



Over gedissocieerden icterus

<https://hdl.handle.net/1874/286031>

A. qu. 192, 1926

OVER
GEDISSOCIEERDEN ICTERUS

H. WIERINGA.

S
ht
S

OVER
GEDISSOCIEERDEN
ICTERUS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3969 2854

OVER GEDISSOCIEERDEN ICTERUS

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN
DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSI-
TEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN
DEN RECTOR-MAGNIFICUS MR. J. PH.
SUYLING, HOOGLEERAAR IN DE FACUL-
TEIT DER RECHTSGELEERDHEID, VOL-
GENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER
UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN
VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 27 APRIL
1926, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR, DOOR
HERMANNUS WIERINGA,
ARTS,
GEBOREN TE ARNHEM.



Aan mijn Vader.

Aan de nagedachtenis mijner Moeder.

Bij het voltooien van dit proefschrift is het mij een aangename taak, U HOOGLEERAREN en DOCENTEN der geneeskundige Faculteit te Utrecht, mijn oprechten dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

U, Hooggeleerde HIJMANS VAN DEN BERGH, Hooggeachte Promotor, ben ik in velerlei opzicht grooten dank verschuldigd.

Een zeer groot voorrecht acht ik het als Uw assistent werkzaam te zijn. Door Uw scherpen blik weet gij menigmaal nieuw licht te werpen op de vraagstukken in de kliniek, zonder dat U toch ooit nalaat te wijzen op de toewijding, waartoe de medicus aan zijn patiënt verplicht is.

Zeer stel ik het op prijs, dat ik een deel van mijn studiejaren als Uw particulier-assistent heb mogen doorbrengen.

Voor Uw raadgevingen en Uw hulp bij het tot stand komen van dit proefschrift blijf ik U zeer erkentelijk.

Met dankbaarheid herdenk ik Prof. C. A. PEKELHARING, die mij het eerst tot wetenschappelijk onderzoek aanspoorde.

Veel heb ik geleerd, Zeer Geleerde FABIUS, gedurende de maanden, dat ik in het Gemeente-Ziekenhuis te Arnhem werkzaam geweest ben, ik betuig U daarvoor mijn dank.

Jegens U, Zeer Geleerde VAN DER PLAATS, voel ik mij zeer verplicht voor de hulp, die gij mij, waar het noodig was, geschonken hebt.

Ook U, Mijnheer DE WIT, dank ik voor de moeite, welke U zich voor mij gegeven hebt.

Tenslotte een woord van dank aan allen, die mij op eenigerlei wijze bij het tot stand komen van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest.

INLEIDING.

Bij de klinische beschrijvingen van den icterus legt men gewoonlijk den nadruk op die verschijnselen, die met de kleurstoffen van de gal in verband staan: men wijst op de tint van de huid, op het voorkomen van bilirubine in het bloed en in de urine, op het ontleurd zijn van de ontlasting.

Door de mededeelingen van Fransche schrijvers over den gedissocieerden icterus werd de laatste jaren meer dan men gewoon was te doen de aandacht gevestigd op het belang der andere galbestanddeelen en wel voornamelijk op dat van de galzure zouten.

Trouwens in de tweede helft van de negentiende eeuw hadden deze stoffen reeds de belangstelling van de klinici opgewekt. Men meende toen in het al of niet vinden van galzure zouten in de urine een gewichtig gegeven te hebben omtrent den aard van een icterus. Vond men behalve gal-kleurstoffen ook nog galzure zouten in de urine, dan nam men aan, dat deze icterus door resorptie van gal uit de galwegen ontstaan was.

Bevatte de urine galkleurstoffen maar geen galzure zouten, dan meende men daaruit af te kunnen leiden dat deze kleurstoffen niet uit de gal afkomstig waren.

In dat geval stelde men zich voor, dat ze door omzetting van haemoglobine in de bloedbaan ontstaan waren.

Men sprak dan van een haematogenen icterus.

Vooral L e y d e n bracht door zijn nauwkeurige beschrijving van eenige gevallen deze aetiologische indeeling in een icterus door resorptie en een haematogenen vorm op den voorgrond.

1) L e y d e n. Beiträge zur Pathologie des Icterus 1866.

Deze twee soorten van icterus zouden niet alleen door het al of niet voorkomen van galzure zouten in de urine maar ook in andere opzichten van elkaar verschillen.

Bij den haematogenen icterus zou de sterke gele tint van de huid een tegenstelling vormen met het lage galkleurstofgehalte van de urine. De ontlasting zou niet ontkleurd zijn; bij de autopsie trof men dan ook geen verstopping van de galwegen aan.

Le yden's opvatting werd echter weldra bestreden.

Naunyn¹⁾ vond bij eenige gevallen van icterus, die den indruk maakten tot het haematogene type te behooren, een groote hoeveelheid galzure zouten in de urine.

De van zijne bevindingen afwijkende resultaten van Le yden weet hij aan diens methode om galzure zouten aan te toonen. Hij achtte het bestaan van een haematogenen icterus niet bewezen.

Stadelmann²⁾ hield iederen icterus voor een resorptie-icterus. Toch werd er door verscheidene onderzoekers, o.a. door Salkowski³⁾ op gewezen, dat men in sommige icterus-gevallen groote moeite heeft de galzure zouten in de urine aan te toonen.

Ook Stadelmann moest toegeven, dat er in sommige gevallen bijna geen galzure zouten in de urine te vinden waren, maar gaf hier een andere verklaring voor dan Le yden. Hij had honden met een galfistel vergiftigd met phosphor of met toluyleendiamine. Er trad een sterke icterus op, die geruimen tijd bleef bestaan. Slechts enkele dagen werden en galkleurstoffen en galzure zouten in de urine aangetroffen, daarna vond hij alleen galkleurstoffen.

Deze verandering in de urine schreef hij toe aan een wijziging van de samenstelling der geresorbeerde gal, die dan ook

1) Naunyn: Archiv. für Anat., Physiol. und Wissensch. Med. 1868.

2) Stadelmann: Der Icterus 1891.

3) Salkowski: Die Lehre vom Harn 1882.

inderdaad na eenige dagen slechts weinig galzure zouten bleek te bevatten.

Gal met veel kleurstoffen en met weinig galzure zouten zag hij bij zijn proeven met galfistel-honden zeer dikwijls b.v. ook bij den icterus, die optrad na haemoglobine-injecties en na vergiftiging met arseenwaterstof.

Zelfs hongeren deed de galzuuruitscheiding al sterk dalen, terwijl het bilirubinegehalte van de gal ongeveer constant bleef. Waar bij het experiment zoo vaak een laag galzuur-gehalte van de gal aangetroffen werd, achtte hij het zeer waarschijnlijk, dat het niet vinden van galzure zouten in de icterusurine in de kliniek op dat verschijnsel berustte.

De resorptie van de gal werd volgens *Stadelmann* steeds veroorzaakt door een afsluiting der galwegen. Hierdoor zou de gal gestuwd worden en tengevolge van den door deze stuwing veroorzaakten druk zouden er communicaties ontstaan tusschen de galwegen en de lymf- en bloedbanen.

Moeilijk bleef de verklaring van den icterus, wanneer er geen obstructie der galwegen gevonden werd. In zulke gevallen dacht hij zich een afsluiting van de galcapillairen door een catarrhale ontsteking van den wand en door de zwelling van de omgevende levercellen.

Bij levercirrhosen, waarbij men eveneens geen duidelijke obstructie vond, zouden de galcapillairen dichtgedrukt worden door de bindweefselwoekering in de omgeving.

Bij zijn dierexperimenten vond hij dikwijls een zeer taaie gal. Hij meende dat deze taaieheid op zichzelf reeds voldoende was om een zoo sterke belemmering van den galafvoer te geven, dat er een stuwing ontstond.

Toch vond deze theorie van *Stadelmann* geen algemeene instemming. Zoo vond *Pick*¹⁾ eenige malen de verhoogde taaieheid van de gal eerst ná het optreden van den icterus: hier kan dus moeilijk de taaieheid de stuwing veroorzaakt hebben.

¹⁾ *Pick*, Wiener klin. Wochenschrift 1893 und 1894.

In zulke gevallen, waarbij geen duidelijke stuwingsoorzaak te vinden was, trachtte men de stuwingsstheorie toch nog te handhaven op grond van de onderzoekingen van Eppinger¹⁾. Deze had bemerkt, dat er in de galcapillairen vaak thrombi te vinden zijn, die volgens hem een verwijding en zelfs een verscheuring van de galwegen veroorzaken konden.

Herhalingen van deze onderzoekingen hebben echter voor Eppinger's veronderstellingen geen steun gegeven. Men meent hier met een postmortaal verschijnsel te doen te hebben.

Men ging de stoornis verder zoeken en wel in de levercellen zelf. Liebermeister²⁾ en Minkowski³⁾ hadden het eerst veronderstellingen in die richting geuit. Zij meenden, dat wanneer de levercellen beschadigd waren, deze niet meer in staat zouden zijn de diffusie van de gal naar de bloed- en lymphanen te beletten.

Ook van Fransche zijde, o.a. door Abrami⁴⁾ werd er op gewezen, dat men vaak icterus vindt zonder afsluiting der galwegen en zonder angiocholitis, zoodat men ook daar meer aandacht ging schenken aan de beschadiging van het leverparenchym.

Deze verschillende theoriën hadden allen dit punt gemeen, dat ze icterus steeds toeschreven aan een resorptie van gal.

In 1907 had Chaffard echter enkele gevallen gepubliceerd, waarbij het allen schijn had, dat de icterus inderdaad als een haematogene moest worden beschouwd.

Het was hem bij zijn zoo beroemd geworden onderzoek gebleken, dat sommige patiënten met een congenitalen icterus erythrocyten hebben, die veel minder bestand zijn tegen verdunde zoutoplossingen dan normale bloedlichaampjes. Het lag voor de hand te veronderstellen, dat er bij deze gevallen

1) H. Eppinger, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde 1908.

2) Liebermeister: Deutsche Med. Wochenschrift 1893.

3) Minkowski: Zeitschrift f. Klin. Medizin 1904.

4) Abrami: Thèse de Paris 1910.

in het lichaam een pathologische afbraak der erythrocyten plaats vindt. Door deze destructie achtte *Chauffard* zowel de anaemie, die men bij deze patienten vindt, als ook de vorming van een vermeerderde hoeveelheid galkleurstoffen verklaard. De ontlasting was niet ontkleurd en de urine bevatte geen galzure zouten, alles scheen erop te wijzen, dat de gal normaal in den darm vloeide. Verschillende onderzoekers o.a. *Widal* en *Brulé*, namen dan ook aan, dat de lever hier normaal functioneerde en de icterus haemato-geen veroorzaakt werd.

Daarmee in overeenstemming is het feit, dat de ontlasting in typische gevallen niet minder, maar zelfs nog meer kleurstoffen dan normaal bevat, het is duidelijk dat de lever dus voor de galkleurstoffen zelfs in een toestand van hyperfunctie verkeert.

Toch meenden anderen, waartoe ook *Chauffard*¹⁾ en *Gilbert* behoorden, dat de bloedafbraak alleen onvoldoende was om den icterus te verklaren. Ze wijzen op verschillende anaemiën, b.v. de pernicieuze, waarbij men toch een zeer sterke bloedafbraak mag aannemen, maar de icterus dikwijls niet van belang is. Wil er bij een vermeerderde vorming van galkleurstoffen icterus ontstaan dan moet er bovendien een leverstoornis zijn, b.v. een angiocholitis en vorming van taaie gal of wel een diffusie van de gal naar de bloed- en lymphbanen door de zieke levercellen heen.

Het ligt niet in mijn bedoeling de geschiedenis van den strijd over het ontstaan van den icterus, die in de laatste jaren, dank zij de resultaten van verschillende onderzoekers, ten voordeele van een splitsing in twee vormen geëindigd is, verder te schetsen.

Zeker is het, dat, al mag er over het ontstaan van den haemolytischen icterus een verschil van meening omtrent het al of niet meedoen van de lever bestaan hebben, deze

¹⁾ *Chauffard*: *Traité de pathologie medicale* (Sergent *Ribadeau-Dumas*).

functiestoornis in de typische gevallen toch nooit zoo sterk is, dat er geen gal meer in den darm vloeit.

Wat het pigmentgehalte van de gal betreft, wordt dit op de eenvoudigste wijze daardoor bewezen, dat de ontlasting bij deze ziekelijke toestanden niet ontkleurd is. Om ook na te gaan of de galzuren in den darm komen, heeft men een eenvoudige methode aangegeven. Deze bestaat hierin, dat men de haemoconiën opzoekt, de vetdruppeltjes, die na een vetrijken maaltijd in het bloed worden aangetroffen.

Volgens Brulé¹⁾ zouden deze druppeltjes alleen in het bloed verschijnen wanneer de vetresorptie bevorderd wordt door de aanwezigheid van galzure zouten in den darm. Bij den haemolytischen icterus zouden deze druppeltjes steeds te vinden zijn, bij afsluiting van de galwegen zouden ze ontbreken.

Men ging dus bij icterus-patienten naar haemoconiën zoeken.

Bij dat onderzoek troffen Brulé en Lemièrre gevallen van stuwingsicterus aan, waarbij de ontlasting ontkleurd was, maar er toch talrijke haemoconiën in het bloed te zien waren. Ze meenden hieruit te mogen opmaken, dat er nu geen galkleurstoffen, maar wel galzuren in den darm uitgescheiden werden, een toestand dus, waarbij galkleurstoffen en galzuren zich ten opzichte van de uitscheiding naar het darmkanaal verschillend gedroegen.

Deze „retention biliaire dissociée” schreven ze daaraan toe, dat de levercellen, slechts in één deel van hun functie (de galkleurstofuitscheiding) beschadigd zouden zijn.

Ongeveer tegelijkertijd had Lyon Caën²⁾ bij zijn dierproeven eveneens een dissociatie der galbestanddeelen meenen te vinden.

Nadat hij door zijn onderzoekingen tot de opvatting ge-

1) Brulé: Recherches sur les Ictères 1922.

2) Lyon Caën: Thèse de Paris 1910. Journal de phys. et de path. gén. 1910.

komen was, dat de urine bij een verlaagde oppervlaktespanning bijna steeds galzure zouten bevat, vergiftigde hij honden door phosphorinjecties. De oppervlaktespanning der urine daalde daarna sterk, maar er trad geen gele kleur van de huid op en hij vond geen galkleurstoffen in de urine. In deze urine zouden dus galzure zouten zonder galkleurstoffen voorkomen.

Brulé en Lemierre noemden dit eveneens een gedissocieerden icterus, in dit geval echter met retentie van de galzuren en niet van de galkleurstoffen.

Dezen vorm van icterus kwamen Lemierre en Abrami¹⁾ eenigen tijd later ook in de kliniek tegen. In de urine van een patiënt, die herstellende was van een catarrhalen icterus, vonden ze geen abnormale galkleurstoffen meer, terwijl er volgens den uitslag van de reactie van Hay (bloem van zwavel wordt op de urine gestrooid, zakt deze naar beneden dan is de reactie positief) nog wel galzuren in waren. Het bloed vertoonde op dat oogenblik nog geen haemoconiën. Deze toestand hield eenige dagen aan, waarna de reactie van Hay negatief werd en er weer haemoconiën te zien waren. Aan het einde van dezen icterus zou er dus nog wel een functiestoornis van de lever voor de galzure zouten maar niet meer voor de galkleurstoffen bestaan hebben.

Daarna publiceerden Lemierre en Abrami, Brault en Garban, Croissant¹⁾ Faugeron²⁾ en Brulé³⁾ nog verscheidene analoge gevallen. Ook in de Duitsche litteratuur zijn eenige mededeelingen over gedissocieerden icterus verschenen.

Zoo vond Retzlaff⁴⁾ bij een van zijn patiënten bilirubine, maar geen galzure zouten in de urine. Eenige dagen later, met het toenemen van den icterus, kon hij ook galzure

1) Croissant: Thèse de Paris 1913.

2) Faugeron: Thèse de Paris 1913.

3) Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1916.

4) Retzlaff: Zeitschrift f. die ges. experiment. Medizin Bd. 34 1923.

zouten in de urine aantoonen. Hij schreef dit ziekteverloop toe aan een in het begin gedissocieerden, later volledig geworden icterus. Nu ging men ook trachten experimenteel een gedissocieerden icterus op te wekken.

De proeven van *L y o n C a ë n* zijn reeds genoemd.

Het gelukte *L e m i e r r e* en *B r u l é* bij honden een gedissocieerden icterus te doen ontstaan, door hun een hepatotoxisch serum in te spuiten. De proefdieren kregen dan galkleurstoffen in de urine, zonder dat er met de reactie van *H a y* galzure zouten in aan te toonen waren. Het ingeven van een groote hoeveelheid picrinezuur had hetzelfde resultaat (*B r u l é, J a v i l l i e r* en *B a e c k e r o o t*.¹⁾)

Het is duidelijk dat het begrip gedissocieerde icterus, waarbij alleen galkleurstoffen geretineerd worden en het begrip haemolytische icterus elkaar niet dekken.

Het is waar, dat bij beiden de lever de galzure zouten normaal in den darm zou afscheiden, zoodat deze stoffen zich niet in het bloed ophoopen en daarom ook niet in de urine te vinden zijn. Eveneens hebben ze gemeen, dat een vermeerdering der galkleurstoffen in het bloed bestaat.

De oorzaak van deze galkleurstofophooping is echter verschillend: bij dezen vorm van gedissocieerden icterus zijn het de levercellen, die de galkleurstoffen onvoldoende uit het bloed verwijderen, bij den haemolytischen icterus bestaat er een vermeerderde productie van galkleurstoffen. In de typische gevallen is het klinisch beeld dan ook zeer verschillend: bij den haemolytischen icterus verraadt zich de verhoogde bloeddestructie door den verminderden weerstand der erythrocyten, de semivitale korreling en de anaemie; bij den gedissocieerden icterus ontbreken deze afwijkingen, maar is daarentegen de ontlasting ontkleurd.

Begrijpelijkerwijze heeft men tegen *B r u l é* aangevoerd dat een deel van de gevallen, door hem als gedissocieerden

¹⁾ Journ. de phys. et de path. gen. 1916.

icterus beschreven, niet anders dan een vorm van haemolytischen icterus zijn. Wel ontkent Brulé dat, omdat hier de verminderde weerstand tegen zoutoplossingen niet gevonden werd, maar dit argument is niet steekhoudend. Immers staat het tegenwoordig wel vast, dat bij den haemolytischen icterus een verminderde weerstand wel degelijk ontbreken kan, zelfs als men erythrocyten gebruikt die tevoren met physiologisch water gewasschen zijn. In zulke gevallen toch wijst het geheele ziektebeeld erop, dat men met een haemolytischen icterus te doen heeft. Of deze gevallen toch nog zullen moeten onderscheiden worden van die met verminderden weerstand zal eerst de toekomst kunnen leeren.

Ik heb me tot taak gesteld na te gaan of er inderdaad een icterus bestaat van het type, dat Brulé beschrijft.

Daarvoor was allereerst noodig de reacties te bestudeeren waarmee hij zijne onderzoekingen verricht heeft. Vooral de methoden om de galzure zouten aan te toonen, worden zeer verschillend beoordeeld, zoodat ik begonnen ben die aan een onderzoek te onderwerpen.

DE REACTIE VAN HAY.

Deze proef werd in 1886 door Mathew Hay als een reactie op galzure zouten beschreven. Ze schijnt echter op den achtergrond geraakt te zijn, totdat Frenkel en Cluzet¹⁾ er nieuwe onderzoekingen over publiceerden, haar ontdekking bij vergissing aan den clinicus Haycraft toeschrijvend.

De reactie wordt als volgt uitgevoerd: bloem van zwavel wordt voorzichtig op urine of op een andere te onderzoeken vloeistof gestrooid. Na eenigen tijd gaat men na of er zwaveldeeltjes op den bodem van het glas liggen, is dit laatste het geval, dan wordt de reactie als positief beschouwd, zijn er geen zwaveldeeltjes gezonken, dan is ze negatief.

Frenkel en Cluzet brachten dit zinken der zwavelkorrels in verband met de spanning, die aan de oppervlakte van een vloeistof heerscht. Ze bemerkten dat het zakken van de deeltjes alleen plaats heeft, wanneer deze spanning kleiner is dan een bepaald bedrag (plm. 50 dynes).

Van de drie zwavelpraeparaten, die ze probeerden, sulfur praecipitatum, sulfur depuratum en sulfur sublimatum, werd met de laatste soort de beste resultaten verkregen.

In de urine zijn het de organische stoffen, die de oppervlaktespanning verlagen. Frenkel en Cluzet veronderstelden, dat de galzuren bij die oppervlaktespanning-verlaging een zeer groote rol spelen, maar achtten het toch waarschijnlijk, dat ook andere — onbekende — stoffen een dergelijke verlaging konden geven.

Chauffard en Gouraud²⁾ die zich eveneens met

1) Journal de physiol. et de path. gén. 1901.

2) Journal de physiol. et de path. gén. 1901.

de reactie van H a y bezighielden deden opmerken, dat, wanneer een urine eenigen tijd gestaan heeft, de reactie van positief soms negatief wordt. Het bleek hun, dat dit verschijnsel met bacterieële omzettingen, die in de urine plaats vinden, samenhang, want na toevoeging van een antisepticum bleef de reactie constant.

Ook vonden C h a u f f a r d en G o u r a u d dat de reactie vaak twijfelachtig was. In zulke gevallen zagen ze eerst geen bezinken der zwaveldeeltjes, maar na een uur, soms zelfs pas na twintig uur rustig laten staan van de vloeistof bleek er toch nog wat zwavel op den bodem van het glas te liggen. Om nu dit bezwaar op te heffen, namen ze een bepaalden reactietijd aan: ze beschouwden reacties, waarbij na vijf minuten nog geen neerslag ontstaan was, als negatief.

Niettegenstaande ze op deze wijze slechts met een duidelijk bezinken der zwavelkorreltjes rekening hielden bleek de gevoeligheid van de reactie toch nog zeer groot: bij een oplossing van natriumglycocholaat van 1:10000 á 50000 in urine kon de uitslag nog positief genoemd worden.

L y o n C a ë n¹⁾ deed een onderzoek naar de stoffen in de urine, die de oppervlaktespanning verlagen en een positieve reactie van H a y geven. Hij vond, dat de meeste urinebestanddeelen weinig invloed op de oppervlaktespanning uitoefenen, maar dat behalve door de galzure zouten ook door bloed of peptonen een sterke verlaging en een positieve reactie van H a y konden optreden.

B r u l é²⁾ daarentegen besluit op grond van zijn onderzoekingen, dat de galzure zouten practisch de eenige stoffen zijn, die de reactie positief kunnen doen uitvallen. De peptonurine zou naar zijn meening zeer zelden voorkomen, zoodat ze practisch niet in aanmerking komt. Bovendien vond hij in de door hem onderzochte gevallen van peptonurie, behalve

¹⁾ L y o n C a ë n: Thèse de Paris 1910.

²⁾ B r u l é: Recherches sus les ictères 1922.

de peptonen ook nog galzure zouten in de urine, zoodat hij toch aan deze laatste stoffen den positieven uitslag van de reactie van H a y toe zou willen schrijven.

Hij geeft toe, dat de reactie niet geheel specifiek is. Door sommige medicamenten als oleum santali, copahu, cubebe en terpentijn zou de reactie positief kunnen uitvallen en de oppervlaktespanning sterk verlaagd worden.

Kan men echter het gebruik van deze medicamenten uitsluiten, dan zou een positieve uitslag van de reactie van H a y met zekerheid op aanwezigheid van galzure zouten in de urine wijzen.

B r u l é raadt aan, de urine vóór het onderzoek te filteren, waarschijnlijk, om op die wijze de regen van zwavelkorreltjes beter zichtbaar te maken.

H. M ü l l e r Jr.¹⁾ onderzocht alle bekende urinebestanddeelen op hun vermogen, om een positieve reactie van H a y te geven.

Hij kwam bij zijn onderzoek tot de opvatting, dat alleen galzure zouten en groote hoeveelheden aminozuren daarvoor in aanmerking komen.

Door welke van die twee stoffen de positieve reactie nu veroorzaakt wordt, was volgens M ü l l e r van weinig belang. Immers, ook een vermeerdering der aminozuren in de urine wijst dikwijls op een leverstoornis.

L e p e h n e²⁾ veranderde de opstelling van de proef eenigszins. Hij goot de urine in een petrischaaltje en liet van een geringe hoogte een mespunt bloem van zwavel er op vallen. Er wordt nu niet zoo zeer op het bezinken der zwaveldeeltjes als wel op een ander verschijnsel, dat met het zinken der zwaveldeeltjes gepaard gaat, gelet, n.l. op het zich uitspreiden van een laagje korreltjes om de zwavelmassa heen, het ontstaan der z.g. „Randschleier”. De reactie werd

1) Schweiz. Med. Wochenschr. 1921 en 1922.

2) Dtsch. Arch. Bd. 137 en Klin. Woch. 1922.

als positief beschouwd, wanneer na vijf minuten deze Randschleier zich gevormd had.

Bij eenige urines ontstond de Randschleier pas na 10 of zelfs na 20 minuten, dit beschouwde hij dan echter niet meer als een positieve reactie.

Lepéhne trachtte zelfs deze proef quantitatief te gebruiken, door de urine zoolang te verdunnen, totdat de reactie nog juist positief uitviel. Door het verdunningsgetal meende hij een indruk te kunnen krijgen van de hoeveelheid galzuren, die in de urine aanwezig waren, al moest hij ook toegeven, dat de waarde van de cijfers, aldus verkregen, niet zeer groot was. Bij menschen met een gezonde lever vond hij de reactie steeds negatief. Hij hield de reactie voor zeer gevoelig in tegenstelling met Borchardt¹⁾, die weinig waarde aan de proef hechtte. Deze laatste constateerde eenige malen, dat bij het teruggaan van een icterus de reactie negatief werd, ofschoon de oppervlaktespanning nog verlaagd was; kleine hoeveelheden galzure zouten zouden er dus niet mede aangetoond kunnen worden.

Simon²⁾ kwam weer tot geheel andere resultaten. Hij kreeg zelfs bij gezonde menschen zeer dikwijls een positieve reactie. De uitslag van de reactie wisselde van dag tot dag. Ook maakte het een groot verschil, of de urine oud of versch was. Zijn conclusie is dan ook, dat men weinig aan de uitkomsten van de reactie van Hay heeft.

Zelfs op grond van een negatieven uitslag durft hij een leverstoornis niet uit te sluiten.

Uit dit litteratuur overzicht blijkt, dat men over het algemeen een groote waarde aan de reactie van Hay toekent, voor het opsporen der galzure zouten in de urine. De meesten achten een positieven uitslag bewijzend voor de aanwezigheid van galzure zouten in de urine en stellen de reactie van

¹⁾ Klin. Woch. 1922 en 1923.

²⁾ Klin. Woch. 1923.

H a y dus zeer hoog bij de beoordeeling der leverfunctie.

* *
*

Het bepalen van de oppervlaktespanning der urine geschiedt op verschillende wijzen.

De meeste onderzoekers gebruiken een stalagmometer. Dit toestel, door T r a u b e ¹⁾ ingevoerd, bestaat uit een glazen reservoir, waarin tot een bepaald merk de te onderzoeken vloeistof opgezogen wordt. Druppelsgewijze stroomt door een zeer nauwe opening de inhoud er weer uit, dit uitstroomen gaat zoo langzaam dat men de druppels, die van een horizontaal geslepen verbreding van het uitstroomingsbuisje afvallen, gemakkelijk tellen kan.

Nu is het gewicht van een druppel, die zich aan de horizontale verbreding vormt, evenredig met de oppervlaktespanning van de vloeistof en met den omtrek van het vlak, waar de druppel aan hangt (wet van T a t e ²⁾).

Gebruikt men steeds denzelfden stalagmometer, dan is het druppelgewicht dus alleen afhankelijk van de oppervlaktespanning en is men in staat de oppervlaktespanning van verschillende vloeistoffen onderling te vergelijken.

Bij het onderzoek van urine vond men het in het algemeen eenvoudiger niet de spanning zelf te berekenen, maar de verhouding van de oppervlaktespanning der urine tot die van water aan te geven, waarbij men voor water een waarde 1000 aannam.

Deze relatieve oppervlaktespanning vindt men dus door het quotient der druppelgewichten van urine en van water te bepalen en dit getal dan met 1000 te vermenigvuldigen.

Wanneer men nu steeds uitgaat van eenzelfde hoeveelheid vloeistof, is het nog eenvoudiger het aantal druppels te tellen. Men vindt dan de relatieve oppervlaktespanning volgens de formule:

¹⁾ Berichte der Deutsch. Chem. Gesellsch. 1887.

²⁾ F r e u n d l i c h: Kapillarchemie.

relatieve oppervlaktespanning = $\frac{\text{aantal druppels na vulling met water}}{\text{aantal druppels na vulling met urine}}$
 \times soortelijk gewicht der urine \times 1000.

Slechts enkele onderzoekers gebruikten andere methoden.

De reeds eerder vermelde Frenkel en Cluzet¹⁾ bepaalden de oppervlaktespanning uit de stijghoogte van de vloeistof in een capillaire buis.

Ignatowski²⁾ maakte gebruik van den capillairmanometer van Czapek³⁾. Dit toestel berust op den druk, die noodig is om lucht door een capillaire buis, die met het onderinde in de te onderzoeken vloeistof gedompeld is, te blazen. Deze blaasdruk is nu een maatstaf voor de grootte der oppervlaktespanning.

Brinkman en van Dam⁴⁾ en later Tomimaga⁵⁾ pasten de methode der adhaesieringen toe. Ze bestaat uit het meten van de kracht, waarmee een platinaringetje aan een vloeistofoppervlakte kleeft.

Het is niet hetzelfde op welke wijze men de bepaling der oppervlaktespanning uitvoert. Het maakt bij een oplossing een verschil of het vloeistofoppervlak nog versch is, of dat het reeds eenigen tijd bestaan heeft, daar de oppervlaktespanning dalen zal totdat de ophooping van oppervlaktespanningverlagende stoffen in het oppervlak een maximum bereikt heeft. Vooral bij colloïdale oplossingen, zooals urine, zal door de tragere moleculairbewegingen en de geringere concentratie van de stoffen, die de oppervlaktespanning verlagen, een zeer merkbaaren tijd hiervoor vereischt worden. Nu bepaalt men bij sommige methoden b.v. de adhaesiering, de spanning in een oppervlak, dat reeds geruimen tijd bestaan heeft, bij an-

1) Journal de physiol. et de path. gén. 1901.

2) Wien. Klin. Woch. 1922.

3) Ueber eine Methode z. dir. Bestimmung d. Oberfl. sp. der Plasmahaut von Pflanzencellen. Jena 1911.

4) Munch. Med. Woch. 1921.

5) Bioch. Zeitschr. 1923. Bd. 140.

dere methoden zooals de stalagmometer is dit oppervlak nog tamelijk versch. Bij de laatste methode kan men dus voor de oppervlaktespanning hogere waarden verwachten dan bij de eerste.

T o m i n a g a, die dit punt uitvoerig onderzocht heeft, meent, dat het wel een uur duurt, eer er een verder constant blijvende oppervlaktespanning bereikt is. Maar niet alleen zijn de getallen, die gevonden worden, bij de verschillende methoden verschillend, ook is het niet duidelijk, welke waarde men aan die getallen moet toekennen. Immers normale urine heeft reeds een oppervlaktespanning, lager dan water en de overgang van normale- tot icterusurine is zeer geleidelijk.

De stof, tengevolge waarvan de oppervlaktespanning van normale urine lager is dan die van water, is niet bekend.

Volgens L y o n C a ë n¹⁾ wijst een oppervlaktespanning der urine < 900 bij afwezigheid van haemoglobinurie of peptonurie op galzure zouten. Hij bemerkte reeds den sterken invloed, die de aanwezigheid van keukenzout op de oppervlaktespanning uitoefent. De toevoeging hiervan aan een oplossing van galzure zouten of aan urine maakte de oppervlaktespanning nog lager dan ze reeds was.

De betrekking tusschen het keukenzoutgehalte der urine en de oppervlaktespanning werd door D o u m e r²⁾ in een formule vastgelegd. Hij trachtte, rekening houdend met de daghoeveelheid, het keukenzoutgehalte, den zuurgraad en de oppervlaktespanning der urine, een waarde te vinden, die, naar hij meende, in verband stond met de leverfunctie. Want ook de uitscheiding der andere, onbekende stoffen in de urine, die de oppervlaktespanning verlagen, zoo redeneerde hij, zou afhankelijk zijn van den toestand, waarin dit orgaan verkeerde.

Uit een klinisch onderzoek besloten C h a b r o l en B é-

¹⁾ Thèse de Paris 1910.

²⁾ Presse médicale 1923.

nard¹⁾) dat zelfs een oppervlaktespanning < 850 al voor de aanwezigheid van galzure zouten in de urine pleitte. Ze bepaalden de oppervlaktespanning bij een groot aantal zieken en vonden bij 34 van hun patienten een oppervlaktespanning lager dan die waarde. Van deze 34 patienten hadden er 31 een leveraandoening.

Van Duitsche zijde werden vooral urines van patienten zonder icterus onderzocht. Men vond hierbij vooral bij nier-aandoeningen, bij pyelitis en bij zwangerschap een verlaging der oppervlaktespanning.

Nicolaï²⁾) trof een verlaging der oppervlaktespanning aan bij allerlei ziekten, waarbij toxisch weefselverval bestaat.

In het algemeen schijnt men, zooals uit de gepubliceerde onderzoeken blijkt, van oordeel te zijn, dat een sterk verlaagde oppervlaktespanning op de aanwezigheid van galzure zouten wijst.

Bij de uitvoering van de reactie van Hay bracht ik de te onderzoeken vloeistof gewoonlijk in een buisje met platten bodem en verticale wanden; dit beviel mij beter dan de voor de reactie van Hay door andere onderzoekers aanbevolen puntglazen, daar men bij deze vaak last heeft van het spiegelen van het glas, waardoor de zwavelregen niet zoo gemakkelijk te zien is. Overigens zijn de resultaten hetzelfde. Daarna wordt een mespunt zwavel voorzichtig op de vloeistof gestrooid en het glaasje zoodanig tegen een donkeren achtergrond geplaatst, dat de zinkende zwaveldeeltjes als lichtende puntjes zichtbaar zijn.

Men laat het buisje rustig staan en zorgt dat het niet geschud wordt, want schokken alleen kunnen reeds het bezinken van de zwavel tengevolge hebben.

Het bleek mij, dat, wanneer men de proef met water uitvoert, er geen deeltjes meer naar beneden zakken, nadat de

¹⁾ Chabrol et Bénard: Les ictères. 1921.

²⁾ Nicolaï. Proefschrift. Utrecht 1923.

vloeistof tot rust gekomen is en dat er daarna ook geen duidelijke uitbreiding van de zwavel op het oppervlak te zien is. Hierbij is het onverschillig welk zwavelpraeparaat men gebruikt.

Vervolgens trachtte ik verband te vinden tusschen den uitslag van de reactie van H a y (bij sulfur sublimatum) en de grootte der oppervlaktespanning. De oppervlaktespanning bepaalde ik stalagmometrisch, voor water de waarde 1000 aannemend, terwijl ik enkele bepalingen bovendien nog controleerde met het toestel van C z a p e k.

	Oppervlaktespanning.	Reactie van H a y
Water	1000	—
Icterusurine	760	sterk +
Dezelfde urine 4 × verdund	950	zwak +
Natriumglycocholaatoplossing	960	zwak +
Alcohol in water 10 %	720	zwak +
" " " 7 %	760	—
" " " 5 %	820	—
Azijznuur in water 4 %	850	zwak +
" " " 3½ %	880	—

Uit deze getallen blijkt, dat het positief worden der reactie van H a y niet alleen samenhangt met de oppervlaktespanning. Immers, ofschoon de reactie, zooals Frenkel en Cluzet reeds vonden, wel steeds positief uitvalt bij zeer lage oppervlaktespanningen, kan men toch niet een bepaalde waarde aanwijzen, waarbij de reactie van H a y van positief negatief wordt. Bij oplossingen van galzuren vindt men b.v. al positieve reacties bij spanningen grooter dan 900, terwijl daarentegen bij verdunden alcohol de spanning kleiner dan 760 moet zijn eer de zwavelregen ontstaat.

De reactie verloopt niet steeds op dezelfde wijze. Doet men b.v. de proef met chloroform, dan valt alle zwavel direct door de oppervlakte heen, er blijft geen korreltje drijven. Bij urine daarentegen zinkt nooit al de zwavel. Wanneer de re-

actie positief is, vormt zich dadelijk een gladde zoom om de zwavel heen, die bij microscopisch onderzoek uit een enkele laag van korreltjes blijkt te bestaan. De regen komt uit de massa, niet uit den zoom. Het bezinken houdt op, zoodra er nog slechts een vlies van één laag korrels over is.

Wanneer de reactie slechts zwak positief is, ziet men na eenigen tijd, b.v. 5 minuten, de zwavelregen ophouden. Een klein schokje is dan voldoende om het bezinken der zwaveldeeltjes weer voor een geruimen tijd op gang te brengen.

Is de reactie negatief, zooals bij gedestilleerd water, dan zullen er misschien bij een stoot enkele deeltjes vallen, maar tot een gedurende eenigen tijd doorgaan van den zwavelregen komt het niet. De deeltjes, die men door schudden heeft doen zinken, gaan weer drijven, zoodra ze maar even met de lucht in aanraking worden gebracht.

Dit verschillend gedrag der zwaveldeeltjes bij een positieven of negatieven uitslag der reactie van H_2O_2 , trachtte ik te verklaren door de verhouding van de drie oppervlaktenspanningen, die hier in aanmerking komen, namelijk die tusschen de lucht en de vloeistof, die tusschen de lucht en de zwavel en die tusschen de zwavel en de vloeistof.

De vloeistofrand, de lijn, waar de drie fasen lucht, zwavel en vloeistof samenkomen, zal zich over het zwaveloppervlak verplaatsen overeenkomstig de onderlinge verhoudingen der drie spanningen.

Men kan nu verschillende gevallen onderscheiden:

1e. De oppervlaktenspanning tusschen zwavel en lucht is grooter dan de som der beide andere spanningen. Dan zal de vloeistofrand zich verplaatsen in de richting van de grootste spanning en dat is hier die tusschen de zwavel en de lucht.

Het zwaveldeeltje zal dus geheel bevochtigd worden en steeds zinken, behalve natuurlijk wanneer het soortelijk gewicht van de vloeistof hooger is dan dat van de zwavel.

2e. De oppervlaktenspanning tusschen zwavel en vloeistof is grooter dan de som der beide andere spanningen. Het

grensvlak zwavel-vloeistof zal dan zoo klein mogelijk worden; het deeltje wordt dus niet bevochtigd en blijft drijven, wanneer ten minste het gewicht ervan niet grooter is dan dat van de verplaatste vloeistof. Dit is het geval bij water. Ontstaat er een punt van samenkomst, zooals geschiedt bij in aanraking brengen van de gezonken deeltjes met de lucht, dan zal het water zich van de oppervlakte terugtrekken en gaat het korreltje dus weer drijven.

3e. Er is een evenwicht mogelijk tusschen de drie spanningen.

Het zwavelkorreltje wordt dan gedeeltelijk bevochtigd. De vloeistofoppervlakte vormt met de zwaveloppervlakte een z.g. grenshoek, die zoo groot is, dat de algebraische som van de krachten, die evenwijdig aan de zwaveloppervlakte loopen nul is. Komt het korreltje zóó op de vloeistofoppervlakte terecht, dat deze toestand ontstaat, dan kan het, gedeeltelijk ondergedompeld, blijven drijven.

De zwavelkorreltjes zullen in den hollen meniscus van het buisje, dat we bij ons onderzoek gebruiken, naar elkaar toedrijven, zoodat een vrij glad samenhangend laagje ontstaat, de z.g. „Randschleier”, van de positieve reactie van $H a y$. Deze „Randschleier” bestaat dus uit deeltjes, die in evenwicht tusschen de verschillende spanningen liggen, dus niet meer verder bevochtigd worden en niet meer zullen zinken.

De zwavelregen, die bij een positieve reactie van $H a y$ ontstaat, moet dus nog een andere oorzaak hebben. Zooals opgemerkt is, komen de vallende deeltjes uit het zwavelhoopje zelf. De korreltjes zullen niet zakken, voordat ze geheel met vloeistof bedekt zijn. Men vraagt zich af, waarom, wanneer de vrij drijvende deeltjes niet geheel bevochtigd worden, dit wel geschiedt bij de korreltjes van de massa. De zwavelkorrels, die zich in het zwavelhoopje zelf bevinden, zijn hier geheel omgeven door capillaire spleten. Deze spleten bevatten lucht, die verdrongen moet worden door vloeistof, eer de aangrenzende deeltjes zullen zinken.

Wanneer nu x het zwaveloppervlak is, dat bij een kleine verplaatsing van de vloeistof in de spleet bedekt wordt, y de grootteverandering van het vloeistofoppervlak daarbij, dan zal de vloeistof in de spleet opgezogen worden, wanneer bij die beweging arbeid vrijkomt, dus wanneer:

$$x \text{ opp. sp. } \frac{\text{zwavel}}{\text{vloeistof}} - x \text{ opp. sp. } \frac{\text{zwavel}}{\text{lucht}} + y \text{ opp. sp. } \frac{\text{vloeistof}}{\text{lucht}} < 0$$

of:

$$\text{opp. sp. } \frac{\text{zwavel}}{\text{vloeistof}} + \frac{y}{x} \text{ opp. sp. } \frac{\text{vloeistof}}{\text{lucht}} < \text{opp. sp. } \frac{\text{zwavel}}{\text{lucht}}$$

Het wordt hierdoor duidelijk, dat de vorm der spleten $\frac{y}{x}$ een grooten invloed hebben zal. Immers, wanneer de spleten zich verwijden, zooals in den Randschleier het geval is, zal y een positieve waarde hebben. Het eerste deel van de vergelijking is dan groot en het indringen van de vloeistof kan dus moeilijk plaats vinden.

Bij nauwer worden van de ruimte (als in het hoopje zwavel) is y negatief: het eerste deel van de vergelijking zal dus klein worden en de vloeistof gemakkelijk binnendringen.

Zoo is verklaarbaar, dat de zwavelregen voornamelijk uit de zwavelmassa komt. Niet alle spleten zullen de vloeistof even gemakkelijk toelaten, daardoor vallen de deeltjes niet en bloc, zooals in de chloroform, maar ontstaat er slechts een meer of minder dichte zwavelregen.

Een positieve reactie van H a y bij een slechts weinig verlaagde oppervlaktespanning wordt door deze beschouwing begrijpelijk. Immers, niet alleen de spanning op het grensvlak lucht-vloeistof, maar ook die in het vlak zwavel-vloeistof speelt een rol. Er zijn echter geen methoden bekend, om deze laatste spanning te meten; wel meent men dat ze bij adsorptie van opgeloste stoffen verlaagd wordt.

De vraag rijst nu, of de stoffen, die in geringe concentratie de reactie van H a y al positief doen uitvallen, misschien sterk geadsorbeerd worden door de zwavel.

Inderdaad gelukte het mij dit voor een oplossing van galzuren zouten als volgt aan te toonen:

Van een 1% natriumglycocholaat oplossing bracht ik in ieder van twee literkolven 1 c. c., daarna werden beide kolven met water bijgevuld tot een liter. Aan één der beide kolven voegde ik een paar gram sulfur praecipitatum toe. De kolven werden goed geschud en nadat de zwavel weer bezonken was werd de boven de zwavel staande vloeistof voorzichtig afgeschonken. De achtergebleven zwavel werd met zoo weinig mogelijk vloeistof in een porseleinen schaalje gebracht en gewogen. Daarna droogde ik de zwavel in het schaalje op het waterbad en woog opnieuw. Het verschil tusschen beide wegingen gaf nu ongeveer de hoeveelheid vloeistof aan, die zich nog tusschen de zwaveldeeltjes bevonden had. De gedroogde zwavel werd geëxtraheerd met alcohol, waarna het extract gefiltreerd en tot droog ingedampt werd. Hierop werd nu de reactie van *Pettenkoffer* verricht.

Ter vergelijking voerde ik tevens een reactie van *Pettenkoffer* uit op het residu van een hoeveelheid van de natriumglycocholaatoplossing uit de andere kolf, die even groot was, als de hoeveelheid vloeistof, die zich tusschen de zwaveldeeltjes bevonden had.

De reactie was bij het zwavelresidu vrij sterk positief, maar viel bij het andere residu negatief uit. Ofschoon het eerste dus van evenveel natriumglycocholaatoplossing afkomstig was als het tweede, bevatte het toch veel meer galzuur. Dit galzuur moet dus wel aan de zwavel geadsorbeerd zijn geweest en er later weer door den alcohol aan onttrokken zijn.

Herhaling van deze proef gaf steeds hetzelfde resultaat.

De gevoeligheid van de reactie van *Hay* voor galzuren zouten vond ik zeer groot. Er bestaat echter geen overeenstemming bij de verschillende onderzoekers omtrent de concentratie, waarbij de reactie positief wordt.

Bij een oplossing van natriumglycocholaat in water van 1 op 5000, in urine van 1 op 10.000 of zelfs van 1 op 50.000 konden *Chauffard* en *Gouraud*¹⁾ nog een positieve reactie aantonen.

Lyons *Caën*²⁾ kon tot een verdunning van 1 op 4000 in gedestilleerd water gaan eer de reactie negatief werd.

*Müller*³⁾ vond bij gebruik van sulfur sublimatum de reactie reeds zwak positief bij concentraties van 1 op 40.000 in water of urine.

*Lepéhne*⁴⁾ meende, dat de hoogst mogelijke verdunning van galzuren in water, waarbij de reactie van *Hay* nog juist positief uitvalt, een oplossing van 1 op 4000 is. Bij urine zou die verhouding kunnen dalen tot 1 op 15000.

Bij mijn eigen proeven kon ik de sulfur praecipitatum, die tot mijn beschikking stond, niet benutten, daar die bij iedere urine een positieve reactie gaf.

De sulfur sublimatum gaf verschillende uitkomsten al naar de gebruikte urine, maar meestal waren concentraties van 1 op 20.000 à 1 op 100.000 natriumglycocholaat of taurocholaat wel voldoende, om de reactie zwak positief te doen worden.

Bij oplossingen in water vond ik den overgang van een positieve in een negatieve reactie van *Hay* zeer geleidelijk.

Oplossing van natriumglycocholaat in water.

	Reactie van <i>Hay</i> bij gebruik van:	
	sulf. subl.	sulf. praecip.
1 : 10.000	+	+
1 : 20.000	zwak +	+
1 : 40.000	een enkel deeltje zinkt	zeer zwak +
1 : 50.000	—	—

1) *Journal de physiol. et de path. gén.* 1901.

2) *Thèse de Paris* 1910.

3) *Schw. Med. Woch.* 1921.

4) *Klin. Woch.* 1922.

Na 12 uur blijkt er in de laatste buisjes bij beide nog een gering bezinksel op den bodem te liggen, het meest bij dat met sulfur praecipitatum.

Om echter bij zulke hooge verdunningen in urine nog een positieve reactie te verkrijgen, bleek het mij, dat het noodzakelijk was, vlak voor het opstrooien van de zwavel te filtreren.

Herhaaldelijk vond ik bij icterus-urines, waarin ik chemisch groote hoeveelheden galzure zouten aan kon toonen, dat vóór de filtratie de reactie negatief of slechts zwak positief was: niet alleen het naar beneden vallen van de zwaveldeeltjes, maar ook de vorming van een Randschleier bleef dan uit. Een versch gefiltreerde portie van diezelfde urine gaf daarentegen de reactie zeer duidelijk. Bij urines, die de eigenaardigheid vertoonden van vóór het filtreren geen reactie van $H a y$ te geven, maar daarna wel, vond ik bovendien nog de volgende eigenschap: schudde men het filtraat, dat dus een positieve reactie gaf, flink, dan werd de reactie weer negatief. Door opnieuw filtreren kon men haar dan weer positief maken.

Merkwaardig is, dat de remming van de reactie eveneens op te heffen was door de urine in een mortier met filtreerpapier te wrijven. Op de zoo behandelde troebele urine ontstaat een duidelijke Randschleier en op den bodem vindt men na eenigen tijd een bezinksel van zwavelkorreltjes. Dit verschijnsel kan ik me niet anders verklaren, dan door aan te nemen, dat er aan de oppervlakte van die urine stoffen ontstaan, die de reactie van $H a y$ belemmeren. Deze lichamen zijn weer weg te nemen, door de urine in aanraking te brengen met filtreerpapier. Het filtreerpapier verliest, na het contact met de urine, de eigenschap om die stoffen vast te houden, want bij voor de tweede maal gebruiken van hetzelfde filter gelukt het niet de remming op te heffen.

Welke die remmende stoffen zijn, heb ik niet na kunnen gaan.

Zooals ik reeds vroeger vermeld heb, bestaat er geen overeenstemming omtrent de gevoeligheid der drie zwavelsoorten, die voor de reactie van Hay in gebruik zijn.

Zoo geven b.v. Frenkel en Cluzet¹⁾ aan sulfur sublimatum de voorkeur, terwijl anderen zooals Lepéhne²⁾ en Beyer³⁾ sulfur depuratum verkiezen.

Het bleek mij dat de sulfur praecipitatum, bij iedere urine een positieven uitslag gaf, terwijl ik geen verschil kon vinden tusschen de gevoeligheid van sulfur depuratum en die van sulfur sublimatum.

Bij microscopisch onderzoek van de drie zwavelsoorten vond ik, dat ze allen bestonden uit een mengsel van grovere en fijnere zwavelkorreltjes, die een onregelmatige oppervlakte bezaten. Het eenige verschil was, dat de korreltjes van de sulfur praecipitatum gemiddeld veel kleiner waren, dan die van de twee andere soorten zwavel.

Dat deze korrelgrootte den uitslag der reactie zou beïnvloeden, kan men zich zeer goed voorstellen: het opstijgen van de vloeistof in de korte spleten, die zich tusschen de kleinere korrels bevinden, zal veel sneller gaan dan in de lange, smalle capillairen, zooals er voorkomen tusschen de platte schollen, die ik vooral bij sulfur depuratum en sublimatum vond. Immers, niet alleen dat een klein zwaveldeeltje sneller geheel door vloeistof omgeven zal zijn dan een groot, maar ook de diffusie van de opgeloste stoffen (die door hun verplaatsing naar de grenslagen de oppervlaktetensioning beïnvloeden) zal in de korte spleten sneller gaan dan in de lange. Door dit sneller gevuld worden van de spleten, zal de uitslag van de reactie duidelijker worden.

Ik trachtte den invloed van de korrelgrootte aan te toonen, door mijn sulfur sublimatum lang in een mortier fijn te wrijven. Het gelukte me op die wijze een praeparaat te verkrijgen

¹⁾ Journal de physiol. et de path. gén. 1901.

²⁾ Klin. Woch. 1922.

³⁾ Proefschrift Veeartsenijkundige Hoogeschool 1923.

van ongeveer dezelfde korrelgrootte als sulfur praecipitatum; de gevoeligheid hiervan bleek inderdaad ongeveer even groot te zijn, als die van deze zwavelsoort.

Deze proef bewijst dus den invloed der korrelgrootte van de zwavel op den uitslag der reactie.

De geringe overeenstemming, die men in de litteratuur omtrent de gevoeligheid van de reactie van Hay aantreft, wordt hierdoor verklaard: men heeft waarschijnlijk praeparaten van verschillende korrelgrootte in handen gehad.

Bij zeer fijne korreling is de reactie bij iedere urine positief. Ontstaat deze positieve reactie nu, omdat er in iedere urine spoortjes galzure zouten voorkomen, of zijn het andere stoffen, die de zwaveldeeltjes doen bezinken?

Het uitvoerigst onderzocht H. Müller Jr.¹⁾ deze laatste vraag. Hij vond, zooals reeds vermeld is, dat behalve de galzuren alleen aminozuren de reactie positief kunnen doen uitvallen en hechte daarom een groote waarde aan den uitslag van de reactie van Hay.

Een bezwaar tegen Müller's conclusie vind ik, dat de bestanddeelen, die de oppervlaktespanning der normale urine veroorzaken, nog niet bekend zijn, terwijl men juist daaronder zou verwachten de stoffen te vinden, die een positieve reactie geven.

Bovendien bemerkte ik, dat zijn uitkomsten niet geheel juist zijn: zeepen kunnen, in urine opgelost, reeds in hoeveelheden van 0,01 à 0,001‰ de reactie van Hay positief maken. Het is gewenscht vlak vóór de proef de urine nog te filtreeren.

Reactie van Hay met sulf. subl.

10 cc urine			—
10 cc urine + 0.1 cc	1‰	sapo medicatus	+
10 cc urine + 0.25 cc	0.2‰	„	+
10 cc urine + 0.1 cc	0.2‰	„	—

¹⁾ Schw. Med. Woch. 1921 en 1922.

Oleaten vertoonden het verschijnsel het duidelijkst, bij separaten was het afwezig.

Mörner en Hybbinette¹⁾ toonden in normale urine een geringe hoeveelheid zeepen aan, die zij schatten op ongeveer 0,002^{0/00}.

Waar nu de concentratie aan zeepen van de normale urine reeds zoo dicht bij de hoeveelheid staat, die men toe moet voegen om daarin een positieve reactie van H a y te krijgen, acht ik het zeer waarschijnlijk, dat de physiologisch voorkomende hoeveelheid zeepen meewerkt tot den uitslag van de reactie van H a y.

Het positief uitvallen der reactie van H a y geeft dus geen zekerheid omtrent het voorkomen van de galzure zouten in de urine. Controle van de reactie door andere methoden is noodig.

¹⁾ Scand. Arch. für Physiol. Bd. VII.

DE REACTIE VAN PETTENKOFER.

De reactie van Pettenkoffer berust hierop, dat men bij een waterige oplossing van galzure zouten eerst wat rietsuiker en daarna druppelsgewijze geconcentreerd zwavelzuur voegt. Er treedt dan weldra een purpervioletkleuring van de vloeistof op.

Een bezwaar tegen deze reactie is, dat er vele stoffen zijn, die met geconcentreerd zwavelzuur — al of niet na toevoeging van rietsuiker — een roode of violette tint geven. Daarom trachtte men de reactie zoo te wijzigen, dat ze meer specifiek voor galzure zouten werd.

Neukomm¹⁾ voerde de reactie op de volgende wijze uit: een druppel van de te onderzoeken vloeistof werd met een druppel verdund zwavelzuur (1 op 5) en een spoortje rietsuiker op een porceleinen schaalte zacht verwarmd. Er ontstond bij aanwezigheid van galzure zouten een violette kleur. Hij kon op deze manier nog de aanwezigheid van 0.06 mgr. galzure zouten aantonen.

Bij het toepassen van deze methode bemerkte Bischoff²⁾, dat de reactie, volgens de modificatie van Neukomm uitgevoerd, veel specifieker was; er trad nu geen roode kleur meer op door eiwit, oliezuur, vet en cholesterine, stoffen, die met de oorspronkelijke reactie van Pettenkoffer dit wel vertoonden.

Drechsel³⁾ gebruikte phosphorzuur in plaats van zwavelzuur. Deze wijziging heeft het voordeel, dat er niet zoo licht door verkolen van de rietsuiker een bruine tint optreedt,

1) Maly's Jahresberichte 1860.

2) Zeitschr. für ration. Med. IIIe Reihe Bd. XXI.

3) Journ. für pract. Chem. Bd. 24, Bd. 27.

die het onmogelijk maakt den uitslag van de reactie te beoordeelen.

Mylius¹⁾ en Udranszky²⁾ vervingen de rietsuiker door furfurol. Zoo veranderd zou de reactie even gevoelig blijven, zonder gevaar voor verkleuringen tengevolge van de verkoling der rietsuiker. Het is echter noodig slechts weinig furfurol toe te voegen. daar deze stof alleen al met zwavelzuur een roodbruine tint geeft, welke bij grootere concentratie hinderend kan worden.

Von Udranszky wees er echter op, dat de reactie niet zoo specifiek voor galzuren is als zijn voorgangers wel meenden. Niet alleen, dat hij een lange lijst opstelde van stoffen, die met zwavelzuur, al of niet na toevoeging van furfurol, een roodviolette kleur gaven, maar zelfs bij het vinden van een absorptieband in het groen, zooals men aantreft bij het spectroscopisch onderzoek van de kleur, die galzuren bij de reactie van Pettenkoffer aannemen, achtte hij de mogelijkheid van vergissingen niet buitengesloten.

Volgens dezen onderzoeker komt het op hetzelfde neer of men rietsuiker of furfurol gebruikt, omdat er bij de reactie toch eerst uit de rietsuiker furfurol zou ontstaan, zoodat die stof dus in beide gevallen de reactie zou geven.

Daarentegen deed Bardachzi³⁾ opmerken, dat het echter niet hetzelfde is of men de reactie van Pettenkoffer met furfurol of rietsuiker uitvoert, want vergelijkt men de roode kleur, die bij de beide reacties ontstaat, met den spectrocoop, dan blijkt dat de twee vloeistoffen niet denzelfden absorptieband hebben.

Een meer specifieke modificatie van de reactie van Pettenkoffer gaf Meillère⁴⁾ aan: na uitvoeren van de reactie met verdund zwavelzuur (80%) en een paar druppels

1) Zeitschr. für Physiol. Chem. Bd. 11.

2) Zeitschr. für Physiol. Chem. Bd. 48.

3) Zeitschr. für Physiol. Chem. Bd. 48.

4) Compt. rend. d. 1. Soc. de Biol. 1913.

10% waterige furfuroloplossing, voegde hij een vierde van het volume aan aceton toe en daarna nog alcohol. Dit mengsel verwarmde hij ongeveer één minuut in een waterbad van 60°. Bij aanwezigheid van galzuren nam het mengsel een blauwe kleur aan en het spectroscopisch onderzoek liet drie absorptiebanden zien en wel één in het groen, die weldra verdween, één op de grens van het geel en het groen en één in het geel.

De genoemde wijzigingen vond ik niet allen even gevoelig. Het gevoeligst — tenminste bij spectroscopische contrôle — bleek de reactie met furfurol en zwavelzuur te zijn. Er ontstaat bij een zoodanig uitgevoerde reactie van P e t t e n k o f e r reeds bij zeer geringe hoeveelheden galzuren een sterke absorptieband bij $\lambda = 520$ à 525 beginnend en zich uitbreidend tot even voorbij $\lambda = 500$.

De reactie van P e t t e n k o f e r met rietsuiker is wel heel gevoelig, maar een bezwaar ervan is, dat de duidelijkste absorptieband (maximum bij $\lambda = \pm 530$) lang niet zoo sterk is en ook minder scherp begrensd wordt, dat die welke ontstaat wanneer we de reactie van P e t t e n k o f e r met furfurol uitvoeren.

De roode kleur is bij de reactie met rietsuiker intensiever, dan bij die met furfurol, maar daar er vele stoffen zijn, die met zwavelzuur een dergelijke roode verkleuring geven, is dit kenmerk van minder waarde dan de absorptieband.

Het bleek mij, dat men bij een positieve reactie van P e t t e n k o f e r toch nog niet steeds tot de aanwezigheid van galzure zouten in de urine besluiten mag, daar zeepen en cholesterine, stoffen die vaak samen met de galzure zouten voorkomen en moeilijk aan hen te scheiden zijn, zeer licht verwarring kunnen geven. De volgende proeven maken dit duidelijk.

Lost men enkele korreltjes galzuur op in geconcentreerd zwavelzuur, dan ontstaat er een lichtrose gekleurde vloeistof, die een sterke groene fluorescentie vertoont. Er is een wazige

absorptieband van $\lambda = \pm 500$ tot $\lambda = \pm 475$. Toevoeging van furfurol maakt in dit geval geen verschil. Men krijgt dus geen typische reactie van Pettenkofer. Hieruit blijkt hoezeer de concentratie van het zwavelzuur van belang is voor het verloop van de reactie.

Ook de fluorescentie, die hier optreedt, is niet karakteristiek voor galzuren, want zeepen geven onder deze omstandigheden hetzelfde verschijnsel, al is dit dan ook niet zoo duidelijk als bij de galzuren. De kleur, die bij zeepen ontstaat is bruinrood en er is geen absorptieband te zien.

Gebruikt men verdund zwavelzuur, dan reageeren galzure zouten, nadat men furfurol heeft toegevoegd, bij verwarmen op een waterbad van 60° , met een prachtige roode kleur. Vooral bij een concentratie van $\pm 50\%$ ¹⁾ verloopt de reactie zeer snel. Er ontstaat een sterke absorptieband van $\lambda = \pm 525$ tot $\lambda = \pm 500$.

Zeepen geven met 80% zwavelzuur en een paar druppels 1% furfurol een sterke kleur met een absorptieband van $\lambda = \pm 540$ tot $\lambda = \pm 515$, waar zich rechts een wazige schaduw bij aansluit.

Gebruikt men bij zeepen $\pm 50\%$ zwavelzuur, dan ontstaat er na lang verwarmen op het waterbad van 60° een bruinroode tint. In den spectroscopie ziet men een wazige absorptieband van $\lambda = \pm 525$ tot $\lambda = \pm 500$, die dus zeer gemakkelijk verwarring zou kunnen geven met den absorptieband der galzuren onder dezelfde omstandigheden.

Voegt men aan een alcoholische oplossing van cholesterine een druppel van een 1% furfurol oplossing toe en brengt men daar, onder afkoeling, geconcentreerd zwavelzuur bij, dan ontstaat er een intensief rood gekleurde vloeistof, waarvan de absorptieband spectroscopisch moeilijk te onderscheiden is van den band, die de galzuren bij deze proef vertoonen.

Bij het gebruik van een 10% suikeroplossing in plaats van

¹⁾ Hiermede wordt bedoeld één volume geconcentreerd zwavelzuur op één volume water.

de furfuroloplossing waren de resultaten weer geheel anders.

Het is door al deze proeven dus wel duidelijk geworden, dat men zich, bij het uitvoeren van de reactie van P e t t e n k o f e r, aan een bepaald voorschrift moet houden, wil de uitslag eenige waarde hebben.

Goede resultaten verkreeg ik bij de wijziging van de reactie van P e t t e n k o f e r volgens M e i l l è r e. De duidelijkste band is hier vrij scherp begrensd en ligt onmiddellijk links naast de D lijn, ongeveer van $\lambda = \pm 605$ tot $\lambda = \pm 580$. Zeepen en cholesterine geven deze reactie niet.

Het is mij bij mijn proeven gebleken, dat het bijna onmogelijk is, om de galzuren uit de urine zoo te zuiveren, dat er na de toevoeging van zwavelzuur, geen bruine verkleuringen meer optreden tengevolge van verontreinigingen. De rechterhelft van het spectrum wordt hierdoor verduisterd; een band die, zooals bij de reactie van M e i l l è r e in de linker spectrumhelft optreedt, blijft dus goed te zien, terwijl het waarnemen van banden in het groen zeer bemoeilijkt zou worden.

Wanneer men hiermede rekening houdt, is deze reactie voor urine veel bruikbaar dan de reactie van P e t t e n k o f e r met 50% zwavelzuur en 1% furfurol.

Galzuren komen in te geringe hoeveelheid in de urine voor, om direct met de reactie van P e t t e n k o f e r aangetoond te kunnen worden.

Iedere urine geeft met geconcentreerd zwavelzuur alleen al een violette kleur. Het beste is dit te zien, wanneer men er een laag schuim op schudt en daar eenige druppels zwavelzuur doorheen laat vallen. Waar de druppels het schuim aangehaakt hebben, ziet men een violette tint optreden. Deze violette kleur wordt niet veroorzaakt door galzuren, want bij een in acht nemen van de juiste concentratie van het zwavelzuur, gelukt het niet een voor galzuren typischen absorptieband te verkrijgen.

Men moet dus trachten de galzuren, zoo min mogelijk verontreinigd, uit de urine af te scheiden.

De oudste methode daartoe is door Frerichs en Staedeler¹⁾ aangegeven. Zij berust op de eigenschap van de loodzouten der galzuren om alleen in kokenden alcohol op te lossen. Met loodazijn en ammoniak laat men in de urine een neerslag ontstaan, dit wordt op een filter verzameld en daarna uitgewasschen, gedroogd en met kokenden alcohol geëxtraheerd. De loodzouten, die zich in dit laatste extract bevinden, worden ontleed met natriumcarbonaat. Het neerslag van loodcarbonaat, dat dan ontstaat, wordt door filtreren verwijderd en uit de alcoholische oplossing slaat men de galzure zouten met aether neer.

Höne²⁾ toonde de fouten van dit procédé aan. Door sterke basen als natriumcarbonaat wordt een deel van de galzuren ontleed, het neerslaan met loodazijn geschiedt zeer onvolledig, de extractie met alcohol gaat met groote verliezen gepaard.

Dragendorff²⁾ trachtte de galzuren in betrekkelijk zuiveren toestand af te scheiden door de aangezuurde urine uit te schudden met chloroform. Een groot deel van de galzuren verzamelt zich dan daarin.

Meillère³⁾ volgde eerst dezelfde methode als Dragendorff, maar hij vond later een beter procédé. De urine wordt eerst aangezuurd met ijsazijn, daarna wordt hieraan ammoniumsulfaat toegevoegd: door dit zout slaan de galzuren zeer volledig neer⁴⁾.

Ook door adsorptie aan dierlijke kool kan men de galzuren uit de urine winnen. Het bleek mij, dat deze adsorptie vooral bij sterk aangezuurde urine zeer volledig plaats vindt.

Voor het verwijderen van de verontreinigingen, die, zoals mij bleek, bij al deze methoden niet geheel van de galzuren gescheiden worden, gebruikt men meestal dierlijke kool. Dit

1) Zie Hoppe-Seyler. Handbuch der Chemischen Analyse.

2) Höne: Dissert. Dorpat. 1873.

3) Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biol. 1913.

4) Zie hiervoor Tengström: Zeitschr. für physiol. Bd. 41.

poeder neemt de verontreinigende kleurstoffen zelfs al uit de alcoholische oplossing weg. Een bezwaar ervan is echter, dat een deel van de galzuren eveneens geadsorbeerd wordt, zoodat de reactie aanmerkelijk in gevoeligheid inboet.

De verbetering, die men tracht te bereiken door het reinigen van het extract met de dierlijke kool, valt dan ook erg tegen ten gevolge van deze onberekenbare verliezen.

Ik trachtte daarom steeds zoo mogelijk het ontkleuren te vermijden. Wanneer men van niet te veel urine uitgaat, blijken bij het gebruik van de volgens Meillère gewijzigde reactie van Pettenkoffer, de verontreinigingen meestal niet te storen.

Slechts bij enkele urines is het verwijderen ervan niet te ontgaan.

Wat het verzamelen der galzuren uit de urine betreft, daartoe bleek mij de methode met ammoniumsulfaat het geschikst. Men heeft hierbij veel minder verlies van galzuren, dan wanneer men neerslaat met loodazijn of uitschudt met chloroform.

Wanneer ik van groote hoeveelheden urine uitging en daarna toch in ontkleuren moest vervallen, trachtte ik ook wel de galzuren uit de urine te winnen door adsorptie aan dierlijke kool.

GALZUREN IN NORMALE URINE.

Bij het vinden van galzure zouten in de urine, rijst de vraag, of die vondst een pathologische beteekenis heeft.

Ter beantwoording dezer vraag is een onderzoek van de urine van gezonde menschen allereerst noodzakelijk.

Naunyn¹⁾ vond een positieve reactie van Pettenkoffer in het extract van eenige liters normale urine.

Om meer zekerheid te verkrijgen, dan de reactie van Pettenkoffer alleen kon geven, verwerkte Höne²⁾ 100 liter urine, teneinde daaruit galzure zouten te isoleeren. Het gelukte hem uit die hoeveelheid eindelijk 0,2 gr. kristallijn cholaat te verkrijgen, maar hij schatte het verlies aanzienlijk en daarom het totale bedrag veel hooger, wel 0,7 à 0,8 gr.

Dat de kristallen, die hij in handen had, inderdaad galzure zouten waren, achtte hij door de volgende eigenschappen bewezen.

- 1e. Het loodzout was onoplosbaar in water, maar loste op in kokenden alcohol.
- 2e. De zelfstandigheid gaf een duidelijke reactie van Pettenkoffer (volgens de modificatie van Neukomm).
- 3e. De oplossing van de kristallen was rechts draaiend.
- 4e. In een alcoholische oplossing der kristallen ontstond een neerslag door aether.

Daarentegen kon Hoppe-Seyler³⁾ met zijn eigen methode in normale urine geen galzure zouten aantoonen. Maar de door hem aangegeven werkwijze gaat dan ook,

¹⁾ Arch. für Anat. u. Physiol. 1868.

²⁾ Diss. Dorpat 1873.

³⁾ Hoppe-Seyler. Physiol. Chem. Teil IV 1881.

zooals H ö n e doet opmerken, met groote verliezen gepaard.

Tot eenzelfde resultaat kwam von U d r a n s z k y¹⁾. Hij gebruikte eveneens de methode van H o p p e - S e y l e r en zag toen bij het uitvoeren van de reactie van P e t t e n k o f e r wel een roode verkleuring optreden, maar de typische banden in het spectrum ontbraken daarbij.

Uit dit korte overzicht blijkt wel, dat de verschillende onderzoekers, die zich met dit vraagstuk bezig gehouden hebben, niet met elkaar overeenstemmen ten opzichte van de vraag of normale urine galzure zouten bevat. Daarom heb ik getracht mij een eigen meening te vormen.

Allereerst onderzocht ik nu hiertoe een groote hoeveelheid urine van twee gezonde menschen, van beiden ongeveer 10 liter.

Bij deze proeven maakte ik gebruik van de adsorptie der galzure zouten aan dierlijke kool.

Aan de daghoeveelheid urine werd telkens ongeveer 10 gr. dierlijke kool in poedervorm toegevoegd en daarna zooveel zoutzuur, dat de reactie flink zuur was (de zuur toevoeging had plaats, omdat, zooals ik reeds vermeld heb, galzure zouten in zure oplossing veel sterker door dierlijke kool geadsorbeerd worden, dan bij neutrale of alcalische reactie).

Ik liet het mengsel, terwijl ik het zoo nu en dan omschudde, eenigen tijd staan en filtreerde het daarna. Het praecipitaat werd eenmaal op het filter met water uitgewasschen, daarna gedroogd. De neerslagen werden hierna van de filters verzameld en met alcohol geëxtraheerd. Dit alcoholische extract was sterk gekleurd. Om ten minste een deel van de verontreinigingen kwijt te raken, werd het geschud met 10 gr. dierlijke kool. Het nu veel minder gekleurde filtraat werd tot droog ingedampt. Om de galzure zouten hieruit af te zonderen, werd het residu in een geringe hoeveelheid water met wat ammoniak opgelost, waarna basisch loodacetaat

¹⁾ Zeitschr. für Physiol. Chem. Bd XII.

werd toegevoegd. Er ontstond toen een neerslag, dat de galzuren zouten (als loodverbinding) moest bevatten. Dit neerslag werd verzameld en eenige malen met kokenden alcohol geëxtraheerd. Hierdoor werden de galzuren weer uit het neerslag opgelost. Aan deze alcoholische oplossing werd zoolang natriumcarbonaat toegevoegd, totdat er geen neerslag van loodcarbonaat meer ontstond. Het neerslag werd afgefiltreerd en de heldere oplossing waar zich dus de cholesten in moesten bevinden, werd tot droog ingedampt en het residu weer in 1 cc alcohol opgelost. Na toevoeging van 6 cc aether, ontstond in deze oplossing een neerslag. Daar galzuren zouten bijna onoplosbaar zijn in een mengsel van alcohol en aether, moesten ze in dit praecipitaat te vinden zijn.

Het bleek nu, dat dit neerslag de reactie van *Pettenkoffer* en al haar latere wijzigingen gaf. In de alcoholisch-aetherische oplossing, die overbleef, was de reactie daarentegen twijfelachtig.

Ook wanneer ik de galzuren zouten met ammoniumsulfaat trachtte neer te slaan, kreeg ik ongeveer hetzelfde resultaat. Ik loste bij deze proef in 200 cc urine 130 gr. ammoniumsulfaat op en voegde er daarna 2 cc ijszijn aan toe. Nadat de kristallen waren opgelost, liet ik het mengsel 24 uur staan. Het neerslag, dat nu in de urine ontstond, moest dus de galzuren bevatten. Daarna werd dit afgefiltreerd, het filter eenmaal met een verzadigde waterige ammoniumsulfaatoplossing uitgewasschen en toen gedroogd. Het filter werd tweemaal met warmen alcohol geëxtraheerd en het extract werd tot droog ingedampt. Het residu werd opgelost in verdunden ammoniak en verder behandeld als de ammoniakale oplossing bij de vorige proef.

Het neerslag, dat tenslotte na de toevoeging van den aether ontstond, gaf een zeer fraaie reactie van *Pettenkoffer* met den typischen band in het spectrum, terwijl de reactie in de alcoholisch-aetherische oplossing, evenals bij de beide

vorige proeven, negatief was.

De hoeveelheid galzuren was te klein, om de wijziging der reactie van Pettenkofer volgens Meillère te kunnen toepassen.

Behalve deze drie urines van gezonde personen onderzocht ik 18 urines van patienten, die wegens allerlei klachten ter observatie in onze kliniek opgenomen waren, doch bij wie geenerlei aanknoopingspunten voor een aandoening der galwegen of van de lever gevonden waren.

Van elk dezer patiënten, nam ik 1 à 2 liter urine en verzamelde daaruit de galzure zouten door toevoeging van dierlijke kool, zooals ik dat reeds beschreven heb.

De volgende tabel geeft een overzicht over de resultaten, die ik bij dit onderzoek verkreeg.

NAAM	DIAGNOSE	REACTIE VAN MEILLÈRE
Sm.	functioneele buikklachten	+
v. Me.	ulcus ventriculi	twijfelachtig +
De.	functioneele klachten	+
Le.	hyperaciditeit	zwak +
Ba.	morbus Basedowi	+
de J.	functioneele klachten	duidelijk +
Gu.	achylia gastrica	zwak +
Da.	functioneele klachten	twijfelachtig +
v. E.	functioneele klachten	+
Gr.	functioneele klachten	zwak +
He.	nephritis chronica	duidelijk +
Me.	asthma bronchiale	duidelijk +
Fe.	ulcus ventriculi(?)	duidelijk +
Gi.	nephrolithiasis	duidelijk +
Ro.	tuberculosis incipiens	duidelijk +
v. Ve.	migraïne	duidelijk +
Ro.	sclerodermie	+
v. Ve.	insufficiëntia mitralis	zwak +

Bij 12 van deze 18 onderzochte urines was de reactie van Meillère duidelijk; bij 4 zwak, terwijl bij 2 de uitslag twijfelachtig was.

Op grond van deze bevindingen meen ik het voorkomen van galzure zouten in normale urines hoogst waarschijnlijk te mogen noemen. Indien dit zoo is, heeft echter het vinden van galzure zouten in de urine niet meer die groote beteekenis, die men er wel aan toe heeft willen schrijven: het bewijs van een stoornis der galzuurafscheiding.

Wil een onderzoek naar deze bestanddeelen waarde hebben, dan zal men over een methode moeten beschikken, die een indruk geeft van de hoeveelheid der galzure zouten, die in de urine voorkomt. Pogingen om een in chemischen zin quantitative methode te vinden stuitten allen af op het verlies aan galzuren dat bij de afscheiding plaats vindt, of op den storenden invloed, door andere stoffen uitgeoefend. Zoowel methoden berustend op de rechtsdraaiing van het polarisatievlak der galzure zouten, als ook proeven om door de verlaging der oppervlaktetensioning een indruk van de aanwezige galzuren te verkrijgen, mislukten daardoor.

Dit is ook het bezwaar van de methode die door Herzfeld en Haemmerli¹⁾ beschreven is. Zij trachtten zich een denkbeeld te vormen van de hoeveelheid galzure zouten in de urine (of in een extract ervan) door deze zoolang te verdunnen, totdat er bij de reactie van Pettenkofer met phosphorzuur en een overmaat furfurol geen groene kleur meer ontstond. Ontkleurt men nu de urine niet van te voren, dan is de groene tint pas bij grootere hoeveelheden galzure zouten te zien, neemt men de kleurende bestanddeelen weg met dierlijke kool, dan gaat er een deel van de galzuren verloren. Deze methode is dus al evenmin quantitatief te noemen.

Niet lang geleden publiceerden Schmidt en Merrill²⁾ een voor urine geschikt gemaakte wijziging van het pro-

1) Schweiz. Med. Woch. 1924. 4

2) Journ. of biol. Chem. vol. 58.

cédé, hetwelk Foster en Hooper¹⁾ voor gal toepasten. Schmidt en Merrill maken evenals Meillère gebruik van de eigenschap van galzure zouten, om door ammonium- of magnesiumsulfaat te worden neergeslagen. In het zoo ontstane praecipitaat bepalen ze dan eenmaal de aminozuren (volgens van Slyke) vóór het koken met natronloog en daarna nog eens.

Na het koken met natronloog vinden ze een grootere hoeveelheid aminozuren, dan er voor; dit verschil berust op het tengevolge van de ontleding der galzuren vrijgekomen glycocol en taurine en is dus een maat voor de hoeveelheid galzure zouten, die zich in het praecipitaat bevinden.

Er zijn twee bezwaren aan deze laatste methode verbonden. Ten eerste bepaalt men aldus alleen die galzure zouten, die bij koken met natronloog aminozuren afsplitsen, terwijl het toch bekend is, dat er ook ongepaarde galzuren in de urine kunnen voorkomen.

Ten tweede kan men zich denken, dat bij de ontleding ook uit andere stoffen in de urine aminozuren vrijkomen. Schmidt en Merrill onderzochten wel eens waar reeds of hippuurzuur op deze wijze storen kan en dit bleek niet het geval te zijn, maar toch moet de mogelijkheid, dat er ook andere aminozuurcomplexen in de urine voorkomen, die door koken met natronloog ontleed worden, vooral bij een leverstoornis, niet over het hoofd gezien worden. Daarom heb ik mij voorloopig gehouden aan de reactie van Pettenkofer volgens de modificatie van Meillère. Deze heeft boven die van Herzfeld en Haemmerli het voordeel, dat ontkleuren meestal niet noodig is, omdat de absorptieband, zooals reeds vermeld is, in dat gedeelte van het spectrum ligt, dat door de gekleurde verontreinigingen weinig verduisterd wordt.

De reactie van Meillère is echter niet quantitatief, maar

1) Journ. of biol. Chem. vol. 38.

om mij toch eenigszins een denkbeeld te vormen van de hoeveelheid galzure zouten, die in de urine aanwezig was, voerde ik haar op de volgende wijze uit.

Aan 100 cc urine werd 60 gr. ammonium sulfaat en 1 cc ijsazijn toegevoegd. Nadat de kristallen waren opgelost, liet ik dit mengsel 24 uur staan. Het praecipitaat, dat zich vormde, werd op een filter verzameld en gedroogd, waarna praecipitaat en filter tweemaal met kokenden alcohol geëxtraheerd werden. Deze alcoholische extracten werden opnieuw gefiltreerd en bijeengevoegd.

Op dit extract, of een gedeelte ervan, werd nu, na droging, de reactie van P e t t e n k o f e r met de wijziging volgens M e i l l è r e uitgevoerd, steeds op dezelfde wijze: oplossen van het residu in 2 cc zwavelzuur van 80%, toevoeging van een druppel verzadigde waterige furfuroloplossing, mengen, daarna 0,5 cc aceton toevoegen; weer mengen en ten slotte aanvullen met alcohol van 96% tot 10 cc en weer mengen. Daarna werd nog 10 minuten in het waterbad van 60° verwarmd. De vloeistof neemt dan een blauwe tint aan en bij spectroscopisch onderzoek valt de absorptieband in het spectrum van ongeveer 610 tot 580 op.

Op deze wijze uitgevoerd bleek mij de reactie het gevoeligst te zijn.

Verkreeg ik in een urine op deze manier een positieve reactie, dan herhaalde ik haar telkens met een geringere hoeveelheid extract, totdat de band nog juist even te zien was. Zoo trachtte ik een indruk te krijgen van de hoeveelheid galzuren, die in de urine aanwezig was.

Steeds werden dezelfde lichtbron en dezelfde spectroscop gebruikt. De vloeistof werd altijd bij een zelfde laagdikte bekeken, terwijl herhaaldelijk gecontroleerd werd, door de reactie met een versch bereide oplossing van natriumglycocholaat uit te voeren.

1 mgr. natriumglycocholaat gaf bij mijn opstelling nog een uiterst zwakken absorptieband te zien, bij een laagdikte

van $\pm 0,5$ cc.

Voegde ik 1 mgr. natriumglycholaat aan 50 cc van een urine toe, die in die hoeveelheid de reactie nog niet gaf en voerde ik daarna de reactie weer uit, dan ontstond er een even waarneembare band.

De hoeveelheid galzuren, die bij het extraheeren verloren gaat, is dus betrekkelijk gering.

Nu vond ik bij mijn onderzoek van normale urines vaak reeds bij het extraheeren van 100 cc, soms zelfs van 50 cc, een even zichtbaren band. Dit zou dus wijzen op een hoeveelheid galzuren van omstreeks 10 mgr. per liter.

Dikwijls was er echter ook in het extract van 200 cc nog geen band te bespeuren. Bij icterus trof ik gewoonlijk een sterke vermeerdering der hoeveelheid galzure zouten in de urine aan. Uitgaande van het extract van 10 cc, soms zelfs al van dat van 5 cc urine, was de absorptieband in het spectrum nog duidelijk te zien.

DE WAARDE VAN DE OPPERVLAKTESPANNING EN DE REACTIE VAN HAY BIJ HET KLINISCH ONDERZOEK.

Daar het bepalen van de oppervlaktespanning of het uitvoeren van de reactie van H a y veel eenvoudiger is, dan op chemische wijze de galzure zouten in de urine op te sporen, is het klinisch van belang in hoeverre men aan de uitkomsten van de twee eerste methoden waarde mag hechten.

Het bleek mij, dat men slechts met groote voorzichtigheid van de uitkomsten der oppervlaktespanningsbepaling en der reactie van H a y gebruik kan maken. Bij een verlaging der oppervlaktespanning, waarbij dan de reactie van H a y soms positief, soms negatief was, vond ik herhaaldelijk chemisch een gewone hoeveelheid galzure zouten in die urine. Eenige voorbeelden daarvan geeft de volgende tabel.

NAAM	DIAGNOSE	OPP. SP.	REACTIE VAN HAY	REACTIE VAN MEILLÈRE
He.	scarlatina	780	+	in 50 cc band niet te zien
Bo.	scarlatina	810	+	in 50 cc band niet te zien
v. Me.	carc. hepatis.	820	+	in 50 cc band niet te zien
Be.	pernic. anaemie	800	—	in 50 cc band niet te zien
Ni.	paroxysm. haemoglobinurie	750	—	in 50 cc band niet te zien
Be.	sepsis	730	+	in 50 cc band niet te zien
We.	normaal	800	+	in 100 cc band niet te zien

Het is dus niet waar, dat men alleen op grond van de oppervlaktespanning zich een oordeel zou kunnen vormen, omtrent de hoeveelheid galzure zouten in de urine; ofschoon

een verlaging van de oppervlaktespanning dikwijls wijst op een vermeerdering van galzure zouten, gaat dit volstrekt niet in alle gevallen op.

Omgekeerd kunnen de galzuren licht vermeerderd zijn, zonder dat er een bijzonder lage oppervlaktespanning bestaat. Dus ook het ontbreken van een duidelijke verlaging der oppervlaktespanning geeft geen uitsluitsel. Zoo vond ik b.v.:

Opp. sp. 880	reactie van Hay —	reactie van Meillère: nog in 25 cc +
Opp. sp. 870	reactie van Hay —	reactie van Meillère: nog in 25 cc +

Wat de reactie van Hay betreft, herhaaldelijk vond ik deze positief, zonder dat de galzure zouten in de urine vermeerderd waren, terwijl bij negatieve reactie er soms toch een lichte vermeerdering der galzure zouten bleek te bestaan.

Ook Doumer¹⁾ kwam onlangs door vergelijken van de reactie van Hay met de methode van Meillère tot de conclusie, dat een positieve zwavelproef geenszins een vermeerdering der galzure zouten bewijst.

Belangrijk is het volgende geval.

Bij een patiënte met icterus was de reactie van Hay in de urine negatief, terwijl er ook volgens de methode van Meillère geen vermeerdering der galzure zouten te vinden was. Ik ging nu na hoeveel natriumglycocholaat hier toegevoegd moest worden eer de zwavelregen ontstond, waarbij ik het volgende vond.

Toevoeging van natriumglycocholaat tot een concentratie van

1 : 40.000	reactie van Hay —.
1 : 20.000	„ „ „ —.
1 : 10.000	„ „ „ —.
1 : 5.000	„ „ „ +.

¹⁾ Presse Medicale 1925.

In dit geval had men dus, vertrouwend op de zwavelproef, een hoeveelheid galzuren van ± 100 mgr. per liter over het hoofd kunnen zien.

De urine van deze patiënte reageerde sterk alcalisch ten gevolge van het gebruik van Karlsbader zout. Waarschijnlijk is deze omstandigheid in dit geval wel de oorzaak van de ongevoeligheid der reactie van H a y geweest. Ik merkte dit verschijnsel ten minste meerdere malen op als de urine alcalisch was.

Aangezien bij icterus zeer vaak alcaliën toegediend worden, vermoed ik, dat ook dit een van de redenen is, waardoor sommige klinici de reactie van H a y zoo weinig gevoelig vinden.

Ook kan ik mij voorstellen, dat de reactie van H a y, na het instellen van alcali-therapie, van positief negatief wordt, wat den indruk van een gedissocieerden icterus kan geven.

Waren de galzure zouten in de urine s t e r k vermeerderd (geschat volgens de methode van Meillère), dan vond ik wel steeds zoowel de oppervlaktespanning verlaagd als de reactie van H a y positief.

Al mogen dus in vele gevallen de bepaling der oppervlaktespanning en de reactie van H a y een juisten indruk over de galzure zouten in de urine geven, toch zijn deze methoden niet bruikbaar om er met zekerheid een al of niet vermeerderd zijn mee vast te stellen.

KLINISCHE WAARNEMINGEN.

Nadat ik de waarde van de verschillende methoden om galzure zouten in de urine aan te toonen had vastgesteld, trachtte ik mij een inzicht te vormen omtrent het voorkomen van den gedissocieerden icterus.

Daartoe heb ik bij eenige patienten met icterus de aanwezigheid van de galkleurstoffen en de galzure zouten onderzocht.

Ik heb mij tot deze beide bestanddeelen der gal beperkt en niet nagegaan, in hoeverre er ook stoornissen in de andere leverfuncties bij voorkomen.

Er werd in de urine naar bilirubine gezocht volgens de methode van Huppert-Salkowski en volledigheidshalve ook naar urobiline met het reagens van Schlesinger.

Het bilirubinegehalte van het bloedserum werd bepaald volgens de methode van Hijmans van den Bergh.

Om de uitscheiding der galkleurstoffen in den darm na te gaan, werd de ontlasting op urobiline onderzocht. Dit geschiedde door een deel der faeces in een mortier te vermengen met het reagens van Schlesinger en in het filtraat van die massa naar de groene fluorescentie en den typischen absorptieband in het spectrum te zoeken (zoo noodig na toevoeging van een druppeltje 1% alcoholische oplossing van jodium).

De kleur van de ontlasting bleek mij van weinig betekenis. Herhaaldelijk vond ik geheel ontkleurde faeces, die toch groote hoeveelheden urobiline (als urobilinogeen) bevatten. Trouwens, ook anderen b.v. Steensma¹⁾, wezen

¹⁾ Steensma Diss. Amsterdam 1918.

reeds op de onjuistheid van de in de litteratuur zeer verspreide meening, dat men het urobilinegehalte der ontlasting, naar de kleur mag beoordeelen.

Bij het onderzoek der urine werden de galzure zouten steeds bepaald in een deel van de geheele dagportie, ongeveer volgens de reactie van Pettenkofer naar de wijziging van Meillère, zooals ik dat reeds eerder aangegeven heb.

Meestal trachtte ik ook na te gaan, of er galzure zouten in den darm uitgescheiden werden, door het bloed op haemoconiën ¹⁾ te onderzoeken.

De methode is vrij eenvoudig. De patient krijgt een proefontbijt, bestaande uit brood met \pm 30 gr. boter en na één à twee uur bekijkt men, bij donkerveldbelichting, een druppeltje bloed, dat men tot een dunne laag heeft laten uitvloeien tusschen voorwerp- en dekglas.

Naast de erythrocyten ziet men dan de haemoconiën als bewegende lichtende stippen. Volgens Brulé zouden deze lichaampjes alleen in het bloed verschijnen bij aanwezigheid van galzure zouten in den darm.

Het bleek mij echter, dat de stoornis in de galzuursecretie al zeer sterk moet zijn, willen de haemoconiën ontbreken, terwijl aan den anderen kant het niet vinden van haemoconiën nog niet met zekerheid de afwezigheid van galzure zouten in den darm schijnt te bewijzen. Zoo vond Levinger eenige gevallen, waarbij het aantal haemoconiën zeer gering was, zonder dat er aan een stoornis der galsecretie gedacht kon worden.

Het schatten van hun aantal vond ik zeer bezwaarlijk, omdat de hoeveelheid haemoconiën, die men ziet, o.a. in

¹⁾ Zie voor litteratuur over de haemoconiën:

Brulé. Recherches sur les Icteres 1922.

Croissant. Thèse de Paris 1913.

Levinger. Archiv. für Verdauungskrankheiten Bd 31.

alwaar verdere litteratuur-opgave te vinden is.

hooge mate afhankelijk is van de lichtsterkte die men gebruikt en van de dikte van het laagje bloed tusschen voorwerp- en dekglas.

Daarom beperkte ik mij, evenals de Fransche onderzoekers, tot het constateeren van zeer duidelijke afwijkingen.

1. Verw. vrouw van 47 jaar.

Patiënte is sedert ongeveer 8 weken geel en heeft daarbij jeuk. Deze zou vrij plotseling begonnen zijn. De laatste anderhalve week bestaat er een pijnlijke onder den rechter ribbenboog. De eetlust is wat verminderd; patiënte is niet duidelijk vermagerd.

Zij is sterk icterisch, niet anaemisch, er zijn op verschillende plaatsen bloeduitstortingen zichtbaar. De lever is te voelen en reikt tot ongeveer 4 vingerbreedten onder den ribbenboog, daaronder is een weerstand te palpeeren, waarschijnlijk de sterk gespannen galblaas.

De benzidine reactie in de faeces is wisselend, nu eens positief, dan weer negatief. De reactie van Wasserman is negatief.

De toestand blijft een maand dezelfde, daarna wordt tot chirurgisch ingrijpen besloten. Bij operatie wordt een tumor van de papilla Vateri gevonden, die den ductus choledochus afsloot.

Van de gegevens, die in dit verband van belang zijn, kenschetsen de volgende wel den toestand:

12-11-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 70, directe reactie prompt.

urine: bilir.: + +.

urob.: even te zien.

reactie v. Meillère: in 10 cc band duidelijk.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 710.

haemoconiën: bijna afwezig.

- 17-11-'24 faeces: urob. is nog even te zien.
 urine: bilir.: + +.
 urob.: even te zien.
 reactie v. Meillère: in 10 cc
 band duidelijk.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 730.
- 24-11-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 30, directe
 reactie prompt.
 urine: bilir.: + +.
 urob.: een spoortje.
 reactie v. Meillère: in 10 cc
 band duidelijk.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 720.
- haemoconiën: bijna afwezig.
 faeces: spoortjes urobiline.
- 2-12-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 50, directe
 reactie prompt.
 urine: bilir.: + +.
 urob.: een spoortje.
 reactie v. Meillère: in 10 cc
 band duidelijk.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 700.
- 11-12-'24 urine: bilir.: + +.
 urob.: een spoortje.
 reactie v. Meillère: in 10 cc
 band duidelijk.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 710.

Wij zien hier dus voor ons een evenwijdig loopen der stoornissen in de uitscheiding van galzure zouten en galkleurstoffen: beide komen in groote hoeveelheid in de urine voor, beide ontbreken waarschijnlijk groo-

tendeels in den darm, zooals blijkt uit het geringe aantal haemoconiën en het lage urobilinegehalte der faeces.

2. de K. man van 49 jaar.

Sedert 3 maanden gevoelt de patient zich mat en spoedig moe. Het is de omgeving opgevallen, dat hij een gelige tint kreeg. Patient is sterk vermagerd. De laatste weken heeft hij hevigen jeuk. Pijnen zijn er niet.

Bij opname in de kliniek blijkt hij duidelijk icterisch. De lever is gemakkelijk te palpeeren, er onder is een ronde zwelling te voelen, die wat pijnlijk is en den indruk maakt van een galblaas.

De temperatuur is verhoogd, er is herpes labialis.

De reactie van Wasserman in het bloedserum is negatief.

13-10-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 9,5, directe reactie prompt.

urine: bilir.: +.

urob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 10 cc band duidelijk.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 760.

faeces: urob. aanwezig.

haemoconiën: 2 uur na 30 gr. boter talrijk.

De diagnose kan niet dadelijk gesteld worden.

In den loop der volgende weken gaan de verschijnselen geleidelijk terug. De temperatuur wordt normaal, de jeuk en de icterus verdwijnen.

15-10-'24 urine: bilir.: +.

urob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 20 cc band +.

reactie van Hay: +.

- 17-10-'24 bloedserum: opp. sp.: 840.
 bilir. gehalte: 8,2, directe
 reactie prompt.
- urine: bilir.: +.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 20 cc
 band zwak.
 reactie van Hay: zwak +.
 opp. sp.: 860.
- 21-10-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 5,1, directe
 reactie prompt.
- urine: bilir.: +.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band vrij sterk.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 870.
- 30-10-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 2,9, directe
 reactie prompt.
- urine: bilir.: +.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band vrij sterk.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 900.
- 3-11-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 3,2, directe
 reactie prompt.
- urine: bilir.: een spootje.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 band vrij sterk.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 860.
- 10-11-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 2, directe
 reactie prompt.

- urine: bilir.: een spoortje.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 band aanwezig.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 860.
- 17-11-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 1,6, directe
 reactie prompt.
- urine: bilir.: —.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 twijfelachtig, in 50 cc dui-
 delijk.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp. 870.

Het lichaamsgewicht neemt toe. Patient krijgt verlof
 eenige uren op te staan.

- 24-11-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 1,6, directe
 reactie prompt.
- urine: bilir.: —.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 band twijfelachtig.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 840.
- 1-12-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 1,4, directe
 reactie prompt.
- urine: bilir.: —.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 band duidelijk.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 880.

Begin December verschijnt er echter opnieuw biliru-
 bine in de urine. Ook de galzuren nemen toe en ge-

leidelijk komen de aanvankelijke symptomen weder terug.

4-12-'24 urine: bilir.: spoortje.
urob.: vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 25 cc
band twijfelachtig.
reactie van Hay: zwak +.
opp. sp.: 810.

8-12-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 3, directe
reactie prompt.

urine: bilir.: spoortje.
urob.: vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 25 cc
band twijfelachtig.
reactie van Hay: +.
opp. sp.: 830.

15-12-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 3,9, directe
reactie prompt.

urine: bilir.: +.
urob.: vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 25 cc
band sterk, in 10 cc band
twijfelachtig.
reactie van Hay: +.
opp. sp.: 780.

• haemoconiën: talrijk.

De toestand veranderde daarna weinig, zoowel wat de galkleurstoffen, als wat de galzure zouten betreft. Daarom schijnt het mij overbodig waarnemingen van die periode te vermelden.

2-2-'25 bloedserum: bilir. gehalte: 13, directe
reactie prompt.

urine: bilir.: + +.
urob.: twijfelachtig.
reactie v. Meillère: in 10 cc

band duidelijk.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 730.

faeces: spoortjes urobiline.

haemoconiën: slechts enkele te zien.

Den laatsten tijd bleek er constant bloed in de faeces te zijn, hetgeen in den beginne ontbrak.

De mogelijkheid van afsluiting van den ductus chole-
dochus door een tumor wordt thans vermoed en er
wordt tot operatie besloten.

Bij de laparotomie blijkt er een carcinoma van de
papilla Vateri te bestaan.

Wij vinden dus in dit geval in het algemeen een
parallisme tusschen bilirubine en galzuren.

3. Be. man van 40 jaar.

Patient is eenige dagen geleden vrij plotseling ziek
geworden. De temperatuur was snel tot 40° gestegen.
De man heeft herhaaldelijk koude rillingen en klaagt
over pijn in de linkerkuit en den rechterpols.

Hij is cyanotisch en eenigszins dyspnoisch. In de
longen worden geen duidelijke afwijkingen gevonden.
Kuit en pols zijn gezwollen, rood en pijnlijk, wanneer
men er op drukt.

Den ochtend na de opname in de kliniek heeft zich
icterus ontwikkeld. De lever blijkt vergrōot te zijn bij
tasten en bij percussie. Uit het bloed worden haemo-
lytische streptococcen gekweekt.

bloedserum: bilir. gehalte: 15, directe
reactie prompt.

urine: bilir.: + +.

urob.: niet vermeerdert.

reactie v. Meillère: in 50 cc
twijfelachtige band.

reactie van Hay: twijfel-

achtig.

opp. sp.: 730.

Den dag daarop overlijdt patiënt.

urine: bilir.: + +.

urob.: misschien iets ver-
meerderd.reactie v. Meillère: in 50 cc
band afwezig.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 730.

De obductie bevestigt de diagnose: sepsis uitgaande van een thrombose in de linkerkuut.

De lever is sterk vergroot en toont troebele zwelling. De galwegen zijn volkomen doorgankelijk. De gal uit de galblaas bevat zowel bilirubine als galzuren.

Wij vinden hier dus, dat in korten tijd een sterke retentie van het bilirubine ontstaan is, terwijl de galzuren zouten in de urine niet duidelijk vermeerderd zijn. Men zou in dit geval dus van een gedissocieerden icterus kunnen spreken.

4. Ko. vrouw van 35 jaar.

Sedert veertien dagen heeft patiente, met tusschenpoozen van eenige dagen, pijn in den buik, die naar boven en naar den rug trekt. Ze braakte er een enkele maal bij. Ze heeft er niet geel bij gezien. De pijn hangt niet samen met den maaltijd, noch met de ontlasting of met de urineloosting.

De verdere anamnese levert niets bijzonders op.

Er is wat spierverset in het epigastrium.

Den eersten dag, dat ze in het ziekenhuis ligt, is patiente niet icterisch, doch den volgenden morgen (25-11-'24) is zij duidelijk geel. Het chemisch onderzoek van bloed en urine geeft dan de volgende resultaten:

25-11-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 4,7, directe

reactie prompt.
 urine: bilir.: spoortje.
 urob.: sterk vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 band zwak.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 870.
 haemoconiën: talrijk.

Het spierverset vermindert in den loop van den dag.
 De diagnose wordt gesteld op cholelithiasis.

26-11-'24 De pijn is zoo goed als verdwenen, de
 icterus neemt af.

urine: bilir.: —.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band. —.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 920.

30-11-'24 de icterus is verdwenen.

1-12 '24 urine: bilir.: —.
 urob.: niet vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band —.
 Reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 910.

Tijdens een aanval van galsteenen is er dus een
 retentie geweest, zoowel van bilirubine als van galzure
 zouten. Er was hier een volledig parallel loopen van
 beide stoornissen.

Ware men uitsluitend op de reactie van Hay en
 de oppervlaktespanning afgegaan, dan had men hier
 een gedissocieerden icterus kunnen veronderstellen.

5. He. man van 64 jaar.

Patient is langzamerhand geel gaan zien. Voor twee

Jan?

maanden is de geelzucht het eerst opgemerkt, sedert dien toegenomen, naar patient meent wisselend in intensiteit. Hij heeft geen jeuk, is niet vermagerd en heeft geen klachten.

Voor 5 jaar is hij met salversaainjecties behandeld.

Bij opname in het ziekenhuis bestaat er een sterke icterus. Op den rug is een laat secundair luetisch exanthema te zien. De lever is even te voelen.

De reactie van Wassermann is negatief. In de ontlasting, die geregeld onderzocht wordt, valt de benzydine reactie steeds positief uit.

Een maagonderzoek, dat verricht wordt, levert niets bijzonders op.

11-2-'25 bloeds serum: bilir. gehalte: 25, directe reactie prompt.

urine: bilir.: + +.

urob.: niet vermeerdert.

reactie v. Meillère: in 50 cc band zwak.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 760.

faeces: urob.: duidelijk aanwezig.

15-2-'25

urine: bilir.: + +.

urob.: misschien iets vermeerdert.

reactie v. Meillère: in 50 cc band zwak +, in 25 cc band —.

reactie van Hay: zwak +.

opp. sp.: 800.

17-2-'25

urine: bilir.: + +.

urob.: niet vermeerdert.

reactie v. Meillère: in 25 cc band —.

reactie van Hay: +.

- opp. sp.: 770.
 haemoconiën: talrijk.
 ' 18-2-'25 urine: bilir.: + +.
 urob.: niet duidelijk aanwezig.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band —.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 800.
 23-2-'25 urine: bilir.: + +.
 urob.: niet vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band zwak +.
 reactie van Hay: zwak +.
 opp. sp.: 770.

Er is jodetum kalicum gegeven, de toestand verandert echter weinig.

De resistentie van de gewassen en de ongewassen erythrocyten is iets verhoogd.

- 3-3-'25 urine: bilir.: + +.
 urob.: niet vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band twijfelachtig.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 770.
 13-3'25 bloedserum: bilir: gehalte: 32, directe
 reactie prompt.
 urine: bilir.: + +.
 urob.: aanwezig.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 band zwak +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 760.
 haemoconiën: aanwezig, maar ongetwijfeld verminderd.

De laatste dagen klaagt patiënt over hevigen jeuk. De icterus is toegenomen.

Daar de diagnose niet geheel vast staat, wordt proeflaparotomie aangeraden. Patiënt heeft echter bezwaar tegen een operatie en gaat naar huis.

In dit geval bestaat er dus een sterke retentie van galkleurstoffen, terwijl de galzuren in het begin niet duidelijk worden teruggehouden (de vermeerdering der galzuren in de urine is niet met zekerheid aan te toonen en er zijn zeer veel haemoconiën).

Later schijnt er ook een retentie van galzure zouten te ontstaan.

Men zou hier dus in den beginne een dissociatie kunnen aannemen.

6. Ma. kind van 8 jaar.

Zij werd een week geleden plotseling ziek. Ze had koorts, braakte en bloedde telkens uit haar neus. Bovendien klaagde ze over ergen jeuk.

Wanneer het meisje in het ziekenhuis komt, is haar kleur duidelijk icterisch. De temperatuur is wat verhoogd. De lever is palpabel en reikt tot ongeveer drie vingerbreedten onder den ribbenboog, de milt is even te voelen. Overigens worden er bij het onderzoek geen afwijkingen gevonden.

29-9-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 8,8, directe
reactie prompt.
urine: bilir.: +.
urob.: niet vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 20 cc
band sterk +.
reactie van Hay: +.
opp. sp.: 770.
faeces: ontkleurd, maar bevatten
toch urobiline.

haemoconiën: talrijk.

De vitale korreling is niet vermeerderd. Er bestaat geen anaemie.

De diagnose wordt op catarrhalen icterus gesteld.

3-10-'24

urine: bilir.: —.

urob.: sterk vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc
band twijfelachtig.

reactie van Hay: —.

opp. sp.: 920.

De intensiteit van den icterus neemt de laatste dagen snel af.

6-10-'24 bloedserum: bilir. gehalte: niet verhoogd.

urine: bilir.: —.

urob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 100 cc
band —.

reactie van Hay: —.

opp. sp.: 940.

haemoconiën: talrijk.

In dit geval loopen de retenties van bilirubine en galzuren dus ongeveer evenwijdig.

7. v. Ip. man van 35 jaar.

Hij heeft reeds twee jaar tijden, dat hij een vervelende pijn in de rechterzijde voelt, die hem bij zijn werk bemoeilijkt. De vorige maand begon hij bovendien koorts te krijgen, zijn voeten werden dik en patiënt vermagerde. De eetlust verminderde sterk.

Bij opneming in het ziekenhuis is patient licht icterisch. Hij is iets dyspnoisch. De temperatuur is iets verhoogd. Er zijn geen oedemen. De lever is vergroot en hard, het oppervlak ervan is effen en de rand lijkt vrij scherp. Er is een sterk vergrootte milt te voelen. Vocht

kan men niet met zekerheid in den buik aantonen.

De reactie van Wassermann is + 2.

De vitale korreling is niet vermeerderd, er bestaat geen anaemie.

21-1-'25 bloedserum: bilir. gehalte: 5,3, directe reactie prompt.

urine: bilir.: —.

urob.: sterk vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc band twijfelachtig.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 810.

faeces: veel urobiline.

26-1-'25

urine: bilir.: —.

urob.: sterk vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc band —.

reactie van Hay: zwak +.

opp. sp.: 800.

28-1-'25 haemoconiën: zeer talrijk.

30-1-'25 bloedserum: bilir. gehalte: 4,3, directe reactie prompt.

urine: bilir.: —.

urob.: sterk vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc band —.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 810.

De diagnose wordt gesteld op hypertrophische cirrhose.

Ten opzichte van de galzure zouten is er dus geen duidelijke afwijking. Wat de galkleurstoffen betreft, er verschijnt wel is waar geen bilirubine in de urine, maar de bilirubinespiegel in het bloed is flink verhoogd.

Men zou in dit geval misschien een geringe dissociatie

kunnen aannemen.

8. v. Scha. een vrouw van 39 jaar.

Deze vrouw, wier geschiedenis reeds elders is beschreven, ¹⁾ is bij iedere zwangerschap ongeveer de derde maand geel geworden. Ze gevoelt zich dan moe en heeft ergens last van jeuk. De urine wordt donker, terwijl de ontlasting dan tevens licht van kleur wordt.

Na ongeveer 5 maanden is er na elke zwangerschap een miskraam opgetreden.

Patiënte is nu voor de vijfde maal gravida (4½ maand).

Ze is icterisch en overal zijn krabeffecten te zien.

De lever reikt tot een vingerbreedte onder den ribbenboog, is niet hard en heeft een scherp rand. De buik is nergens pijnlijk, wanneer men er op drukt.

bloedserum: bilir. gehalte: 5,5, directe
reactie prompt.

urine: bilir.: + +.

urob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 25 cc
band +.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 830.

faeces: ontkleurd, maar bevatten
toch veel urobiline.

18-5-'23

urine: bilir.: zwak +.

urob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 25 cc
band sterk +.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 800.

De resistentie der erythrocyten tegenover verdunde zoutoplossingen is normaal.

1) M. Boreel. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1924.

- 20-6-'23 urine: bilir.: zwak +.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 band +.
 reactie van Hay: +.
 opp sp.: 750.
- 9-7-'23 begint de partus praematurus.
 Het kraambed verloopt normaal.
- 12-7-'23 urine: bilir.: zwak +.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 band duidelijk.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 720.
- 13-7-'23 bloedserum: bilir. gehalte: 1,1, directe
 reactie prompt.
 urine: bilir.: twijfelachtig.
 urob.: iets vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 20 cc
 band +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 730.
- 14-7-'23 urine: bilir.: —.
 urob.: iets vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 band +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 750.
- 16-7-'23 urine: bilir.: —.
 urob.: misschien iets ver-
 meerderd.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 band zwak +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 840.

17-7-'23	urine:	bilir.: —. urob.: niet vermeerderd. reactie v. Meillère: in 100 cc band zwak +. reactie van Hay: zwak +. opp. sp.: 900.
18-7-'23	urine:	bilir.: —. urob.: niet vermeerderd. reactie v. Meillère: in 100 cc band zwak +. reactie van Hay: —. opp. sp.: 900.

De retentie van bilirubine en van galzure zouten ver-
loopen in dit geval dus ongeveer evenwijdig.

9. de Ko. man van 53 jaar.

Voor 5 maanden begon hij geel te zien en jeuk te krijgen. Hij gevoelde zich echter niet ziek, zoodat hij aan het werk bleef. Volgens zijn zeggen is de icterus geleidelijk toegenomen.

Behalve de gele tint van de huid worden er geen afwijkingen aan patient gevonden.

De ontlasting bevat geen bloed.

9-12-'24 bloedserum: bilir. gehalte 4,1, directe
reactie prompt.

urine: bilir.: een spoortje.
urob.: sterk vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 50 cc
band zwak +.
reactie van Hay: +.
opp. sp.: 800

haemoconiën: talrijk.

11-12-'24 urine: bilir.: een spoortje.
urob.: sterk vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 50 cc

- band zwak +.
 reactie van Hay: zwak +.
 opp. sp.: 790.
- 17-12-'24 urine: bilir.: een spoortje.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band zwak +.
 reactie van Hay: zwak +.
 opp. sp.: 820.
- 1-1-'25 bloedserum: bilir. gehalte: 3,3, directe
 reactie prompt.
- urine: bilir.: een spoortje.
 urob.: iets vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band zwak +.
 reactie van Hay: zwak +.
 opp. sp.: 820.
- 6-1-'25 bloedserum: bilir. gehalte: 2,4, directe
 reactie prompt.
- urine: bilir.: een spoortje.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band zwak +.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 850.

Patient gaat daarna naar huis. De diagnose luidt:
 waarschijnlijk catarrhale icterus.

Er is hier een lichte retentie van bilirubine, terwijl
 die van galzure zouten niet aangetoond kan worden.
 Misschien zou men hier van een geringe dissociatie
 kunnen spreken.

10. Ja. man van 21 jaar.

Patient is voor ruim twee maanden geel geworden.
 Hij heeft geen jeuk gehad en geen buikpijn, zijn eenige

klacht was toen misselijkheid. Zijn dokter hield het voor een catarrhalen icterus. Na een maand was de geelzucht verdwenen, om na ongeveer een week weer langzamerhand terug te komen. Voor drie dagen heeft patient bij zijn ziekte bovendien nog roodvonk gekregen.

Bij inkomst is er een duidelijk en typisch exanthema te zien en patient is sterk icterisch. De temperatuur is ongeveer 40°, de lever reikt tot 3 vingerbreedten onder den ribbenboog, is niet hard, de milt is hard en vergroot.

bloedserum: bilir. gehalte: 28, directe
reactie prompt.

urine: bilir.: + +.

urob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 10 cc
band +.

reactie van Hay: zwak +.

opp. sp.: 710.

faeces: bevatten veel urobiline.

Er ontwikkelt zich snel een dubbelzijdige pneumonie. Den volgenden dag succombeert patiënt. Bij de obductie blijkt de lever vergroot; er bestaat geen duidelijke cirrhose, ofschoon er misschien wel wat veel bindweefsel in is. In de galwegen bevindt zich een slijmerige vloeistof, die ongekleurd is en waarin ik geen galzure zouten kon aantoonen. De milt is vergroot en bevat vrij veel bindweefsel.

Er is dus ook hier weer een evenwijdig loopen van de retentie van bilirubine en galzuren.

11. v. d. Ge. man van 23 jaar.

Hij heeft sedert ruim een jaar aanvalsgewijze pijn onder den rechter ribbenboog, die naar boven uitstraalt. De duur ervan is zeer verschillend, van een half uur tot tien uur toe. Bij deze aanvallen heeft patiënt wel eens

geel gezien. De ontlasting zag dan erg licht en de urine was donker. Hij heeft er wel eens bij gebraakt. De laatste acht weken kwamen de aanvallen bijna dagelijks. Voor 10 jaar heeft hij nierstenen gehad.

Bij opname ziet patiënt icterisch. De temperatuur is 39°. De lever is te voelen, de rand is week en rond. Er is geen galblaas te voelen.

20-10-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 15,9, directe reactie prompt.

urine: bilir.: + +.

uob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 10 cc sterke band.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 700.

haemoconiën: aanzienlijk verminderd.

faeces: ontkleurd, bevatten echter veel urobiline.

Geleidelijk vermindert de pijn. De temperatuur daalt en de icterus neemt af.

28-10-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 1,8, directe reactie prompt.

urine: bilir.: —.

uob.: misschien iets vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc band twijfelachtig.

reactie van Hay: —.

opp. sp.: 920.

haemoconiën: talrijk.

31-10-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 1,1, directe reactie prompt.

urine: bilir.: —.

uob.: niet vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc

band —.

reactie van Hay: —.

opp. sp.: 910.

Er wordt tijdens het verblijf in het ziekenhuis geen steen in de ontlasting gevonden. De diagnose wordt gesteld op cholelithiasis.

In dit geval bestaat dus in het begin een retentie zoowel van bilirubine als van galzure zouten. De bilirubinespiegel blijft bij het herstel van den aanval nog wat verhoogd, terwijl de galzure zouten in de urine niet duidelijk meer vermeerderd zijn. Ik geloof echter niet, dat, zoolang de methoden van de galzuurbepalingen zoo onnauwkeurig zijn, aan dergelijke kleine verschillen waarde toegekend mag worden.

12. v. d. Ve. vrouw van 54 jaar.

Zij heeft de laatste 4 maanden ongeveer zes aanvallen van hevige pijn rechts onder den ribbenboog gehad. Daarbij braakte zij herhaaldelijk. Bovendien klaagt ze nog over een voortdurende pijn op dezelfde plaats. Doorlopend heeft zij last van jeuk.

Twee jaar geleden zou ze een galblaasaandoening doorgemaakt hebben.

Bij opname ziet patiënte er iets icterisch uit. Er is wat koorts. Het doet haar pijn, wanneer men op de galblaasstreek drukt.

30-10-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 1,3, directe reactie prompt.

urine: bilir.: —.

urob.: niet vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc band twijfelachtig.

reactie van Hay: —.

opp. sp.: 870.

31-10-'24

urine: bilir.: —.

urob.: niet vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band aanwezig.
 reactie van Hay: zwak +.
 opp. sp.: 830.

2-11-'24

urine: bilir.: —.
 urob.: niet vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band +.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 810.

De toestand verandert weinig.

4-11-'24 begint patiënte over meer pijn te klagen.

urine: bilir.: een spoortje.
 urob.: niet vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 20 cc
 band duidelijk.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 800.

Den volgenden dag wordt er 's-morgens bloed af-
 genomen voor het onderzoek, waarbij ik de volgende
 resultaten kreeg:

5-11-'24 bloedserum: bilir. gehalte: 2,75, directe
 reactie prompt.

urine: bilir.: —.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band aanwezig.
 reactie van Hay: zwak +.
 opp. sp.: 810.

In den loop van den dag zakt de pijn weer af.

6-11-'24

urine: bilir.: —.
 urob.: niet vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band zwak +.

- 7-11-'24 urine: reactie van Hay: —.
opp. sp.: 860.
bilir.: —.
urob.: niet vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 100 cc
band twijfelachtig.
reactie van Hay: —.
opp. sp.: 950.
- 10-11-'24 krijgt patiënte weer een aanval van pijn.
urine: bilir.: —.
urob.: sterk vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 25 cc
zeer sterke band.
reactie van Hay: zwak +.
opp. sp.: 860.
- 11-11-'24 haemoconiën: aanwezig.
urine: bilir.: —.
urob.: niet vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 50 cc
band —.
reactie van Hay: —.
opp. sp.: 960.

De diagnose wordt gesteld op galstenen en er wordt haar operatie aangeraden.

Bij de operatie, eenige dagen later, worden inderdaad galstenen gevonden.

Bilirubine- en galzuurretentie loopen hier dus parallel.

13. v. Me. man van 25 jaar.

Patiënt was reeds eenigen tijd in de kliniek opgenomen wegens een maagzweer.

22-9-'23 ontwikkelt zich plotseling icterus. Patiënt gevoelt zich overigens goed.

urine: bilir.: +.

- urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 20 cc
 band +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 750.
- 23-9-'23 de icterus neemt al weer af.
 urine: bilir.: een spoortje.
 urob.: iets vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 25 cc
 band +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 870.
- 24-9-'23 urine: bilir.: —.
 urob.: iets vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band +, in 25 cc band —.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 910.
- 27-9-'23 urine: bilir.: —.
 urob.: niet vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 100 cc
 band +.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 900.

Bij operatie bleek er een ulcus penetrans in het pancreas te bestaan, wat den icterus verklaarde.

De stoornissen van bilirubine en galzure zouten loopen hier evenwijdig.

14. Pe. man van 24 jaar.

Sedert twaalf dagen ziet patiënt geel en klaagt hij over jeuk. Overigens gevoelt hij zich gezond.

Bij opname is patiënt erg icterisch. Hij heeft geen koorts. De lever is wat pijnlijk, wanneer men er op drukt en reikt tot 1 à 2 vingerbreedten onder den ribbenboog,

de milt is niet te voelen.

De reactie van Wassermann is negatief.

17-11-'23 bloedserum: bilir. gehalte: 60, directe
reactie prompt.

urine: bilir.: +.

urob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 5 cc
band zwak +.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 750.

faeces: bevatten urobiline.

haemoconiën: slechts enkele aanwezig.

23-11-'23 bloedserum: bilir. gehalte: 40, directe
reactie prompt.

urine: bilir.: +.

urob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 10 cc
band al sterk.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 810.

faeces: ontkleurd, maar bevatten
vrij veel urobiline.

haemoconiën: niet talrijk.

De icterus neemt steeds af.

28-11-'23 urine: bilir.: een spoortje.

urob.: sterk vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 20 cc
band +.

reactie van Hay: zwak +.

opp. sp.: 810.

faeces: urobiline als normaal.

haemoconiën: talrijk.

1-12-'23 urine: bilir.: een spoortje.

urob.: sterk vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc

		band duidelijk +.
		reactie van Hay: zwak +.
		opp. sp.: 820.
5-12-'23	urine:	bilir.: een spoortje.
		urob.: vermeerderd.
		reactie v. Meillère: in 50 cc
		band zwak +.
		reactie van Hay: —.
		opp. sp.: 880.
10-12-'23	urine:	bilir.: —.
		urob.: niet vermeerderd.
		reactie v. Meillère: in 50 cc
		band zwak +.
		reactie van Hay: —.
		opp. sp.: 850.

De diagnose werd op catarrhalen icterus gesteld.
Galzuurstoornis en bilirubinstoornis loopen hier ongeveer evenwijdig.

15. de Be. man van 21 jaar.

Patient zou voor tien maanden een pleuritis gekregen hebben. Hij heeft daarvoor voortdurend rust moeten houden en is nu nog zeer kortademig. Hij hoest weinig meer. Zoo nu en dan zou hij wat geel gezien hebben.

Bij zijn komst in het ziekenhuis is patient zeer cyanotisch en dyspnoisch, bovendien iets icterisch. De temperatuur is niet verhoogd, aan de longen blijkt onder, beiderzijds, maar vooral rechts, een demping te bestaan, die op een verdikking van de pleurabladsen berust. Er is een duidelijke aderteekening op den buik. De lever is sterk vergroot, hard en wat hobbelig van oppervlakte. De milt is duidelijk te voelen.

We hebben hier het beeld van een pseudocirrhose van Pick.

10-12-'23 bloedserum: bilir. gehalte 4,4, directe

reactie prompt.

urine: bilir.: —.
 urob.: sterk vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 710.

faeces: urob.: aanwezig.

haemoconiën: aanwezig.

Langzamerhand gaat patient zich wat beter gevoelen.

16-12-'23 urine: bilir.: —.
 urob.: sterk vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 730.

19-12-'23 urine: bilir.: —.
 urob.: sterk vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band zwak +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 790.

27-12-'23 urine: bilir.: —.
 urob.: sterk vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 100 cc
 band zeer zwak +.
 reactie van Hay: zwak +.
 opp. sp.: 840.

Daarna blijft de toestand ongeveer dezelfde.

Eenigen tijd later vertrekt patient, nog dyspnoisch.

Hij heeft nog sterke urobilinurie.

Misschien heeft hier een geringe dissociatie bestaan:
 de bilirubinespiegel in het bloed was wat verhoogd,
 terwijl de galzure zouten in de urine niet duidelijk ver-
 meerderd waren.

16. Gr. vrouw van 23 jaar.

Patiënte kreeg twee maanden geleden influenza. Drie weken daarna zag ze geel. Ze weet niet of de ontlasting toen ontkleurd was. Ze had geen jeuk.

Sinds de influenza heeft ze nu eens verstopping, dan weer diarrhee. Een paar maal heeft ze gebraakt, ze krijgt telkens pijn boven in den buik, die niet uitstraalt en niet met den maaltijd samenhangt.

Ze is den laatsten tijd niet vermagerd.

Bij opname heeft patiente nog een gelige tint. Drukken op het epigastrum doet haar pijn, de linker leverkwab kan men even voelen, de milt is niet palpabel. De temperatuur is niet verhoogd.

25-3-'25 bloeds serum: bilir. gehalte: 5,6, directe reactie prompt.

urine: bilir.: een spoortje.

urob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc band twijfelachtig.

reactie van Hay: —.

opp. sp.: 880.

faeces: urobiline) + +.

haemoconiën: 2 uur na 30 gr. boter talrijk.

De weerstand van de gewasschen bloedlichaampjes tegenover verdunde zoutoplossingen was normaal.

De diagnose luidde icterus catarrhalis, misschien cholelithiasis.

Zeer langzamerhand ging de icterus terug en verdween de gevoeligheid in het bovenste deel van den buik. Duidelijke aanvallen van pijn traden niet op.

1-4-'25 urine: bilir.: een spoortje.

urob.: sterk vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc band twijfelachtig.

reactie van Hay: —.

		opp. sp.: 900.
7-4-'25	urine:	bilir.: een spoortje. urob.: vermeerderd. reactie v. Meillère: in 25 cc band zwak +. reactie van Hay: —. opp. sp.: 850.
20-4-'25	urine:	bilir.: een zeer gering spoortje. urob.: niet vermeerderd. reactie v. Meillère: in 25 cc band —, in 50 cc band twijfelachtig. reactie van Hay: —. opp. sp.: 920.
8-5-'25	urine:	bilir.: —. urob.: niet vermeerderd. reactie v. Meillère: in 50 cc band —. reactie van Hay: —. opp. sp.: 910.

Daarna vertrekt patiente.

Er is dus tijdens haar verblijf in het ziekenhuis een lichte retentie der galkleurstoffen geweest; het terughouden der galzure zouten was daarbij twijfelachtig.

Misschien zou men dus hier een geringe dissociatie kunnen aannemen.

17. Ve. man van 42 jaar.

Patient heeft sinds drie jaar last van zijn maag. In het begin gingen deze klachten over wanneer hij maar dieet hield, maar de laatste maanden helpt dat ook niet meer.

Uit het onderzoek blijkt, dat zijn bezwaren op een carcinoma ventriculi berusten. Het bilirubinegehalte

van het bloedserum is normaal en er bestaat geen urobilinurie.

Nadat hij eenige dagen in het ziekenhuis gelegen heeft, ontstaat er plotseling een icterus, die snel in sterkte toeneemt.

23-3-'25 urine: bilir.: +.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 10 cc
 band zwak +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 760.

25-3-'25 bloedserum: bilir. gehalte: 8,5, directe
 reactie prompt.

urine: bilir.: + +.
 urob.: niet vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 10 cc
 band +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 750.

haemoconiën: talrijk.

faeces: urob.: een spoortje aanwezig.

2-4-'25 urine: bilir.: + +.
 urob.: niet vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 10 cc
 band +.
 reactie van Hay: +.
 opp. sp.: 740.

Langzamerhand komt er vocht in den buik. Patient gevoelt zich echter vrij goed en gaat naar huis.

We vinden in dit geval een evenwijdig loop van de retenties van galkleurstoffen en galzure zouten.

18. Am. man van 38 jaar.

Hij gevoelt zich al geruimen tijd niet prettig. Hij is

gauw moe en heeft hevigen jeuk, zoodat hij bijna niet slapen kan. Deze verschijnselen zijn den laatsten tijd toegenomen en zijn omgeving vindt, dat hij geel ziet. Hij is niet magerder geworden. Zijn eetlust is vrij goed. De ontlasting is de laatste dagen vaak licht van kleur en zijn urine ziet erg donker.

Bij inkomst in het ziekenhuis heeft hij een vrij sterk icterische kleur. Over het geheele lichaam zijn krab-effecten te zien. Het bovenste deel van den buik doet pijn, wanneer er op gedrukt wordt, de lever is daar duidelijk te voelen en reikt tot ongeveer drie vingerbreedten onder den rechter ribbenboog. Ook de linker leverkwab is wat vergroot. De milt kan men nog even voelen.

De ontlasting bevat na diet geen bloed, de reactie van Wassermann in het bloedserum is negatief.

27-10-'25 bloedserum: bilir. gehalte: 7,0, directe reactie prompt.

urine: bilir. +.

urob.: niet vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 10 cc band zwak +.

reactie van Hay: +.

opp. sp.: 700.

haemoconiën: sterk verminderd.

faeces: urob.: sterk +.

De diagnose wordt op catarrhalen icterus gesteld.

Geleidelijk gaat de icterus terug.

4-11-'25 de huidkleur is normaal geworden. De jeuk is veel verminderd.

urine: bilir.: een spoortje.

urob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc band —, in 25 cc band

twijfelachtig.

reactie van Hay +.

- opp. sp. 800.
 haemoconiën: talrijk.
 11-11-'25 bloedserum: bilir. gehalte: 2,5, directe
 reactie prompt.
 urine: bilir.: een spoortje.
 urob.: vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band zwak +.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 850.
 18-11-'25 bloedserum: bilir. gehalte: 2,2, directe
 reactie prompt.
 urine: bilir.: —.
 urob.: iets vermeerderd.
 reactie v. Meillère: in 50 cc
 band zwak +.
 reactie van Hay: —.
 opp. sp.: 860.

Patient heeft nog steeds wat jeuk. Als oorzaak hiervan wordt een prurigo aangenomen, die reeds vóór zijn icterus bestaan zou hebben.

Daarna verlaat hij het ziekenhuis.

Wij vinden hier dus een evenwijdig loop van de storingen van galkleurstoffen en van galzure zouten.

19. v. B. man van 24 jaar.

Patient is al een paar maanden gauw moe en kortademig. Geleidelijk is dit toegenomen, zoodat hij de laatste maand te bed moest blijven. Zijn eetlust is slecht. Acht dagen geleden begon hij geel te zien en kreeg hij jeuk. Zijn beenen zijn langzamerhand dikker geworden.

Bij aankomst in de kliniek ziet patient sterk icterisch. Overal zijn krabeffecten zichtbaar. Vooral aan de beenen ziet men onderhuidsche bloedingen. Patient is zeer kortademig. De beenen zijn oedemateus. De tempe-

ratuur is 38° á 39°. Het hart is sterk vergroot en er zijn geruischen aan te hooren. De lever doet pijn, wanneer men er op drukt en is vergroot. De milt is duidelijk te voelen. Er bestaat een anaemie. Het ureum gehalte van het bloedserum is verhoogd, de urine bevat eiwit.

2-2-'26 bloedserum: bilir. gehalte: 14,4, directe
reactie prompt.

urine: bilir.: + +.

urob.: vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc
band twijfelachtig.

reactie van Hay +.

opp. sp.: 800.

faeces: urobiline aanwezig.

3-2-'26

urine: bilir.: + +.

urob.: sterk vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc
band —.

reactie van Hay +.

opp. sp.: 770.

5-2-'26

urine: bilir.: + +.

urob.: sterk vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc
band twijfelachtig.

reactie van Hay +.

opp. sp.: 780.

haemoconiën: talrijk.

Daarna nemen de oedemen sterk toe en gaat de toestand achteruit. De diurese vermindert.

11-2-'26

urine: hoeveelheid slechts 250 cc
bilir.: + +.

urob.: sterk vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc
band niet te zien wegens

de donkere kleur van het extract, in 25 cc band \mp .
reactie van Hay \mp .
opp. sp.: 740.

Eenige dagen later overlijdt patient. Bij de obductie wordt de diagnose, septische endocarditis met stuwingslever, bevestigd. Er blijkt een typische notemuskaatlever te bestaan.

We vinden in dit geval een retentie der galkleurstoffen zonder dat de galzure zouten in de urine duidelijk vermeerderd zijn. Men zou hier dus een dissociatie moeten aannemen.

20. Mo. man van 32 jaar.

Hij heeft een jaar of acht aanvallen van een drukken- de pijn boven in den buik. Gedurende deze aanvallen voelt patiënt zich erg moe en hij meent, dat zijn huid- kleur dan ook donkerder wordt. Maar ook in de perio- den zonder pijn heeft hij een donkerder tint dan de meeste menschen. Zijn urine is altijd bruin, zijn ontlas- ting is soms wat licht van kleur.

Twee jaar geleden is patient voor deze pijnen geope- reerd. Men meende toen, dat hij galsteen had. Bij de operatie werd echter niets gevonden en hij behield zijn klachten.

Patient ziet er geelbruin uit. Zijn lever en milt zijn sterk vergroot en verhard. De urine bevat veel uro- biline en veel bilirubine. In den buik is een spoortje vocht aan te toonen.

De diagnose wordt gesteld op hypertropische lever- cirrhose.

9-2-'26 bloedserum: bilir. gehalte: 16, directe
reactie prompt.

urine: bilir.: $\mp \mp$.

urob.: sterk vermeerderd.

- reactie v. Meillère: in 10 cc
band twijfelachtig.
reactie van Hay: +.
opp. sp.: 780.
- 10-2-'26 faeces: urobiline aanwezig.
urine: bilir.: ++.
urob.: sterk vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 25 cc
band +, in 10 cc band —.
reactie van Hay: +.
opp. sp.: 790.
- 12-2-'26 haemoconiën: vrij talrijk.
haemoconiën: vrij talrijk.
- 17-2-'26 urine: bilir.: + +.
urob.: sterk vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 25 cc
band +, in 10 cc zwak +.
reactie van Hay: +.
opp. sp.: 740.
- 19-2-'26 bloedserum: bilir. gehalte: 15, directe
reactie prompt.
urine: bilir.: + +.
urob.: sterk vermeerderd.
reactie v. Meillère: in 10 cc
band twijfelachtig.
reactie van Hay: +.
opp. sp.: 790.

Er bestaat dus hier zoowel voor galkleurstoffen als voor galzure zouten een duidelijke retentie.

Bij enkele van deze patienten bemerken we dus een dissociatie, want, terwijl gewoonlijk bij intensieven icterus een zoo sterke retentie der galzure zouten ontstaat, dat bij het uitgaan van het extract van 10 cc urine al een duidelijke band in het spectrum te zien is, kon ik bij geval 3, 5 en 19

in het extract van 50 cc urine nauwelijks galzure zouten aantoonen.

In deze gevallen bestaat er dus een uitsluitende retentie van de galkleurstoffen.

Bij de patiënten 7, 9, 15 en 16 ontbreekt eveneens de vermeerdering der galzure zouten in de urine. Het bilirubinegehalte van het bloed is hier echter niet in zoo sterke mate verhoogd als bij de eerstgenoemden. De dissociatie is dus niet zoo uitgesproken, zoodat ik, in verband met de groote onnauwkeurigheid van de schatting der galzure zouten, deze gevallen niet als bewijs voor het bestaan van een gedissocieerden icterus zou durven laten gelden.

Een retentie der galzure zouten alleen heb ik, zooals uit mijn waarnemingen blijkt, niet bemerkt. Het geringe aantal van de door mij onderzochte gevallen in aanmerking genomen, kan dit toevallig zijn, vooral, wanneer men bedenkt, dat volgens *Brulé*¹⁾ de retentie van galzure zouten zonder retentie van galkleurstoffen veel zeldzamer is dan die van de pigmenten alleen.

Wat nu deze uitsluitende retentie van de kleurstoffen betreft, het bestaan daarvan is eigenlijk reeds lang bekend. Ongetwijfeld behoort hiertoe een deel van die gevallen, die vroeger haematogene icterus genoemd werden.

Zoo beschrijft *Leyden*²⁾ de ziekte van een patient met pyaemie, die daarbij icterus kreeg.

De huid en de conjunctivae waren op een zekeren dag geel, de urine gaf duidelijk de reactie van *Gmelin*, de lever was vergroot.

Na vier dagen overleed de zieke. Bij de obductie bleek de lever doorzaaid met abcessen. De galblaas en het duodenum bevatten gal, de faeces waren niet ontkleurd.

1) *Brulé*. Recherches sur les Ictères 1922.

2) *Leyden*. Beiträge zur Pathologie des Icterus 1866.

Door *Leyden* werden 500 cc urine op galzure zouten onderzocht. Het gelukte hem echter niet deze in het extract daarvan met de volgens *Neukomm* gewijzigde reactie van *Pettenkoffer* aan te toonen.

Thans zouden wij hier dus een onvolledige retentie van galkleurstoffen zonder duidelijke retentie van galzure zouten willen aannemen. Want, moge wegens het gebrekkige der methode niet bewezen zijn, zooals *Nauyn* reeds betoogde, dat er geen galzure zouten in die urine voorkwamen, het feit blijft bestaan, dat *Leyden* met een procédé, waarmede hij anders bij icterus een positief resultaat placht te verkrijgen, ze hier niet aan kon toonen.

Leyden beschouwde dit geval, juist wegens het ontbreken der galzure zouten in de urine, als een typisch voorbeeld van een haematogenen icterus.

Ook *Stadelmann*¹⁾ heeft toegegeven, dat bij sommige vormen van icterus de galzure zouten in de urine niet duidelijk vermeerderd zijn, al bestreed hij de theorie, dat deze icterusvormen haematogeen zouden zijn.

Zooals ik reeds in de inleiding vermeld heb, vond ook *Salkowski*²⁾ dergelijke gevallen, die hij, niettegenstaande het ontbreken der galzure zouten in de urine, toch tot den resorptie-icterus meende te moeten rekenen.

De mededeelingen van de laatste jaren over het niet vermeerderd zijn van galzure zouten in de urine van icterus-patienten steunen vooral op de reactie van *Hay*. Hier valt tegen in te brengen, wat wij vroeger (bladz. 44) deden opmerken: een geringe vermeerdering van galzure zouten kan, als men uitsluitend de reactie van *Hay* volgt, over het hoofd gezien worden, en de reactie van *Hay* kan positief uitvallen, terwijl uit den uitslag van de reactie van *Meillère* blijkt, dat de galzure zouten in de urine toch niet vermeerderd zijn.

¹⁾ *Stadelmann*. *Der Icterus* 1891.

²⁾ *Salkowski* und *Leube*. *Die Lehre vom Harn* 1882.

De onderzoeken, waarbij alleen de reactie van H a y gebruikt is, zijn dus mijns inziens van weinig waarde.

R e t z l a f f¹⁾ onderzocht de urine van zijn icterus-patiënten niet alleen met de reactie van H a y, maar hij bepaalde bovendien de oppervlaktespanning.

Hij vond bij een catarrhalen icterus, dat de urine veel bilirubine bevatte, maar de oppervlaktespanning 923 bedroeg en de reactie van H a y negatief was.

Bij een dergelijke hooge oppervlaktespanning is een vermeerderde hoeveelheid galzure zouten in de urine onwaarschijnlijk. Daarom zou ik evenals R e t z l a f f hier een retentie der galkleurstoffen alleen willen aannemen.

In een tweede geval was de oppervlaktespanning der urine 930 en de reactie van H a y negatief, ofschoon er een sterke bilirubinurie bestond. Ook hier zou ik het ontbreken van een vermeerdering der galzure zouten in de urine tijdens den icterus willen aannemen.

Wat de beteekenis der haemoconiën betreft, naar ik meen, is een lichte retentie der galzure zouten op die wijze niet te vinden: ik kon in meerdere gevallen, dat ik een retentie aan moest nemen wegens de groote hoeveelheid galzure zouten in de urine, geen duidelijke verandering van hun aantal bemerken.

Wanneer men bij een icterus haemoconiën in het bloed vindt, acht ik het dus niet geoorloofd om op grond daarvan al te besluiten, dat deze icterus gedissocieerd is.

Die waarnemingen van de Fransche onderzoekers, waarbij alleen gelet wordt op den uitslag van de reactie van H a y en het voorkomen van haemoconiën in het bloed, acht ik dus niet bewijzend voor het bestaan van een retentie der galkleurstoffen alleen.

Bilirubinurie zonder vermeerdering der galzure zouten

1) Zeitschr. für d. ges. exp. Med. Bd. 34.

in de urine komt dus, zooals uit mijn eigen onderzoekingen en dit korte overzicht blijkt, ongetwijfeld voor.

Een typisch voorbeeld van een dissociatie met retentie der galzure zouten alleen is volgens *Brulé* door *Lemière* en *Abra mi*¹⁾ beschreven.

Deze patient kreeg begin November 1911 icterus. De ontlasting was ontkleurd, de urine bevatte galkleurstoffen en gaf een duidelijke reactie van *H a y*.

Er was een geringe temperatuurverhooging, de lever en de milt waren niet vergroot. De diagnose werd op catarrhalen icterus gesteld.

6 December kreeg de ontlasting weer een donkerder kleur en was de icterus aanzienlijk verminderd.

7, 8 en 12 December bevatte de urine geen bilirubine of urobiline meer, de reactie van *H a y* bleef echter positief.

8 December bleken de haemoconiën in het bloed afwezig te zijn.

Als bezwaren moet men tegen conclusies uit deze — en dergelijke — waarnemingen opperen:

- 1e. dat een positieve reactie van *H a y* geenszins een vermeerdering van galzure zouten in de urine beteekent.
- 2e. dat het ontbreken van de haemoconiën nog niet met zekerheid de afwezigheid van galzure zouten in den darm bewijst. (*Levinger*).
- 3e. dat het ontbreken van bilirubine en urobiline in de urine volstrekt niet een retentie der galkleurstoffen uitsluit.

Voor al dit laatste punt heeft critiek van verschillende zijden uitgelokt. Het staat in nauwen samenhang met de theorieën over de urobilinurie, een hoofdstuk der Pathologie, dat nog steeds een indruk van verwardheid geeft.

Dat *Brulé* op grond van het ontbreken van een urobilinurie een retentie van galkleurstoffen uitsluit, staat in ver-

1) geciteerd uit *Croissant*, Thèse de Paris 1913.

band met zijn speciale opvatting over dat vraagstuk. Hij neemt een soort histogene urobiline-theorie aan: urobilinurie beteekent voor hem, dat er veel urobiline in de weefsels ontstaat, een gevolg van een teveel aan bilirubine in het bloed. Hij meent zelfs, dat de vermeerderde urobiline-uitscheiding in de urine een gevoeliger aanwijzing is voor een galpigment-retentie dan het bilirubinegehalte van het bloedserum. Want bij een geringe retentie zouden de weefsels het bilirubine zoo snel in urobiline kunnen omzetten, dat men geen duidelijke vermeerdering van bilirubine in het bloed vindt. Hij acht daarom bij het ontbreken van urobilinurie het bepalen der galkleurstoffen in het bloedserum onnoodig.

B r u l é zal echter daar, waar men naast de vermeerdering der galzure zouten in de urine een urobilinurie, maar geen verhoogd bilirubinegehalte van het bloed vindt, geen dissociatie kunnen aannemen.

Heel anders voor hen, die de enterogene urobilinetheorie zijn toegedaan. Zij zullen bij het vinden van urobilinurie zonder hyperbilirubinaemie, gedwongen zijn een aanzienlijke uitscheiding van galkleurstoffen door de lever aan te nemen. Voor hen wijst de urobilinurie, bij afwezigheid van hyperbilirubinaemie, allermint op retentie van galpigment en zij zouden dus, wanneer er daarnaast een vermeerdering der galzure zouten in de urine bestond, tot een dissociatie moeten besluiten.

De aanhangers der enterohepatogene urobilinetheorie zullen op grond van de hoeveelheid urobiline in de urine zich niet durven uitspreken omtrent het al of niet bestaan van een retentie van bilirubine. Zij zullen dus in ieder geval een bepaling van het bilirubinegehalte van het bloedserum eischen.

Afgezien van het urobilinevraagstuk is ook uit een ander gezichtspunt onderzoek van het bloedserum op galkleurstoffen gewenscht. H o o v e r e n B l a n k e n h o r n ¹⁾ later ook

¹⁾ Archiv. of Int. Med. Vol. 18. 1916.

Mac Ne e¹⁾) wezen er met nadruk op, dat de drempelwaarde van de nier voor pigmenten en voor galzure zouten op verschillende hoogte kan liggen, zoodat men de galzure zouten in de urine vindt en de pigmenten niet, ofschoon er voor beide stoffen een retentie bestaat.

Een ander bezwaar tegen de opvatting van Brulé, dat men volstaan kan met op urobilinurie en bilirubinurie te letten, rees van Fransche zijde. Chabrol en Bénard²⁾) meenden, dat het ontbreken van bilirubine en urobiline in de urine niet voldoende is om tot de afwezigheid van galkleurstoffen daarin te mogen besluiten: men zou in dat geval eerst nog moeten vaststellen, dat de sterk gekleurde urine niet nog andere bilirubinederivaten bevat. Op die wijze zou dus het bestaan van een uitsluitende retentie der galzure zouten, zelfs al was de bilirubinespiegel in het bloed niet verhoogd, nog twijfelachtig zijn.

Ook wordt door Brulé een proef van Lyon Caën³⁾) aangehaald als voorbeeld van een uitsluitende retentie der galzure zouten. Lyon Caën spoot een hond intramusculair phosphorolie in. De eerste twee injecties hadden geen resultaat, na de derde injectie daalde de oppervlaktespanning der urine, zonder dat er bilirubine of urobiline in optrad. Brulé acht het bestaan van een uitsluitende retentie der galzure zouten in dit geval bewezen. Maar ook hier geldt het bezwaar, dat een verlaging der oppervlaktespanning volstrekt nog niet een vermeerdering der galzure zouten in de urine bewijst.

Persoonlijk heb ik, zooals ik reeds mededeelde, geen uitsluitende retentie van galzure zouten aangetroffen. Voorloopig acht ik het bestaan van een zoodanige retentie dus nog niet aangetoond.

1) Quart. Journ. of Med. Vol. 16. 1923.

2) Chabrol en Bénard. Les Ictères 1921.

3) Thèse de Paris 1910.

Eenigszins afzonderlijk staan de waarnemingen van Hoover en Blankenhorn¹⁾). Dezen onderzochten behalve de urine ook het bloedserum op galzure zouten. Voor het onderzoek der urine gebruikten ze de reactie van Hay, voor dat van het bloedserum een wijziging van de reactie van Pettenkofer. Bilirubine werd in de urine aangetoond met de reactie van Hammarsten, in het bloedserum met de reactie van Gmelin.

In de meeste gevallen vonden ze een evenwijdig loopen van de stoornissen voor galkleurstoffen en voor galzure zouten.

Vaak troffen ze echter, na afloop van een obstructie der galwegen, bilirubine in het serum en de urine aan, zonder dat zij met de door hen gebruikte methoden daarin tevens galzure zouten konden aantoonen. In één geval, bij een chronische interstitieele hepatitis, duurde deze dissociatie zelfs zeer lang.

Bij twee patienten met pernicieuze anaemie en bij twee met loodvergiftiging vonden Hoover en Blankenhorn galzure zouten in het serum, terwijl bilirubine zoowel in het serum als in de urine ontbrak en ook de reactie van Hay in de urine negatief uitviel. We zouden hier volgens hen een icterus-dissociatie in het bloed hebben, die niet in de urine te voorschijn komt.

Deze vondsten van Hoover en Blankenhorn zijn echter niet van andere zijden bevestigd. Bovendien is naar mijn meening de reactie van Gmelin niet zeer geschikt tot het opsporen van kleine hoeveelheden bilirubine in het serum, zoodat het mogelijk is, dat zij een geringe hyperbilirubinaemie over het hoofd gezien hebben.

Of nu de reactie van Pettenkofer in het bloedserum, zooals Hoover en Blankenhorn die uitvoerden, de noodzakelijke betrouwbaarheid bezit, zoowel wat de posi-

¹⁾ Archives of Int. Med. Vol. 18. 1916.

tieve als wat de negatieve uitkomsten betreft, blijkt uit hun onderzoekingen niet duidelijk.

Alleenstaande waarnemingen, als b.v. het zeer dikwijls vinden van galzure zouten in het bloed bij pernicieuze anaemie en bij loodvergiftiging, deden mij een herhaling dezer onderzoekingen zeer van belang voorkomen.

Volgens hun voorschrift dialyseerde ik het bloedserum door een collodiummembraan. Het collodiumzakje werd in alcohol van 50% gehangen, het zoo verkregen dialysaat werd ingedampt en hierop werd de reactie van Pettenkofer met zwavelzuur en furfurol verricht.

Het gelukte mij niet, met deze methode, galzure zouten in het bloedserum van icteruspatienten aan te toonen. Daar ik meende, dat dit misschien aan een onvoldoende doorlaatbaarheid van het filter kon liggen, paste ik ter controle de methode van Gilbert, Chabrol en Bénard¹⁾ toe. Deze wordt als volgt uitgevoerd. Aan 2 cc bloedserum wordt 20 cc alcohol van 96% toegevoegd. Men verwarmt op het waterbad totdat de vloeistof kookt en filtreert daarna. Het filtraat wordt tot droog ingedampt en het residu weer opgelost in 5 cc zwavelzuur van 50% (1 volume zwavelzuur op 1 volume water). Er ontstaat een troebele vloeistof, die door centrifugeeren helder gemaakt moet worden. Dan voegt men twee druppels furfuroloplossing van 1% toe en verwarmt gedurende vijf minuten in een waterbad van 60°. Vervolgens zoekt men met den spectroscop naar den karakteristieken band.

Op deze wijze gelukte het mij in vele gevallen een typische reactie van Pettenkofer te verkrijgen.

In sommige gevallen ontstaan er bij verwarmen van het residu met zwavelzuur alleen, dus zonder toevoeging van furfurol, al schaduwen in de buurt van den galzuurband. Deze mag men natuurlijk niet toeschrijven aan galzure zouten. Om

¹⁾ Compt. rend. d. l. Soc. de Biol. 1920.

fouten te vermijden is het daarom noodig ernaast ter controle een bepaling zonder furfurol uit te voeren.

Misschien zijn deze schaduwen afkomstig van galkleurstoffen in het serum, want plaatst men gedurende vijf minuten een spoortje zuivere bilirubine, opgelost in zwavelzuur van 50%, op het waterbad van 60°, dan is in den spectroscop, behalve de strepen van cholecyanine in het rood en het geel, een absorptie rechts van $\lambda = 525 \text{ \AA}$ 510 te zien.

Ook trof ik eenige malen reeds vóór het verwarmen met zwavelzuur een band rechts van $\lambda = 510$ aan, die mij deed denken aan den urobilineband. Bij een patient met peritonitis tuberculosa was deze band al zichtbaar, wanneer ik uitging van 2 cc serum. Door toevoeging van furfurol en verwarmen veranderde het spectroscopische beeld niet.

Dat het ontstaan van dezen band aan bilirubine moest toegeschreven worden, was niet erg waarschijnlijk, daar het bilirubinegehalte van het bloed slechts weinig verhoogd was (1, 2). Wel kon ik in dat serum een groote hoeveelheid urobiline aantoonen, door 2 cc ervan teschudden met 4 cc van het reagens van Schlesinger en dit mengsel een nacht te laten staan. De bovenstaande vloeistof fluoresceerde daarna vrij sterk en in den spectroscop was de urobilineband te zien. Ik vermeed daarbij om, zooals men bij urine gewoon is, jodium toe te voegen, want, naar Barrenscheen en Weltmann¹⁾ opmerkten, kunnen hierdoor fluoresceerende oxydatieproducten van het bilirubine ontstaan, die men dan ten onrechte voor urobiline zou houden.

Dat in dit geval de band in het zwavelzuur van urobiline afkomstig was, lijkt mij dus wel waarschijnlijk.

Al deze absorpties zouden dus, wanneer men de controle naliel, aan galzure zouten toegeschreven kunnen worden.

Het lijkt mij niet overbodig te herhalen, wat ik reeds bij de algemeene bespreking der reactie van Pettenkofer

¹⁾ Bioch. Zeitschr. Bd. 140.

opmerkte: het is niet voldoende het optreden van een roode verkleuring en een absorptieband in het groen te constateeren, maar men moet nauwkeurig letten op de plaats van den band en op de concentratie van het gebruikte zwavelzuur, wil men eenige waarde aan den uitslag van de reactie mogen hechten.

Onder het in acht nemen van al deze voorzorgen gelukte het mij in vele gevallen een duidelijke reactie van *Pettenkoffer* in het serum te verkrijgen.

Ook trachtte ik mij eenige malen grootere zekerheid te verschaffen dan de reactie van *Pettenkoffer* alleen kan geven, door de galzuren af te scheiden. Daartoe ging ik uit van een grootere hoeveelheid serum; het tot droog ingedamp- te alcoholische filtraat hiervan loste ik op in 1 cc absoluten alcohol. Daarna werd 5 cc aether toegevoegd, waardoor zich een neerslag afscheidde. Ook dit praecipitaat gaf de reactie van *Pettenkoffer*, een gegeven, dat mijn vermoeden in het serum inderdaad met galzure zouten te doen te hebben, versterkt.

De uitslag van de reactie van *Meillère* was zwak positief, hetgeen in verband met de geringe hoeveelheden, die in het serum voorkomen, wel te verwachten was.

De icterusgevallen, waarbij ik de reactie van *Pettenkoffer* in het bloedserum naging, heb ik een tabel (zie bl. 93) vereenigd.

Hierbij is de reactie van *Pettenkoffer* in het bloedserum dus bijna steeds positief. Ter contrôle verrichtte ik bovendien een onderzoek op het bloedserum van drie gezonde menschen en drie patiënten zonder een aandoening van lever of galwegen n.l. een patiënt met chronische nephritis, een met chronische nephritis en uraemie en een met peritonitis tuberculosa. De reactie was in deze gevallen steeds negatief, ook al ging ik van grootere hoeveelheden, b.v. 10 cc serum uit.

PATIENT	DIAGNOSE	DATUM VAN ONDERZOEK	GALZUREN IN DE DAG-HOEVEELHEID URINE	BILIRUBINE-GEHALTE VAN HET BLOEDSERUM	BAND BIJ DE REACTIE VAN PETTENKOFER IN HET SERUM
v. d. Ge.	cholelithiasis	20-10-'24	in 10 cc band sterk	15,9	zwak +
d. Ko.	icterus catarrhalis	28-10-'24	in 50 cc band twijfelachtig	1,8	—
v. d. Ve.	cholelithiasis	9-12-'24	in 50 cc band zwak +	4,1	zwak +
		30-10-'24	in 50 cc band twijfelachtig	1,3	—
		5-11-'24	in 50 cc band +	2,75	zwak +
			in 25 cc band —		
v. Ip.	hypertrophische cirrhose	30-1-'25	in 50 cc band —	4,3	+
Ve.	carcinoma pap. Vateri	12-11-'24	in 10 cc band +	7,0	sterk + (reeds in 'n laagdikte v. 0,5 cm. duidelijk zichtbaar)
de Kr.	carcinoma pap. Vateri	23-10-'24	in 50 cc band zwak +	8,2	+
		27-10-'24	in 25 cc band twijfelachtig	4,0	duidelijk +
		30-10-'24	in 50 cc band +	2,9	duidelijk +
		3-11-'24	in 25 cc band +	3,2	duidelijk +
		10-11-'24	in 25 cc band +	2,0	zwak +
		17-11-'24	in 50 cc band +	1,8	zwak +
			in 25 cc band —		
		24-11-'24	in 25 cc band twijfelachtig	1,6	twijfelachtig +
		1-12-'24	in 25 cc band +	1,4	+
		8-12-'24	in 25 cc band twijfelachtig	3,0	twijfelachtig +
		15-12-'24	in 25 cc band sterk +	3,9	duidelijk +
		5-1-'25	in 25 cc band sterk +	4,1	duidelijk +
		12-1-'25	in 20 cc band sterk +	3,8	+
		19-1-'25	in 25 cc band sterk +	6,5	— (uitgaande van 2 en 3 cc)
		26-1-'25	in 25 cc band sterk +	5,6	+
		4-5-'23	in 10 cc band +	31	+
Bo.	carcinoma pap. Vateri	30-12-'24	in 50 cc band zwak +	3,1	— (zelfs in 6 cc serum)
Sl.	multiple leverabcessen	7-1-'25	in 50 cc band zwak +	1,5	+
Am.	icterus catarrhalis	27-10-'25	in 50 cc band zwak +	7,0	sterk +
v. B.	stuwingslever bij endocarditis	11-11-'25	in 50 cc band zwak +	2,5	+
Mo.	hypertrophische cirrhose	2-2-'26	in 50 cc band twijfelachtig	14,4	+
		9-2-'26	in 10 cc band twijfelachtig	16	zwak +
		19-2-'26	in 10 cc band twijfelachtig	15	zwak +

Volgens *Croftan*¹⁾ bevat het normale bloed spoortjes galzure zouten. Deze zouden zich niet in het serum maar in de leucocyten bevinden.

Ik ging nu na of er bij icterus, behalve in het serum, misschien in de bloedlichaampjes grootere hoeveelheden aanwezig waren. Daartoe ving ik van een patient met icterus een deel van het bloed op in de tienvoudige hoeveelheid alcohol. Een tweede portie bloed werd niet in alcohol opgevangen. Nu voerde ik naast elkaar uit de reactie van *Pette nkof er* op 1 cc van het in alcohol opgevangen bloed en op 1 cc van het uit de tweede portie verkregen serum. De reactie viel in het eerste geval ongeveer half zoo sterk uit als in het tweede, waaruit volgt, dat de bloedlichaampjes bij icterus geen zeer belangrijke hoeveelheden galzure zouten bevatten. Er bestaat dus mijns inziens voorloopig geen reden om de reactie op het bloed inplaats van op het bloedserum te verrichten.

Bij een patient met nephritis gelukte het mij niet in 5 cc in alcohol opgevangen bloed galzuren aan te toonen. *Croftan* ging echter van veel grootere hoeveelheden bloed uit, van 100 cc á 1 liter, zoodat mijn negatieve resultaten met zijn waarnemingen nog niet in strijd zijn.

In verband met de bevindingen van *Hoover* en *Blankenhorn* bij pernicieuse anaemie onderzocht ik ook in eenige gevallen van die ziekte het bloedserum op galzure zouten.

Bij de acht patienten, bij wie ik dit naging, kon ik geen galzure zouten aantoonen, ook al ging ik uit van grootere hoeveelheden serum dan gewoonlijk, n.l. van 4 á 14 cc.

Ik kan hun waarnemingen dus niet bevestigen.

Het scheen mij belangrijk toe in dit onderzoek ook een patient met een haemolytischen icterus op te nemen. De hierbij verkregen waarnemingen waren als volgt.

¹⁾ *Pflügers Archiv. Bd. 90.*

Patiënt de Vr.: bloedserum: bilir. 16, directe reactie
 vertraagd.

reactie van Pettenkofer: in
 10 cc is geen typische
 band zichtbaar, wel wa-
 zige absorpties op de
 plaats van den band, die
 echter in de contrôle
 even sterk zijn.

urine: bilir.: —.

urob. sterk vermeerderd.

reactie v. Meillère: in 50 cc
 band —.

reactie van Hay: —.

opp. sp.: 870

haemoconiën: in grooten getale aanwezig.

faeces: veel urobiline.

Ook bij hepatogenen icterus werden zoo nu en dan geen galzure zouten in het bloed gevonden. Het duidelijkst is dit te zien bij patient de Kr. op 19-1-'25. Daar bestond een belangrijke icterus tengevolge van een gezwel aan de papilla Vateri (het bilirubinegehalte van het serum bedroeg 6,5) Toch bevatte dit serum geen galzure zouten, ofschoon deze eenige dagen geleden, toen de icterus veel minder was, duidelijk aanwezig waren. Bovendien was er in de urine van dien dag een vrij groote hoeveelheid galzure zouten. Ik kan mij dit niet anders verklaren, dan door aan te nemen, dat het galzuurgehalte van het bloed zeer snel wisselen kan. Ontneemt men het bloed nu juist op een oogenblik, dat het minder galzure zouten bevat dan gemiddeld in den loop van dien dag, dan kan er schijnbaar een niet evenwijdig loop der galzure zouten in het serum en in de urine ontstaan.

Op dezelfde wijze zou men ook die gevallen kunnen verklaren, waarbij galzure zouten in het serum gevonden wer-

den, terwijl deze stoffen in de urine toch niet duidelijk vermeerderd waren.

Ik trachtte een steun voor deze veronderstelling te verkrijgen door de verschillende porties urine, in den loop van den dag geloosd, afzonderlijk te onderzoeken.

Bij patiënt van Ip., die leed aan een hypertrophische cirrhose, was in het bloedserum de reactie van Pettenkoffer positief, maar in de urine van den geheelen dag bij uitgaan van 50 cc de reactie van Meillère negatief.

Wanneer ik de verschillende porties urine afzonderlijk onderzocht, kreeg ik de volgende resultaten:

Tijdstip van de urine-loozing	reactie van Hay	opp. sp.	opp. sp. van de urine na verdunning tot 70 cc per uur	band bij de reactie van Meillère bij uitgaan van de hoeveelheid urine van één uur
6.30 uur ('s avonds)	—	790		
10.30 uur	+	760	870	—
3.30 uur	sterk +	740	910	—
7 uur	zwak +	780	900	twijfelachtig
12 uur ('s middags)	+	800	900	zwak +
2 uur	sterk +	810	820	+
7 uur	—	780	920	zwak +

Er bestaat dus ongetwijfeld een wisseling in de uitgescheiden hoeveelheid galzure zouten. Deze is echter niet in staat om de verschillen in galzuurgehalte tusschen bloed en urine geheel te verklaren. Want een deel ervan blijft ook nog, wanneer men het bloed vergelijkt met urine, die ongeveer tegelijkertijd uitgescheiden is, b.v.:

	BLOEDSERUM	URINE
Am.	band zwak + bij een laag van 0.5 cM.	in 50 cc band zwak +
Mo.	band zwak + bij een laag van 3 cM.	in 10 cc band even te zien

Retzlaff oppert naar aanleiding van de onderzoekingen van Hoover en Blankenhorn ter verklaring van

verschillen tusschen het galzuurgehalte van bloed en urine de mogelijkheid, dat de galzure zouten, evenals het bilirubine, in een zoodanigen vorm in het bloed zouden kunnen voorkomen, dat ze niet door de nieren uitgescheiden worden.

Ook zou men zich kunnen denken, dat de galzure zouten niet in de urine komen tengevolge van een beschadiging der nieren. Dit laatste geldt vooral voor een van mijn gevallen van gedissocieerden icterus (geval 19). In de urine was hierbij nooit een vermeerderde hoeveelheid galzure zouten aan te toonen, in het serum was de reactie van Pettenkofer echter tot mijn verrassing zoo sterk, dat ik reeds bij een laag van 0,5 c.M. dikte de band duidelijk zien kon. Het ureumgehalte van het bloedserum was hier verhoogd, zoodat er ongetwijfeld een stoornis van de nierfunctie bestond.

Het is dus mogelijk, dat het merkwaardige verschil tusschen bloed en urine hier veroorzaakt wordt door de nieraandoening.

Welke van deze mogelijkheden de oplossing vormt, is met dit geringe aantal waarnemingen niet uit te maken. In ieder geval is zeker, dat men bij de verklaring van den gedissocieerden icterus met het bestaan van een verschil in galzuurgehalte tusschen bloed en urine rekening te houden heeft.

In het zoeven genoemde geval moet de dissociatie ten minste daaraan toegeschreven worden.

BESCHOUWINGEN OVER DE OORZAAK DER DIS- SOCIATIE VAN GALZURE ZOUTEN EN GALKLEUR- STOFFEN.

Nemen wij aan, dat bilirubinurie zonder vermeerdering der galzure zouten in de urine voorkomt, moet dan de oorzaak hiervan gezocht worden in een éézijdige secretiestoornis van de levercellen?

Deze laatste veronderstelling zou dan alleen geoorloofd zijn, wanneer vast stond:

- 1e. dat de vorming van bilirubine en galzure zouten uitsluitend buiten de lever plaats vindt. Immers ontstaat een van beide stoffen in dat orgaan, dan zou men bij een leverstoornis behalve een verandering in de uitscheiding daarvan er ook een in de vorming kunnen verwachten, die alleen al de dissociatie zou kunnen verklaren.
- 2e. dat de ziekte, die den icterus teweegbrengt, op zichzelf niet reeds een veranderde productie hetzij van galkleurstoffen hetzij van galzure zouten tengevolge heeft.
- 3e. dat beide stoffen steeds in gelijke mate door de nieren worden uitgescheiden.
- 4e. dat beide stoffen niet op andere wijze dan langs lever of nieren de bloedbaan kunnen verlaten.

Ad. 1. Wat de herkomst van de galzure zouten betreft, deze is niet geheel zeker.

Het onderzoek van dit vraagstuk wordt zeer belemmerd door het feit, dat kleine hoeveelheden galzure zouten zoo bezwaarlijk met zekerheid aan te toonen zijn.

Daar men tot dusver galzure zouten in normale omstandigheden alleen in de lever, in de gal en den darminhoud aan-

trof, lag het voor de hand, aan te nemen, dat zij in de lever ontstaan.

Deze theorie vindt steun in verschillende proeven. Zoo vonden Joh. Muller, Kunde en Moleschott ¹⁾ bij kikvorschen geen ophooping van galzuren in het bloed na leverexstirpatie, al overleefden de dieren de operatie ook 21 dagen. Deze zuren werden door Köbner, wanneer hij de lever intact liet, maar den ductus choledochus afbond, wel in het bloed aangetroffen.

Minkowski en Naunyn ²⁾ kregen dezelfde resultaten. Wanneer ze bij ganzen een totale leverexstirpatie uitvoerden, vonden ze daarna geen galzuren in de urine noch in het bloed. Bonden ze alleen den ductus choledochus af, dan traden deze hierin wel op.

Vormden de galzuren zich buiten de lever en diende dat orgaan alleen tot uitscheiding, dan had er na de leverexstirpatie eveneens een retentie der galzuren moeten gevonden worden.

Een bezwaar om de conclusies uit dergelijke proeven op den mensch toe te passen is, dat kikvorschen en vogels in hun physiologie aanzienlijk van den mensch afwijken. In de laatste jaren is het echter aan Mann, Bollman en Magath ³⁾ ook bij honden gelukt leverexstirpatie uit te voeren.

Onlangs ⁴⁾ deelde Mann mede, dat hij een positieve reactie van Pettenkofer verkregen heeft in het dialysaat van het serum van honden, bij wie verscheidene uren te voren de lever weggenomen was. Vóór de operatie was de reactie negatief geweest. Er wordt echter niet bij vermeld,

1) geciteerd naar Stadelmann. Der Icterus 1891.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 1886 Bd 21.

3) Proc of the Am. Phys. Soc. 1923.

Am. Journal of Phys. Vol. 69, 1924.

Am. Journal of Phys. Vol. 74. 1925.

4) The Journ. of the Am. Med. Assoc. Nov. 1925.

hoe de reactie hier verricht is, zoodat ik nog geen conclusies uit zijn mededeeling zou durven trekken.

Anthen, Kallmeyer, Klein en Hofmann¹⁾ trachtten door proeven in vitro het ontstaan van galzuren in de lever aan te toonen. Zij vermengden hiertoe brij van kalfs- of runderlever met serum of met een haemoglobine-oplossing en vonden dat deze emulsie na eenigen tijd meer galzuren bevatte dan bij het begin van de proef.

Kallmeyer bepaalde de hoeveelheid der galzuren door weging van het neerslag, dat in het alcoholisch extract van de brij na toevoeging van aether ontstond. Dit neerslag gaf een positieve reactie van Pettenkofer. Ook vonden de onderzoekers uit Dorpat, dat de aanwezigheid van glycogeen of glyose voor de vorming van galzuren in dit experiment noodzakelijk is.

Het intact zijn van de levercellen is daarentegen geen vereischte. Het bleek namelijk Klein, dat de met glas gewreven levercellen niet minder galzuren vormden dan brij die niet aldus behandeld was.

Op grond van deze proeven is het dus zeer waarschijnlijk, dat de galzuren in de lever gevormd worden, terwijl men voorloopig geen reden heeft ook nog op andere plaatsen de vorming dezer zuren aan te nemen.

Nadat de galzuren door de lever zijn gevormd en met de gal in den darm zijn uitgestort, worden zij voor een deel weder in het bloed opgenomen, van waaruit zij dan door de lever opnieuw worden uitgescheiden.

Zoo volgen zij dus een kringloop: lever-gal-darm-bloed-lever.

Het bestaan van dezen kringloop, het eerst vermoed door Bianchi²⁾ is door Stadelmann bewezen. Deze laatste gebruikte voor zijn proeven honden bij wie een galfistel

1) Allen dissert. Dorpat 1889 - 1889 - 1890 - 1890.

2) geciteerd naar Stadelmann Zeitschr. f. Biol. 1896. Bd 34.

was gemaakt en tevens de ductus choledochus was onderbonden.

Liet hij deze dieren de gal, die uit de fistel vloeide oplikken, dan bevatte de in de daarop volgende uren uitgescheiden gal veel meer galzuren dan in de perioden, waarin hun het likken door een muilkorf geheel belet werd.

Gaf hij zijn dieren gal door een maagslang, dan viel er een sterke vermeerdering van de galzuurafscheiding uit de fistel waar te nemen en wel vooral van dat galzuur, dat in de ingebrachte gal voorkwam. De vermeerdering liep ongeveer evenwijdig met de toegediende hoeveelheid.

E. Neubaue^r ¹⁾ vond, dat bij konijnen met een galfistel het inbrengen van verschillende galzuren in de maag de galzuursecretie verhoogde.

Wertheimer ²⁾ bracht bij een hond in chloraalnarcose varkensgal in het duodenum. Reeds tien á twintig minuten daarna, kon hij in de gal, die uit den ductus choledochus stroomde, glycocholzuur aantoonen, een galzuur, dat in normale hondegal slechts in geringe hoeveelheden voorkomt.

De proeven van Stadelmann werden herhaald door Foster, Hooper, Whipple ³⁾; zij kwamen tot ongeveer dezelfde resultaten. Alleen konden zij, wanneer de dieren hun eigen gal oplikten, geen duidelijke verhooging van de secretie aantoonen. Toedienen van galzuren gaf echter een sterke vermeerdering.

Naar ik meen, bewijzen deze proeven opname van galzuren uit den darm in het bloed en uitscheiding ervan door de lever en derhalve dat de kringloop, waarvan hier sprake is, bestaat. Op welke wijze de galzuren eindelijk weer aan dien kringloop onttrokken worden, is nog niet zeker. Een zeer kleine hoeveelheid wordt door de nieren uitgescheiden, een deel zal wel door bacterieele omzettingen in den darm

¹⁾ Bioch. Zeitschr. 130.

²⁾ C. R. h. d. séances de l'Acad. d. Sciences Bd 174 1922.

³⁾ The Journal of Biol. Chemistry vol. 38.

verdwijnen. Misschien worden er ook nog galzuren in het lichaam omgezet; zoo deelt *Abelous*¹⁾ mede, dat toevoeging van galzuren aan miltpulpa een sterke verhooging van de cholesterine-productie door deze cellen ten gevolge heeft. Hij is van meening, dat galzuren gebruikt zouden worden bij den opbouw van die stof.

Wij kunnen in het midden laten, of de conclusie van *Abelous* met de werkelijkheid in overeenstemming is. Zeker is de kringloop en daaruit volgt dat allerlei factoren, die met de vorming of de uitscheiding in de lever niets te maken hebben, invloed moeten uitoefenen op het komen van galzuren in de urine.

Niet minder ingewikkeld is het vraagstuk van de vorming en uitscheiding van het bilirubine. Over weinig onderwerpen is in den laatsten tijd zooveel geschreven als over deze problemen.

Het schijnt mij niet noodig hiervan in dit proefschrift een overzicht te geven. Samenvattingen op dit gebied zijn de laatste jaren herhaaldelijk verschenen. Alleen zij erop gewezen, dat het ontstaan van bilirubine in niet onaanzienlijke hoeveelheden buiten de lever thans wel als vaststaande mag worden aangenomen, niettegenstaande de vrij heftige bestrijding, die deze opvatting eenige jaren geleden heeft gevonden.

Terwijl reeds tal van onderzoekers op grond van klinisch-experimenteele waarnemingen het feit met zekerheid hadden vastgesteld, hebben de zoeven reeds genoemde leverexstirpaties bij honden van *Man n* en *Ma g a t h* een nieuw bewijs gebracht. De resultaten dezer Amerikaanse schrijvers zijn van verschillende zijden bevestigd, zoo ook in ons laboratorium bij de honden, welken *Michaël*, prosector van de chirurgische kliniek alhier, de lever had weggenomen.

¹⁾ Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1920.

Of er ook in de lever zelf bilirubine ontstaat, is niet met zekerheid te zeggen.

Bij de proeven in vitro met levercellen van de Dorpatsche onderzoekers, ontstond wel een pigment; dit bleek echter geen bilirubine te zijn.

In ieder geval mag dus een vorming van bilirubine buiten de lever met zekerheid worden aangenomen.

De vraag ligt nu voor de hand of er voor galkleurstoffen en hiermede bedoel ik het bilirubine, ook een cyclus entero-hepaticus bestaat.

Naunyn¹⁾ bracht bij één konijn varkensgal en bij twee andere een alcalische bilirubine-oplossing in den dunnen darm. De urine der drie proefdieren bevatte bilirubine; deze kleurstof zou dus uit den darm opgenomen zijn.

Retzlaff²⁾ vond bij menschen, dat na opwekking van den reflex van Meltzer, Steppen en Lyon, of na het ingieten van 200 cc ossegal in het duodenum door de duodenaalsonde het bilirubinegehalte van het bloed steeg. Op grond hiervan besloot ook hij tot de resorptie van die kleurstof uit den darm.

Proeven waarvan de uitslag tot dezelfde conclusies leidden, zijn nog gedaan door Meyer en Heinelt³⁾.

Niettemin schijnt het mij toe, dat deze betrekkelijk weinige proeven nog niet een resorptie uit het darmkanaal hebben aangetoond.

Ofschoon het vraagstuk van de vorming van het bilirubine en van de galzuren dus slechts ten deele opgelost is, schijnt het toch wel vrij zeker, dat in ieder geval één dier stoffen, het galzuur, in de lever gevormd wordt. Derhalve moet men zich bij het vinden van bilirubine in de urine zon-

1) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868.

2) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 34.

3) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 142.

der dat er galzure zouten naast voorkomen, afvragen of deze zoogenaamde dissociatie niet berust op een stoornis van de galzuurvorming tengevolge van de leveraandoening.

Een steun voor deze opvatting vinden we in de proeven van *Stadelmann*, die ik reeds in de inleiding van dit proefschrift beschreven heb. Deze onderzoeker bemerkte immers, dat na vergiftigingen de gal slechts weinig galzure zouten bevat, terwijl deze ook in de urine niet vermeerderd zijn. Deze feiten zijn alleen te verklaren door aan te nemen, dat bij deze vergiftigingen de vorming der galzuren geleden had. Ook de proeven van *Neubauer*¹⁾ wijzen in dezelfde richting. Konijnen met een galfistel werden vergiftigd met phosphor. De galzuur-afscheiding verminderde daarna sterk. Na een intraveneuze injectie van galzure zouten nam de hoeveelheid galzuren, die uit de fistel vloeiden, echter sterk toe. Dit bewijst, gelijk *Neubauer* terecht opmerkt, dat ten gevolge van de vergiftiging niet de uitscheiding doch de vorming der galzure zouten geleden had.

Ad. 2. Een tweede mogelijkheid, volgens welke men zich het ontstaan eener uitsluitende retentie van galkleurstoffen kan denken, is deze, dat er behalve de leverstoornis ook nog een verhooging van de bilirubine-vorming bestaat, met andere woorden, dat er naast den mechanischen icterus een haemolytische icterus optreedt.

Deze combinatie is volstrekt niet ongewoon. Dezelfde oorzaak bijv. lues, vergiftiging, kan beide vormen van icterus teweeg brengen. In de galsteen, die bij een echten congenitalen haemolytischen icterus een verstopping der galwegen kunnen veroorzaken, heeft men een verder voorbeeld.

Men stelle zich nu geval No. 3 voor. (zie bladz. 54). Bij dezen patiënt met sepsis treedt plotseling een sterke icterus op. Deze icterus zal ongetwijfeld moeten worden toegeschreven

¹⁾ Bioch. Zeitschr. Bd. 130.

Handwritten notes:
 — hier ook
 1) Neubauer
 bij de ontstopping
 van de galwegen

aan een verstopping der galcapillairen en resorptie van bilirubine in het bloed. De intensiteit van den icterus zal echter afhangen van de hoeveelheid galkleurstoffen, die moet worden afgescheiden en dus ook van de hoeveelheid bloed, die vernield wordt. Wanneer er, zooals in dit geval mag verondersteld worden, een zeer sterke destructie plaats vindt, zal er gal geresorbeerd worden, rijk aan kleurstoffen. Ofschoon dus de verstopping der capillairen weinig volledig is (bij de obductie blijkt de galblaas nog galkleurstoffen en galzure zouten te bevatten), zal niettemin de urine veel galkleurstoffen bevatten. Het is geheel niet verwonderlijk dat evenwel in deze omstandigheden slechts weinig galzuren in het bloed geresorbeerd worden en we hier dus een bilirubinurie zonder een duidelijke vermeerdering der galzuren in de urine vinden.

Ad. 3. Wat nu het derde punt betreft, dat we in het begin van dit hoofdstuk aanstipten, de uitscheiding van galzuren en van bilirubine door de nieren geschiedt geenzins in gelijke mate.

Men neemt aan dat er voor galzure zouten geen drempelwaarde bestaat, al zouden de uitkomsten die ik bij mijn waarnemingen omtrent het galzuurgehalte van het bloed verkreeg misschien in een deel der gevallen tot het veronderstellen van zulk een drempel moeten leiden. Dat dit belangrijk is in verband met een dissociatie, bewijst geval 19.

Voor het bilirubine is steeds een drempelwaarde aanwezig, die bovendien nog afhankelijk is van den vorm, waarin deze kleurstof in het bloed voorkomt; bilirubine, dat de diazoreactie zonder alcoholtoevoeging prompt geeft, wordt bij een gehalte van het bloedserum van ongeveer $\frac{4}{200.000}$ in ruime hoeveelheid in de urine uitgescheiden, valt de reactie zoo negatief uit of verloopt ze langzaam, dan vindt men de drempelwaarde voor bilirubine veel hooger.

Hoover en Blankenhorn wijzen erop, dat dit ver-

schil in drempelwaarde tusschen galkleurstoffen en galzure zouten tengevolge zal hebben, dat bij een teruggaan van den icterus de galzure zouten veel sneller door de nieren uitgescheiden zullen worden, dan de galkleurstoffen, zoodat slechts deze laatsten in vermeerderde hoeveelheid in het bloed overblijven. Op dezen renalen factor berusten volgens hun meening een groot aantal van de dissociaties die men in de kliniek aantreft.

Ad. 4 Eindelijk, zooals we reeds opmerkten, worden de galzure zouten misschien in de milt omgezet. Veranderingen van dit proces zouden ongetwijfeld den galzuurspiegel van het bloed kunnen beïnvloeden en op die wijze misschien tot een dissociatie leiden.

SAMENVATTING.

Bij mijn onderzoek over den gedissocieerden icterus, heb ik het volgende opgemerkt:

1e. de reactie van H a y en de bepaling der oppervlakte-spanning van de urine zijn onvoldoende om ons een oordeel te veroorloven omtrent het gehalte aan galzuren der urine.

2e. Er komen in de urine van gezonde menschen geringe hoeveelheden galzure zouten voor; een positieve uitslag van de reactie van P e t t e n k o f e r is dus nog niet pathologisch.

3e. Er bestaat een vorm van icterus, waarbij de galzure zouten in de urine niet vermeerderd zijn en die toch niet het beeld van een haemolytischen icterus vertoont.

Ik ben tot de opvatting gekomen, dat deze icterus niet zooals B r u l é meent, veroorzaakt moet worden door een éézijdige secretiestoornis der levercel, maar zijn verklaring vindt in een of meer der volgende factoren:

- a. een verminderde productie van galzuren.
 - b. een vermeerderde productie van bilirubine.
 - c. verschillen in de uitscheiding door de nieren tusschen galzuren en bilirubine.
-

INHOUD.

	blz.
INLEIDING.	
De reactie van Hay	10
De reactie van Pettenkofer	28
Galzuren in normale urine	35
De waarde van de oppervlaktespanning en de reactie van Hay bij het klinisch onderzoek	43
Klinische waarnemingen	46
Beschouwingen over de oorzaak der dissociatie van galzure zouten en galkleurstoffen	98
Samenvatting	107

STELLINGEN.

Wanneer bij een lijder aan endocarditis lenta de reactie van Wasserman in het bloedserum positief uitvalt, wijst dit nog niet op lues.

Bij de therapie der dementia paralytica bekleedt de malaria-infectie de eerste plaats.

De behandeling van de ruptura uteri moet een operatieve zijn.

Bij cholecystitis acuta is operatie à chaud aan te bevelen, mits men zoo vroeg mogelijk ingrijpt en in ieder geval niet later dan een week na het begin van den aanval.

De melkzuurvorming bij carcinoma ventriculi moet niet toegeschreven worden aan de „lange bacillen”, maar aan een ferment dat door de carcinoma-cellen geleverd wordt.

De encephalitis, die men soms ziet optreden na een vaccinatie, wordt niet veroorzaakt door het voor de enting gebruikte vaccine zelf, maar moet toegeschreven worden aan een activeering door de vaccinatie van een reeds aanwezig encephalitis-virus.

