azobilirubinoplossing van bekende sterkte, daarna een oplossing van rhodaanijzer in aether.

Sinds de verschijning zijner monographie in 1918 echter bezigt hij een 10 % oplossing kobaltnitraat in water, welke oplossing nog wel zoo goed met die van azobilirubine colorimetrisch is te vergelijken. Was de azobilirubine oplossing bestendiger, dan was dit natuurlijk de beste vergelijkingsvloeistof.

De methode is, behalve voor serum, ook natuurlijk geschikt voor andere eiwithoudende vloeistoffen, zooals exsudaten. Het eiwit wordt door alcohol geprecipiteerd, terwijl in de alcohol het bilirubine oplost.

Langen tijd is er twijfel geweest, of in normaal menschenserum galkleurstof voorkomt. Wel was reeds in 1906 voornamelijk door Fransche onderzoekers beweerd, dat dit zoo is, doch in de Duitsche literatuur vindt men voor kort deze meening weersproken.

Immers Hammarsten, die reeds in 1897 in paardenserum bilirubine aantoonde, gaf in zijn bekende leerboek over physiologische chemie aan, dat het serum van menschen normaliter geen bilirubine bevat, en deze autoriteit schreef men gaarne na.

Alle twijfel, die nog macht bestaan, is door de onderzoekingen van Hijmans van den Bergh, Snapper en Muller, en Hammarsten en ook door de Duitsche medici, die volgens de methode van Hijmans van den Bergh de laatste paar jaren studiën hebben gemaakt, wel weggenomen.

Er bestaat dus bij den mensch en bij het paard een physiologische bilirubinaemie. Zeer merkwaardig is de vondst, door Hijmans van den Bergh gedaan, dat nl. soms serum van icterische menschen met Ehrlichs reagens onmiddellijk een verkleuring gaf, in een ander geval eerst na toevoeging van alcohol. Toen hij deze zaak nader onderzocht, bleek dat het serumbilirubine van patiënten met haemolytischen icterus alleen in alcoholisch milieu met Ehrlichs reagens azobilirubine gaf, terwijl bij stuwingsicterus de vorming reeds optrad door bloote vermenging van serum en reagens, evenals dit met gal en reagens geschiedde. Reeds na ongeveer een halve minuut is deze verbinding tot stand gekomen.

Wel geeft op den duur het serum van een aan haemolytische icterus lijdende mensch ook de bewuste roode verkleuring, doch eerst na veel langeren tijd. Ziet men de reactie zonder alcohol binnen een halve minuut tot stand komen, dan spreekt Hijmans van den Bergh van *directe* reactie; komt zij veel later tot stand of eerst na alcoholtoevoeging, dan van *indirecte* reactie. Op deze wijze zou het dus mogelijk zijn, de twee groote groepen van icterus (stuwing) en de dynamische icterus (haemolytische icterus, verschillende lever- en bloedziekten, icterus neonatorum) van elkaar door het serumonderzoek te onderscheiden.

Verklaard heeft Hijmans van den Bergh het verschijnsel niet. Wel is hem gebleken, dat natronloog, glycocholzuur, eenige zwakke zuren zooals citroenzuur, even als alcohol

zouden werken. Toch kunnen de gewone galbestanddeelen als de galzure zouten, niet de reden zijn voor het optreden der directe reactie. Verdunde hij nl. de gal 500 maal, zoodat slechts sporen galzure zouten meer aanwezig waren, dan nòg gaf die verdunde gal een directe reactie. Door korte verhitting der gal verliest zij het vermogen een directe reactie te geven.

Indirect vond Hijmans van den Bergh de reactie in serum van: paarden en van patiënten met pernicieuze anaemie, paroxysmale haemoglobinurie (één geval), patiënten met leverstuwing tengevolge van hartinsufficientie behalve waar de stuwing zeer ernstig werd. In dat geval vond Hijmans van den Bergh wel een directe reactie, benevens galkleurstoffen in de urine en duidelijke huidicterus. Hij verklaart dit verschijnsel daardoor, dat in den beginne geen stuwing optreedt, later wel omdat zich dan in de fijnere galwegen galthrombi afzetten, zooals Eppinger die 't eerst heeft beschreven. De vermeerdering van galkleurstof in het serum bij het begin der leverstuwing wordt toegeschreven aan leverinsufficientie. Later zal ik de gelegenheid hebben, eenige experimenten te beschrijven, die ik genomen heb bij kalveren met antifibrine en waarbij ik een analoog verschijnsel heb opgemerkt.

In oude bloedextravasaten vormt zich uit het haemoglobine galkleurstof. De anhepatisch gevormde bilirubine geeft een indirecte reactie. Direct vond de onderzoeker de reactie bij alle patienten, die door welke oorzaak ook, aan een stuwingsicterus leden, dus waarbij de resorptie van gal in het spel was.

Het bilirubine, dat een directe reactie geeft wordt spoediger tot biliverdine geoxydeerd dan dat hetwelk een indirecte reactie geeft, terwijl het eerste in het serum blijkbaar sterker aan het eiwit is gebonden dan het laatste. Immers als Hijmans van den Bergh het serumeiwit neersloeg met alcohol, dan bleef het eiwitpraecipitaat geel gekleurd, ook na herhaalde wassching met alcohol, indien het serum een directe reactie vertoonde, terwijl in het andere geval het eiwitpraecipitaat wit gekleurd was en de galkleurstof dus

niet vasthield. Met dit verschil van resorptie moet men terdege rekening houden, bij de quantitative bepaling. Men kan de fout vermijden, door eerst het serum met water te verdunnen en dan Ehrlichs reagens toe te voegen. Door deze verdunning met water heeft men geen last van de resorbtie door het eiwit.

Als normale hoeveelheid bilirubine in het serum van den mensch vond Hijmans van den Bergh een concentratie van 1 : 400.000 tot 1 : 250.000.

Deze opgave is zeer verschillend met die welke vroegere onderzoekers hebben vermeld als het normale bilirubinegehalte van het vloed. Gilbert, Posternak en Herscher vonden nl. een concentratie van 1 : 36.500 d.i. dus 27 mg. ongeveer per L. bloed

Deze bepalingen zijn echter gedaan met de reactie van Gilbert, die zooals ik boven reeds aangaf, zeer afhankelijk is van individueele appreciatie en daarom verre beneden de methode van Hijmans van den Bergh staat.

Ieder individu schijnt verder een tamelijk constante hoeveelheid galkleurstof in zijn bloed te hebben. Gilbert heeft in 1906 reeds aangetoond, dat bij hongeren de bilirubinespiegel van het bloed iets stijgt, terwijl uit een onderzoek van Meyer en Knüpfer (Deutsche Archiv. f. Klin. Medizin bd. 138 Heft 5/6 1922) blijkt, dat 2—5 uur na het opnemen van voedsel het bilirubinegehalte van het bloed daalt, doch omgekeerd een stijging gevonden wordt bij minstens 24 uur vasten.

Hoe staat het met het bilirubinegehalte van het serum van onze huisdieren?

Bekend is, zooals reeds gemeld, dat in het paardenbloed voortdurend bilirubine aanwezig is.

Eerst door Hammarsten gevonden, is door tal van latere onderzoekers (Bierthen, Wester, Hijmans van den Bergh e.a.) dit bevestigd.

Quantitatieve bepalingen zijn voor zoover mij bekend, echter niet gedaan, behalve door Hijmans van den Bergh, die

van drie paarden het bilirubinegehalte heeft bepaald, en waarden vond resp. van 3,6; 1.1 en 5.3 eenheden (1 eenheid van Hijmans van den Bergh is een concentratie van 1 : 200.000, gemakshalve heb ik bij mijn bepalingen de hoeveelheid aangegeven in millioensten en komen bovenstaande getallen dus overeen met resp. 18; 5.5; en 26.5 mill.).

Bij een groot aantal paarden heb ik het bilirubinegehalte bepaald, en vond ik waarden, die varieerden van 7 tot 22 mill. Bij verreweg de meeste paarden is een bilirubinegehalte van 10 à 12 mill. (is ongeveer 2 eenheden) te vinden en zou ik dit de normale gemiddelde waarde willen noemen. Bij het rund vond Hijmans van den Bergh een wisselend bilirubinegehalte dat gewoonlijk erg laag was.

Ik kan zulks niet bevestigen, daar ik in het serum van honderden runderen tevergeefs getracht heb het te vinden. Bij jonge runderen (pinkkalveren) vond ik nog wel eens een zeer geringe hoeveelheid galkleurstof in het serum, zonder dat ik eenige afwijking aan de dieren kon vinden. De hoeveelheid bedroeg dan 1—5 mill. welk gehalte te gering is, om door de reactie van Hammarsten te worden gevonden.

Vandaar dat we vroeger, toen uitsluitend deze reactie werd gebruikt, we het runderserum absoluut galkleurstofvrij noemden.

Galkleurstof is dus geen normaal bestanddeel van bloed van *volwassen* runderen. Het bloed van schapen, geiten, varkens en honden en konijnen, vond ik evenals Hijmans van den Bergh bilirubinevrij.

Thans een enkel woord over de quantitatieve bepaling.

Volgens Hijmans van den Bergh voegt men aan 0,5 cc serum 1 cc. 96 % alcohol toe, waardoor het eiwit precipiteert.

Dit kan men door centrifugeeren neerslaan. Van de bovenstaande heldere vloeistof neemt men 1cc. en vermengt deze met 0.25 cc. Ehrlichs reagens, als boven verkregen.

Binnen enkele oogenblikken is de reactie tot stand gekomen, en ziet men de mooie rood-violette kleur van het azobilirubine.

Indien de vloeistof troebel mocht zijn (door vetzuren) dan kan men deze troebeling doen verdwijnen door toevoeging van 0,5 % ccm. alcohol of eenige druppels aether. De kleur wordt in een colorimeter van Autenrieth vergeleken met een aetherische opl. van rhodaan ijzer, die overeenkomt met een azobilirubine oplossing van 1 : 200.000.

Later (mondelinge mededeeling) heeft Hijmans van den Bergh deze vervangen door een 10 % opl. Kobaltnitraat in water, die nog beter met de kleur van azobilirubine overeenkomt.

Ik heb eerst nauwkeurig mij gehouden aan de voorschriften van Hijmans van den Bergh, behalve dat ik alle hoeveelheden evenredig grooter nam, wat ik gemakkelijker vond, terwijl het bij onze huisdieren op een cc. serum niet aankomt.

Al spoedig stootte ik op eenige bezwaren, die ik zoo goed mogelijk heb getracht te overwinnen. In de eerste plaats werd mijn azobilirubine oplossing steeds te blauw, wat toegeschreven moet worden aan een te hoog zuurgehalte van het reagens. Ik heb dit daarom langzamerhand verlaagd tot 5 ccm. 25 % acid. hydrochl. per Liter. Een tweede bezwaar was de troebeling, die de eene maal niet, de andere maal wel optrad als ik het alcoholische serumextract vermengde met het reagens van Ehrlich en die de vergelijking in de colorimeter totaal onmogelijk maakte. Deze troebeling kon een enkele maal door de toevoeging van aether of alcohol of door zachte verwarming worden opgeheven; in dat geval werd ze veroorzaakt door vetzuren, doch in verreweg de meeste gevallen werd de troebeling door die toevoeging sterker. Het bleek mij, dat zulks kwam, doordat niet alle eiwit door de alcohol was neergeslagen.

Was het bilirubinegehalte hoog genoeg, dan vond ik de beste methode het eerste extract nogmaals met een gelijke

hoeveelheid alcohol te verdunnen en opnieuw te centrifugeeren, waardoor het laatste restant eiwit werd verwijderd; na toevoeging van het reagens kreeg ik dan een prachtig heldere azobilirubine oplossing.

Bij geringe concentratie had deze verdunning haar bezwaren; daarom dampte ik dan later de alcohol tot de helft van het volume weer in; (in vacuo). Waardoor het komt dat de eene keer wel, de andere maal niet door een dubbele hoeveelheid alcohol bij het serum te voegen alle eiwit werd geprecipiteerd is mij een raadsel gebleven.

De oorzaak is niet gelegen in een hooger eiwitgehalte van het serum.

Integendeel, meest vond ik bij kalversera, waar ik het verschijnsel het meest opmerkte, een laag eiwitgehlate (5 à 6 %) tegenover een hooger eiwitgehalte (7—9 %) bij serum van paarden of volwassen runderen.

Een derde bezwaar, dat ik niet heb weten te ondervangen, doch dat zich gelukkig niet vaak voordeed, was, dat ik niet de mooie roode kleur van azobilirubine kreeg, doch een meer geel roode, die zeer spoedig overging in een bruine tint en tenslotte geheel verdween. 't Zelfde krijgt men als het reagens teveel salpeterig zuur bevat. Dit was echter in deze gevallen niet de oorzaak, want steeds controleerde ik het reagens door joodkaliumstijfselpapier. Indien dit direct blauw wordt, had ik teveel nitriet toegevoegd en maakte ik een nieuwe oplossing. De hoeveelheid nitris natricus oplossing moest ik meestal kleiner nemen dan opgegeven is, om geen directe verkleuring van het joodkaliumstijfselpapier te krijgen. Ik heb de oorzaak van het verschijnsel niet met zekerheid kunnen opsporen, ik vermoed, dat bloedkleurstofderivaten in het spel zijn (haematine?)

Later is mij gebleken, dat ook Lepehne (Deutsch Archiv. f. Klin. Med. Bd. 132, 1920) deze bruinkleuring heeft opgemerkt, doch evenmin een verklaring ervoor heeft kunnen vinden.

Ik heb tenslotte gevonden, dat het lipochroom hierbij

zeker een rol speelt. Vooral had ik last van de bruine kleur, in die sera, die veel luteïne (carotine) bevatten, of dit de eenige oorzaak is weet ik niet. Volgens Hijmans van den Berg gaat dit carotine niet in de alcohol over, als men 1 deel serum met 2 deelen alcohol vermengt, doch blijft het in het eiwitprecipitaat. Geheel juist is dit niet. Weliswaar blijft de grootste hoeveelheid plantenkleurstof in het eiwitneerslag, doch een klein gedeelte gaat wel in de alcohol in oplossing. Doet men bij een alcoholische carotineoplossing Ehrlichs reagens dan krijgt men ook de bewuste bruine kleur.

Overigens heb ik onder gunstiger omstandigheden de quantatotieve bepalingen kunnen uitvoeren dan de medici. Immers in het algemeen had ik met sterkere concentraties te maken dan bij den mensch, voorzoover het normale individuen betrof en dit komt de nauwkeurigheid m. i. wel ten goede. Bij lage concentratie acht ik de bepaling moeilijk en zeer afhankelijk van individueele appreciatie.

Men mag het serum niet te lang laten staan, voor men het onderzoekt. 't Best doet men, het bloed direct na het afnemen uit de vena jugularis te centrifugeeren; heeft men ongeveer 5 minuten gecentrifugeerd, dan maakt men de bloedkoek met een glazen staafje los van den wand en centrifugeert opnieuw. Na korten tijd heeft men dan de benoodigde hoeveelheid serum.

Het verlies van bilirubine dat men door staan krijgt, is zeer verschillend maar kan zeer beduidend zijn, soms vond ik na twee dagen slechts de helft van hetgeen ik in het versche serum vond. Een andere maal was het verlies veel minder. Vooral bij sera van stuwingsicterus patienten krijgt men een spoedige oxydatie, waarop Hijmans van den Bergh heeft gewezen. Toch heb ik bij dierlijke sera deze oxydatie lang niet zoo duidelijk en snel zien optreden, als bij den mensch blijkbaar het geval is.

Ja zelfs bij staan aan de lucht gedurende een volle week vond ik meermalen het serum, (dat een directe reactie gaf) nog absoluut niet groen, terwijl ook koken met 10 % natron-

loog het serum eerst na langen tijd groen deed verkleuren. (30 minuten en langer).

Hijmans van den Bergh geeft dus als bovenvermeld drie verschilpunten op tusschen het bilirubine serum van een stuwingsicterus en van een anderen (b.v. haemolytischen) icterus: directe of indirecte diazoreactie, verschil in absorbtie door het eiwitpraecipitaat en verschil in snelheid van oxydatie. Dit laatste verschil gaat nu zeker niet op voor het serum van onze groote huisdieren.

Bij den hond vond ik in een paar gevallen wel een snelle oxydatie bij een stuwingsicterus; ook door koken met kaliloog werd het serum snel groen, terwijl een controle serum (paardenserum) geel bleef

Feigl en Querner (Zeitschr. f. die gesammte exp. Medizin Bd. 9 153 1919) hebben de resultaten van Hijmans van den Bergh gecontroleerd. Zij gaan verder dan deze en willen onderscheiden van de directe reactie nog weer drie vormen, „prompt direct", „verzögert direct" en „zweiphasig direct". Bij de eerste treedt de maximale verkleuring in na hoogstens 30 seconden, bij de tweede eerst na 1—15 minuten, terwijl de derde een combinatie van de beide eerste is. Afgescheiden van het feit, dat Hijmans van den Bergh de naam reactie heeft gebruikt alleen dan als de maximum verkleuring reeds na hoogstens 20 seconden is ingetreden en men dus niet van andere vormen van directe reactie kan spreken, als deze verkleuring na langeren tijd optreedt, geloof ik, dat dergelijke onderscheidingen als van genoemde Duitschers de zaak noodeloos en hopeloos ingewikkeld maakt. Immers het kost heel weinig moeite nog meer „vormen" te gaan maken, want men ziet als men meer doet dan alleen letten op het optreden eener directe verkleuring zonder alcoholtoevoeging, allerlei schakeeringen in den tijdsduur die noodig is tot het optreden eener maximale verkleuring.

Dat is het juist, wat ik vooral op het onderscheid in de beide reacties tegen heb, nl. dat er zooveel overgangen zijn,

en men lang niet altijd weet, of men nu de reactie direct of indirect moet noemen.

Als ik in het serum van een stuwingsicterus met veel bilirubine de reactie toepas, is deze positief direct, doe ik ze in een serum van een paard met pneumonie, eveneens met veel galkleurstoffen, is ze zonder eenigen twijfel indirect, blijvende dan de verkleuring langen tijd, b.v. een kwartier weg, doch de moeilijkheden ondervond ik bij sera met betrekkelijk weinig bilirubine en waar ik een verkleuring kreeg b.v. na 45 seconden. Moest ik deze direct of indirect noemen? Ik heb mij gehouden aan het voorschrift van Hijmans van den Bergh en dus 30 seconden als de grens genomen.

Brûlé beweert, dat het al of niet direct zijn der reactie vooral afhangt van de hoeveelheid met dien verstande, dat de reactie te spoediger optreedt, naarmate de bilirubinaemie sterker is.

Dit is m.i. echter totaal onjuist; de hoeveelheid bilirubine heeft niet de minste invloed; ik zag tallooze malen bij paarden met zeer hoog bilirubinegehalte een zeer langzame verkleuring, b.v. na 15 minuten, terwijl in eenige gevallen van cholangitis bij runderen, bij zeer gering kleurstofgehalte een directe verkleuring optrad.

Het bezwaar van de niet absolute gelijkheid der kleur hebben ook anderen ondervonden (Lepehne, Thanhäuser en Andersen).

De laatsten hebben daarom aangegeven (Deutsche Archiv. f. Klin. Med. Bd. 137, 1921 S 179) de oplossing van het azobilirubine na het tot stand komen der reactie sterk zuur te maken, waardoor de kleurstof intensief blauw wordt. In het kort komt hun gewijzigde methode hierop neer: 2 cc helder seum wordt gemengd met 1 cc reagens. Na beëindiging der reactie wordt 5, 8 cc 96 % alcohol toegevoegd en 2 cc verzadigde ammoniumsulfaatoplossing, goed omgeschud en gecentrifugeerd. Bij 0.9 cc der bovenstaande heldere vloeistof voegt men 0,1 cc HCL en verder met zoutzuur-

alcohol zoover verdund, tot vergelijking mogelijk is. Sera met indirecte reactie worden vermengd met de dubbele hoeveelheid alcohol. De vergelijkingsvloeistof wordt aldus verkregen: 2 cc eener oplossing van 5 mg. bilirubine in 10 cc chloroform worden ingedampt, het residu opgelost in 11 cc alcohol en 5 cc reagens diazoreagens. Daarna voegt men 4 cc HCL toe en heeft men een oplossing overeenkomende met een bilirubinesolutie van 1 : 200.000.

Tien jaar geleden heb ik een bijna gelijke methode toegepast; ik heb toen azobilirubine opl. in verschillende concentraties in zuur milieu gemaakt, (1; 25000 tot 1; 1 millioen) als vergelijkingsvloeistoffen, ondervond dat de kleur langzaam lichter werd, (hoewel in het donker bewaard in dicht gesmolten buizen) in enkele weken. Ik heb daarom toen die methode weer verlaten, ofschoon het vergelijken uiteraard zeer goed ging.

Ik had het denkbeeld gekregen door de indicanometer van Bouma, die ook vergelijkingsvloeistoffen van verschillende concentratie benut.

Een bezwaar van Thanhäuser en Andersen's methode vind ik, dat het bilirubine in chloroform opgelost, snel geoxydeerd wordt, men kan de stamoplossing niet in voorraad houden dus en telkens weer de versche oplossing te maken voor iedere bepaling is te omslachtig en ook veel te duur door de kostbaarheid van het zuivere bilirubine.

Meulengracht (Kopenhagen) beschrijft in het Deutsche Archiv. f. Klin. Medizin Bd. 132 1920) een andere methode ter quantitatieve bilirubinebepaling in bloedseum. Hij is blijkbaar niet bekend geweest met de onderzoekingen van Hijmans van den Bergh over galkleurstof en andere kleurstoffen van het serum (lipochromen), vermeldt tenminste niets anders dan de methode van Hayem-Gilbert (boven beschreven) en zegt, dat het niet noodig is, de galkleurstof in een andere verbinding om te zetten, daar het veel gemakkelijker is, gebruik te maken van de karakteristieke gele kleur van het bilirubine zelf, hetgeen geen bezwaar op-

levert omdat andere gele kleurstoffen, zooals luteïne nooit met zekerheid in het menschelijk lichaam zijn aangetoond.

Dit laatste is om te beginnen niet juist. Hijmans van den Bergh, Muller en Broekmeyer hebben in de Bioch. Zeitschrift Bd. 108 1916, immers onderzoekingen medegedeeld over het serumlipochroom, waaruit blijkt, dat xanthophyl en carotine (vroeger samen luteïne genoemd) ook wel degelijk in het menschelijk serum voorkomen, vooral bij bepaalde voeding.

Deze vondst is door anderen later ten volle bevestigd. Een tweede bezwaar tegen Meulengracht's principe vind ik dat bij het verdunnen van het serum met 0,9 % NaCl opl. zooals M. aangeeft, ik slechts zelden een heldere vloeistof kreeg. In de meeste gevallen was het verdunde serum sterk opalesceerend en liet zich niet vergelijken met de standaardkleurstof, die uit een kaliumbichromaat opl. 1 : 10.000 bestaat.

Moge in de meeste gevallen het luteïnegehalte van het serum bij den mensch zoo gering zijn, dat het weinig of geen invloed heeft op de kleur van het serum, bij paard en vooral rund is dat niet het geval, waar men in den weitijd groote hoeveelheid carotine in het serum vindt.

Voor die dieren is dus Meulengracht's methode heelemaal niet te gebruiken. Toch zijn Meulengrachts onderzoekingen niet zonder belang, omdat hij, zonder blijkbaar van anderer uitkomsten kennis te hebben genomen, de resultaten van Hijmans van den Bergh bevestigt.

Later (Deutsches Archiv f. Klin. Med. 137 Band S 38) beschrijft hij zijn bilirubinkolorimeter, waarmede hij erg ingenomen is. Hij vindt het bezwaar in de methode van Hijmans van den Bergh, dat het eiwitpreacipitaat te veel galkleurstof absorbeert.

Zoo vond ook M. een physiologische bilirubinaemie, die bij sommige gezonde personen sterk was (familiaire haemolytische icterus waarschijnlijk) ofschoon M. zegt, dat hier geen haemolytische icterus in het spel is, doch het gaat om „leichte hepatische Zustände".

Waaraan het troebel worden van runderserum dikwijls door verdunning met 0,9 Nacl. is toe te schrijven, weet ik niet. Niet onwaarschijnlijk acht ik het, dat het luteïne door de verdunning praecipiteert. Bij menschenserum vindt men deze troebeling blijkbaar niet Zij maakt het ook in de meeste gevallen onmogelijk bij stuwingsicterus direct de hoeveelheil bilirubine te bepalen door vermenging van het serum (al of niet verdund) met het reagens van Ehrlich, zooals Hijmans van den Bergh dat aangeeft, daar ook dit reagens een troebeling geeft.

Een gewijzigde methode Hijmans van den Bergh is onlangs aangegeven door Hazelhorst (Munch. Med. W. 1921 no. 6) waarbij als vergelijkingsvloeistof wordt gebruikt een mengsel van Bordeaurood en Methyleenblauw oplossing. De bepaling kan geschieden in een door hem vervaardigde bilirubinometer.

Niettegenstaande ik Hazelhorst's aanwijzingen nauwkeurig gevolgd heb, kon ik zoo weinig overeenstemming vinden in de beide te vergelijken vloeistoffen, dat ik de wijziging eer als een verslechtering dan als een verbetering ondervond, en gauw heb opgehouden er mee te werken.

HOOFDSTUK V.

PHYSIOLOGISCHE BILIRUBINAEMIE BIJ ONZE HUISDIEREN.

Icterus neonatorum.

Zooals gezegd, vindt men bij paarden steeds bilirubine in het serum, waarvan ik de concentratie gemiddeld als 10 millioenste heb vastgesteld. Bij onze andere huisdieren is dit niet het geval.

Toch is bij deze dieren een tijdperk, waarin men ook in het serum geregeld bilirubine vindt, en dat is de eerste tijd na de geboorte.

Bij alle pasgeboren veulens, kalveren, schapen- en geitenlammeren en biggen die ik onderzocht heb (te zamen een 500 tal) vond ik deze bilirubinaemie. Men zou dus hier kunnen spreken van een icterus neonatorum, zooals men dat bij kinderen doet, ware het niet, dat er van eigenlijke weefselicterus geen sprake is. Noch de huid, noch de zichtbare slijmvliezen zijn icterisch en toch vindt men een betrekkelijk sterke bilirubinaemie, die niet onder doet voor die van pasgeboren kinderen.

In de tweede plaats moet ik voorzichtig zijn met de naam „neonatorum" omdat men, naar mijn meening geheel ten onrechte, dezen naam heeft gegeven aan de geelzucht, die optreedt bij jonge dieren tengevolge van een naveladerontsteking, een obstipatie, een hepatitis etc. Ten onrechte, omdat hier de icterus het gevolg is eener ziekte, die ook bij volwassen dieren icterus zou geven, en dus eigenlijk niets uitstaande heeft met het pasgeboren zijn. De icterus neonatorum sensu strictu van de kinderen is geen ziekte, doch een physiologisch verschijnsel.

Zoo beschrijft Dieckerhoff als icterus neonatorum van een veulen, een geelzucht die blijkbaar het gevolg was eener infectieziekte en met haemoglobinurie gepaard ging. Hartmann beschreef een icterus bij veulens, kort na de geboorte, die hij weet aan navelontsteking. Hutyra und Marek zeggen van icterus neonatorum: „Stellt sich besonders bei neugeborenen Kälbern und Föhlen kurz nach der Geburt oder ausnahmeweise als ein angeborener Zustand ein, vergeht zuweilen in wenigen Tagen oder führt in der Mehrzahl der Fälle zum Tode".

Bloed- of urineonderzoekingen hebben geen dezer schrijvers gedaan, de diagnose icterus werd alleen gesteld op de gele kleur der slijmvliezen en „neonatorum" werd er bijgevoegd, omdat het nuchteren dieren betrof.

Wijssmann spreekt in een artikel over „Gelbsucht des Rindes" (Schweizer Archiv. 1910) niet over icterus bij kalveren. Men ziet: de literatuur over icterus neonatorum is in de Veeartsenijkunde al zeer poover en hetgeen daaronder te vinden is, komt niet overeen met het begrip, dat de humane geneeskunde eraan hecht.

Omdat er van eigenlijke icterus geen sprake is, zou ik dus voor het jonge rund, schaap, varken en geit willen spreken van een physiologische bilirubinaemie, omdat men bij dit dier in de eerste levensdagen meer galkleurstof in het serum vindt dan op lateren leeftijd.

In de humane geneeskunde is over dit onderwerp daarentegen heel wat literatuur te vinden. Ter vermijding van misverstand voeg ik er dadelijk bij, dat in dit hoofdstuk de onschuldige icterus neonatorum bedoeld wordt, die men de idiopathische icterus zou kunnen noemen, in tegenstelling met de symptomatische, die bij het pasgeboren kind het gevolg kan zijn van een belemmering in de galafvoer, van een infectie (navelinfectie, syphilis) en die van geheel anderen aard natuurlijk is, en gelijkwaardig aan de icterus neonatorum van bovengenoemde veterinairen.

Hoewel klinisch van geen beteekenis, daar de idiopathische

icterus nooit tot den dood, of tot stoornis in den gezondheidstoestand aanleiding geeft, heeft het verschijnsel toch zeer de aandacht getrokken, zóó, dat velen het tot onderwerp hunner onderzoekingen hebben genomen, en desniettegenstaande is er nog steeds geen overeenstemming over de verklaring van het symptoom, dat bij een zoo groot aantal pasgeborenen werd geconstateerd. In de betreffende literatuur ben ik opgaven tegengekomen, dat bij ongeveer 80 % der zuigelingen de icterus wordt gevonden. Kehrer te Weenen, zag bij 474 van 690 kinderen deze icterus.

En deze opgaven betreffen alleen de geelzucht, die aan huid en sclerae wordt geconstateerd: bij bloedonderzoek zal dus nog in grooter percentage wel hyperbilirubinaemie worden vastgesteld.

Reeds uit de 18e eeuw vindt men in de Fransche literatuur er onderzoekingen over. Langen tijd heeft men geloofd aan de verklaring van Gubler (1857) die zeide: dat tengevolge eener te sterke haemolyse de lever niet in staat is, de gemodificeerde bloedkleurstof die hij hemapheïne noemt uit te scheiden, zich daardoor in het bloed ophoopt, zoodoende een „ictère hémapheïque" veroorzakende. Een halve eeuw lang heeft men hieraan vastgehouden, ofschoon enkele andere onderzoekers (Barthez en Sanné, Bouchut etc.) meer dachten aan een retentie-icterus door een belemmering in de galwegen. In 1900 wezen Lereboullet en Gilbert erop, dat men wel galkleurstof in het serum doch niet in de urine vindt, hetgeen zij toeschrijven aan een impermeabiliteit der nieren voor de kleurstof.

Chauffard en Fiessinger toonden in 1907 aan, dat bij sommige icterische kinderen een geringere resistentie van de roode bloedcellen was te vinden (een jaar later eveneens gevonden door Cathala en Dannay), en hierdoor werd de icterus gebracht in de groep van de haemolytische icterus. Nauwkeurige bepalingen zijn in 1913 door Ada Hirsch vermeld in een voordracht te Weenen gehouden, (Zeitschr. für Kinderheilkunde 1913 S. 666). Zij vond dat alle kinderen

in het navelstrengbloed steeds meer bilirubine hadden, dan volwassenen of kinderen van eenige weken oud, en dat de sterkte dezer hyperbilirubinaemie in het algemeen parallel gaat met den graad van de icterus. Bij ieder kind stijgt de eerste levensdag het bilirubinegehalte. Worden de kinderen icterisch, dan blijft de hyperbilirubinaemie gedurende dien tijd bestaan, bij niet icterisch wordende kinderen is reeds den derden dag het galkleurstofgehalte gelijk aan dat bij de geboorte of zelfs lager. Waar de meerdere galkleurstof vandaan komt, heeft de schrijfster niet kunnen verklaren. Uit de discussie na haar voordracht lees ik: dat v. Reuss de lever eene rol wil toeschrijven omdat: „bei Anwesenheit von reducierten Gallenfarbstoff im Darm leicht Urobilinurie auftritt".

Wat de concentratie van het bilirubine betreft, zij vond hoeveelheden varieerende van 1 : 100.000 tot 1 : 30.000 (dus 10—33 Mill.).

Ylppö (zelfde tijdschrift) heeft ook dit verhoogde bilirubinegehalte gevonden in het navelstrengbloed en vond ook parallelisme tusschen het bilirubinegehalte en de intensiteit van de huidicterus. Hij is van meening, dat de lever nog eenigen tijd een deel van de galkleurstof in het bloed laat overgaan, zooals dat in het foetale stadium het geval is. Hijmans van den Bergh en A. van Westrienen (Feestbundel voor Treub 1912) daarentegen vonden geen paralellisme tusschen de hyperbilirubinaemie en het optreden van icterus.

Sommige kinderen, die geen icterus bekwamen, hadden toch evenveel bilirubine in het bloed, als zij die wèl icterus kregen.

Ditzelfde heb ik ook gevonden bij onze jonge dieren. Bilirubinegehaltes die bij volwassen zieke dieren zeker aanleiding gaven tot icterische verkleuring der zichtbare slijmvliezen, deden zulks niet bij mijn kalveren en andere nuchteren dieren. Ik heb bij *geen enkel* nuchteren dier, gele slijmvliezen waargenomen, niettegenstaande soms het bilirubinegehalte gestegen was tot 60 à 70 mill. dus boven de

drempelwaarde, waarbij icterus bij volwassen dieren optreedt. Men zou dus moeten aannemen, dat òf de drempelwaarde bij de jonge dieren hooger ligt, dan bij volwassenen, òf dat nog iets anders dan alleen het bilirubinegehalte het al of niet geel worden der weefsels bepaalt.

Voor het laatste voel ik het meest, en dan moet men tot de conclusie komen, dat de toestand van het vaatstelsel een groote rol zal spelen.

Immers voor het tot stand komen van de icterische weefselverkleuring moet het bilirubine buiten de bloedbaan komen, dus door de capillairwand heendringen. Nu kan het zijn, dat òf bij de jonge kalveren etc. die capillairwand minder doorlaatbaar is voor het bilirubine òf wel, dat bij het optreden van icterus de permeabiliteit van de capillairwand door bijkomstige stoffen (galzure zouten b.v.) voor het bilirubine verhoogd wordt. Individueele verschillen kunnen hierbij ook nog een rol spelen. Hoe het ook zij, er blijkt uit dit verschijnsel, dat het vaststellen van de grensconcentratie van het bilirubinegehalte in het bloed waarboven icterus van de weefsels optreedt, van weinig beteekenis is. Ook al omdat de eene onderzoeker van subicterus spreekt, waar de andere een duidelijke geelzucht zegt te zien en een derde misschien heelemaal geen icterus waarneemt; de grenzen zijn nu eenmaal niet scherp. De drempelwaarden worden dan ook zeer verschillend opgegeven.

Hirsch geeft een concentratie op van 1 : 20.000 (50 mill.) Ylppö 125×10^5 gr. bilirubine per 100 cc bloed (12½ mill.) bij neonati; Hijmans van den Bergh 1 : 50.000 (20 mill.) bij welke concentratie in gevallen van stuwingsicterus ook de galkleurstof voor het eerst in de urine verschijnt. Ik zou voor onze huisdieren geen drempelwaarde weten op te geven. Daarvoor heb ik te veel uiteenloopende gevallen gezien, afgezien nog van de boven gemaakte opmerkingen over de nuchtere dieren. Wil men een wetenschappelijke beoordeeling van de bilirubinaemie, dan kan men de quantitatieve bepaling niet ontgaan.

Vele theorieën zijn opgeworpen, om de icterus neonatorum te verklaren. Die van Ylppö vermeldde ik reeds. Daarnaast heeft men gedacht, aan een trage ontlasting van het meconium en resorbtie van galkleurstof in de Vena porta, aan het tijdstip van de navelonderbinding (bij vlugge onderbinding zou icterus minder of niet optreden dan bij een wat latere), omdat zich dan placentair bloed in het foetus ophoopt, het surplus te gronde gaat, en zoo icterus geeft; aan de sterke afkoeling van het kind na de geboorte, aan ondervoeding van de moeder, aan resorbtie van gal enz.

Een oude theorie van Quincke schrijft een rol toe aan het openblijven van den D. Arantii. De meeste aanhangers heeft de theorie van Chauffard en Fiessinger, reeds vermeld, dat er na de geboorte een sterke afbraak van erythrocyten plaats heeft, die aanleiding geeft tot verhoogde vorming van galkleurstof.

Men heeft evenals bij lijders aan haemolytische icterus, gevonden een verminderde resistentie van de erythrocyten tegenover hypotonische NaCl soluties, dus een grootere „fragilité globulaire".

Merkwaardig is het groote verschil in de resistentie der roode bloedcellen der verschillende dieren. Eerst in een NaCl opl. van 0.21 % beginnen de erythrocyten van den kikvorsch op te lossen, die van de kip in een 0.44 % opl., die van den mensch in een 0.47 % solutie [1]), terwijl blijkens onze bepalingen voor paard, rund en geit, beginnende haemolyse reeds optreedt bij concentraties van 0.600 tot 0.625 %.

---

[1]) Zij, die hierover meer willen weten, verwijs ik naar de volgende voornaamste publicaties: Hamburger, Osmotische Druck- und Ionenlehre. Snapper, Biochemische Zeitschrift 1912. Weihrauh, Deutsche Med. W. 1913 No. 18; Bauer, Deutsches Archiv. f. Klin. Med. 1919. Brinkman, Dissertatie Groningen 1922. (Résistance osmotique et phosphatides du sang). Uit diens uitvoerig onderzoek is gebleken, dat de — ook door mij — gevolgde „oude" methode van Hamburger met keukenzoutoplossingen niet de geschikte is voor de resistentiebepaling.

Vooral van Fransche zijde is nu beweerd, dat de roode bloedcellen van pasgeboren kinderen een geringer resistentie vertoonden dan van oudere. Reeds in de eerste uren na de geboorte stijgt de resistentie tot de normale. Overtuigend vind ik echter die getallen allesbehalve.

Om te weten, hoe het bij onze pasgeboren jonge huisdieren (veulen, lam, kalf) met de resistentie hunner erythrocyten stond, heb ik vele bepalingen daaromtrent gedaan. Als controle nam ik het bloed van de moeder. De concentraties heb ik telkens 0.250 % lager gemaakt, ik nam driemaal met 0.9 % NaCl gewasschen roode bloedcellen, omdat, als men het bloed zelf, gedefibrineerd of niet, neemt, men moeite heeft met zekerheid de beginnende haemolyse te zien, daar het bilirubine reeds een geelkleuring van de oplossing geven kan.

Verschillen van beteekenis heb ik niet kunnen vaststellen.

Zeker niet in de minimum resistentie, wel in de maximum resistentie met dien verstande, dat eerder bij lagere concentratie alle erythrocyten van het jonggeboren dier oplossen dan van de moeder. Uit deze onderzoekingen valt dus onmogelijk de conclusie te trekken, dat door geringere resistentie er een sterkere haemolyse in het bloed moet zijn bij het pasgeboren dier. Maar is hiermede bewezen, dat er dus geen vermeerdere afbraak van roode bloedcellen kan zijn?

Immers neen. De haemolyse kan van heel andere factoren afhankelijk zijn en het is zelfs m.i. zeer de vraag, of er verband bestaat tusschen verminderde resistentie op deze wijze bepaald, en haemolyse.

Van veel meer beteekenis voor deze questie lijkt mij de bestudeering van het morphologisch bloedbeeld. Onderzoekt men in een Giemsa prep. de erythrocyten van een kalverfoetus van 6 maanden, b.v. dan vindt men hierin: 1e. zeer sterke anisocytose; 2e. zeer sterke polychromasie; 3e. talrijke normoblasten en 4e. talrijke basophiel gepuncteerde erythrocythen.

Hoe ouder het foetus is hoe meer het bloedbeeld begint

te lijken op het normale van het volwassen dier. Toch vindt men ook bij de geboorte nog steeds anisocytose; in weinig gevallen geringe polychromasie, een enkele normoblast, en een enkele basophiel gekorrelde erythrocyth.

Bij het kalverbloed moet men hierbij wel in aanmerking nemen, dat hier een *physiologische* anisosocytose bestaat, wel niet zoo sterk, maar toch is het verschil in de grootte der roode bloedcellen bij het rund sterker dan bij andere huisdieren.

Bovendien heb ik opgemerkt, dat de erythrocythen van een geitenfoetus en lam in doorsnee alle veel grooter zijn dan van de volwassen geit.

Wat leert ons een en ander?

Mag men er uit concludeeren, dat er sterker verval en grooter aanmaak van de erythrocythen plaats heeft dan bij een volwassen dier?

Waarschijnlijk wel, ofschoon ik het niet bewezen acht. Ik had hoop, grootere afwijkingen in het bloedbeeld te vinden bij het systematisch onderzoek van het bloed van neonati en daarmede meer aanwijzingen voor een gemakkelijker te gronde gaan van de erythrocythen.

Tijdens het laat-embryonale stadium vond ik reeds hyperbilirubinaemie doch geringe. Bij kalverfoetus van 6 en 7 maanden vond ik echter nog geen galkleurstoffen in het bloed evenmin als bilirubine in de gal. (5 gevallen onderzocht).

Bij een paardenfoetus van 7 maanden vond ik evenmin galkleurstof in het serum. Bij één runderfoetus van 6½ maand vond ik een spoor galkleurstof in het serum en in de gal.

Bij geiten en schapenvruchten vond ik niet eer galkleurstof in het serum dan ongeveer 14 dagen voor het eind van de drachtigheidsduur.

In de gal dan ook bilirubine, die de directe reactie gaf.

Men kan zich dus de zaak zoo voorstellen, dat eenige dagen na de geboorte de sterkere aanmaak en sterkere haemolyse van roode bloedcellen, die reeds vóór de geboorte

bestond, voortzet; uit het vrijgekomen haemoglobine vormt zich dan het bilirubine. Hoe het met het menschelijke foetus ten dezen opzichte staat, weet ik niet.

Bij kinderen, die te vroeg zijn geboren, wil men een sterkere icterus neonatorum hebben gezien, dan bij op tijd geborenen.

In vitro ziet men bij pasgeboren dieren geen versterkte haemolyse waarmede ik bedoel, dat het serum hetwelk zich bij het staan afzet spoediger rood wordt dan bij bloed van volwassenen. Spectroscopisch zag ik bijna steeds in het versche serum de haemoglobinestrepen, maar deze vindt men ook in het serum van oudere dieren. *Iets* vrije haemoglobine vindt men dus in elk serum, dat zich spontaan heeft afgescheiden.

De hoeveelheid bilirubine, die men in het serum van nuchteren dieren vindt, is zeer verschillend.

Het hoogste gehalte vond ik bij kalveren en veulens, het minste bij geiten en schapen. De eerste dag, soms de eerste twee dagen neemt het gehalte toe, om dan meestal snel te dalen. Na 7 dagen is meestal nog maar een minimale hoeveelheid te vinden; bij sommige kalveren (die dan bij de geboorte ook steeds de sterkste bilirubinaemie vertoonden), bleef het serum tot twee weken toe gekleurd door de galkleurstof.

Van een 20 tal kalveren en lammeren heb ik van dag tot dag de bilirubinaemie quantiatief vervolgd, tot ik slechts een spoor meer vond, van nog een 20-tal kalveren heb ik slechts één bepaling gedaan, terwijl ik ook van 20 veulens het bloed eens of meermalen onderzocht heb.

Van deze laatste heb ik het bilirubinegehalte vergeleken met dat der moeder. Verband er tusschen bestaat niet, zooals te verwachten was. De galkleurstof wordt door de placenta blijkbaar niet doorgelaten. Interessant is soms de kleur te vergelijken van het serum van een kalf en de moeder. Beide zijn hoog geel gekleurd, doch onderzoekt men het nader, dan is de kleurstof van het runderserum

luteine die van het kalf uitsluitend bilirubine. Het luteine (carotine) passeert de placenta ook niet, zooals ik met zekerheid heb kunnen vaststellen.

Op één uitzondering na heb ik bij de honderden sera van pasgeboren dieren de directe reactie negatief gevonden. Resorbtie van de galkleurstof door het eiwit bij vermenging met alcohol zag ik nooit; het eiwitprecipitaat is absoluut wit. Koken met natronloog deed de sera niet groen worden. We hebben dus hier bij de hyperbilirubinaemie van de jonge dieren zeker niet met een stuwingsicterus te doen. Alles wijst erop, dat we ze moeten plaatsen bij de haemolytische icterus.

Ik heb getracht na te gaan, of misschien in de milt de bilirubinevorming in hoofdzaak plaats heeft; de bepalingen die ik hiervoor heb verricht steunen wel deze veronderstelling, maar moeten nog aan een grooter aantal dieren worden gecontroleerd. Ik onderzocht het bilirubinegehalte van het bloed uit de vena lienalis; de V. porta; uit de V. jugularis en soms uit de A. carotis bij 6 nuchteren kalveren.

De uitkomsten zijn in onderstaande tabel vermeld (in millioensten).

BLOED UIT DE. .	V. JUG	V. PORTA	V. LIENALIS	A. CAROTIS
No. 1	5	7½	10	
„ 2	5	7½	7½	4½
„ 3	7	9½	9½	
„ 4	6	7	7	5
„ 5	9	12	12	
„ 6	12½	13	12	10½

Uit deze cijfers blijkt dus wel, dat het milt- en het portale bloed meer galkleurstof bevat dan het bloed uit de vena jugularis. Dit pleit wel voor een vorming van galkleurstof in de milt, al zijn de verschillen ook niet zoo groot, dat ze m.i. absoluut bewijzend zijn.

Ik heb getracht door het wegnemen der milt bij pasgeboren kalveren de hyperbilirubinaemie direct te doen ophouden. Dit is me echter niet gelukt. Ook dit bewijst echter nog niet, dat de milt geen rol speelt, want men moet rekening houden met de mogelijkheid, dat de operatie zelf, b.v. door de chloroformnarcose aanleiding geeft tot een verhoogde bilirubinespiegel. Wel krijgen deze cijfers meer waarde als ik ze ga vergelijken met resultaten van quantitatieve bepalingen bij volwassen dieren, en waaruit dan blijkt, dat in het miltbloed *minder* galkleurstof voorkomt dan in het jugulair bloed, (bij het paard) of heelemaal geen galkleurstof bij rund en geit. De physiologische hyperbilirubinaemie van het paard schijnt dus *niet*, de physiologische hyperbilirubinaemie resp. de bilirubinaemie der neonati *wèl* met de miltfunctie in verband te staan.

Eén der theorieën der verklaring van de icterus neonatorum bij de kinderen is die van Quincke welke de galkleurstof door het portale bloed van uit het darmkanaal laat resorbeeren. Door de open D. Arantii ontsnapt dan een gedeelte van het bilirubine aan de resorbtie in de lever. Experimenteele onderzoekingen ter staving dezer theorie vond ik niet, zoodat ik daarom bij jonge dieren, die geen hyperbilirubinaemie meer vertoonden, het bloed uit de vena porta onderzocht op bilirubine; ik kon echter daarin geen galkleurstof aantoonen, zoodat van een resorbtie van bilirubine uit de dan ook nog veel galkleurstofhoudende darmcontenta geen sprake is.

Trouwens als bij de pasgeborene het de kwestie was van geresorbeerd bilirubine uit de gal, zou men in plaats van een indirecte, een directe reactie met Ehrlichs reagens verwachten kunnen. Deze oude theorie van Quincke die al weinig aanhangers meer vond, is hiermee wel geheel weerlegd.

In de urine van pasgeborenen heb ik nooit galkleurstof gevonden.

Dit is bij icterische kinderen ook het geval, hetgeen oorzaak is geweest, dat mij vroeger sprak van acholurische icte-

rus (Hayem) en van ictère hémaphéique omdat Gubler in 1857 meende aangetoond te hebben, dat uit de bloedkleurstof eerst een stof ontstond, het hemapheine dat het voorstadium was der galkleurstof en dat hij in de urine van lijders aan icterus vond.

Sedert echter gebleken is, dat het hémaphéine van Gubler (waarover men merkwaardigerwijze alleen maar veel literatuur van Fransche zijde vindt) identisch is met urobiline, heeft deze naam nog slechts historische waarde, evenals feitelijk de urobiline icterus (ictère hémaphéque dus), die de Franschen echter nog niet willen loslaten. Ook de acholurische icterus van Hayem moet van het tooneel verdwijnen; immers of galkleurstof in de urine verschijnt of niet, hangt af van de graad van bilirubinaemie en van de soort icterus, (dynamisch of mechanisch).

Bij het paard ligt de drempelwaarde zoo hoog, dat het bijna nooit komt tot uitscheiding door de nieren Hier heeft men dus haast *altijd* een acholurische icterus.

Chauffard zegt: „Selon l'intensité de la rétention biliaire, peuvent apparaître des cholémies minimes sans ictére et sans cholurie; des cholémies faibles sans ictère, mais avec de petites choluries intermittentes ou continues, des cholémies un peu plus prononcées avec subictère ou cholurie."

Hijmans van den Berg zegt het duidelijk, dat in het bloed een zekere drempelwaarde moet worden overschreden, eer het komt tot galkleurstofafscheiding door de nieren. Voor den mensch heeft hij die drempelwaarde op 1 : 500.000 (dus 20 mill) bepaald.

Deze concentratie gaf ook een duidelijke huidicterus.

Op deze dermpelwaarde bij onze dieren kom ik beneden nog even terug.

Van alle gebruikte kalveren enz. heb ik de urine onderzocht, behalve op urobiline en galkleurstoffen, en ook op de aanwezigheid van galzure zouten, weliswaar door de min of meer ruwe reactie van Hay, die niet specifiek is voor het

aantoonen dezer zouten, doch om later op te geven redenen toch voldoende geacht mag worden.

Nooit vond ik deze reactie positief. Van een klein getal kalveren (20 stuks) onderzocht ik het urinesediment (door centrifugeeren verkregen) op galkleurstof. Bij kinderen wil men hierin wel galpigment gevonden hebben. Ook ik vond zoo nu en dan eenig bruin pigment, doch of dit wel uit de urine zelf was en niet en verontreiniging door faeces waag ik niet te beweren.

Immers de urine werd niet door catheterisatie verkregen, doch langs natuurlijken weg geloosd, zoodat verontreiniging niet is uit te sluiten, ook al nam ik de voorzorg de omgeving van vulva of praeputium vooraf te doen reinigen. In ieder geval kan de uitscheiding door de nieren van geen beteekenis zijn.

Vat ik nu de uitkomsten van mijn onderzoekingen bij pasgeboren kalveren, veulens, schapen en geiten samen, dan heb ik dus deze gegevens verkregen:

1). Bij al deze dieren vindt men gedurende de eerste levensdagen galkleurstof in het bloed. Bij het veulen vindt men meer galkleurstof (2—8 maal zooveel) als bij het volwassen paard, en kan ik dus spreken van een physiologische hyperbilirubinaemie. Bij de andere dieren moet men spreken van physiologische bilirubinaemie omdat bij de volwassen dieren de galkleurstof normaliter in het bloed ontbreekt. De eerste drie à vier dagen is dit gehalte het grootst, daarna daalt het langzamerhand, om meestal na 14 à 15 dagen tot de normale hoeveelheid (veulen) resp. tot een spoor te dalen. De geringe hoeveelheid blijft nog maanden aantoonbaar. Evenals bij het kind gevonden is, kan men gedurende de eerste levensdagen soms een stijging in het bilirubinegehalte zien.

2). De bedoelde bilirubinaemie geeft geen verkleuring van de zichtbare slijmvliezen en sclerae, zoodat van icterus in klinischen zin geen sprake is, ofschoon het kleurstofgehalte toch vaak hoog genoeg daarvoor is (dit in tegenstelling met de icterus bij kinderen).

3). Andere kleurstoffen, als xanthophyl en carotine en

haemoglobine en -derivaten bevat het serum niet. Ook al bevat het moederserum zeer veel carotine (rund) dan nog is deze kleurstof afwezig in het kalverbloed.

4). De *diazoreactie* verloopt steeds indirect, galzure zouten bevat het serum niet, het door alcohol verkregen eiwitprecipitaat houdt geen bilirubine vast: de oxydatie van het bilirubine tot biliverdine geschiedt door koken met NaOH eerst na zeer langen tijd; bewaart men het serum bij kamertemperatuur tot rotting intreedt, dan heeft nog geen oxydatie plaats.

5). De urine bevat van gezonde nuchteren veulens en herkauwers geen galkleurstof, geen eiwit, geen galzure zouten.

6). Het portale en lienale bloed bevat tijdens de bilirubinaemie steeds iets meer galkleurstof dan het jugulair bloed. Is het laatste kleurstofvrij geworden, dan bevat het portale bloed ook geen galkleurstof meer.

7). Afdoende bewijzen voor het in sterke mate te gronde gaan van roode bloedcellen zijn niet geleverd kunnen worden, door de bepaling van de resistentie tegenover hypotonische zoutoplossingen of uit het morphologische bloedbeeld.

Een en ander geeft mij dus het recht te zeggen, dat de galkleurstof niet in het bloed geraakt door stuwing en ook niet door resorptie vanuit den darm; dat ze waarschijnlijk anhepatisch gevormd wordt; waarschijnlijk voor het grootste gedeelte in de milt.

HOOFDSTUK VI.

VERSCHILLENDE VORMEN VAN ICTERUS.

Zooals ik reeds gezegd heb, waren de voornaamste symptomen van icterus die men bij den mensch naging, tot voor korten tijd: de gele verkleuring van de huid en de slijmvliezen, de aanwezigheid van galkleurstoffen in de urine en het meer of minder acholisch zijn van de faeces. Wel constateerde men in vele gevallen (vooral in de zwaardere) van cholaemie, een heftige, zeer lastige jeukte en verlangzaming van den pols, verschijnselen die toegeschreven worden aan de in het bloed circuleerende galzure zouten, doch van deze zouten werd toch betrekkelijk weinig notitie genomen, hetgeen voor een groot gedeelte wel moet worden toegeschreven aan de moeilijke en omslachtige bepaling wil men tenminste nauwkeurig tewerk gaan. Opmerkelijk is het, dat men in de Duitsche literatuur haast geen gewag gemaakt ziet van de galzure zouten in de urine; de allerlaatste tijd wordt ook door de Germanen er meer aandacht aan geschonken, terwijl men omgekeerd in de Fransche literatuur er heel wat over kan vinden.

Toch is het wel opmerkelijk, dat men wel steeds bij galstuwing gedacht heeft om de kleurstoffen, doch veel minder om de andere galbestanddeelen, zooals de galzure zouten en cholesterine. Een vergelijkend onderzoek op al deze genoemde bestanddeelen moet echter ons al zeer gauw kunnen inlichten omtent de soort van icterus, waarmede we in een bepaald geval te doen hebben

Immers het is duidelijk, dat we bij een stuwingsicterus zoowel de galkleurstoffen als de galzure zouten als het cholesterine in het bloed opgenomen zullen zien en uitgescheiden door de urine, terwijl bij de dynamische icterus er geen reden bestaat, galzure zouten in de urine of het bloed te verwachten. Van de cholesterine stofwisseling weten we nog zoo weinig, en schijnt deze van zooveel factoren afhankelijk, dat we wel geen vast verband tusschen icterus en cholesterinaemie kunnen verwachten. De laatste tijd zijn er in Duitschland vooral enkele onderzoekingen gedaan, waarop ik straks nog even terug kom.

We kunnen dus zeggen dat het wenschelijk is, ook op de ander galbestanddeelen te letten, dan alleen op de kleurstoffen, en aangezien ik vermeende, dat het een groote steun zou kunnen zijn voor de bevestiging van Hijmans van den Bergh's vondst als ik bij al de gevallen, waarin ik in het bloed een directe reactie vond, ik ook galzure zouten in de urine kon aantoonen, heb ik steeds ook de urine in deze richting onderzocht.

Eerst heb ik de als specifiek geldende reactie van Pettenkofer toegepast, doch deze is veel te omslachtig om geregeld in de cliniek gebruikt te kunnen worden.

Daarna heb ik de oppervlaktespanning van de urine bepaald, tot mij tenslotte bleek, dat men met de oude reactie van Hay practisch nog het verst komt.

De reactie van Pettenkofer, daarin bestaande, dat een oplossing van galzure zouten met sterk zwavelzuur en suiker een purperkleur aanneemt, kan men niet direct in de urine toepassen, vooral niet in die van planteneters, daar reeds het zwavelzuur alleen roode en bruine verkleuringen geven door de aanwezigheid van de verschillende urinepigmenten. Men moet dus eerst de galzure zouten zooveel mogelijk uit de urine isoleeren en concentreeren al de hiervoor aangegeven methodes zijn vrij omslachtig en voor de cliniek ten eenenmale ongeschikt.

Practischer is het daarom gebruik te maken van een phy-

sische eigenschap der galzure zouten, dat zij nl. de oppervlaktespanning verlagen. Men kan zich daarvan zeer gemakkelijk overtuigen, als men eerst de oppervlaktespanning bepaalt van een urine en daarna er een zeer geringe hoeveelheid oplossing van taurocholas natricus aan toe voegt (b.v. 1 : 5000). Bepaalt men dan opnieuw de oppervlaktespanning, dan is het verschil frappant.

Om de oppervlaktespanning te meten, maakt men òf gebruik van de statische methode (de oppervlaktespanning is evenredig aan de capillaire werking en stijghoogte in capillaire buizen) òf van de dynamische methode, waarbij men het aantal druppels bepaalt, die één cc van een vloeistof geeft bij een bepaalde buisopening. Laat men een vloeistof nl. uit een buis met bepaalde diameter druppelen, dan is de oppervlaktespanning evenredig aan het gewicht der droppels.

Voor de bepaling van de oppervlaktespanning zijn ten gebruike in de cliniek, en gebaseerd op bovengenoemde wetten verschillende toestelletjes bedacht, o.a. van Traube, Steensma etc.

Hen, die meer omtrent deze kwestie willen lezen, verwijs ik naar de publicaties van Steensma en naar een uitvoerige dissertatie van Lyon-Caen (La Tension superficielle etc. Thèse de Paris 1910).

In 1886 heeft Metthew Hay in zijn „Textbook of Human Physiology" een vermakelijk eenvoudige reactie aangegeven, om galzure zouten in de urine aan te toonen, door nl. op de urine bloem van zwavel te strooien.

Doet men dit op normale urine, dan blijft de zwavel drijven, bevat de urine galzure zouten, dan zinkt ze.

Uit verschillende onderzoekingen, (Cluzet, Frenkel, e.a.) is gebleken, dat deze reactie van Hay niet zoo gevoelig is als de bepaling van de oppervlaktespanning met de druppelteller b.v.; zeer kleine hoeveelheden galzure zouten worden dus door de reactie van Hay niet gevonden.

Borchardt. (Diss. Berlin 1922 en Klin. Wochenschr. 13 Mei 1922) heeft ook onlangs aangetoond, dat de Hay'sche proef

op galzure zouten niet gevoelig genoeg is om geringe hoeveelheden galzuren in de urine aan te toonen, en geeft de viscostalagmometrische methode volgens Traube verreweg de voorkeur. Hij heeft 100 gevallen van icterus onderzocht en komt tot de conclusie, dat alleen bij haemolytische icterus (waarvan twee gevallen onderzocht) een icterus dissociatus bestaat.

Bij alle andere vormen van icterus (cholelithiasis, levercirrhose, pernicieuze anaemie, catarrhale icterus) vond hij een parallelismus in het optreden van galzure zouten in de urine, resp. het serum, en van galkleurstof, een gelijkelijk verminderen van de hoeveelheid bij het afnemen van de icterus en een gelijktijdig verdwijnen bij het herstel.

Slechts de dynamische icterus is gedissocieerd, nooit de mechanische en de afwijkende opvatting hieromtrent bij de Franschen is alleen te verklaren, uit de ongevoeligheid van de reactie van Hay.

Ik ben dit laatste niet met hem eens, m.i. is bedoelde Fransche opvatting te verklaren uit het feit, dat de Fransche onderzoekers tot voor korten tijd geen bloedonderzoek hebben gedaan.

't Spreekt vanzelf, dat de oppervlaktespanning bepaling geen specifieke reactie voor de galzure zouten is; er zijn meer stoffen natuurlijk die dezelfde werking hebben, en dit is ook wel het grootste bezwaar tegen deze reactie. Maar aan den anderen kant kan men redeneeren, als ik eerst bepaal welke stoffen er zooal in de urine kunnen voorkomen, die de oppervlaktespanning verlagen, en ik kan deze in een gegeven geval uitsluiten, dan mag ik per exclusionem toch besluiten tot de aanwezigheid van galzure zouten als de oppervlaktespanning der urine verlaagd is.

En dan is de Hay'sche reactie zoo uiterst eenvoudig, dat men haar iets minder gevoeligheid gaarne vergeeft. 't Is trouwens de vraag of men voor clinische doeleinden in het algemeen de zoo uiterst gevoelige reacties wel zoo de voorkeur moet geven; hoe gemakkelijk leiden ze niet tot verkeerde

conclusies in handen van minder geschoolden! We passen toch b.v. voor eiwitonderzoek in urine ook niet de allergevoeligste reacties toe, waarmede men in volkomen normale urines sporen eiwit kan aantoonen, maar geven de Hellersche- en kookproef de voorkeur, omdat deze alleen de *abnormale* hoeveelheden aan het licht brengen.

Welke stoffen veranderen de oppervlaktespanning behalve de galzuren?

Alle minerale zouten *verhoogen* de oppervlaktespanning ongeveer evenredig aan de hoeveelheid opgeloste moleculen.

Ureum, uraten, creatine, en creatinine hebben zoo goed als geen invloed op de oppervlaktespanning.

Merkwaardig is, dat dezelfde minerale zouten, die in een normale urine de oppervlaktespanning verhoogen, deze verlagen, als men ze voegt bij icterische urine. Als ik b.v. bij een oplossing van taurocholzure natron NaCl voeg, dan verlaag ik daardoor de oppervlaktespanning.

Er is echter een zeker limiet, waarboven de spanning niet meer verlaagd wordt, deze ligt ongeveer bij een NaCl solutie van 0.8 %.

Keukenzout werkt van alle minerale zouten ten dezen het sterkst.

Voor ons van meer belang is het, dat eiwit, lactose en glucose nagenoeg geen invloed hebben op de oppervlaktespanning, pepton daarentegen wel.

Bij gevallen van peptonurie (pneumonie, endometritis) moet men daar dus rekening mee houden. Bloed en haemoglobine vond ik een enorme invloed te hebben op de oppervlaktespanning. Deze wordt er sterk door verlaagd. Bij haematurie en haemoglobinurie heeft men dus niets aan de oppervlaktespanning-bepaling, dus ook niet aan de reactie van Hay. Ook bij acetonurie kan men de zwavelproef niet toepassen. Bij indigesties moet men dus hiermee wel rekening houden vooral bij het rund, waar aceton dikwijls gevonden wordt in de urine bij stoornissen in de digestie.

Verder heb ik onderzocht of bilirubine, biliverdine, urobi-

line en cholesterine invloed hadden, het bleek, dat deze stoffen de oppervlaktespanning niet beïnfluenceeren. Voor menschelijke urine was dit reeds voldoende bekend, doch aangezien ik in de veterinaire literatuur niets over dit onderwerp heb gevonden, onderzocht ik voor de dierlijke urines deze stoffen.

De meest gebruikte medicamenten, als de middenzouten, salicylzuur en zijn verbindingen, joodkalium etc. oefenen evenmin invloed uit op de oppervlaktespanning, doen dus de reactie van Hay evenmin positief worden. Een uitzondering maken de alcoholen, chloroform en terpentijnolie. Vooral door het gebruik van het laatste ziet men de oppervlaktespanning zeer sterk dalen; op de urine gestrooide zwavel zinkt zoo snel als men zelden ziet, en nog eenige dagen lang blijft de reactie van Hay positief na een éénmalige toediening van ol. terebinth. Waar als huismiddel, ook voor het vee Haarlemmerolie overal nog zooveel gebruikt wordt, moet men dus terdege rekening houden met de mogelijkheid dat ol. terebinth. in dezen vorm is toegediend, wil men een juiste interpretatie der reactie van Hay.

Voor de uitvoering van de reactie moet men enkele eenvoudige voorzorgen niet vergeten te nemen. In de eerste plaats moet de urine volkomen helder gefiltreerd zijn, anders kan men de zinkende fijne zwaveldeeltjes niet goed zien, vooral niet in paardenurine. Ten tweede moet de zwavel, volkomen droog zijn. Het best gebruikt men m.i. Sulfur depuratum. Ten derde werpe men de zwavel in het midden op de vloeistof, zoodat ze niet met den wand van het glas in aanraking komt.

Is de oppervlaktespanning der urine normaal, dan ziet men de zwavel in een hoopje er op blijven liggen en heeft ze niet de minste neiging zich uit te gaan spreiden. Is de spanning daarentegen verlaagd, dan breidt de zwavel zich dadelijk of langzamerhand als een dun vliesje uit, en zinkt daarna naar beneden. Hoe sterker de oppervlaktespanning verlaagd is, hoe sneller de zwavel zinkt.

Ik heb eerst bij een groot aantal normale urines onzer verschillende huisdieren, de reactie van Hay nagegaan en vond deze bijna steeds negatief, behalve bij indigesties, waar ik ze nogal eens positief vond, zonder dat overigens afwijkingen in bloed en urine waren te vinden. Bij varkens is de reactie zóó vaak positief, dat men bij dit dier er niets aan heeft.

Daarna heb ik, zooals gezegd, den invloed bestudeerd van de bovengenoemde abnormale urinebestanddeelen als suiker, aceton, bilirubine, haemoglobine, eiwit etc. en van de voornaamste medicamenten. Als tijd van waarneming heb ik genomen 15 minuten: was na een kwartier de zwavel niet uitgespreid en toonde ze dus geen neiging tot zinken, dan rekende ik de reactie negatief.

Bij vele urines ziet men zelfs na 24 uur de zwavel nog drijven.

Wanneer ik de reactie van Hay positief vond, terwijl ik al de genoemde invloeden kon uitsluiten, dan concludeerde ik tot de aanwezigheid van galzure zouten. In enkele gevallen heb ik tot meerdere zekerheid in de urines, waarin de reacties zeer sterk positief was door de genoemde methode van Hoppe-Seyler de aanwezigheid van galzure zouten aangetoond.

Vat ik de verkregen gegevens samen, dan kan ik zeggen, dat ik steeds, waar ik in het serum een directe diazoreactoe vond, in de urine een positieve zwavelproef zag. Dit is dus een bewijs temeer voor de opvatting van Hijmans van den Bergh dat alleen stuwingsicterus een directe reactie geeft.

Vond ik in het serum veel galkleurstof, dat een directe reactie gaf, dan onderzocht ik dit serum ook op een verlaagde oppervlakte spanning. Ik verdunde daartoe het serum met de viervoudige hoeveelheid gedestilleerd water en nam als controle normaal serum.

Dat het mij slechts een *enkele* maal gelukte op deze wijze galzure zouten in het bloed aan te toonen, behoeft ons niet te verwonderen, als we rekening houden met de groote diffundeerbaarheid dezer zouten. Ze worden blijkbaar door de

nieren uitgescheiden als ze slechts in een zeer lichte concentratie in het bloed circuleeren.

Vandaar waarschijnlijk ook, dat ik in de urine somtijds een positieve Hay reactie zag en in het serum nog geen diazoreactie, m. a w. wordt de gal gestuwd, dan treden eerst de galzure zouten in de urine op, pas later komt er in het serum galkleurstof, dat dan een directe reactie geeft.

Volgens die gevallen schijnt het onderzoek op galzure zouten van de urine dus een gevoeliger reagens, dan het onderzoek van het serum op galkleurstoffen en bij een kortdurende stuwing kan dus deze reactie ons goede diensten bewijzen.

Deze kortdurende stuwingen vindt men bij den mensch b.v. bij galsteenen, bij onze planteneters komen deze steenen zeer weinig voor, doch kan men dergelijke stuwingen bij distomatose verwachten.

Bij de haemolytische icterus, waar van galstuwing geen sprake is, kunnen we geen galzure zouten in de urine verwachten, en ik heb dan ook inderdaad bij typische gevallen van haemolytische icterus nooit een positieve reactie van Hay in de urine gevonden.

Als zoodanig noem ik ook de icterus neonatorum. In al de honderden urines van pasgeboren dieren zag ik een negatieve reactie van Hay evenals bij gevallen van pernicieuze anaemie van het paard [1])

Daar staan eenige waarnemingen tegenover, waarbij de diazoreactie in het serum indirect was, dus een aanwijzing gaf tegen galstuwing, en waarbij toch een positieve reactie van Hay in de urine viel waar te nemen.

Een eigenaardige methode om aan te toonen, dat geen gal in het duodenum verschijnt, m. a. w. dat volledige galstuwing aanwezig is, hebben Brûlé en Lemierre gevolgd. Zij onder-

---

[1]) Birch, Hirschfeld, Hofmeister en nu onlangs Lepehne hebben wel galzure zouten in de urine van pasgeboren kinderen (2—24 dagen oud) gevonden.

zochten nl. het bloed op aanwezigheid van haemoconien, de zgn. bloedstofjes die niets anders zouden zijn, dan uiterst fijn verdeelde vetdruppeltjes.

Onderzoekt men ongeveer 1½ uur na het nuttigen van een zeer vetrijk voedsel een druppel bloed van een mensch, dan ziet men onder het ultramicroscoop tallooze haemoconien als sterk lichtbrekende korreltjes; die sterke Brownsche moleculairbeweging bezitten.

Hoe vetrijker het voedsel hoe meer haemoconien in het bloed, die na ongeveer 5 uur in aantal weer beginnen te verminderen.

Aangezien de resorbtie van het vet nu ten nauwste samenhangt met de aanwezigheid van galzure zouten in den darm, mag men deze daar dus verwachten als men in het bloed genoemde haemoconien in grooten getale eenigen tijd na den maaltijd vindt, terwijl hun afwezigheid pleit voor een totale galretentie. Bij gedeeltelijke galstuwing vonden zij het aantal haemoconien verminderd.

Brûlé en Lemierre laten hun patienten voor bedoeld onderzoek 30 gr. boter eten en nemen 1½ uur hierna een druppel bloed uit den vingertop en onderzoeken dit bloed op haemoconien. Uit eigen onderzoek heb ik omtrent deze methode geen ervaring.

Aan de hand van de opgenoemde reacties kan men nu nagaan, of men te doen heeft met een galstuwing, dus een icterus door retentie van alle galbestanddeelen, een ware cholaemie dus, dan wel met een icterus, die niet door stuwing, doch door het lijden van het leverparenchym, door een bloedziekte misschien (pernicieuze anaemie!) waarbij alleen hyperbilirubinaemie wordt gevonden, doch in het bloed de andere galbestanddeelen ontbreken resp. in normale hoeveelheden circuleeren.

Tot deze hoort o.a. de haemolytische icterus waarbij de geelzucht dus het gevolg is van het vrijkomen van veel haemoglobine, de grondstof voor de bilirubinevorming dus in overmaat aanwezig is. De gedachte ligt voor de hand te pro-

beeren, of men door het inspuiten van gedestilleerd water in de bloedbaan en de daardoor op te wekken haemolyse niet experimenteel zulk een icterus kan opwekken. Ik heb zulks geprobeerd en velen vóór mij, doch de resultaten zijn over het algemeen niet overeenkomstig de verwachting. Lyon-Caen heeft het bij honden gedaan. Hij spoot 10 cc aqua dest. per Kg. dier langzaam intraveneus in en zag daarna in de urine galkleurstof verschijnen, geen galzure zouten.

Lesué en Ravant die dergelijke proeven hebben gedaan, zagen behalve bilirubinurie, ook urobilinurie, hetgeen Lyon-Caen niet constant zag.

Met grootere doses zagen ze wel haemoglobinurie optreden, doch veel minder sterke bilirubinurie. Een duidelijke icterus treedt niet op door deze injecties.

Spoot Lyon-Caen haemoglobine intraveneus in, dan zag hij duidelijke bilirubinurie, weer zonder urobilinurie. Zij duurde een twaalftal dagen, icterische verkleuring van de slijmvliezen had niet plaats.

Op grond van zijn proeven komt Lyon-Caen tot de conclusie, dat deze experimenteele „cholurie pigmentaire" toch nog iets anders moet zijn dan die bij haemolytische icterus, want hierbij ontbreekt vaak de galkleurstof in de urine terwijl er toch urobilinurie bestaat.

Ook hier komt weer het groote gevaar voor den dag, van het overbrengen van de verkregen resultaten bij één diersoort op den mensch of op een andere diersoort. Immers bij deze conclusie is vergeten, dat bij de hond de drempelwaarde voor de uitscheiding der galkleurstoffen door de urine uiterst laag is, zoodat bilirubinurie zeer gauw optreedt bij de geringste circulatie van galkleurstoffen in het bloed, terwijl dat bij den mensch niet het geval is.

Er kan geen vergelijking gemaakt worden over de hoeveelheid bilirubine na haemolyse gevormd bij mensch en hond, op grond van het nagaan der bilirubinurie alleen.

Lepehne beweert bij een hond door subcutane bloedinspuitingen wel icterus (geringe) te hebben opgewekt. Bij rund

en geit is het mij niet gelukt, door subcutane, intraveneuze of intraperitoneale bloedinspuitingen een bilirubinaemie van eenige beteekenis te doen ontstaan, Ook niet als ik door dagelijksche intraveneuze injectie van gedistilleerd water (500 gr.) gedurende een week, een bijna voortdurende bloeddestructie veroorzaakte. Men moet hierbij niet vergeten, dat ik steeds òf soorteigen bloed inspoot òf door intraveneuze waterinjectie het eigen bloed destrueerde, terwijl de meeste onderzoekers vreemd bloed injiceerden. (Lepehne b.v. zijn hond menschenbloed).

En bij de inbrenging van soortvreemd eiwit zal toch zeker de lever niet indifferent blijven en bewijzen deze proeven dus weinig. Ik heb wel bij paarden met haemoglobinaemie (de zgn. paralytische) icterus gezien, maar dan alleen in slepend verloopende gevallen en vond dan ook bij sectie de lever gedegenereerd, zoodat ook die gevallen niet verklaard moeten worden door bloeddestructie alleen.

Bij den mensch merkt men bij stuwingsicterus vaak een heftige pruritis op; bij icterus gravis ook bradycardie.

Beide verschijnselen worden verklaard uit de circulatie van de galzure zouten in het bloed. Ik heb bij onze huisdieren ook op deze verschijnselen gelet, heb ze echter nooit kunnen waarnemen.

Tweemaal heb ik bij runderen met verstoppingen lichte icterus en galzure zouten in de urine en langzame pols waargenomen (resp. 42 en 48). Ik durf echter niet te beweren, dat zulks door de galzuren is gekomen, want daartegenover staat een ander geval van zeer zware cholaemie bij een koe, die nooit een lager polsfrequentie dan 80 per minuut heeft gehad tijdens de heele ziekte. Wel heb ik eenige malen (o. a. bij bovenbedoeld rund) haemoglobinaemie zien optreden bij icterus gravis als veel galzure zouten (ook in het bloed) konden worden gevonden. Ik geloof dat men bij den mensch over de mogelijkheid hiervan het nog niet geheel eens is. Mijn gevallen waren overtuigend. Ook uitgebeide bloedingen in de

huid zag ik bij varkens optreden bij zware stuwings icterus, zoodat de dieren klinsch den indruk maakten aan pest te lijden. Vooral de ooren waren geheel blauw geworden.

Ik ga thans over tot de beschrijving van de verschillende ziekten, die ik heb bestudeerd met betrekking tot mijn onderwerp.

HOOFDSTUK VII.

BLOEDZIEKTEN.

1. Pernicieuze anaemie bij paarden (chronische vorm).

Zooals ik reeds bij het hoofdstuk over urobilinurie mededeelde, ben ik in staat geweest, paarden die aan bovenstaande ziekte lijdenden waren, te onderzoeken.

Merkwaardigerwijze heeft men bij deze ziekte tot nog toe weinig gedaan aan het chemische en physisch-chemische onderzoek van het bloed, wat temeer verwondering baart, omdat het nog steeds niet gelukt is, hier een goed pathognostisch symptoom te vinden.

Leest men de uitgebreide literatuur der laatste jaren door, dan merkt men, dat vooral het morphologisch bloedbeeld met de klinische verschijnselen benevens de pathologisch-anatomische afwijkingen zijn bestudeerd bij het paard.

Helaas heeft dit weinig belangrijks aan het licht gebracht.

Ook omtrent de resistentie van de roode bloedcellen tegenover saponineoplossingen en over het voorkomen van haemolysinen in het bloed zijn de opgaven zoo verschillend, dat dat tot nu toe de diagnostische waarde dier onderzoekingsmethoden voor deze ziekte van geringe beteekenis moeten worden geacht.

Ook mijn resultaten daarmede waren niet bevredigend.

Vandaar dat ik beproefd heb of een diepergaand onderzoek van het serum misschien typische afwijkingen opleverde en heb ik naast eiwitgehalte, s.g. viscositeit, stollingstijd, cholesterinegehalte vooral geregeld de sera onderzocht op galkleurstoffen.

Echter heeft dit onderzoek geen positieve resultaten gegeven. In de meeste gevallen was het galkleurstofgehalte normaal, in een paar gevallen zelfs subnormaal, terwijl slechts in een 4-tal gevallen het gehalte sterk verhoogd was.

Deze verliepen meer acuut en waren zooals ik straks uitvoeriger zal vermelden gecompliceerd met leveraandoeningen, die weliswaar hoogstwaarschijnlijk in verband met de ziekte stonden, maar toch bij de andere paarden gemist werden.

In de literatuur vindt men slechts benaderende, oppervlakkige opgaven omtrent de te vinden veranderingen in het serum bij paarden met infectieuze anaemie.

Door de meesten (Carré, Vallé, Hempel, Seyderhelm, Wijssmann, Friedriech) wordt vermeld, dat het serum roodachtig is, groen soms, dichroïsch en opalesceerend.

Haemolyse heb ik nooit gevonden; als men met de noodige voorzorgen direct het bloed centrifugeert vindt men steeds een haemoglobinevrij serum.

Wel was in een tweetal gevallen de proef van Finzi positief, d. w. z. dat het serum de eigenschap had, gewasschen roode bloedcellen van een normaal paard op te lossen. De opalescentie door sommige schrijvers opgemerkt zal een gevolg zijn geweest van vetzuren, die men in het serum kan aantreffen, als men het bloed kort na den maaltijd afneemt.

Het serum gaf mij steeds een uitgesproken indirecte reactie; galzure zouten ontbraken steeds in de urine

Van stuwingsicterus was ook in de enkele gevallen van sterke hyperbilirubinaemie geen sprake.

Uit de vele en zeer uitvoerige beschrijvingen van klinische verschijnselen, meen ik te mogen opmaken, dat het ontbreken van icterus bij pernicieuse anaemie regel is. Immers de slijmvliezen worden beschreven als: opvallend bleek, soms porceleinwit, ook wel daarentegen als rood, vuil, glazig donkerrood, geelachtig rood.

„Vielfach haben ferner die Schleimhäute eine normale

rosenrote Farbe, besonders zur Zeit der Fieberremission" zegt Fröhner.

't Is erg verleidelijk, vergelijkingen te maken tusschen deze infectieuze anaemie van het paard en de zgn. pernicieuze anaemie van den mensch (Hunter-Addisonsche anaemie).

Naast punten van overeenstemming vindt men ook groote verschillen. Wat de clinische symptomen betreft reeds de volgende: bij den mensch is de anaemie en daardoor de bleekheid der slijmvliezen sterker uitgesproken dan bij het paard, de voedingstoestand bij den mensch blijft goed in tegenstelling met de sterke vermagering, die juist bij het paard vaak het eerste symptoom is.

De chroniciteit, het afwezig zijn van orgaanafwijkingen, buiten die der bloedbereidende organen, de verhooging der polsfrequentie en de zoo nu en dan te constateeren temperatuursverheffingen hebben beide ziekten gemeen.

Verder op een en ander in te gaan ligt thans niet op mijn weg; van meer beteekenis voor mijn onderwerp zijn de resultoten van het bloed- en urineonderzoek.

Bij den mensch vindt men bij de pernicieuze anaemie steeds urobilinurie en hyperbilirubinaemie, bij het paard vond ik urobilinurie zoo goed als nooit, terwijl de vermeerdering van galkleurstoffen in het bloed slechts zeer gering is.

Bij beiden geeft het serum een indirecte reactie.

Het ontbreken van deze twee symptomen pleit tegen een verhoogde haemolyse. Deze verhoogde haemolyse zou volgens de meeste medici plaats hebben in de milt en veel is hiervoor te zeggen o. a. het (in ieder geval tijdelijk) gunstig gevolg van miltextirpatie bij lijders aan pernicieuze anaemie evenals de bevinding van Hijmans van den Bergh, dat in het miltaderbloed méér galkleurstof bij deze patiënten wordt gevonden dan in het bloed van een andere (periphere) ader.

Ik heb zulks ook bij twee paarden onderzocht, doch het

bleek mij, dat ook op deze wijze geen verhoogde haemolyse kon worden aangetoond.

Ik vond in het miltaderbloed nl. niet meer, eer minder galkleurstof dan in het jugularisbloed.

Het is hier misschien de gelegenheid eenige opmerkingen te plaatsen omtrent dit onderzoek van het miltvenebloed, dat ik experimenteel overigens alleen bij kalveren en geiten heb gedaan.

De techniek was deze: Het dier werd in diepe narcose gebracht, en daarna vlak achter de laatste rib der linker zijde door een groote snede de buik geopend.

Door het wegdrukken der groote maag (pens) en het flink naar boven trekken van den ribwand gelukte het de milt zichtbaar te maken en werden nu voorzichtig miltader en miltslagader opgepreaepareerd. Daarna werd een dunne canule in de vene gestoken en kon op deze wijze het uit de milt afgevoerde bloed worden opgevangen.

Het werd onmiddellijk gecentrifugeerd, teneinde zoo spoedig mogelijk te kunnen controleeren of het serum haemoglobinevrij was, want hierover bestaat nog steeds verschil van meening.

Weil en Banti vonden somwijlen het bloed uit de miltvene bij honden haemolytisch, sterker na inspuiting van toluyleendiamine en nemen aan, dat bij menschen met haemolytische anaemien het miltvenebloed eveneens vrije haemoglobine bevat.

Terecht wijst Hijmans van den Bergh erop, dat de roode bloedcellen bij honden zeer gemakkelijk gelaedeerd worden, en het zeer moeilijk is haemoglobinevrij hondenserum te krijgen.

Ik ben het hiermede volkomen eens; ook mij gelukte het niet, dan door bizondere voorzichtige behandeling, bij honden een niet gekleurd serum te bekomen. Bij de 6 patiënten van Hijmans van den Bergh met pernicieuze anaemie was het miltveneserum in 2 gevallen niet, in twee gevallen iets, in de overige twee sterk haemolytisch.

Niet vergeten mag m. i. hierbij worden, dat soms het bloed eenige uren na den dood pas werd onderzocht, waarop niet de nadruk is gelegd.

Aangezien het mij nooit eenige moeite gekost heeft, haemoglobinevrij serum te krijgen van onze herkauwers, leek het mij van beteekenis na te gaan hoe het bij deze dieren stond met het miltvenebloed.

Ik onderzocht het dan tevens op galkleurstof.

Tegelijkertijd nam ik het bloed uit de V. jugularis, de V. porta, soms ook nog uit de V. cava posterior. Het resultaat vindt men in onderstaand lijstje:

Galkleurstofgehalte en haemolyse van het serum uit (1)

DIERSOORT	V. JUGUL.	V. LIEN.	V. PORTA	V. CAVA
Geit.	0—	0—	0—	0—
Geit.	0—	0—	0—	0—
Nuchteren kalf .	18—	4—	4—	
Idem	5—	7—	spoor —	
Idem	12—	13—	12—	
Idem	7—	9—	9—	
Idem	6—	7—	7—	
Idem	5—	7½ +	7½ +	
Idem	5—	10 +	7½ +	4—
Idem	8—	12—	10—	
Geit.	0—	0—	0—	
Geit.	spoor —	spoor —		
Koe. . . . . (traum-gastritis)	8—	5—		
Paard	15—	15—		
Geit.	0—	0 +	0 +	
Geit.	spoor —	0 +	0 ±	
Geit.	0—	0—	0—	
Kalf.	6½—	5 +		
Paard . . . . . (inf. anaemie)	35—	8—		
Idem	15—	15—		

1) De getallen wijzen aan de hoeveelheden galkleurstof in millioensten uitgedrukt.

— beteekent: geen haemolyse. + beteekent: wel haemolyse.

Uit deze tabel blijkt dus:

1e. dat in de meeste gevallen het serum uit de miltvene verkregen, vrij was van haemoglobine.

2e. dat bij kalveren met physiologische hyperbilirubinaemie het miltvenebloed meer galkleurstoffen bevatte (met 1 uitzondering) dan het periphere bloed, hetgeen pleit voor een anhepatische galkleurstofvorming in de milt.

3e. dat bij 2 paarden met infectieuze anaemie zulks niet geconstateerd kon worden. Deze waarneming is in strijd dus met hetgeen Hijmans van den Bergh bij menschen met pernicieuze anaemie vond.

Het is wenschelijk dat bij een grooter aantal paarden dit onderzoek worde herhaald, mij ontbrak daartoe het materiaal aangezien de ziekte niet meer voorkomt in ons land.

Mocht mijn bevinding dan bevestigd worden, dan zou men eruit mogen concludeeren, dat bij de infectieuze anaemie van het paard niet gedacht moet worden aan een normale aanmaak van roode bloedcellen met een verhoogde haemolyse doch b.v. aan een te geringe aanmaak met normale haemolyse en hiermee zou dan een zeer principieel onderscheid met de gelijknamige ziekte van den mensch zijn gevonden.

Zoowel het meestentijds ontbreken van de hyperbilirubinaemie als van de urobilinurie pleit, zooals reeds gezegd hier eveneens voor.

Hier volgen enkele ziektegeschiedenissen van paarden met infectieuze anaemie:

1. Een 10-jarige zwarte merrie komt ter onderzoek, omdat het den laatsten tijd niettegenstaande goede eetlust het werk niet kan volhouden. Bij het onderzoek van het in goeden voedingstoestand verkeerende paard blijkt de temp. 38,3 te bedragen, de polsfrequentie 58 en de ademhalingsfrequentie 20. De slijmvliezen zijn intensief geel.

Na eenige inspanning wordt de hartslag zeer frequent bonzend en onregelmatig en is zoo nu en dan een zacht (anorganisch) bijgeruisch te hooren tusschen 1e en 2e hartstoon. De alkalisch reageerende urine met normaal S. G. bevat geen eiwit, suiker of galkleurstof, doch wel een zeer groote hoeveelheid urobiline. Het hooggeel gekleurde serum bevat 52 mill. birirubine en geeft alleen een indirecte reactie.

Het aantal roode bloedcellen is gedaald tot 2.580.000 per mm^3, het aantal witte is 17000, waarvan 68 % polynucleaire leuc, 31⅔ % lymph., en ⅓ % eosinophiele.

Behalve een geringe anisocytose zijn geen afwijkingen aan de roode bloedcellen te vinden. Het onderzoek op bloedparasieten is negatief. De resistentie der erythrocythen is niet verminderd tegenover hypo-isotonische NaCl-oplossingen (beginnende haemolyse bij 0, 625 %) ook niet tegenover saponine-oplossing. De proef van Finzi (ingesteld om te zien of het serum roode bloedcellen van een normaal paard oploste) is negatief.

De diagnose wordt gesteld op anaemie, waarschijnlijk infectieuze anaemie en om zulks te controleeren, wordt 10 cc bloed bij een normaal proefpaard subcutaan ingespoten.

Vijf dagen na het eerste onderzoek bevat de urine nog urobiline (in minder sterke mate), daarna is nooit meer urobilinurie gevonden.

Na een maand is het galkleurstofgehalte van het serum gedaald tot 22½ mill., de slijmvliezen zijn niet meer geel, doch het aantal roode bloedcellen is weer minder geworden (ruim 2 mill.). Zoo blijft de toestand eenige weken, tot het galkleurstofgehalte van het bloed weer gaat stijgen tot 35 mill., de slijmvliezen weer geel worden en in het bloeduitstrijkje anisocytose wordt gevonden.

Enkele dagen later sterft het paard aan een gangraeneuze pneumonie. Behalve deze wordt bij de sectie een zeer sterk vergroote en bloedrijke lever gevonden (gewicht 12 Kg.).

De milt is normaal van grootte en consistentie. In het beenmerg zijn enkele bloedingen te vinden. Het bloed uit de V. lienalis bevat slechts 8 mill. bilirubine, het scheidt een helder haemoglobine-vrij serum uit.

2. Het proefpaard, dat ingespoten is met bloed van paard No. 1, krijgt na 16 dagen voor het eerst hooge temperatuur (40°), hetwelk zich eenige malen herhaalt, telkens met tusschenpoozen van ongeveer 14 dagen, hetgeen typisch is voor de chron. infectieuze anaemie. Langzamerhand zijn die koortsverheffingen minder hoog geworden tot ten slotte na vele maanden, de temperatuur voortdurend normaal bleef en het dier spontaan hersteld geacht moest worden.

Dit paard heeft nooit hyperbilirubinaemie of urobilinurie vertoond.

3. Bloed van paard no. 2 werd weer overgeënt op paard no. 3, dat na 11 dagen reageert door hooge temperatuur (41°). Vóór de injectie was het galkleurstofgehalte van het bloed reeds hoog (17 mill.). Het stijgt na den eersten koortsaanval tot 33 mill., waardoor de slijmvliezen geel worden. De Ehrlichsche reactie verloopt indirect. Urobiline wordt niet in verhoogde mate uitgescheiden.

Het serum lost de roode bloedcellen van een ander paard op, deze

reactie van Finzi heb ik helaas niet vóór de injectie gecontroleerd, zoodat de mogelijkheid openblijft, dat het serum reeds vóór de injectie haemolysinen bevatte. Zes weken na de bloedinjectie wordt het dier zienderoogen minder, het aantal roode bloedcellen daalt tot 5 mill., terwijl de temperatuur voortdurend hoog blijft.

Het dier kan moeilijk meer overeind komen, en wordt een week later afgemaakt. Bij de sectie wordt ook hier een leveraandoening gevonden; de lever is vergroot en bevat hier en daar necrotische plekken.

De milt is eveneens iets vergroot, microscopisch overigens normaal.

Het beenmerg vertoont geen afwijkingen.

4. Paard no. 4 werd ingespoten met serum, dat door een Chamberland kaars was gefiltreerd. Ook dit paard reageerde op dezelfde wijze als no. 2 en is eveneens later langzamerhand genezen. Dit paard heeft evenmin ooit urobilinurie of vermeerdering van galkleurstof in het bloed vertoond.

Paarden No. 1 en 3 zijn de eenige, waarbij ik hyperbilirubinaemie heb kunnen constateeren. Bij de andere 12 paarden, tijdens den oorlog in de cliniek onderzocht en waarbij de diagnose infectieuze anaemie met zekerheid door overenting op andere paarden is gesteld (de overige tel ik niet mee), vond ik nooit urobilinurie en slechts een onduidelijke vermeerdering van galkleurstof in het bloed, geen verschijnselen dus van haemolytischen icterus.

2. *Andere anaemiën.*

Gelijk te verwachten was, vond ik bij onze huisdieren, met secundaire anaemiën geen verandering in het galkleurstofgehalte van het bloed. Ik heb tal van paarden en runderen onderzocht, die door verschillende oorzaken (herhaalde venesectie, operatie, verwondingen etc.) anaemisch geworden waren; het resultaat was steeds hetzelfde.

De anaemie bij paarden door strongylose verdient een nadere vermelding. Bij al de paarden met deze parasitaire aandoening vond ik een *verminderd* galkleurstofgehalte. Dit zal moeten worden toegeschreven aan den cachectischen toestand waarin de dieren meestal waren, is als zoodanig niets bizonders, maar m. i. leert deze bevinding ook, dat de

strongyliden anaemiseerend werken doordat ze eenvoudig bloed zuigen en niet, zooals vaak beweerd wordt, doordat ze haemolytische stoffen in de bloedbaan brengen, waardoor verhoogde afbraak van roode bloedcellen wordt veroorzaakt.

Anaemie door piroplasmose is de eenige parasitaire bloedziekte, die ik in enkele gevallen heb kunnen bestudeeren.

Men vindt hierbij een sterke icterus, die toegeschreven moet worden aan de hevige bloeddestructie en aan de leverdegeneratie die bij piroplasmose is te vinden.

De icterus begint reeds spoedig, na het optreden van de eerste verschijnselen (koorts, haemoglobinurie) doch bereikt het maximum tegen den derden dag. Dit komt niet alleen door het bleeker worden der slijmvliezen en huid, waardoor de icterische tint duidelijker te voorschijn komt, doch wel degelijk ook door het stijgen van het bilirubinegehalte van het bloed. Het serum geeft steeds de indirecte reactie, galzure zouten vond ik niet in de urine.

Voorbeeld: Bij een paard dat door Prof. de Blieck was ingespoten met piroplasmosa equi en dat 8 dagen na de injectie begon te febriciteeren, kreeg tegelijkertijd met de koorts icterus.

Het bloed bevatte 100 mill. galkleurstof en gaf een indirecte reactie. Den volgenden dag was het gehalte gestegen tot 120 mill. en bevond zich in de urine ook galkleurstof. De drempelwaarde lag dus bij dit dier iets lager dan gewoonlijk. De urine bevatte tevens urobiline. De icterus duurde drie dagen, nam toen geleidelijk af, terwijl de urobilinurie reeds den 2en dag was verdwenen. Het dier herstelde.

Bij anaemie door *leucaemie* of *pseudo leucaemie* krijgt men icterus en urobilinurie te zien. Ik zag in tegenstelling met Lepehne (één geval bij den mensch) indirecte reactie. Men zie verder onder leverdegeneraties en infiltraties.

In het „Tijdschrift voor Diergeneeskunde" van 1 Juni 1923 vindt men een artikeltje over „anaemie post partem bij het rund" van Prof. Wester en mij, waarin uitvoerig de ziektegeschiedenissen zijn beschreven van een viertal runderen, lijdende aan een sterke anaemie, waarschijnlijk aan een

toxische oorzaak toe te schrijven en waarbij ik urobilinurie en icterus vond, en welke aandoening zeer veel gelijkenis vertoont met de anaemia gravidarum et puerperalis van de vrouw.

Is van deze anaemie de oorzaak tot nu toe onbekend gebleven, 't zelfde moet ik helaas zeggen van eenige anaemiën die het gevolg waren van een sterke haemoglobinaemie of methaemoglobinaemie, welke ik meen dat ook van toxischen aard geweest zijn. Bij 5 paarden en 1 rund heb ik deze toxische haemoglobinaemie waargenomen. Drie ervan bij het paard verliepen doodelijk, de andere herstelden.

Of de oorzaak in alle zes gevallen wel dezelfde is geweest, blijft ook nog de vraag, daar vooral wat de koorts betreft, eenige verschillen te zien waren. Toch waren de symptomen overigens voldoende overeenstemmend, dat ik volstaan kan met twee voorbeelden.

1. Een paard vertoont reeds eenige dagen gebrek aan eetlust, bloedwateren en loomheid. Het dier maakt een zeer zieken indruk, heeft een temperatuur van 39,3, een pols van 80 en een frequente ademhaling. De slijmvliezen zijn intensief groenachtig geel. De urine is zeer donker gekleurd door methaemoglobine, bevat zeer veel urobiline en een weinig galkleurstof.

Het bloed is waterig, bruinrood en geeft na centrifugeeren een bruinrood serum, dat duidelijk het methaemoglobine spectrum te zien geeft. Het aantal roode bloedcellen is 4.1 mill., dat der witte 27.700. In het serum zeer veel galkleurstof (120 mill.). Het onderzoek van het bloed op bacteriën en parasieten heeft geen resultaat.

Den volgenden dag sterft het dier en wordt bij de sectie gevonden: Hevige acute haemorrhagische nephritis, parenchymateuze lever- en hartdegeneratie en een acute gastritis. De milt is normaal. Een toxicologisch onderzoek heeft ook niets aan het licht gebracht.

Cultures uit de organen en vleesch bleven steriel.

2. Een koe, die in de weide loopt, heeft sinds den vorigen dag bloed gewaterd. Het dier heeft alle verschijnselen van piroplasmose en dit was oorspronkelijk ook mijn diagnose, totdat bleek, dat ik geen piroplasmata ook na lang zoeken kon vinden, en het overenten van bloed op een proefrund geen succes had. Per exclusionem ben ik toen tot de meening gekomen, dat het dier vergiftigd was. De urine en het bloed vertoonen dezelfde afwijkingen als bij de vorige patiënt, alleen

vind ik hier de eerste dag niet, doch eerst den 2en dag urobilinurie, die slechts van korten duur is.

De diazoreactie is in het serum, als dit helder geworden is (den 3en dag) indirect; het alcoholisch extract wordt spoedig groenachtig (biliverdine?). Na 4 dagen is de koe geheel hersteld.

Twee andere haemoglibinaemiën eischen nog een korte bespreking:

a. De reeds bij urobilinurie gememoreerde haemoglobinurie en anaemie der kalveren, veroorzaakt door het drinken van veel koud water, geeft geen vermeerdering van galkleurstof in het bloed. Men moet dus aannemen, dat de lever intact blijft en zoodoende in staat is het in abnorme hoeveelheden gevormde bilirubine uit te scheiden.

b. De zgn. paralytische haemoglobinaemie der paarden geeft evenmin niettegenstaande het vrijkomen van veel haemoglobine aanleiding tot urobilinurie of icterus, zoolang de lever blijkbaar intact is.

Is het verloop der ziekte van langeren duur, waarbij dan degeneratie der parenchymateuze organen optreedt, dan ziet men wèl icterus en soms ook wel urobilinurie optreden.

Bij sectie vindt men dan steeds een gezwollen sterk gedegenereerde lever. Bij uitzondering geneest een paard, als de verlammingstoestand zoolang duurt, meestal maakt een hartparalyse er een einde aan.

Voorbeelden:

Een bierbrouwerspaard krijgt een aanval van haemoglobinaemie.

Een uur nadat het paard in elkaar is gezakt, onderzoek ik het serum en de urine. Het serum bevat geen vrije haemoglobine en 10 mill. bilirubine, de urine bevat veel haemoglobine en geen urobiline.

24 uur later is het serum wel rood gekleurd en bevat reeds 19 mill. bilirubine, de urine bevat naast bloedkleurstof iets vermeerderde urobiline. Den derden dag is het galkleurstofgehalte van het serum gestegen tot 45 mill., serum en urine bevatten beide nog haemoglobine.

Van nu af aan verdwijnt de bloedkleurstof uit serum en urine, het urobiline uit de urine en daalt het galkleurstofgehalte, zoodat dit 7 dagen na het begin der ziekte 20 mill. is geworden.

Het paard staat eerst den 10en dag op en geneest totaal.

Uit het beloop van de galkleurstofreactie in het bloed blijkt m.i. dat

de leverdegeneratie spoedig tot staan is gekomen, waarmede in overeenstemming is de polsfrequentie, die tegelijk met de maximale icterus haar hoogtepunt bereikte. Hartsdegeneratie is dus ook niet opgetreden.

Ik neem een ander geval als tegenhanger.

3 October 1921 krijgt een paard een aanval van haemoglobinaemie. 6 uur na het begin dezer ziekte bevat het serum geen vrije haemoglobine en 12 mill. bilirubine met een indirecte reactie.

5 Oct. Serum is haemoglobinevrij, urine nog steeds koffiekleurig. In het serum 25 mill. bilirubine, indirecte reactie.

6 Oct. 46 mill. galkleurstof in het serum. In de urine thans urobiline, weinig bloedkleurstof.

7 Oct. Paard veel zieker, doet geen moeite om overeind te komen. Temp. stijgt tot 40°, pols wordt frequent en onregelmatig, de slijmvliezen zijn intensief geel.

De urine is veel donkerder, bevat geen urobiline en geen galkleurstoffen, hoewel het serum thans 150 mill. bilirubine bevat.

8 Oct. Het paard sterft. Bij de sectie wordt o.m. gevonden een sterk gedegenereerde lever.

HOOFDSTUK VIII.

ICTERUS BIJ (MAAG)DARMCATARRH.

Van oudsher is de icterische verkleuring der zichtbare slijmvliezen bij (maag)darmcatarrh, speciaal bij de acute, opgemerkt en geldt dit symptoom voornamelijk als een bewijs, dat het duodenum in ieder geval mede is aangedaan. Immers de verklaring die men voor dezen vorm van icterus steeds heeft gegeven en nog geeft, is deze, dat door de zwelling van het duodenaalslijmvlies de afvoer van de gal belemmering ondervindt, daar ook de papilla Vateri in het proces betrokken raakt. Bovendien neemt men aan, dat bij eenigszins ernstige catarrh ook de grootere galwegen aangetast raken. Deze verklaring van het optreden van den zgn. catarrhalen icterus kan men overal in onze groote handboeken voor specieele pathologie vinden, niettegenstaande er toch wel enkele onderzoekers zijn geweest, die een andere verklaring zochten, tenminste bij honden (Bouchet, Chierici). Het is echter zeer gevaarlijk, om uitkomsten, die men ten dezen opzichte bij honden verkrijgt, over te brengen op andere huisdieren. Bij geen dier ziet men onder zooveel verschillende omstandigheden en zoo gemakkelijk icterus optreden, als bij dit dier.

Het eenige dagen laten vasten is soms al voldoende om icterus op te wekken. Reeds vroeger had ik gelegenheid, erop te wijzen, dat ook in de urine van den hond zeer spoedig galkleurstof optreedt, ja, dat men wel bilirubinurie ziet, zonder dat men in het bloed galkleurstof vermag op te

sporen. De hond neemt dus wel een zeer bizondere plaats te dezen opzichte in.

Hoewel het in de leerboeken zoo stellig vermeld staat, alsof het geen tegenspraak kan dulden, (Fröhner en Zwick schrijven bv. op bladz. 263 van hun Lehrbuch der Specielle Therapie Bd. I 1915: „Neben den katarrhalischen Veränderungen im Magen und Darmen findet man die Ausmündung des Gallenganges infolge der Schwellung der Duodenalschleimhaut verstopft oder verengt. Im Gallenausfuhrgang sitzt zuweilen ein fester Schleimpropf".), betwijfel ik toch of deze verklaring wel steunt op voldoende nauwkeurig onderzoek door secties, temeer omdat men wegens het doorgaans gunstig beloop eener maagdarmcatarrh slechts zelden in staat is, dergelijke secties te doen.

Ik heb een sterk vermoeden, dat men te veel analogie heeft gezocht met de catarrhale icterus bij den mensch, die immers ook aangenomen wordt te zijn, een acuut verloopende cholangitis, veroorzaakt door een opkruipende catarrh bij een maagdarmcatarrh.

Als prototype van de beschrijving der aetiologie van de catarrhale icterus bij den mensch vermeld ik hier die van Umber in de nieuwsten druk van het handboek der inneren Medizin.

„Diejenigen Formen, der catarrhalen Erkrankungen der Gallenwege die wir als Icterus katarrhalis oder gastroduodenalis bezeichnen, schlieszen sich sehr häufig Darmkatarrhe an, die den papillären Teil des Duodenums in Mitleidenschaft gezogen haben. Der Duodenalcatarrh setzt sich dan kontinuierlich auf die Papille und eventuell in den D. choledochus und die Gallenwege fort. Es kommt dadurch zu Schwellung der Papille und Verlegung ihres Lumens durch zähes Sekret, das unter Umstände den Ductus propfartig anschlieszt und dadurch den Austritt der Galle erschweren oder sogar vollständig hemmen kann; der Ikterus ist also auch hier in der Regel wiederum durch die Bildung von Gallenthromben in den Gallenkapillaren vermittelt werden" enz.

Toch nemen den laatsten tijd vele medici aan, dat de bovenbedoelde verklaring niet de juiste kan zijn. Ewald zegt bv. in het leerboek over leverziekten, dat hij bij catarrhale icterus in bijna de helft der gevallen geen maag-darmstoornissen zag voorafgaan.

't Laat zich m.i. moeilijk begrijpen, dat een vaak lichte catarrh aanleiding zou geven tot een zoodanige afsluiting der galwegen, door zwelling van het slijmvlies, dat er galstuwing optreedt.

Ik geloof dat zulks hoogstens bij uitzondering het geval is, en kan deze meening verdedigen op grond van de bestudeering van verscheidene gevallen van darmstoornissen, welke met icterus gepaard gingen, en in sommige waarvan ik door sectie den toestand van de betreffende organen kon onderzoeken. Bij het clinisch onderzoek ging ik van de gedachte uit, dat als de aanwezige icterus (geconstateerd aan verkleuring der slijmvliezen en het verhoogde bilirubinegehalte in het bloed) een stuwingsicterus moest zijn, dat ik dan moest kunnen vinden:

1e. een directe reactie in het serum;

2e. een resorbtie van de galkleurstof door het eiwitprecipitaat na vermenging met alcohol (dus de criteria van een mechanische icterus volgens Hijmans van den Bergh);

3e. een positieve proef van Hay. Immers als de gal in haar geheel gestuwd wordt, zullen ook de galzure zouten in de urine moeten verschijnen.

Lang niet altijd vond ik deze aanwijzingen voor een stuwingsicterus; ja, in ongeveer 75 % der gevallen wees het serum- en urine-onderzoek meer op een dynamische dan op een mechanische icterus.

Ik vermoed dus, dat men alle gevallen van icterus bij duodenaal-catarrh niet over één kam mag scheren, dat bij een gedeelte werkelijk een belemmerde afvoer van de gal in het spel is, maar dat de icterus bij de meeste darmcatarrhen moet toegeschreven worden aan een leverbeschadiging door de opname van toxische stoffen via het poort-

aderstelsel. Daarvoor pleit: een vermeerderde urobilineafscheiding door de nieren, afwezigheid van galzure zouten in de urine, een indirecte reactie in het serum.

Vermeldenswaardig is het nog, dat ik speciaal bij mycotische maagdarmcatarrh *nooit* aanwijzing vond voor galstuwing.

In twee gevallen bij het paard en één geval bij het rund, heb ik sectie kunnen doen. Ik vond geen (macroscopische) veranderingen aan het duodenaalslijmvlies, evenmin aan dat van den D. chlodedochus of aan de Vatersche papil. Water, gebracht in den D. choledochus, vloeide zonder eenig bezwaar af naar den darm. De lever was in alle drie gevallen parenchymateus gedegenereerd.

Ik geef direct toe, dat ik hiermede niet bewezen heb, dat stuwing kan worden uitgesloten, de toestand bij het doode dier geeft niet aan hoe het bij het levende is geweest, er kan bv. gemakkelijk toch een vernauwing van den D. choledochus door spiercontractie tijdens het leven hebben bestaan; dat water passeerde bewijst nog niet, dat de gal met haar grooter viscositeit geen belemmering in haar afvoer ondervond; een microscopisch onderzoek is niet gedaan, en tenslotte is het materiaal te klein om conclusies te trekken. Maar te zamen met de serum- en urine onderzoekingen doen ze me toch twijfelen aan de „slijmprop theorie".

Ik hoop deze onderzoekingen over een grooter materiaal en experimenteel te kunnen vervolgen.

Brûlé en Lemierre beschrijven enkele gevallen van catarrhale icterus. Bradycardie en pruritis kan men bij de retentie van galzure zouten waarnemen.

De retentie van galzure zouten zien de Franschen in het verloop van een catarrhale icterus nog als de patiënten clinisch reeds genezen zijn, de icterus reeds is verdwenen

Ook bij sommige vormen van levercirrhose zagen ze uitsluitend retentie van galzure zouten.

Veel waarde hebben deze opvattingen voor ons niet, omdat de Franschen het bloed niet voldoende op galkleurstof

onderzocht hebben. Immers ze concludeeren uit het feit, dat icterus (clinisch) en bilirubinurie niet aanwezig zijn, resp. verdwijnen, dat er geen retentie van galkleurstof plaats vindt. We weten thans voldoende, dat hyperbilirubinaemie zonder die twee symptomen kan voorkomen.

Van Duitsche zijde zijn in den laatsten tijd eenige onderzoekingen gepubliceerd omtrent catarrhale icterus bij menschen, waaruit ik de algemene conclusie meen te mogen trekken, dat men ook bij den mensch met catarrhale icterus niet van constante bloed en urine bevindingen mag spreken. Deze onderzoekingen interesseerden me temeer, omdat op dezelfde wijze als door mij bloed en urine is onderzocht.

Schiff en Eliasberg (Klin. Wochenschr. 16 Sept. '22) vonden bij catarrhale icterus van kinderen, (steeds goedaardig verloopend) sterke geelzucht, urobilinurie, later bilirubinurie, geen acholische faeces, bijna steeds galzure zouten in de urine (Hay), in het begin vaak acetonurie, geen polsverlangzaming, geen pruritis, geen huidbloedingen. Het onderzoek loopt vanaf October 1921. De eerste maanden zagen ze in het serum steeds een indirecte diazoreactie, na 1 Januari 1922 een directe. Ze weten dit niet te verklaren; verschil in klinisch beeld was er niet.

Schrijvers vragen zich af, of het ook mogelijk is, dat een serum van een stuwingsicterus een indirecte reactie geeft. Alle andere gevonden symptomen wijzen op een stuwingsicterus (galzure zouten in de urine, hypercholesternaemie).

Op grond van een waarneming bij een kind met kongenitale afsluiting der groote galgangen zeggen ze „ja". Bij deze zuigeling van 7 maanden vonden ze: in de urine galkleurstoffen en galzure zouten, geen urobiline; in het serum veel galkl. (1 : 11.000) vermeerderd cholesterine, een indirecte reactie.

De faeces waren volkomen acholisch. Bij de sectie werd gevonden een volkomen atresie van den D. choledochus, cysticus en hepaticus. De inhoud van de galblaas was waterhelder en bevatte geen galkleurstoffen. Microscopisch een

sterke biliaire cirrhose, vervetting van lever en stercellen. In de levercellen bevindt zich veel groene galkleurstof. De galcapillairen zijn niet verwijd, nauwelijks gevuld; slechts enkele galthromben zichtbaar.

De bindweefselwoekering is in de lever zoo sterk, dat over groote oppervlakte slechts resten van leverweefsel wordt gevonden. Hier dus, zeggen schrijvers, een typisch geval van een mechanische icterus en toch geen directe reactie.

Beschouw ik een en ander critisch, dan kan ik daar heel wat tegen aanvoeren. Eerst wat het geval betreft van het kind: dit is geen typisch geval van mechanische icterus, zooals Hijmans van den Bergh bedoelt en waarbij zijn reactie direct moet verloopen, zal dit oorspronkelijk misschien geweest zijn, doch was dit niet meer op het oogenblik van onderzoek. (3 weken vóór den dood). Toen had de lever reeds zooveel geleden, (bij sectie ook bewezen) dat van een normale leverfunctie geen sprake meer was, dus noch wat betreft de bilirubineproductie, noch de uitscheiding hiervan. In de lever zelf is immers ook geen spoor van galstuwing te vinden: integendeel de galcapillairen waren bijna leeg: de levercellen waren vervet.

Dat galzure zouten hier in de urine werden gevonden, bewijst in dit geval niets meer dan de volledige afsluiting van de galwegen. De hypercholesterinaemie wordt ook opgevat als een bewijs van galstuwing; m. i. ook ten onrechte, waarover straks meer.

Wanneer icterus lang blijft bestaan, wordt tenslotte de galkleurstofvorming minder, evenals de icterus minder kan worden, bij langdurige afsluiting der galwegen. Ik vermeen dat dit het geval bij bedoeld kind is geweest, een icterus tengevolge van het niet door de levercellen meer geresorbeerd bilirubine, en dat dit niet als een bewijs tegen Hijmans van den Bergh's meening mag gelden.

Wat de bevindingen bij de kinderen met catarrhale icterus betreft, ook deze bewijst m. i. niet, dat we een stuwings-

icterus hebben, de faeces waren nooit acholisch, bij 26 kinderen werden in de duodenuminhoud gal gevonden, zij het soms minder dan na het herstel.

Een positieve proef van Hay moet bij deze kinderen met voorzichtigheid worden beoordeeld, daar „recht häufig acetonurie" voorkwam en dit geeft op zichzelf al een positieve zwavelproef, zooals ik dikwijls bij koeien met acetonurie heb geconstateerd.

Pleit de urobilinurie, de acetonurie, en de indirecte reactie in het serum juist niet meer voor een stoornis in de leverfunctie dan voor een stuwingsicterus?

Hetényi heeft bij een onderzoek over de ureumvorming van de lever bij leverziekten, gevonden, dat bij deze de synthese van ingebrachte ammoniakzouten tot ureum veel langzamer geschiedt dan bij gezonden.

Deze functiestoornis kon hij waarnemen bij de atrophische cirrhose, bij luetische hepatitis en bij *icterus catarrhalis*, en niet bij *stuwingsicterus*. (Deutsche Archiv. f. Klin. Med. Bd. 138 Heft 3/4 '22).

Tenslotte een enkel woord over de cholesterinaemie.

Volgens vele onderzoekers bestaat er een parallelismus tusschen stuwingsicterus en hypercholesterinaemie. Bij onze groote huisdieren heb ik zulks niet kunnen bevestigen; integendeel, ik vond bij een paar gevallen van uitgesproken stuwingsicterus *vermindering* van het cholesterinegehalte.

Onderzoekingen over het cholesterinegehalte van het bloed onzer huisdieren zijn mij niet bekend, behalve eenige weinige door Abderhalden verricht. Bij een 25-tal gezonde runderen vond ik een cholesterinegehalte van 1.2;—1.3 gr. per Liter, bij paarden iets hooger 1.2—1.75 gr. Gebruikt heb ik de digitonine methode van Windaus.

Bij drie runderen en een paard met stuwingsicterus vond ik waarden van 0.4—0.7 gr., dus lager dan normaal.

Rosenthal en Holzer (1921) hebben bij mechanische icterus nu eens sterk verhoogde dan weer normale cholesterine-

waarden gevonden en meenen, dat bij deze icterusvorm het overgaan van de galbestanddeelen in het bloed niet alleen van mechanische factoren afhankelijk is.

DIER-SOORT	URINE					SERUM		OPMERKINGEN
	S.G.	Eiwit	Urobilin	Galkl.	Reactie v. Hay	Hoeveelheid galkl. (in mill.)	Directe reactie	
Paard.	1030	—	—	—	—	25	—	
„	1028	—	+	—	+	60	±	
„	1032	—	—	—	—	60	—	
„	1040	—	—	—	—	75	—	
„	1032	—	—	—	—	135	—	
Koe . .	1042	—	+	—	+	8	—	Urine bevat aceton.
Paard.	niet onderzocht					32	—	Mycotische maagdarmcatarrh.
„	„					25	—	Volvulus dunne darmen.
Koe . .	1030	—	—	—	+	5	—	
Paard.	1036	—	—	—	—	63	—	Dier krijgt sulf. natricus.
	1030	—	—	—	—	45	—	2e dag.
	1032	—	—	—	—	72	—	3e dag.
	1030	—	—	—	—	40	—	4e dag.
Paard.	niet onderzocht					34	—	Dier krijgt sulf. natricus.
	„					32	—	2e dag.
	„					28	—	3e dag.
Paard.	1008	—	—	—	—	38	—	
	1010	—	—	—	—	50	—	
	1004	—	—	—	—	50	—	Gestorven gastroenteritis.
Paard.	1040	—	+	—	?	50	—	
„	1050	—	±	—	+	45	+	
„	1040	—	+	—	—	75	—	
„	1030	—	+	—	—	45	—	
„	1020	—	—	—	—	20	—	1e dag slecht eten.
	1023	—	—	—	+	40	+	Lichte kolieke 2e dag.
	1020	niet onderzocht				20	—	Hersteld 4e dag.
„	1050	—	—	—	—	30	±	
„	1028	—	—	—	—	54	—	Stille kolder verschijnselen.
						36	—	2e dag.
						33	—	4e dag.
						27	—	8e dag.

Bij de dynamische icterus hoe sterk hij soms mocht zijn, bestond nooit hypercholesterinaemie.

In bijgaande tabel vindt men nadere bizonderheden omtrent bloed- en urineonderzoek van eenige dieren met maagdarmcatarrh.

Afzonderlijk vermeld ik hier twee gevallen van darmsteenen, bij het paard, die mij wel wat uitvoeriger bespreking waard lijken.

Een paard, dat tengevolge van een darmsteen, voortdurend kolikverschijnselen heeft en niet eet, vertoont hoog gele slijmvliezen.

Het serum blijkt een galkleurstofgehalte te hebben van 80 mill. en geeft een directe reactie. In de urine zit geen eiwit enz., geen urobiline, doch de reactie van Hay is sterk positief. Het dagelijks uitgevoerde urine- en bloedonderzoek geeft de volgende resultaten.

Datum	Hoeveelh. galkl. st.	Aard der diazoreactie	Urobiline in de urine	Proef v. Hay in de urine	Galkl. st. in de urine
1 Maart	80 mill.	direct	afwezig	positief	afwezig
2 „	90 „	„	„	„	„
3 „	120 „	„	„	„	„
4 „	150 „	„	„	„	aanwezig
5 „	150 „	„	„	„	afwezig
6 „	90 „	„	„	„	„
7 „	90 „	„	„	„	„
8 „	70 „	twijfelachtig	„	„	„
9 „	45 „	indirect	„		„
10 „	45 „	indirect	„		„

Waardoor de oorspronkelijke directe reactie, later indirect werd is mij niet duidelijk geworden.

Bovendien merkte ik bij dit serum het volgende op: Verdunde ik het serum van 4 Maart b.v., dat een zeer duidelijk directe reactie gaf, eerst met phsiologische keukenzoutoplossing en voegde ik daarna het reagens toe, dan kreeg ik pas na langeren tijd (verscheidene minuten) een begin van verkleuring; verdunde ik het serum eerst na de toevoeging van het reagens, en het tot stand zijn gekomen der reactie,

dan had ik zelfs na 10 minuten nog een veel intensiever roode kleur dan in het eerste geval. Eerst op den langen duur was de kleur in beide buizen gelijk. Het maakte geen verschil of ik voor de verdunning gebruikte water, NaCl opl. serum, lymphe of ultrafiltraat van serum. Ik kon dus alleen door het serum te verdunnen, een directe reactie veranderen in een indirecte. In zijn monographie hecht Hijmans van den Bergh geen waarde aan de verdunning, immers naar behoefte verdunt hij het serum voor de reactie al dan niet.

Den 11en Maart stierf het paard en werd behalve den darmsteen, en de door dezen veroorzaakte veranderingen aan de darmen, (erosies van de mucosa, plaatselijk geringe peritonitis) een acute embolische hepatitis gevonden, waarschijnlijk in verband met de vaatthrombose aan het colon waargenomen.

De grootere bloedvaten in de lever vertoonen duidelijke ontstekingsverschijnselen met korrelige neerslagen in het lumen, waarin leucocythen en hier en daar reuzencellen eromheen; de levercellen zijn vrij slecht gekleurd, de kernen vaak pycnotisch; in de stercellen bevindt zich veel pigment.

Veranderingen aan de Vatersche papil en de galgangen zijn niet waar te nemen. 't Lijkt me niet gemakkelijk hier de directe reactie te verklaren. Toch wijst de positieve reactie van Hay in de urine ook op stuwing.

Een ander paard met koliek tengevolge van darmsteen, heeft iets icterische slijmvliezen, een galkleurstofgehalte in het bloed van 35 mill. Het serum geeft een indirecte reactie. De urine is geheel normaal, bevat iets meer urobiline dan normaal. Later stijgt het bilirubinegehalte tot 50 mill. (even voor den dood).

Het paard sterft aan een perforatief peritonitis.

De lever blijkt duidelijk gedegenereerd te zijn, en microscopisch wordt een afzetting van galpigment in de levercellen gevonden.

Voorloopig trek ik voor onze groote huisdieren deze conclusie, dat de icterus bij (maag) darmstoornissen voor het meerendeel der gevallen niet te verklaren is uit de galstuwing en dat ze het gevolg is eener leveraandoening, gepaard gaande met een insufficientie der levercel, welke ziek is geworden, tengevolge van een vergiftiging door via het portale bloed opgenomen toxinen uit den darm.

De diazoreactie in het serum verloopt daarom indirect, behalve in de rest der gevallen, waarvoor de klassieke verklaring van de verstopping der galgangen, aangevuld met de meer moderne van Eppinger (galthromben) voor de galcapillairen blijft gelden.

Bij locale ernstiger leverbeschadiging, zoodat het tot gedeeltelijke levercelnecrose komt, vond ik ook een directe reactie, zonder dat er van eenige stuwing zoowel macroscopisch als microscopisch iets was te vinden.

Ik vermoed, dat ook in die gevallen, een direct verband is ontstaan tusschen galcapillairen en lymphruimten.

HOOFDSTUK IX.

LEVERDEGENERATIES EN -INFILTRATIES.

Hiervan treffen we bij onze huisdieren verreweg het meest aan, de parenchymateuze degeneratie of troebele zwelling, die het gevolg is van een toxinenwerking. Deze toxinen zijn meest van bacterieelen oorsprong, doch, zooals bekend, kunnen ook sommige minerale vergiften of toxinen die geresorbeerd worden van den darm uit bij digestiestoornissen b.v. de oorzaak zijn.

Bij zeer veel acute infectieziekten vindt men dan ook deze leverdegeneratie. Ik heb nu nagegaan van een betrekkelijk groot clinisch materiaal (ongeveer 100 paarden en koeien) of men tijdens het leven deze degeneratie op het spoor kan komen.

Mij is hierbij gebleken, dat hiertoe het onderzoek van het serum op galkleurstof een betere wegwijzer is dan het onderzoek der urine op urobiline. In sommige gevallen weliswaar vindt men een duidelijk uitgesproken urobilinurie, doch in het meerendeel ontbreekt ze.

Nu is het mogelijk, dat de urobilineuitscheiding bemoeilijkt wordt, doordat bijna steeds ook de nieren aangetast zijn en misschien min of meer insufficicient zijn geworden, doch tegen deze veronderstelling pleit, dat in de gevallen waarbij wel urobiline in de urine voorkwam, deze nierdegeneratie ook aanwezig was.

Ik heb geen duidelijk verband kunnen vinden, tusschen urobilinurie en albuminurie. Men heeft wel beweerd, dat het ontbreken van urobilinurie, waar die te verwachten was,

zou pleiten voor nierinsuffiecientie (o. a. Nestlé) doch ik heb dien indruk niet gekregen. 't Duidelijkst vond ik de urobilinurie tengevolge van leverdegeratie bij paarden met borstziekte (croupeuze pneumonie). Bij dit soort patiënten vindt men zoowel sterk uitgesproken hyperbilirubinaemie als urobilinurie, maar ook hier weer het laatste symptoom minder constant dan het eerste.

Bij het rund komt de fibrineuze pneumonie uiterst zelden voor; ook hier schijnt urobilinurie en bilirubinaemie voor te komen; ik zag de laatste 10 jaren slechts twee dergelijke patiënten en bij beiden waren urobilinurie en galkleurstof in het serum te vinden.

Bij het rund vindt men de parenchymateuze leverdegeneratie verreweg het meest in het beloop van de septicaemiën, die zoo dikwijls worden veroorzaakt door metritis, gangraeneuze pneumonie, mastitis, abcessen etc. Bij deze patiënten vond ik zelden urobilinurie, doch wel zoo goed als steeds galkleurstof in het serum. De hoeveelheden varieeren sterk, doch zijn meest gering (8—50 mill., meest 8—15 mill.). Ik kreeg den indruk dat bij minder ernstig lijden urobilinurie vaker voorkwam dan bij de heftige acuut en doodelijk verloopende gevallen.

Slechts zelden was de proef van Hay in de urine positief. De diazoreactie verliep in het serum steeds indirect.

Blijkbaar zijn deze niet meer in staat het bilirubine uit te scheiden en moet hieruit de bilirubinaemie worden verklaard.

Voorbeelden:

Een paard, dat nog slechts 24 uur ziek is en afkomstig uit een stal waar veel borstziekte heerscht, heeft de verschijnselen van een beginnende croupeuze pneumonie. (Temp. 40.8, pols 70, ademhaling 52).

De slijmvliezen zijn iets geel, het galkleurstofgehalte van het bloed is verhoogd evenals de urobiline-uitscheiding. Zoowel de hyperbilirubinaemie als urobilinurie nemen van dag tot dag toe met de uitbreiding van de pneumonie.

Den 3en dag is zelfs galkleurstof in de urine te vinden. Den 4en dag heeft zich tevens een pleuritis ontwikkeld, die het na 24 uur noodig

maakt borstpunctie te doen. In het exsudaat vond ik ongeveer dezelfde hoeveelheid galkleurstof als in het serum. Noch in het exsudaat, noch in het serum kon ik met Schlesingers reactie urobiline aantoonen, (eerst de galkleurstoffen neergeslagen).

Ik onderzocht het serum op haemolysinen, kon echter niet aantoonen, dat roode bloedcellen van een ander paard er door worden opgelost. Ook het spectroscopisch onderzoek van het serum op vrije haemoglobine van het serum zelf was negatief.

Zulks controleerde ik, omdat in al onze handboeken de icterus bij pneumonie wordt toegeschreven aan „haematogene" icterus, veroorzaakt door het oplossen van roode bloedcellen tengevolge van toxinencirculatie. Ik heb nooit aanwijzing voor een dergelijke haemolyse gevonden en bovendien kan, zooals ik reeds opgemerkt heb, er een sterke haemoglobinaemie bestaan, voordat icterus, of zelfs maar galkleurstofvermeerdering in het bloed ontstaat.

Het paard sterft enkele dagen na de punctie, en bij de sectie wordt behalve de pneumonie en pleuritis gevonden, een sterk gedegenereerde gezwollen, bleeke lever, met stompe randen.

Microscopisch onderzoek deed stuwing en degeneratie zien.

Een stier met verschijnselen van maagdarmcatarrh en hiervoor reeds een week onder behandeling, blijkt op een gegeven oogenblik wat galkleurstof in het serum te hebben en urobilinurie. De lever wordt door percussie en palpatie onderzocht, doch een vergrooting wordt niet gevonden. De urobilinurie wordt sterker en plotseling stijgt de temp., die voortdurend onder de 39° is geweest, tot 40.3. Gedacht werd aan een pneumonie, deze is er niet uit te halen.

Het dier is zeer ziek en wordt om de vleeschwaarde te redden, dadelijk geslacht. Bij sectie werd gevonden een fibrineuze pneumonie in het centrum van de eene long, benevens een catarrh van het heele darmkanaal en een degeneratie met hyperaemie van de lever.

Bij enkele andere paarden met pneumonie werd ook constant een leverdegeneratie gevonden; bij sommige in de eene helft van het orgaan een parenchymateuze, in de andere een vettige degeneratie.

Een koe met een metritis, vaginitis, nephritis en cystitis na een zwaren partus gekregen, heeft zeer veel galkleurstof in het serum, (50 mill.). De urine bevat veel urobiline. Bij sectie wordt behalve genoemde ziekten gevonden een sterke vettige parenchymateuze leverdegeneratie.

Een andere koe met sepsis door multiple periarthriculaire abscessen, veroorzaakt door streptococcen, staphylococcen en bac. pyogenes, heeft 60 mill. bilirubine in het serum. De urine bevat 3 °/₀₀ eiwit, nierepithelien, doch geen urobiline of galzure zouten.

Bij de sectie wordt o. m. een parenchymateuze leverdegeneratie gevonden met ophooping van galpigment in de levercellen.

Zoo zou ik kunnen doorgaan met de beschrijving van tientallen patiënten, gestorven aan sepsis, die alle dezelfde afwijkingen met betrekking tot mijn onderzoek toonden. Ik meen te mogen concludeeren, dat de oorzaak van het voorkomen, resp. de vermeerdering van het galkleurstof, in het serum; resp. de icterus, bij septicaemiën toe te schrijven is aan *leverdegeneratie*. Ook bij de croupeuze pneumonie van het paard en het rund is dit het geval.

De prognose wordt bij het constateeren van deze toxischen icterus ongunstiger.

Vettige degeneratie van de lever vond ik minder dan de parenchymateuze. Het bleek mij, dat ze veel minder aanleiding geeft tot urobilinurie, of icterus dan de parenchymateuze.

Bij zwangere vrouwen wil men verandering aan de lever hebben waargenomen, die toe te schrijven is aan een intoxicatie. Volgens sommigen vindt men aan de „zwangerschapslever" centrale vervetting der leverkwabjes, galstuwing en verwijding der galcapillairen, zoodat het hoogstwaarschijnlijk was, dat men in het bloed vermeerderde hoeveelheid galkleurstof vond. Lepehne heeft zulks onlangs

nagegaan en vond dat bij 12 van de 24 onderzochte vrouwen hyperbilirubinaemie bestond, zij het ook van geringen graad.

Het verloop der directe reactie was verschillend. Ook Lepehne denkt, dat in een groot percentage der gevallen zwangerschap leidt tot leververanderingen.

Bij een 50-tal runderen die hoog drachtig waren, heb ik, op urine- en bloedonderzoek afgaande, geenerlei afwijkingen in de leverfunctie kunnen waarinemen. Urobilinurie ontbreekt evenals bilirubinaemie.

Pathologisch-anatomische onderzoekingen over de runderlever tijdens de drachtigheid zijn mij onbekend, zoodat ik mijn uitkomsten niet aan een dergelijk onderzoek kan toetsen

Wel is mij door de collega's van ons Pathologisch Instituut medegedeeld, dat zij bij hoog drachtige runderen vaak een lichte vettige leverdegeneratie constateeren.

Amyloide degeneratie komt zooals bekend, bij onze huisdieren veel minder voor dan bij den mensch.

Toch was ik in de gelegenheid bij een 6-tal paarden (bij dit dier komt amyloid nog betrekkelijk het meeste voor) bloed en urine langeren tijd te onderzoeken. Het resultaat is zoo constant negatief geweest, dat ik mag concludeeren, dat het *niet* mogelijk is tijdens het leven de diagnose te maken.

Noch urobilinurie, noch icterus is het gevolg van een amyloidlever.

Volgens Grüner en Noyer kan door compressie der galcapillairen icterus veroorzaakt worden. *Duidelijk uitgesproken icterus is het voornaamste klinische symptoom van amyloidlever bij het paard* zegt ook Joest. Dit is volgens mij dus onjuist.

Voorbeeld:

Een anderhalfjarig veulen (voor uitvoerige ziektegeschiedenis zie Tijdschr. v. Diergeneeskunde 1920 pag. 486), heb ik een half jaar lang telkens op bilirubinaemie, urobilinurie, onderzocht, zonder ooit een positief resultaat te zien. Het leed aan tuberculose en rachitis en is maandenlang behandeld met acidum arsenicosum, phosphor en chlore-

tum calcicum, en stierf tenslotte in cachectischen toestand aan een leverruptuur.

Bij de sectie werd gevonden een chronische milttuberculose, acute miliairtuberculose der longen en zeer sterke amyloide degeneratie van de lever, waaraan ook de ruptuur was toe te schrijven.

Het galkleurstofgehalte van het bloed was steeds aan den lagen kant. Dit is mij wel het meest overtuigend voorbeeld geweest, van het ontbreken van urobilinurie en icterus bij amyloidlever.

Een geval van de zeldzaam voorkomende *glycogeendegeratie*, zag ik bij een bok die tijdens het leven aan chronische vermagering leed, subicterische slijmvliezen vertoonde en zeer veel urobiline met de urine afscheidde.

De reactie in het serum verliep indirect, (9 mill) eenige dagen later toen de icterus was toegenomen, echter direct (15 mill).

Ik meende de diagnose levercirrhose te moeten stellen, doch bij sectie bleek alleen bindweefselwoekering onder de leverkapsel te bestaan.

Het orgaan was verkleurd, slap, met pleksgewijze stuwing, microscopisch hevige glycogeendegeneratie. De galblaas bevatte 250 cc dunne lichtgeel gekleurde gal, die bijna geen kleurstof bevatte.

Waarom de eerste indirecte reactie later in een directe overging, is mij niet duidelijk gebleken. Lepehne zag een dergelijke overgang van indirecte reactie in directe reactie ook bij experimenteel opgewekte stuwingsicterus bij het konijn.

Leucaemische lymphadenose van de lever vond ik in de meeste gevallen van lymphatische leucaemie, waarvan ik zes gevallen, alle bij het rund, heb kunnen bestudeeren.

Door die leververanderingen vindt men urobilinurie en icterus, galzure zouten ontbreken in de urine; de diazoreactie is indirect in het serum.

Voorbeeld:

Een kalf komt in de Cliniek wegens chronische vermagering. Het heeft een vergrooting van alle lymphklieren, anaemische, gele slijmvliezen. Het aantal roode bloedcellen is 3.1 mill., het aantal witte 56.500, waarvan 91 % lymphocythen, en 9 % polynucl. leuc.

Anaemisch bloedbeeld (normoblasten basophile granulaties enz.).
De urine bevat naast 1 $^{0}/_{00}$ eiwit, zeer veel urobiline: galkleurstof en galzure zouten zijn niet aanwezig.
Lever zeer sterk vergroot. Bij sectie o.m. diffuse lymphadenose.

Gevallen van *acute degeneratieve gele leveratrophie*, zooals die o.a. bij lupinosis gevonden is, heb ik niet ontmoet. Tevergeefs heb ik getracht ze door het voederen van lupinen bij geiten op te wekken.

Merkwaardigerwijze heb ik slechts één rund met *multipele levernecrose* kunnen onderzoeken, een ziekte, die toch niet zoo erg zeldzaam wordt aangetroffen. 't Betrof hier een chronisch geval waar de necrotische haarden reeds met een dikke bindweefselkapsel waren omgeven. 't Baart dan ook geen verwondering, dat ik hier noch urobilinurie noch galkleurstof in het bloed vond. Anders was het bij een paar kalveren, met necrotische haarden in de lever, veroorzaakt door bateriën uit de paratyphusgroep. Bij deze dieren vond ik een sterke urobilinurie en icterus. Ik meen dit verschil te moeten teoschrijven aan het feit, dat bij de kalveren de haardjes niet omgeven waren met een kapsel, de overgang tusschen de haardjes, die uit de lymphocythen, leucocythen en vervallen levercellen bestonden en het normale leverweefsel een zeer geleidelijke was en het daardoor mogelijk is, dat lymphevaatjes en gal- en bloedcapillairen geopend werden, waardoor een directe opname van bilirubine in het bloed kon plaats vinden.

Voorbeeld:

Een kalf van 3 maanden komt ter onderzoek, omdat het kreunde, slecht at en diarrhee vertoonde sedert 5 dagen. De temp. van het dier is 40.5, de slijmvliezen zijn opvallend geel. Het galkleurstofgehalte van het bloed is 75 mill., de diazoreactie verloopt d i r e c t.

In de donkere alkalisch reageerende urine zit geen eiwit, wel veel urobiline en galkleurstof; terwijl de reactie van Hay sterk positief is. Bij het neerslaan van het serumeiwit met alcohol houdt het precipitaat de galkleurstof hardnekkig vast; spoedige oxydatie van het bilirubine zie ik niet.

Met zekerheid kan geen diagnose gesteld worden, gedacht wordt aan een paratyphus-infectie, doch de bloedcultures blijven steriel.

De icterus van het stuwingstype kan een catarrhale icterus zijn. Vergroote leverdemping is niet te vinden.

Bij sectie van het dier, dat na drie dagen sterft, blijkt, dat toch paratyphose in het spel is. De lever, die gezwollen is en gedegenereerd, is doorzaaid met kleine puntvormige haardjes. In deze haardjes worden paratyphusbacillen gevonden.

De galblaas, normaal van grootte, is gevuld met dikke, kruimelige gal. Deze gal reageert wel met Gmelin's reagens, niet met dat van Ehrlich; waarschijnlijk was alle bilirubine gebonden aan kalk en daardoor onoplosbaar geworden.

Aan de galgangen of aan de papil van Vater is niet de minste afwijking gevonden, ook microscopisch niet.

Leverabcessen heb ik niet kunnen diagnostiseeren tijdens het leven. Ze waren gedeeltelijk van metastatischen aard, ook een enkele maal veroorzaakt door een scherp voorwerp (ijzerdraad). Nooit vond ik urobilinurie of icterus, wat bij dergelijke plaatselijke processen ook niet behoeft te verwonderen.

Een paar gevallen van *atrophische levercirrhose* (2 bij varkens, 1 bij een geit, 2 bij runderen) deden mij urobilinurie, galzure zouten in de urine, en galkleurstoffen in het bloed vinden. Het bilirubine gaf de *directe* reactie. De stuwing moet toegeschreven worden, aan een compressie der galgangen door het bindweefsel.

Toch leerde mij een geval, dat soms zeer sterke levercirrhose aanwezig kan zijn, zonder dat tijdens het leven duidelijke symptomen van het leverlijden aanwezig zijn.

Bij een pink met chronische diarrhee en enkele distomumeieren in de faeces vond ik slechts een spoor galkleurstof in het serum en geen urobilinurie. Toch bleek bij de sectie, te bestaan: een chronische cholangitis, en chronische perilobulaire cirrhose met acute parenchymateuze degeneratie van lever en nieren. De linker leverhelft was bijna geheel in

sclerotisch bindweefsel overgegaan. De distomatose omvatte de geheele lever.

Nog teleurstellender is het resultaat van het onderzoek van bloed en urine bij de *hypertropische levercirrhose*, waarvan ik een drietal gevallen bij het rund heb gezien en die ik telkens maandenlang in onderzoek heb kunnen houden.

Hier berustte de diagnose geheel op het klinisch onderzoek, dat een enorm vergroote lever door palpatie en percussie deed vinden.

Bilirubinaemie en urobilinurie ontbraken bij deze patiënten *steeds*.

Begeng (Diss. Leipzig 1909) heeft deze aandoening beschreven als „hypertrophische Granularcirrhose"; de enorme vergrooting van de lever is niet zoo zeer toe te schrijven aan de bindweefselwoekering, als wel aan de sterke hyperplasie (regeneratie) van het leverweefsel.

De leverfunctie hoeft dus feitelijk niet gestoord te zijn, in het beginstadium is dit misschien wel het geval geweest.

De dieren kunnen het dan ook nog een heelen tijd uithouden, op den duur doen zich verschijnselen voor van poortaderstuwingen en gaan de dieren dood tengevolge van ascites en chronische diarrhee door de stuwing in maag en darmen (zie ook voor uitvoerige ziektegeschiedenis Tijdschr. v. Diergeneeskunde 1921).

Stuwingslever. Deze afwijking heb ik in hoofdzaak kunnen nagaan bij het rund en wel in haar chronischen vorm, veroorzaakt door een chronische passieve hyperaemie. In de meeste gevallen was hier een traumatische pericarditis (10 maal) de oorzaak der stuwing, in één geval een thrombose van de vena cava en in één geval druk op de rechter boezem door een conglomeraat van zeer vergroote lymphklieren.

In het meerendeel der gevallen kon ik door de sectie mij overtuigen van den toestand van de lever en het spreekt vanzelf, dat afhankelijk van den duur van de stuwing ik alle overgangen zag van eenvoudige vergrooting van het orgaan

met verwijding en stuwing der capillairen tot het beeld van een echte bruine of gele muscaatlever toe.

Bij een drietal paarden heb ik een chronische stuwingslever gezien veroorzaakt door totaal hartblok.

Merkwaardigerwijze vond ik bij deze leverstuwingen zelden urobilinurie, doch wel steeds galkleurstof resp. vermeerdering in het bloed. Het serum gaf steeds indirecte reactie. In de urine was de proef van Hay negatief. Eén geval van acute stuwing meen ik te hebben opgemerkt.

't Betrof een koe met tuberculose van longen, pleura-peritoneum, die onderzocht werd nadat ze een vermoeiende spoorreis gemaakt had.

Het bloed bevatte toen 7 mill. bilirubine, dat een d i r e c t e reactie gaf, in de urine vond ik geen urobiline of galzure zouten, wel 3 $^0/_{00}$ eiwit, en in het sediment nierepitheliën, leucocythen en tuberkelbacillen. De lever was aanmerkelijk vergroot en te palpeeren direct achter de laatste rib. Den volgenden dag was die vergrooting niet meer te constateeren, en om zeker te zijn, deed ik laparotomie, en kon mij zoodoende door directe palpatie overtuigen, dat de lever kleiner was geworden. De galkleurstof was nu uit het serum verdwenen.

Bij de sectie werd aan de lever niets anders dan een oude distomatose gevonden.

Voorbeelden van leverstuwing.

Een koe met traumatische pericarditis heeft in het serum 10 mill. bilirubine met een directe reactie.

De urine bevat een spoor eiwit, geen urobiline en geen galzure zouten. Gedurende een week heb ik dagelijks de urine en het bloed onderzocht, zonder eenige wijziging in bovengenoemde verschijnselen te vinden. Daarna werd punctie van het hartezakje gedaan, en eenige liters ichoreus vocht ontlast.

De stuwingsverschijnselen (opgezette venae jugulares, oedemen aan cossum en onderkaak) verdwenen hierop snel en ook de lever werd kleiner (door laparotomie gecontroleerd). De hoeveelheid galkleurstof in het serum werd minder, en de verkleuring na toevoeging van het diazoreagens trad langzamer in (eerst na 20 sec. en nu na 40 sec.).

Vier dagen na de punctie is de toestand weer als vóór de punctie. Dit is het eenige geval geweest van leverstuwing, waar het serum een directe reactie gaf.

Een 11-jarige ruin komt in behandeling, omdat hij niet meer kan werken en soms duizelingen krijgt. Het blijkt te lijden aan totaal

hartblok (zie voor mijn uitvoerige beschrijving Tijdschrift v. Veeartsenijk. 1914). Het bloed bevatte 100 mill. bilirubine.

De urine bevat een week voor den dood nog geen eiwit, en iets meer urobiline dan normaal. Na eenige dagen is er wel eiwit in, doch geen urobiline meer. Bij de sectie wordt gevonden een zeer duidelijk uitgesproken stuwingslever; de consistentie is vrij vast, op doorsnede worden roode lobuli, afgewisseld met lichtere en gele plekken gezien.

Een enkel geval heb ik ook ontmoet, waar ik niettegenstaande chronische stuwing geen galkleurstof in het bloed vond.

Voorbeeld:

Een eigenaar brengt een koe, omdat ze hoest en een opgezette buik heeft. Het dier blijkt te lijden aan een lichte verminieuze bronchopneumonie en ascites, waarvoor tijdens het leven geen oorzaak kon worden gevonden. De urine bevat 1 $^0/_{00}$ eiwit, nierepithelien en te veel urobiline. Na enkele dagen is het laatste verdwenen, doch het eiwit is gestegen tot 4 $^0/_{00}$. In het bloed zit geen galkleurstof. Bij sectie wordt gevonden een klein absces in de linker long, dat geperforeerd was naar de V. cava post. en hierin een thrombus, die zich een eindje in de V. hepatica voortzet.

Hieruit is de stuwing in het heele achterstel gemakkelijk te verklaren. De lever biedt het beeld eener echte chronische stuwing aan: verhard, met veel bindweefsel erin.

HOOFDSTUK X.

STUWINGSICTERUS.

Slechts eenige weinige gevallen heb ik hiervan gezien, en dit geeft mij dan ook het recht te zeggen, dat slechts zeer zelden bij onze groote huisdieren een icterus voorkomt die het gevolg is van galstuwing. Grootendeels zal dit verklaard moeten worden uit het zeldzaam voorkomen van galsteenen bij het paard en de herkauwers evenals van maligne tumoren in en om de galwegen.

't Meest komen galsteenen bij het *rund* voor, geven hier slechts zelden aanleiding tot ziektesymptomen en worden eerst bij de sectie gevonden.

Bij het paard komen galsteenen zeer zelden voor en hebben slechts weinig schrijvers hiervan gevallen medegedeeld; bij de geit is zoover ik weet nog nooit een galsteen gevonden, bij het schaap éénmaal.

Ikzelf heb geen gelegenheid gehad, een dier te onderzoeken dat tijdens het leven symptomen van cholelithiasis aanwees. Een geval zag ik na den dood; maar hiervan kon ik geen bloed of urine meer onderzoeken. In de veterinaire literatuur vindt men ook zoo goed als niets.

Vroeger heb ik reeds vermeld eenige korte publicaties o.a van Wijssmann „Gallensteine und Gallensteinkoliek bei unsren Haustiere".

Zij die bij onze huisdieren over icterus hebben geschreven, hebben geen rekening gehouden met de oorzaak en

den aard ervan, vandaar de verschillen in opgave omtrent clinische en patholoog-anatomische verschijnselen.

Wijssmann beschrijft in het Schweizer Archiv. 1910 een geval van cholaemie bij een rund dat plotseling onder kolieksymptomen ziek werd, later icterische verschijnselen aanwees en na 12 dagen werd afgemaakt.

De urine bevatte galkleurstof, eiwit en urobiline.

Bloed is niet onderzocht blijkbaar. Bij de sectie werd gevonden een vergroeiïng van de dunne darmlissen met een absces ter plaatse, een sterk vergroote milt, terwijl over de lever niets anders wordt aangegeven, dan dat ze groot, bloedrijk en geel was.

De galblaas was kinderhoofdgroot en gevuld met dikslijmige gele gal en had een sterk verdikte wand.

De gevallen waarin ik zeker met galstuwing te doen had, en die ik heb onderzocht zijn deze:

Een varken komt in de cliniek omat het sedert gisteren ziek is, niet eet en blauwe huidverkleuring heeft vooral aan de ooren en de onderbuik, waarom de eigenaar aan pest denkt.

Het dier maakt geen zieken indruk, pols en temp. zijn normaal. De faeces, normaal van consistentie, bevatten veel ascariseieren.

De slijmvliezen zijn intensief geel, de huid iets gelig.

Drukt men op de blauwe huidplaatsen, dan verdwijnt de livide kleur niet, er is dus blijkbaar bloedkleurstof buiten de vaatwand getreden.

De urine bevat geen eiwit, geen suiker, veel galkleurstof, veel urobiline, terwijl de zwavelproef sterk positief is. (Bij varkens heeft men niet veel aan deze laatste reactie, daar ze ook bij varkens zonder eenige afwijking vaak positief is).

Het serum bevat 150 mill galkleurstof en geeft onmiddellijk een roodkleuring met Ehrlich. Met alcohol behandeld geeft het serum na contrifugeeren een geel eiwitprecipitaat, dat de galkleurstof ook na herhaalde wasschingen met alco-

hol niet loslaat. Koken met NaOH doet de galkleurstof echter niet oxydeeren (verschil met Hijmans van den Bergh). Zelfs na een week staan was het serum nog geel van kleur; toch kon ik toen nog slechts 105 mill galkleurstof vinden; verandering (oxydatie?) had dus wel plaats gehad.

De directe reactie was nu verdwenen. Dit heb ik meer opgemerkt. Het bewaren van serum bij kamertemperatuur met een directe reactie doet na enkele dagen de reactie indirect worden; terwijl het galkleurstofgehalte nog maar weinig is afgenomen.

De faeces bevatten urobiline. Dat is waarschijnlijk te verklaren uit het feit, dat de galstuwing nog slechts kort bestond.

Het dier werd aangekocht en direct afgemaakt. Bij de onmiddellijk verrichte sectie vond ik de D. choledochus totaal verstopt door een tiental levende ascariden. De galblaas was uitgezet, de lever sterk gestuwd evenals de galgangen. Andre afwijkingen werden niet gevonden.

Later heb ik nog een dergelijk geval bij een varken gezien, waar 13 ascariden in de galbuis zich bevonden.

Men beweert vaak, dat men de ascariden die men niet zoo heel zelden in de galgangen en -blaas, ja zelfs in de lever vindt, zich postmortaal daarheen zouden bewegen. Bovenstaande gevallen zijn een bewijs te meer, dat ze het ook intra vitam doen.

Een kalf, stervend aangebracht, had sterke icterus door cholangitis. In het serum zat 100 mill bilirubine dat een directe reactie gaf, wel resorbtie van de kleurstof door het eiwitprecipitaat, doch geen spoedige oxydatie.

Het serum gaf een positieve reactie van Hay. Voegde ik bij een normale urine 1 % van dit serum, dan werd in deze urine de zwavelproef nog positief, paardenserum op dezelfde wijze bij de urine gevoegd, had daarentegen geen invloed, ook niet als ik de hoeveelheid hiervan tot 10 % opvoerde.

We hadden dus hier zeer duidelijke galzuren resorbtie in het bloed.

Dezelfde verschijnselen vond ik bij een hond met hepatitis en cholangitis.

Een directe diazoreactie vond ik ook bij een kalf reeds vermeld met paratyphose.

Ik heb eenige experimenten gedaan met antifebrine omdat het bekend is, dat antifebrine een levergif is.

Wester (l.c.) heeft bij een kalf in 1912 al na een zeer korten tijd urobilinurie zien optreden bij het geven van 30 gr. antifebrine, evenals galkleurstof in het bloed, terwijl na het ingeven van antifebrine gedurende eenige dagen het dier weefselicterus kreeg en de urobilinurie verdween.

Bij sectie werd gevonden een leveraandoening: galstuwing in de galcapillairen, woekering der perilobulaire galgangen met bindweefselwoekering er rondomheen en catarrh van de duodenaalmucosa en het laatste gedeelte van den D. choledochus. Ik had dus reden te verwachten, dat ik door het ingeven van antifebrine icterus kon opwekken, waarbij het serum een directe reactie moest vertoonen.

Het bleek mij, toen ik bij een groot aantal dieren antifebrine gaf, dat er sterke individueele verschillen bestaan ten opzichte van de gevoeligheid voor dit medicament.

Ik geef hier enkele voorbeelden:

1. Het eerste kalf waarbij ik het experiment nam, was een gezond dier, van ruim twee maanden met normale urine en een spoor galkleurstof in het bloed, zooals kalveren op dezen leeftijd hebben.

Ik gaf 2 maal 15 gr. antifebrine per dag, en zag eerst den 4en dag urobilinurie.

Den 5en dag was het kalf zwaar ziek, kon niet meer staan, steunde en maakte voortdurend kauwbewegingen. De alkalische urine bevatte toen eiwit, galkleurstof en urobiline, terwijl de reactie van Hay sterk positief uitviel. Het serum bevatte 64 mill. bilirubine met een diazoreactie, die op de grens van direct zijn moest geacht worden (begin der verkleuring na 40 sec).

De slijmvliezen waren absoluut niet geel.

Een denzelfden dag herhaald onderzoek gaf gelijk resultaat. 's Avonds stierf het dier en bij de sectie vond ik een acute hepatitis, met veel kleincellig infiltraat en stuwing in de galcapillairen. Sommige leverkwabjes waren geheel verwoest.

2. Een kalf van 3 maanden kreeg reeds, na 40 gr. antifebrine gehad te hebben (in twee dagen) urobilinurie, hoewel niet sterk. Ik ging door met het driemaal daags 10 gram te geven, waarna ik tot mijn verwondering de urobilinurie weer zag verdwijnen (den 3en dag); galkleurstoffen waren zoo goed als niet in het serum te vinden.

Toen het kalf 11 dagen antifebrine had geslikt, had het nog nooit weer urobilinurie vertoond, plotseling ontstond een voorbijgaande haemoglobinurie, terwijl het serum ook vrije bloedkleurstof bevatte, en wederom slechts een spoor galkleurstof.

Ziekteverschijnselen vertoonde het dier overigens niet, niet vóór den 6en dag, toen het atactisch werd.

De eetlust bleef normaal, de polsfrequentie bedroeg 110. De urine bevatte toen weer iets urobiline, de reactie van Hay was zwak positief.

In het serum vond ik nu 32 mill. bilirubine met een twijfelachtig directe reactie.

Nadat ik 1 dag geen antifebrine had gegeven, was het kalf weer normaal, het galkleurstofgehalte in het serum gedaald tot 8 mill. (indirecte reactie) de urobiline uit de urine verdwenen en werd weer begonnen met antifebrinetoediening. Nadat ik zulks nog 14 dagen had volgehouden, en het dier niets abnormaals vertoonde, hoewel het toch bijna één Kg. antifebrine had geslikt, was ik overtuigd, dat dit dier al wel zeer weinig gevoelig voor deze stof moest zijn.

3. Twee koeien, die ik de therapeutische dosis van 3 maal 15 gr. antifebrine gaf gedurende een week, reageerden hierop geenszins met urine- of bloedafwijkingen.

4. Een geit kreeg 5 dagen lang 1 gr. antifebrine, reageerde hierop met zwakke urobilinurie, doch met stijgende bilirubinaemie, stierf 10 dagen na het begin der proef. Het had dus slechts 5 gr. antifebrine gehad. Bij de sectie vond ik een parenchymateus en vettig gedegenereerde lever met necrose rondom de centraalvene. Sommige kwabjes waren geheel necrotisch. De rangschikking der balkjes was in de andere kwabjes onregelmatig. In de levercellen was veel galpigment, terwijl de galcapillairen gestuwd waren.

De positieve reactie van Hay in de urine van dit dier wees op stuwing, in het serum was echter de directe diazoreactie negatief.

5. Een andere geit van dezelfde grootte als de vorige (beide waren een half jaar oud) stierf eveneens na 5 gr. antifebrine in 5 dagen gehad te hebben op den 7en dag na het begin der proef.

Deze geit had nu weer zeer sterke urobilinurie, doch geringe bilirubinaemie. De lever was op dezelfde wijze aangetast als van de vorige geit, doch in mindere mate.

6. Een kalf van 5 weken oud, met een spoor galkleurstof in het

bloed en geheel normale urine, gaf ik eerst gedurende een week 2 maal 5 gr. antifebrine, zonder dat ik daardoor iets abnormaals in bloed of urine kon opwekken. Daarna verhoogde ik de dosis tot het dubbele, ook thans werd noch urobilinurie, noch hyperbilirubinaemie geconstateerd. Het eenige symptoom dat het dier onder den invloed van dit medicament kwam, was een voorbijgaande ataxie en verminderde eetlust den zesden dag, dat het dier de dubbele dosis antifebrine kreeg. Gedurende 8 dagen kreeg het kalf 20 gr. antifebrine per dag.

Het is mij dus niet gelukt door antifebrine geregeld een icterus op te wekken van het stuwingstype.

Een big van 2 maanden kwam in de cliniek omdat het sterk vermagerde en slecht at.

Temp. en ademhaling waren normaal, de faeces dito.

Een diagnose kon niet zeker gesteld worden, er werd gedacht aan leverlijden, want ik vond subicterische slijmvliezen, 8 mill. bilirubine in het bloed met een directe reactie, in de urine zeer veel urobiline en een positieve reactie van Hay.

Bij sectie vond ik geen andere afwijkingen, dan een periacineuze levercirrhose. De lever was normaal van grootte, maar zeer hard van consistentie. De galblaas en de D. choledochus waren normaal.

In het duodenum vond ik veel galkleurstof, in den dikken darm veel urobiline, zoodat dus de gal wel afvloeide naar den darm.

Een sterk vermagerde Saanengeit met chronische diarrhee tengevolge van strongylose, had subicterische slijmvliezen.

Het serum bevatte 8 mill. bilirubine en gaf een directe reactie.

De zure urine met een S.g. van 1020, bevatte geen eiwit, suiker galkleurstof of urobiline, doch wel galzure zouten.

Bij de sectie vond ik de lever macroscopisch niet veranderd. Opvallend was de zeer groote galblaas, die 250 cc slijmige bijna niet gekleurde gal bevatte, waarin ik noch urobiline, noch bilirubine vond. Galzuren waren blijkens de lage oppervlaktespanning wel aanwezig. Ik kon geen obstakel vinden noch in den D. choledochus, noch in den D. cysticus. De gal liet zich betrekkelijk gemakkelijk vanuit de galblaas in het duodenum drukken.

Mijn hulp werd op een avond ingeroepen voor een rund, dat voor 9 dagen had geaborteerd, aan de secundinae was blijven staan, verder geen ziekteverschijnselen had vertoond, maar nu plotseling lang uitgestrekt in de weide was gevonden en niets eten wilde.

Bij mijn komst zag ik, dat de koe, die inmiddels op stal was gezet, van hevige pijn uiting gaf, door voortdurend met de achterbeenen

naar de buik te slaan, in de box heen en weer te loopen, en op de tanden te knersen. De koe was in zeer goeden voedingstoestand, ze weigerde thans alle voedsel. De temp. was 39.9, de pols 112 en de ademhaling 14.

Ik vermoedde dat het dier leed aan beginnende mummificatie der witte huid en door de pijn aan de uiertepels zoo trapte, gelijk we dat meer zien. De uier en ook het grootste gedeelte der tepelhuid was echter zwart, een witte streep voor den uier was niet gezwollen noch pijnlijk; wel leek mij de uierhuid wat harder dan normaal.

Ik twijfelde dus aan mijn diagnose.

De kleur der slijmvliezen was bij het kaarslicht niet te constateeren. Het verdere clinische onderzoek bracht niets anders aan het licht, dan een lichte verstopping met geringe penswerking. De lever was blijkens percussie niet vergroot. Ik nam bloed en urine af en vond in het serum 50 mill. bilirubine met een indirecte reactie. In de urine, die zuur reageerde en een Sg van 1029 had, vond ik zeer veel galkleurstof, weinig urobiline, lactose en geen eiwit, geen aceton en zeer veel galzure zouten.

De zwavelproef was zoo sterk positief als ik zelden zag. Ook volgens de zeer omslachtige methode van Hoppe-Seyler werden veel galzure zouten in de urine gevonden (welke bevinding op mijn verzoek gecontroleerd werd door Mej. van der Sande, conservatrice bij de afd. Scheikunde).

Er bestond hier dus een sterke icterus, de galzure zouten in de urine wezen op stuwing, de indirecte diazoreactie pleitte er tegen.

Den volgenden ochtend lag de koe plat op zijde, had een zeer diepe langzame respiratie (12 p. m.), een pols van 88 bij een temp. van 39°.

De slijmvliezen waren hoog geel, de tepels waren nu duidelijk ontstoken, evenals de geheele uierhuid. Ook aan de onderbeenen zag ik beginnende nercose, zoowel aan de gepigmenteerde als aan de witte gedeelten.

Opgejaagd begon de koe weer onmiddellijk met de achterbeenen te slaan naar den buik; ze was zeer suf. Krampen kon ik niet waarnemen.

Het serum- en urineonderzoek gaf hezelfde resulaat als den vorigen dag, alleen was de lactosurie verdwenen.

Daags daarna waren de pijnuitingen verdwenen, de koe was minder somnolent en nam iets voedsel; de gang was uiteraard zeer stijf.

Serum: 90 mill. bilirubine, thans met een d i r e c t e reactie, het eiwitpreparaat absorbeerde veel galkleurstof, spoedige oxydatie tot biliverdine had niet plaats.

In de urine was veel galkleurstof, geen urobiline en ¼ % eiwit, weer vond ik veel galzure zouten.

Zoo bleef de toestand ongeveer 9 dagen, bloed en urine werden om den anderen dag gecontroleerd. De huid stierf op de beschreven plaatsen geheel af. De eetlust werd beter.

Den 15en dag vond ik het serum haemolytisch, zoodat ik de directe reactie niet meer kon controleeren. Het cholesterinegehalte van het serum was zeer laag (40 mg.) tegen normaal gemiddeld 110 mg. per 100 cc bloed).

Den 20en dag, toen het serum 54 mill. bilirubine bevatte, vond ik voor het eerst een sterke bilirubinurie. In de urine was 2 $^0/_{00}$ eiwit, veel galkleurstof, terwijl de reactie van Hay minder sterk positief was.

De toestand van het dier werd minder. Ze kon enkele dagen later niet meer rijzen en stierf nu spoedig. Daags voor den dood bestond nog zeer sterke urobilinurie.

Bij de sectie vond ik een sterk vergroote, gestuwde lever, de galblaas was enorm uitgezet en bevatte 7 L. gal, die erg dun van consistentie was; microscopisch en hepatitis en cholangitis.

Het is duidelijk dat dit rund gestorven is aan een leveraandoening, waarschijnlijk is deze wel primair geweest, want de icterus was reeds duidelijk bij mijn eerste onderzoek aanwezig, terwijl de huidaandoening nog in haar beginstadium was.

Hoe deze hepatitis en cholangitis is veroorzaakt, weet ik niet, een oorzaak voor de enorme uitzetting van de galblaas is niet gevonden, de afvoer was bij de sectie niet bemoeilijkt.

't Lijkt mij niet onwaarschijnlijk dat in het begin een ontsteking van den D. choledochus heeft bestaan, die stuwing heeft veroorzaakt waardoor de galblaas zoodanig is gerekt, dat de spiervezelen verscheurd werden en de blaas zich niet meer kon contraheeren toen de galafvoer weer mogelijk was; dat er op het laatst weer gal in den darm kwam, blijkt uit de sterke urobilinurie gedurende de laatste dagen en uit het feit, dat ik in het duodenum bij de sectie rijkelijk galkleurstof vond.

Microscopisch was ook duidelijk de spierverscheuring in den wand der galblaas te zien.

Het eerst indirect zijn en het later direct worden der diazoreactie komt precies overeen met hetgeen Lepehne opmerkte bij zijn konijnen met onderbonden D. choledochus.

Men zou kunnen verwachten, dat bij distomatose we een duidelijk uitgesproken stuwingsicterus zouden zien. De veranderingen die de parasieten in de lever vooral in de galgangen veroorzaken, zijn vaak zoodanig dat we ons moeilijk een ongestoorde afvoer van de gal door de sterk verdikte, ontstoken, met kalkincrustaties en distomen gevulde galgangen kunnen voorstellen.

Toch schijnt dit niet zoo te zijn, en een lang voortgezet onderzoek op galkleurstoffen en uribiline bleek mij niet van groote beteekenis voor de onderkenning van distomatose. Wel vond ik door de gevoelige diazoreactie iets vaker galkleurstof in het serum dan hij met Hammersten's methode, doch constant was de bilirubinaemie niet.

De urobilinurie is evenmin constant. Deze resultaten komen geheel overeen, met die welke de medici hebben verkregen, bij het bloedonderzoek van galsteenlijders. Ook hier is de hyperbilirubinamie geen steeds voorkomend symptoom, waarop men mag afgaan.

En evenals ik bij schapen en runderen met distomatose, waar latente icterus bij voorkwam, vond ook Lepehne bij 3 van zijn 4 galsteenlijders, een indirecte reactie, dus geen stuwingsbilirubine. Mogelijk blijft het, dat een met korte tusschenpoozen herhaald onderzoek meer resultaat geeft, zooals Steensma dat ook heeft gedaan voor de urobilinuriecontrôle; zulks stuit echter op practische bezwaren af.

HOOFDSTUK XI.

EENIGE OPMERKINGEN OMTRENT DE GAL DER PLANTENETERS.

't Zou mij te ver voeren, als ik een overzicht wilde geven over onze kennis omtrent de chemische samenstelling der gal, die zeer intensief onderzocht is geworden, zoodat hier niet zoo heel veel meer van onbekend is.

Ik verwijs daarvoor naar de handboeken over Physiologische Chemie, „Zeitschrift für Physiologische Chemie", „Biochemische Zeitschr." etc. Ik wil hier slechts eenige losse opmerkingen maken over hetgeen ik bij mijn onderzoek van de gal der planteneters zag en waaromtrent ik in de literatuur weinig of niets vond.

Volgens Bierthen (Diss.) bevat de gal van het paard geen bilirubine; hij vond dit wel in het serum en om dit nu toch uit het lichaam te verwijderen, neemt hij aan, dat het als hydrobilirubine (= urobiline) door de nieren wordt afgescheiden, zonder dit nader te bewijzen.

Ik heb van een 20-tal paarden de gal onderzocht, en vond *altijd* bilirubine. Alle vroeger opgenoemde reacties verliepen positief in paardengal, die steeds in kleine hoeveelheden (hoogstens eenige cc) was te krijgen.

Er is dus niets geheimzinnigs aan die paardengal.

Waar ik zeer vaak geen bilirubine in kon aantoonen was in de gal van de foetus en van nuchteren kalveren tot eenige dagen oud.

Deze gal is normaal goudgeel van kleur, bevat, als ze afkomstig is van een kalf van reeds meer dan een etmaal oud, veel urobiline, doch zoowel de Gmelinsche reactie, als die van Erhlich zijn negatie.

Ik krijg met diazoreagens geen roode verkleuring, dus ook niet na toevoeging van alcohol. Met Gmelin krijg ik een violette, later grijze ring, geen groene. Voeg ik HCl toe en 1 druppel $NaNO_2$ opl. dan treedt eerst een violette verkleuring op, die spoedig in een leiblauwe tint overgaat.

Spectrocopisch is ev. de urobilinestreep te zien en verdonkering van het rechterspectrum (vanaf 510 ongeveer) eenigszins varieerende met de dikte der laag. Bij sommige dezer galmonsters deed ik de merkwaardige vondst, dat na 24 uur staan wel de diazoreactie positief werd; dan had zich dus bilirubine gevormd.

Ook heb ik eenige malen gezien, dat alleen de indirecte reactie positief was: zonder toevoeging van alcohol ontstond geen verkleuring.

Een enkele maal werd door dit staan de kleur der gal rooder. Ik moet dus aannemen, dat in de gal van het kalverfoetus (vanaf de 6e maand) en van nuchteren kalveren, het bilirubine soms niet als zoodanig doch als „Vorstufe" aanwezig is. 't Is mij niet gelukt hieromtrent iets naders te weten te komen. Voor chemici loont een uitgebreider onderzoek misschien de moeite.

De gal van koeien, schapen en geiten op ouderen leeftijd is vaak groen gekleurd door biliverdine.

Bij met gras gevoederde dieren zag ik een heel ander spectroscopisch beeld als bij de gal van de dieren die geen chlorophyl kregen. Ik kon dan 4 absorbtiebanden waarnemen, nl. een onduidelijke bij 640, iets duidelijker van 610—590, een zeer intensieve van 577—565 en een vierde flauwer van 532—520. Dit absorptie spectrum komt 't best overeen met dat hetwelk Marchlewski heeft beschreven voor cholehaematin en dat volgens hem identisch is met phylloërythrine. (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 43).

Vroeger meende men, dat cholehaematine afkomstig was van haematine, dus van dierlijken oorsprong; het blijkt echter dat het gemaakt wordt uit het chlorophyl. Laat men het dier zich voeden met chlorophylvrij voedsel, dan verdwijnt

het uit de gal Bij het paard heb ik het niet kunnen vinden; niet onmogelijk echter is dit een gevolg van de slechts zeer geringe hoeveelheden gal, die men bij dit dier kan krijgen. Dit dient dus nog nader onderzocht te worden.

Urobiline vond ik steeds in de gal van onze planteneters behalve natuurlijk vlak na de geboorte, als de darminhoud ook nog vrij was van urobiline.

Bij de geit vond ik in de gal ook dikwijls carotine en wel in grootere hoeveelheden dan bij het rund. Deze gele kleurstof is afkomstig uit de groene plantendeelen en is dus zoo goed als afwezig tijdens den staltijd.

HOOFDSTUK XII.

ANHEPATISCHE GALKLEURSTOFVORMING IN HAEMATOMEN EN EXSUDATEN.

Reeds Virchow toonde aan, dat in oude haematomen zich een bruine kleurstof vormde, het haematoïdine, dat later identisch bleek met bilirubine. Over de mogelijkheid dezer anhepatische galkleurstofvorming bestaat dan ook geen oneenigheid meer, wel over het belang ervan, nl. of het mogelijk is dat een lichte icterus kan optreden, alleen door de resorptie van dit anhepatisch gevormde bilirubine. Dit lijkt mij niet waarschijnlijk, ik heb bij runderen, die kolossale haematomen hadden, waarin veel galkleurstof, nooit galkleurstof in het bloed kunnen aantreffen. Ik stel mij voor, dat de resorptie van dit bilirubine zoo geleidelijk gaat, dat het niet tot een aantoonbare kleurstofophooping in het bloed komt.

Hoe deze galkleurstofvorming tot stand komt is nog een open vraag.

Hijmans van den Bergh heeft onderzocht of hij een intraglobulaire vorming kon aantoonen, doch dat is hem niet gelukt. Volgens sommige Fransche onderzoekers zijn het de leucocythen, die zich hiermede belasten.

Hijmans van den Bergh wijst er op, hoe het onderzoek van bloedextravasaten, exsudaten etc. ons kan inlichten omtrent den ouderdom er van.

Van meer belang is het, dat men op deze wijze kan controleeren of een of andere haemorrhagische punctievloeistof bloedhoudend is door de punctie zelf (door aansteken

eener vene b.v.) of werkelijk „van huis uit" haemorrhagisch is.

Bij voorkomende gevallen heb ik de waarde van dit onderzoek bij onze huisdieren gecontroleerd en is ze mij op een enkele uitzondering na van beteekenis gebleken.

Een enkel voorbeeld uit de vele moge hier volgen:

Een paard komt met uitgebreide sarcoptesschurft in behandeling.

Het dier heeft boven op den rug van de schoft tot het kruis een groote langgestrekte fluctueerende zwelling. Bij palpatie is het duidelijk, dat er vocht in zit.

Gedacht wordt aan de mogelijkheid van een groot haematoom.

Bij punctie wordt een goudgele vloeistof verkregen met een eiwitgehalte van 7,2 % en 120 mill. galkleurstof er in, zonder bloedkleurstof.

Het tegelijkertijd afgenomen serum heeft een eiwitgehalte van 10,1 % en een galkleurstofgehalte van 20 mill.

Beide vloeistoffen geven een uitgesproken indirecte reactie.

Uit een en ander moet worden besloten, dat we hier met een zeer oud haematoom te doen hebben, immers alle bloedkleurstof was verdwenen, het 6 maal zoo hooge bilirubinegehalte kan alleen door locale vorming ontstaan zijn, temeer waar uit het lagere eiwitgehalte geconcludeerd mocht worden, dat van de indikking van het vocht geen sprake was. Ik ben ervan overtuigd, dat de meesten op grond van het uiterlijk van de punctievloeistof niet tot de diagnose haematoom waren gekomen, doch meer bv. aan een lymphextravasaat hadden gedacht. Roode bloedstolsels of fibrine massa's ontbraken geheel.

Een koe werd aangebracht voor een groote zwelling aan de voorborst, die reeds maanden bestaat. De zwelling fluctueert. Gedacht wordt aan een haematoom. Bij punctie wordt een hoog gele vloeistof verkregen, die geen spoor galkleurstof bevat, doch zoo goudgeel gekleurd is door carotine. Het eiwitgehalte is lager dan dat van het serum, na centrifugeeren wordt geen sediment verkregen. Diagnose: lympeëxtravasaat. Een zoo oud haematoom zouden we natuurlijk brutaalweg ruim hebben gespleten, nu was voorzichtigheid geboden, daar lymphe uitstortingen dikwijls moeilijk tot staan zijn te brengen.

Er werd 3 L. van het vocht afgetapt, dat reeds den volgenden dag weer was aangevuld. Nu werd 5 L. afgetapt en 1 L. Lugolsche oplossing in de holte gebracht, na een week nogmaals, toen de resorbtie niet snel genoeg ging, werd de zwelling gespleten en trad genezing in.

SAMENVATTING.

Tenslotte wil ik een overzicht geven van de resultaten van mijn onderzoek.

Ook voor de planteneters-urine is de Schlesingersche reactie het meest geschikt gebleken voor het aantoonen eener urobilinurie. Een à twee etmalen na de geboorte kan men bij kalveren, schapen en geitenlammeren een *physiologische* urobilinurie constateeren, die in het meerendeel der gevallen ongeveer een week aanhoudt, doch soms tot 14 dagen na de geboorte duurt. Deze physiologische urobilinurie wordt veroorzaakt door het nog open zijn van den D. Arantii. Bij het veulen, waar dit bloedvat ontbreekt, vindt men dan ook geen physiologische urobilinurie.

Behalve deze heb ik geen andere physiologische urobilinurie zooals Steensma die bij den mensch heeft aangetoond (honger-, familiaire urobilinurie, urobilinurie door bepaalde voeding) bij onze plantenetende huisdieren kunnen ontdekken. Bij dieren, ouder dan twee weken, is een urobilinurie dus steeds pathologisch en vestigt onze aandacht op de lever. Hoewel van geen groote klinische beteekenis heeft het nagaan van de uribilinurie toch waarde voor de leverdiagnostiek en is, waar ze geconstateerd wordt een bewijs voor leverinsufficientie. Het ontbreken eener urobilinurie sluit echter een leveraandoening *niet* uit.

Bij plaatselijke processen in de lever (tumoren, abcessen) vindt men geen urobilinurie; 't meest vindt men ze bij parenchymateuze degeneratie. Amyloide degeneratie geeft

geen urobilinurie bij het paard en het rund, ook geen icterus. Bij distomatose vindt men ze nu en dan. Van geen waarde is het onderzoek naar urobilinurie bij bloedingen. Ook bloedziekten geven zelden urobilinurie, alleen als tevens de lever is aangetast. Pneumonie geeft uribilinurie door de optredende leverdegeneratie, niet door bloeddestructie.

In het serum van pasgeboren kalveren kon ik met de Schlesingersche reactie, niettegenstaande sterke urobilinurie bestond, slechts sporadisch uribiline aantoonen.

In de gal van onze huisdieren komt steeds uribiline voor De reactie van Ehrlich (Hijmans van den Bergh) is zeer goed te gebruiken bij onze herbivoren voor het onderzoek van het bloed op galkleurstof.

Alleen bij het paard vindt men physiologische bilirubinaemie, het gemiddelde gehalte aan galkleurstof van het paardenbloed is ongeveer 3 maal zoo hoog als dat van den mensch.

Bij het pasgeboren kalf, schapen- en geitenlam komt eveneens een physiologische bilirubinaemie voor; bij het nuchteren veulen is het galkleurstofgehalte veel grooter dan bij het volwassen paard.

Deze bevinding komt geheel overeen met hetgeen bij zuigelingen is gevonden. Het groote verschil is dit, dat bij zuigelingen de hyperbilirubinaemie aanleiding geeft in een groot percentage der gevallen, tot duidelijke weefselicterus; deze komt bij onze pasgeboren huisdieren niet tot stand, niettegenstaande het galkleurstofgehalte vaak dat van het zuigelingenbloed overtreft, ten minste bij het veulen.

Bij het veulen vond ik bilirubinegehaltes die 5 tot 10 maal zoo groot waren als van het moederbloed en bij volwassen paarden steeds duidelijke icterus der zichtbare slijmvliezen gaf en dit bij het veulen niet deden.

In de urines van de pasgeboren dieren vindt men geen galzure zouten en geen galkleurstoffen. De bilirubinaemie van de nuchteren kalveren en lammeren houdt geen verband met de physiologische urobilinurie.

Wel verdwijnt ze eveneens in de eerste twee weken. Bij het rund blijft nog maanden een zeer gering bilirubinegehalte van het bloed te constateeren. Daarna is zoowel het runder- als het schapen-, geiten-, honden-, varkens-, en konijnenbloed bilirubinevrij.

De icterus neonatorum moet waarschijnlijk verklaard worden uit een anhepatische galkleurstofvorming in de milt. Ik vond het bilirubinegehalte van het bloed uit de V. lienalis steeds iets grooter dan dat van het periphere bloed. De resistentie der roode bloedcellen van nuchtere dieren tegenover hypo-isotonische NaCl oplossingen is niet noemenswaard kleiner dan van het bloed van volwassen dieren.

Een resorptie van galkleurstof uit de darminhoud bij jonge kalveren door de Vv. portae heeft niet plaats.

Ook bij onze huisdieren kan men onderscheid maken tusschen een dynamische en mechanische icterus op grond van het serumonderzoek volgens de methode van Hijmans van den Bergh. De diazoreactie kan dus zoowel indirect als direct verloopen. Was er een stuwingsicterus, dan vond ik in het serum steeds een directe reactie en in de urine galzure zouten, (volgens Hay).

Evenals bij den mensch gevonden is door Hijmans van den Bergh, vond ik ook bij paarden-, runder-, en geitenserum een sterke absorbtie van de galkleurstof door het neergeslagen eiwit na alcoholtoevoeging, indien het serum een directe diazoreactie gaf.

Spoediger oxydatie van het bilirubine bij een mechanische icterus dan bij een dynamische icterus kon ik echter niet vaststellen.

Eenmaal zag ik dat serum een uitgesproken *directe* reactie gaf, en na verdunning met water of 0.9° NaCl opl. een *indirecte*.

In normaal paardenserum en in serum van de pasgeboren dieren (icterus neonatorum), bij pernicieuze anaemie, bij leverdegeneraties, bij piroplasmose en pneumonie verloopt de diazoreactie steeds indirect en vindt men ook geen galzure

zouten in de urine. Wanneer bij sepsis of sommige infectieziekten het tot lever necrose komt, dan wordt de reactie direct (opname van galkleurstof uit de geopende galcapillairen).

Stuwingsicterus komt bij onze groote huisdieren zelden voor. De icterus bij maagdarmcatarrh bij het paard is in het meerendeel der gevallen geen stuwingsicterus; het bloed- en serumonderzoek wijst bij deze aandoening meer daarop, dat de lever door de opname van toxische stoffen aangetast is; de hyperbilirubinaemie, die men bij paarden met maagdarmcatarrh vindt, is dan van het dynamische type.

Moeilijk te beoordeelen zijn die reacties, welke op de grens staan van direct en indirect. Deze overgangen trof ik veelvuldig aan.

De gal van het paard bevat steeds bilirubine. Dit is in strijd met het onderzoek van Bierthen.

De gal van pasgeboren dieren bevat somtijds een kleurstof, die niet de bilirubinereacties geeft, maar waaruit zich later (na staan) bilirubine vormt.

Cholehaematine is een constant bestanddeel van geiten- en schapengal, als deze dieren bladgroen-houdend voedsel krijgen. Ook carotine wordt bij deze dieren in de gal dan afgescheiden.

De drempelwaarde in het bloed van het bilirubine, waarbij dit door de nieren wordt uitgescheiden, ligt bij het paard zeer hoog. Ze kan ongeveer vastgesteld worden op 150 mill. (= 30 eenheden van Hijmans van den Bergh). Bij de herkauwers is ze lager, maar blijft toch boven die van den mensch (20 mill.), nl. 50—75 mill.

Bij stuwingsicterus is de drempelwaarde eerder bereikt dan bij een dynamische icterus.

LITTERATUUR.

Hieronder volgt een voor zoover ik weet, volledige litteratuuropgave van veterinaire onderzoekingen omtrent mijn onderwerp. Van de medische litt. heb ik alleen die der laatste jaren tamelijk compleet opgegeven, daar ik deze nog niet in handboeken of monographieën vond, wat wel met de andere door mij geraadpleegde het geval is.

VEEARTSENIJKUNDE

Bierthen. Unters. über das Vorkommen des Bilirubins in der Galle, in dem Harn und Blutserum des Pferdes. I. D. Bern 1906.

Hildebrandt. Untersuchungen des Kotes bei verschiedenen Krankheiten des Rindes. I. D. Hannover 1919.

Ledig. Ueber urorosein im Harn der Haustiere und über die Indikanurie bei Schwein u. Hund. I. D. Stuttgart 1912.

Neubert. Die Ursache des Ikterus bei Brustseuche der Pferde. I. D. Bern 1910.

Noyer. Ueber Leberblutungen infolge Amyloid-degeneration beim Pferde. I. D. Bern 1907.

Nestlé. Urobilin, eine Monographie mit Klinische Beiträge über den Nachweis und das Vorkommen des Urobilins beim Pferd. I. D. Stuttgart 1913 (met zeer uitvoerige med. litt.).

Sandor. Warum gelingt manchmal nicht der Nachweis von Gallenfarbstoffen im ikterischen Pferdeharn? I. D. Budapest 1916.

Schmidt. Eigenschaften des normalen Rinderkotes. I. D. Hannover 1919.

Schreck. Der klinische Nachweis der Gallenfarbstoffe im Hundeharn und desses Bedeuting. I. D. Stuttgart 1910.

Wesselmann. Versuche über den Nachweis von Gallenfarbstoffen in der Galle, im Blut und im Harn des Pferdes. I. D. Hannover 1919.

Wester. Urobilinurie en Urobilinaemie bij dieren. Tijdschrift voor Veeartsenijkunde 1912.

Wester. Pernicieuse anaemie bij paarden (voordracht: Tijdschrift v. Geneeskunde 1922 II, no. 17).

Wester en Beijers. Drie gevallen van anaemie post partem bij het rund. Tijdschr. v. Diergeneesk. 1923.

Woll. I. D. Stuttgart 1912.

Siegel. Ein Beitrag zur Kenntnis des Acetons und Urobilins beim Rind. I. D. Stuttgart 1912.

MEDISCHE LITTERATUUR

Adler. Ueber Urobilin. D. Archiv f. Klin. Med. 138, Bd. 1922.

Bauer u. Spiegel. Ueber das Bilirubin im Blute und seine pharmakologische Beëinfluszbarkeit. D. Archiv. f. Klin. Med. Bd. 129, 1919.

Birch-Hirschfeld. Die Entstehung der Gelbsucht neugeborenen Kinder. Virchows Archiv. 87, 1882.

Botzian. Beiträge zum Bilirubingehalt des menschlichen Serums bei Gesunden u. Kranken. Grenzgeb. der Med. u. Chir. 31, 1920.

Brulé. Récherches récentes sur les ictères, 2e Ed. 1920.

Brugsch u. Retzlaff. Blutzerfall, Galle und Urobilin. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 11, 1912.

Borchardt. Ueber das Vorkommen von Gallensäuren beim Ikterus und dem Ikterus dissociatus. Klin. Woch. 1922, S. 988.

Christoff. Contribution à l'Étude de l'ictère du nouveau-né. Thèse de Lyon 1907.

Eppinger. Die Erkrankungen der Milz, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas. Berlin 1920 (zeer uitvoerige monographie met complete litt.).

Ernst u. Szappanyos. Biliribinbildung in der überlebenden Milz. Klin. Woch. 1922, S. 614.

Firchler. Physiologie u. Pathologie der Leber. Berlin 1916.

Feigl. u. Querner. Bilirubinaemie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 9, 1919.

Frey. Ueber die Blutkorperchen zerstörende Tätigkeit der Milz. D. Arch. f. Klin. Med. 133, 1920.

Gilbert, Herscher et Posternak. Sur un procedé de dosage de la bilirubine dans le serum sanguin. Compt. rend. de la soc. biol. à Paris 55, 1903.

Géronne. Zur Pathogenese einiger Formen der Ikterus Klin. Woch. 1922, 828.

Hildebrandt. Studiën über Urobilinurie und Ikterus. Zeitschr. f. Klin. Med. 59, 1906.

Hirsch (Ada). Die physiologische Ikterusbereitschaft des Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. 9, 1913.

Holzer u. Mehner. Ueber quantitatieve Bilirubinbestimmungsmethoden im Blute. Klin. Woch. 1922, S. 66.

Kaznelson. Beobachtungen über parosymale Kältehämoglobinurie und Kälte Ikterus. D. Arch. f. Klin. Med. 138, Bd. 1922.

Lepehne. Exp. Unters. zum mechanischen und dynamischen Ikterus (litt.). D. Arch. f. Klin. Med. 136, 1921, S. 88.

Lepehne. Weitere Unters. über Gallenfarbstoff im Blutserum des Menschen. D. Arch. f. Klin. Med. 135, Bd. 1921. Heft 1/2.

Lepehne. Unters. über Gallenfarbstoff im Blutserum des Menschen. D. Archiv. f. Klin. Med. 132, 1920.

Hijmans v. d. Bergh (met Snapper en Muller). Der Gallenfarbstoff im Blute. Leiden 1918.

Lepehne. Neuere Anchauungen über die Entstehung einiger Ikterusformen. Münch. Med. W. 1919, no. 23.

Meulengracht. Die Klin. Bedeuting der Untersuchung auf Gallenfarbstoff im Blutserum. D. Archiv. f. Klin. Med. 132, 1920.

Marchlewski. Zeitschr. f. physiol. chemie. Bd. 43, S. 207 en 464 en Bd. 45, S. 466 (over Cholehämatin).

Noël Fiessinger. Histogenèse des processus de cirrhose hépatique. Thèse de hépatique. Thèse de Paris 1908.

Rosenthal. Unters. zur Chemie des Blutes beim hämolytischen Ikterus mit bes. Berücksichtigung der Lipoïde. D. Arch. f. Klin. Med. 132, 1920.

Schiff u. Eliasberg. Ikterus simplex bei Kindern. Klin. W. 1922.

Steensma. Klinische en experimenteele onderzoekingen over urobiline en urobilinurie. Proefschr. Utrecht 1918.

Whipple and Hooper. Hematogenous and obstructive Icterus. Journal of exp. Med. 17, 1913.

Thanhäuser und Andersen. D. Arch. f. Klin. Med. Bd. 137, 1921.

ERRATUM.

Voor leucocythen en lymphocythen leze men leucocyten en lymphocyten.

INHOUD

Bladz.

Inleiding. 9

EERSTE GEDEELTE

Hoofdstuk I. Urobiline en Urobilinurie 11
„ II. Urobilinurie bij pasgeboren dieren . . 41
„ III. Urobilinurie bij ziekten 48

TWEEDE GEDEELTE

Hoofdstuk IV. Icterus 60
„ V. Physiologische Bilirubinaemie bij onze huisdieren 81
„ VI. Verschillende vormen van icterus . . 95
„ VII. Bloedziekten. 107
„ VIII. Icterus bij (maag)darmcatarrh. . . . 119
„ IX. Leverdegeneraties en -infiltraties. . . 130
„ X. Stuwingsicterus. 141
„ XI. Eenige opmerkingen omtrent de gal der planteneters 150
„ XII. Anhepatische galkleurstofvorming in haematomen en exsudaten 153

Samenvatting 155
Litteratuur 159
Erratum 161

BIBLIOTHEEK
DIERGENEESKUNDE
UTRECHT