Het haematogeen ontstaan van icterus historisch-kritisch beschouwd

HET HAEMATOGEEN ONTSTAAN

VAN

ICTERUS,

HISTORISCH-KRITISCH BESCHOUWD.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT,

NA MAGTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Mr. J. A. FRUIN,

GEWOON HOOGLEERAAR IN DE REGTSGELEERDE FACULTEIT,

MET TOESTEMMING VAN DEN ACADEMISCHEN SENAAT

EN

VOLGENS BESLUIT VAN DE GENEESKUNDIGE FACULTEIT,

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

Doctor in de Geneeskunde,

AAN DE HOOGESCHOOL TE UTRECHT,

DOOR

WILLEM VAN DER LEE,

Geboren te Baambrugge,

IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN

op Dingsdag den 13 Junij 1865, des namiddags ten 1 ure.

UTRECHT — P. W. VAN DE WEIJER — 1865.

Aan mijne Ouders.

VOORWOORD.

Een woord van dank aan allen, die tijdens mijn verblijf aan de Hoogeschool, tot mijne vorming hebben bijgedragen, vinde zijne plaats vóór het proefschrift, geschreven ter verkrijging van een lang gewenschten graad.

Onder die allen neemt gij eene eerste plaats in Hooggeleerde LONCQ. *Mogt ik van U leeren trachten door te dringen in de geheimen van den zieken mensch, uwe praktische ervaring en aangename wijze van voordragen waren het, die mij de uren met U aan het ziekbed doorgebragt, tot uren van uitspanning maakten. Een mijner liefste wenschen zag ik vervuld, toen gij op U wildet nemen mijn Promotor te zijn.*

—

Het was voorzeker niet alleen uw minzame omgang, Hooggeleerde VAN GOUDOEVER, *die mij achting voor U inboezemde, uwe uitgebreide ervaring, door wetenschappelijk onderzoek geleid, moest Uw onderwijs voor mij belangrijk doen zijn. Bovendien ben ik U dank verschuldigd voor de gelegenheid mij geboden om als uw assistent op de kraamzaal der Hoogeschool meer van nabij bekend te worden met al wat tot het obstetrisch gedeelte onzer studie behoort. Ik betreur het, Hooggel. Heer, dat ik voortaan zoo menigen praktischen wenk daar vooral ontvangen, zal moeten missen.*

Onder uwe eerste leerlingen, Hooggeleerde KOSTER, *had ik het geluk te behooren, en mogten later andere bezigheden mij niet meer vergunnen uwe lessen te volgen, de herinnering daaraan bleef mij levendig voor den geest. Uwe welwillendheid stelde mij, terwijl ik met de bewerking van mijn proefschrift bezig was, in staat, met U daarvoor bouwstoffen te verzamelen. Wees overtuigd, Hooggel. Heer, dat ik de door U aangewende moeite op hoogen prijs stel.*

Uw onderwijs, Hooggeleerde DONDERS, *uitmuntende door heldere voordragt en getuigende van uitgebreide kennis, behoeft voorzeker mijn lof niet, maar wel mijn innigen dank.*

—

Tijdens mijn verblijf te Leijden had ik het voorregt de lessen te volgen van de Hoogleeraren der Philosophische faculteit. Hunne humaniteit stel ik op even hoogen prijs als ik dankbaar ben voor het daar genoten onderwijs. En wanneer ik uw naam afzonderlijk noem, Hooggeleerde VAN DER BOON MESCH, *dan is het uit achting voor uw persoon en om U een bewijs te geven, dat bij mij de herinnering nog levendig is aan al de blijken van vertrouwen tijdens mijn tweejarig verblijf te Leijden van U ontvangen.*

En gij, mijne vrienden, onze maatschappelijke loopbaan zal ons spoedig scheiden; moge daardoor de hier gesloten band niet verbroken worden.

INLEIDING.

Was reeds in vroegeren tijd de vraag gesteld, of icterus kan ontstaan, zonder dat er post mortem aanwijsbare veranderingen in de lever, met name in de gal afvoerende buizen, te vinden zijn, die vraag is in onze dagen nog niet geheel opgelost.

Een aantal feiten is tegenwoordig bekend. Naauwkeuriger worden steeds de afzonderlijke gevallen van icterus onderzocht. Vele proeven werden met het oog op het vraagstuk genomen. En, ofschoon het verre van mij is te willen veronderstellen, dat mijn geschrijf iets kan bijdragen tot een duidelijker inzicht, kwam het mij voor, dat het geen geheel overbodig werk was, den stand van zaken, zooals

die tegenwoordig is, uit een te zetten, en op grond daarvan en van enkele door mij waargenomen gevallen eene meening over de hoofdkwestie, of icterus ook door primaire bloedziekte ontstaan kan, uit te spreken.

Wij wenschen daarom ons proefschrift in drie deelen te splitsen. In het eerste trachten wij een algemeen historisch overzicht te geven; in het tweede vermelden wij in het bijzonder de op dieren genomen proeven; terwijl het laatste een paar ziektegevallen en lijkopeningen zal bevatten, waaruit wij zullen trachten een besluit op te maken.

HOOFDSTUK I.

Het ontstaan van icterus door gal of de kleurstof er van was reeds aan de oude Grieken en Romeinen bekend. Hunne meeningen intusschen, even als die van Paracelsus, van Helmont en Sylvius, gaan we met stilzwijgen voorbij, daar zij voor ons tegenwoordig doel geene waarde hebben. Later was er ten aanzien van de vraag, of alleen belette excretie of ook belemmerde secretie aanleiding tot icterus kon geven, verschil van gevoelen tusschen Monro 1), Eller, 2) Werlhof, aan de eene zijde, Morgagni, Boerhaave en

1) Account of the diseases of the British military Hospitals p. 206.

2) De cognosc. et curand. morb. p. 221.

van Swieten 1) aan den anderen kant. De eersten toch meenden, dat de plaats van vorming der gal de lever, de laatsten het bloed was. De meening der eersten zegevierde, omdat men te vergeefs naar galbestanddeelen zocht in het bloed van de poortader en andere vaten. Alle mogelijke moeite gaf men zich nu aanwijsbare oorzaken voor het ontstaan van icterus in de lever te vinden, en, ofschoon dit in de meeste gevallen gelukte, moest men al spoedig zeer vrijgevig worden, als ik die uitdrukking gebruiken mag, met het aannemen van katarrhale ontsteking, spasmus of paralyse der galbuizen. Van daar dat mannen als Darwin, Andral, 2) Mayo, Watson 3) van meening bleven, dat de gal in het bloed ontstond.

Van meer belang voor ons doel is het intusschen de ontwikkeling na te gaan van de meening, dat zich icterus kan vertoonen zonder medewerking der lever, dus bij normale af- en uitscheiding der gal.

De eerste, die hieromtrent zijn gevoelen uit, daargelaten eenige onbestemde aanwijzigingen, die wij

---

1) Comment in H. Boerhaave Aphor III 127.

2) Bullet des scienc. méd 1816.

3) Pract. Heilk. übers. von Steinau. d. IV p. 264.

bij Galenus 1), Sydenham, Baillou en anderen vinden, is Bianchi 2), en wel in de volgende woorden: »sunt duo primaria icteri genera: primae classis icterus a vitio hepatis, alterius speciei icteritia a causa solutiva sanguinis." Grant 3) neemt aan, dat de gele stof van het serum, hetwelk hij succus biliarius noemt, door vermeerdering of qualitatieve veranderingen, onafhankelijk van de lever, aanleiding geeft tot galziekten. Dezelfde denkbeelden vinden we weder bij Schotte in zijn geschrift: »Von einem ansteckenden schwarzgalligen Fieber, welches im Jahre 1778 am Senegal herrschte (Stendal 1786)."

Senac 4) vindt het waarschijnlijk, dat het roode gedeelte des bloeds de eigenlijke stof van de gal is; wanneer dit ontbonden wordt, neemt het eene gele kleur aan.

Dit waren echter slechts onbestemde uitdrukkingen, en eerst toen de leer van het ontstaan der pigmenten

---

1) Videmus etiam sanguinem in bilem verti.

2) l. c. p. 185, 313. De tusschen de aangehaalde woorden voorkomende zinsneden, die niets ter zake deden, heb ben wij weggelaten.

3) Observat. on the Fevers, Vol I p. 30.

4) De recondita febrium natura, p. 25.

naauwkeuriger was bewerkt, en men de haematine als de grondstof van alle pigmenten begon te beschouwen, vond men velen, die niet ongeneigd waren met Senac, de icterische verkleuring der huid, welke zich bij pyaemie en dergelijke processen zonder medewerking der lever ontwikkelt, toe te schrijven aan eene verandering van de haematine in eene gele stof, die identisch is met het pigment der gal.

Bréschet sprak in de volgende woorden zijne meening over het ontstaan van icterus uit: »Je présume ainsi, que l'ictère est occasionné bien moins par la bile que par le sang," en Dubreuil zegt in de Ephém. médic.: »la teinte ictérique est la suite d'une modification maladive des parties constituantes du sang, peut-être de la matière colorante portée par le serum."

Deze gezegden van Bréschet en Dubreuil alleen konden later de aandacht der onderzoekers trekken. De meeningen, van tijd tot tijd door anderen geuit, hadden weinig of geen tegenspraak noodig om van het wetenschappelijk gebied te verdwijnen. Om der volledigheid wille moeten we echter vermelden, dat Reinier de Graaf in zijn geschrift, »de succo pancreatico" het denkbeeld heeft uitgesproken, dat de gal onder inwerking van vergiften, putriede stoffen enz. vervloeide en in de

weefsels overging; eene meening, die niet nieuw kon genoemd worden, daar reeds Plinius van vervloeijing der gal spreekt.

Deyeux en Gaultier wilden de huid de gele kleurstof laten afzonderen, zonder dat de lever er aan deel neemt.

De eerste, die de woorden van Bréschet door nieuwe onderzoekingen heeft trachten te bewijzen, is Virchow. Destijds Prosector aan de Charité, geeft hij in het jaar 1847 in het eerste deel van zijn Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und Klin. Med. een stuk over de pathologische pigmenten. Hij verdeelt daarin de pigmenten in drie klassen: gekleurde vetten, veranderde of onveranderde galkleurstof (cholepyrrhine), en veranderde of onveranderde bloedkleurstof (haematine). Wat de laatste betreft, ontkent hij, dat onder ziekelijke verhoudingen zich zelfstandig pigmenten in het bloed kunnen ontwikkelen, door aan te nemen, dat de haematine de grondstof van deze is. Wel is waar had, zooals we vroeger zagen, Bréschet het eerst deze meening uitgesproken, welke door Rokitansky als »eine ausgemachte Sache" 1)

1) Allg. Path. Anat. p. 298.

wordt aangemerkt; volgens het oordeel van Virchow was zij, niettegenstaande alle nieuwere onderzoekingen, niet duidelijk bewezen.

Hij zegt, dat wanneer het bloed ergens in het ligchaam stilstaat, buiten of binnen de bloedvaten, de haematine in de bloedligchaampjes blijven kan of er uit kan treden. Wanneer het laatste gebeurt, dan gaat de kleurstof van het bloed over in de cellen van het weefsel, waarin de uitstorting heeft plaats gehad, door of den inhoud der cel of de kern te kleuren, terwijl dáár, waar weinig cellen aanwezig zijn, groote onregelmatige lappen gevonden worden, waarin men veeltijds vezelstof kan herkennen. Welke van deze drie toestanden nu ook aanwezig zij, de haematine is in den beginne gelijkmatig verdeeld, ondergaat verdere deels chemische, deels morphologische veranderingen, hetwelk duidelijk is uit het zamensmelten van de diffuse massa tot enkele korreltjes of klompjes van zeer verschillende grootte, welke ongelijk sterk gekleurd worden en die langzamerhand meer weerstand tegen reagentia bieden.

Hieruit gelooft Virchow dus voor de haematine, die uit de bloedligchaampjes is getreden, met zekerheid te kunnen besluiten, dat zij in korrels over-

gaat, en dat de haematinhoudende cellen veranderen in pigmentcellen.

Blijft de haematine, wanneer het bloed gaat stilstaan, in de bloedligchaampjes, dan krijgen deze, zooals Henle, Kölliker en anderen aangetoond hebben, een grooter weerstandsvermogen tegen vloeistoffen; ze worden tevens kleiner en donkerder.

Meestal vereenigen zich vele bloedligchaampjes, ofschoon het somtijds gebeurt, dat zij geïsoleerd blijven.

De kleur wordt, naarmate de digtheid van de haematine vermeerdert, donkerder; terwijl de kleurstof verder omgezet wordt, gaan zij in elkander over, en eindelijk vormt de geheele vereeniging eene enkele pigmentkorrel, die bij drukking uit een valt; of er ontstaan meerdere, die eigenaardige vormen aannemen. Hij trekt hieruit weder een besluit, namelijk: dat de cel geen invloed heeft op den aard der metamorphose; terwijl hij doet opmerken, dat ook van de andere zijde het pigment geen stelligen invloed heeft op de cellen; de cel kan namelijk korter of langer als pigmentcel bestaan, of zij kan eene vetmetamorphose ondergaan, of zij kan eindelijk de pigmentkorreltjes, door het uiteenvallen van het celvliesje, vrij naar buiten doen gaan.

Wat de kleur van deze pigmenten betreft, ze

zijn meest geel of roodachtig; ook andere kleuren kunnen ze aannemen; echter zijn de kleuren gewijzigd naar het weefsel, waarin ze voorkomen.

Nadat hij verder gewezen heeft op de moeijelijkheden, die de chemische analyse der pathologische pigmenten medebrengt, daar het niet wel mogelijk is betrekkelijk groote quantiteiten er van te bereiden en dus alles mikrochemisch moet onderzocht worden, geeft Virchow op, dat het pigment, hetwelk uit de verandering van bloed is ontstaan, hetzij diffuus, korrelig of krystallijn, in zekere perioden van zijne ontwikkeling, door geconcentreerde minerale zuren zoo ontleed wordt, dat de verschillende ontledingsprodukten de volgende kleuren aannemen: bruin- of purperrood, groen, blaauw, violet, rood, geel.

De meening van Scherer, Zwicky en Lebert 1), dat de pigmenten als vetten moeten beschouwd worden, wederlegt Virchow door de opmerking, dat alkohol en aether op pigmenten niets vermogen.

Daar de cholepyrrhine (Wöhler), even als de pigmenten in water onoplosbaar, oplosbaar met eene bruine of gele kleur in kaustische of koolzure alkaliën is, en onder de inwerking van minerale

---

1) Phys. Path. II p. 262.

zuren verschillende kleursveranderingen ondergaat, namelijk: bruin, groen, violet, geel, stelt Virchow zich verder de vraag, of niet de pigmenten uit vroeger gevormde galkleurstof ontstaan kunnen. Hij meent deze vraag ontkennend te moeten beantwoorden, steunende op het verschil, dat er ten opzigte van galkleurstof en pigmenten bestaat, wanneer beide met dezelfde stoffen behandeld worden. Scherer[1]) geeft namelijk op, dat galkleurstof in alkohol gemakkelijk, in aether moeijelijk oplosbaar is. Virchow heeft die pigmenten, welke daarmede zeer veel overeenkomst hebben, maanden lang met deze stoffen, zoowel bij gewone als hoogere temperatuur, behandeld en geene verandering waargenomen. Salpeterzuur geeft aan de galkleurstof de sterkste kleursveranderingen, terwijl zwavelzuur dit bij het pigment doet.

Ofschoon dus Virchow, steunende op deze resultaten, tot het besluit komt, dat het afleiden van pigmenten uit galkleurstof niet vastgesteld kan worden, doet hij opmerken, dat de aangevoerde bewijzen alleen niet afdoende zijn, daar gemakkelijk verschil in cohaesie in het spel kan wezen. Hij

---

1) Annal. d. Chemie u. Pharm. Bd. 53 Hft. 3.

stelt vervolgens de vraag, of ook de galkleurstof als een product van het verbruik der bloedligchaampjes, als veranderde haematine moet opgevat worden. Reeds langen tijd was dit denkbeeld geuit. De biliverdine van Berzelius scheen echter met deze meening in strijd. Genoemde chemicus meende namelijk, dat zijne biliverdine eenige overeenkomst had met het chlorophyllum. Daar echter nog niemand heeft aangetoond, dat die kleurstof der planten overgaat in het bloed, en het voorkomen er van in de faeces tegen eene opneming in het bloed strijdt, kan deze meening van Berzelius niet gelden, die hij bovendien voor biliverdine, niet voor cholepyrrhine schijnt opgesteld te hebben.

De bloedligchaampjes, zoo redeneert Virchow verder, zijn niet permanent, maar gaan te niet. Uit de haematine der te gronde gegane cellen moet nu iets worden, en ofschoon men reeds lang de verandering der haematine bij contusies als bewijs heeft aangevoerd voor de verandering van de haematine in eene stof, die gelijkt op de kleurstof der gal, meent hij tegen zulke bewijzen te moeten opkomen, zoolang het extravasaat niet naauwkeuriger is onderzocht. Eerst dan is de kwestie geheel opgelost, wanneer door chemisch onderzoek uit-

gemaakt wordt, dat uit haematine eene stof ontstaat, die gelijkt op de galkleurstof, hetgeen eerst in dat geval zekerheid zoude geven, wanneer men uit gal krystallen kon erlangen, die gelijk waren aan die, welke in oud bloed ontstaan. De individuele overtuiging van Virchow nu is deze: uit haematine kan eene stof ontstaan identisch aan de galkleurstof, en zoo kan zich dus zonder medewerking der lever icterus ontwikkelen.

Terwijl we ons met de bewerking van ons proefschrift onledig hielden, lazen we in het Januarijnummer van Virchow's Archief een stuk getiteld: »Ueber das Vorkommen und des Nachweis des hepatogenen, im besondere des katarrhalischen Icterus." We zullen later zien, dat de schrijver zijne denkbeelden in het jaar 1847 geuit grootendeels terug neemt.

Voordat we echter hiertoe overgaan, moeten we vermelden, dat Budd en Bamberger 1) het ontstaan van icterus in sommige gevallen aan verminderd afscheidingsvermogen hebben toegeschreven. Deze theorie werd duidelijk wederlegd door de volgende redeneringen. Te vergeefs heeft men alle middelen

1) Virchow Handb. der Path u. Ther. Bd. VI, 518.

aangewend, zelfs sporen van bestanddeelen der gal in het bloed van de poortader aan te wijzen; noch de kleurstof, noch de zuren der gal, waarvoor we tamelijk scherpe reagentiën bezitten, werden aangetoond. Daar echter de lever steeds werkt en dus de met het bloed rondgevoerde producten zeer gering kunnen zijn, heeft het den schijn, alsof de mogelijkheid bestaat, dat die stoffen aan onze reagentia ontsnappen. Daar tegenover staan echter die gevallen, waarin de lever door desorganisatie van haar weefsel geheel of gedeeltelijk in hare functie belemmerd is.

De proeven van Müller en Kunde, benevens die van Moleschott op kikvorschen genomen, hebben bewezen, dat eenige weken na het uitsnijden van de lever in het bloed, de lympha, de urine en de spieren dezer dieren geen spoor van galbestanddeelen te vinden was.

Frerichs, die de door ons vermelde onderzoekingen van Virchow in zijn »Klinik der Leberkrankheiten" bespreekt, merkt aan, dat de mogelijkheid van eene spontane omzetting van het bloedrood tot galpigment niet kan ontkend worden. Ofschoon niemand uit bloedrood galkleurstof heeft gemaakt, hetwelk het eenige bewijs voor deze theorie zoude zijn, zoo ontkent Frerichs geens-

zins de identiteit van de galkleurstof met de gele stoffen, welke bij pyaemie met het bloed rondgevoerd worden en in de urine overgaan. Frerichs zegt verder, dat, wanneer de overgang van haematine in cholepyrrhine onder inwerking van bepaalde omstandigheden als mogelijk bewezen ware, er nog over zoude blijven te bewijzen, dat deze verandering in het levende ligchaam binnen de bloedvaten bij infectieziekten werkelijk plaats had.

Genoemde onderzoeker ziet er bezwaar in van hypothesen gebruik te maken, waarvan de bewijzen op onzekere gronden rusten, en stelt daarom voor, aangenomen dat de galbereiding een factor is, die onveranderd blijft bestaan, de twee volgende wijzen van ophooping der gal in het bloed aan te nemen.

I. Vermeerderde opneming van gal uit de lever in het bloed.

II. Verminderd verbruik, verminderde omzetting van de in het bloed opgenomene gal.

De vermeerderde opneming kan het gevolg zijn van den beletten afvoer uit de galwegen, waardoor de drukking van de zijde van den inhoud der cel vermeerderd wordt, of door stoornissen in den bloedtoevoer kan de zijdelingsche drukking van het bloed verminderd worden.

Daar de beweging der gal door de leverbuizen hoofdzakelijk bewerkt wordt door de vis a tergo van het steeds volgende secretum, en deze buizen geene spieren bezitten, dus ook niet contractiel zijn, kan de icterus spasmodicus niet aangenomen worden, daargelaten nog dat spasmus der grootere galbuizen, waaraan wel spiervezelen te vinden zijn, en die na het vatten van koude en na gemoedsaandoeningen ontstaat, eerst na drie dagen geelzucht ten gevolge heeft; wanneer dus kramp oorzaak was, dan zoude deze ziektetoestand veel vroeger moeten intreden, daar een spasmus, zonder locaal inwerkende oorzaak, niet drie dagen aanhoudt.

Darwin en andere hadden dan ook reeds den spasmus laten varen en aangenomen, dat paralyse de oorzaak kon zijn: eene meening, die later door Frey 1), Henle 2) en von Dusch 3) werd beaamd. Het is echter de vraag, of ceteris paribus alleen paralyse der grootere galbuizen aanleiding tot icterus kan geven, en, al ware dit zoo, dan nog

---

1) Archiv. f. Phys. Heilk. Bd. IV p. 49.

2) Ration. Path. II, 195.

3) Untersuch. und Exp. als Beitr. zur Pathogenese des Icterus. Leips. 1854.

geeft ons het zeldzaam voorkomen van eene plaatselijke paralyse, in verband met hetgeen we weten omtrent de spierwerkdadigheid der andere buiksorganen, het regt zulk een toestand te betwijfelen.

Frerichs heeft daarenboven met Reichert bij eene kat de nervi splanchnici doorgesneden, en het grootste gedeelte van het ganglion coeliacum geëxstirpeerd. Het dier stierf na drie en een halven dag; de lever was hyperaemisch, de galblaas matig gevuld; van icterus was niets te vinden.

Ook het experiment van Bernard (de doorsnijding van het ruggemerg onder den plexus cervicalis) gaf negatieve resultaten, niettegenstaande dat Valentiner meermalen de proef herhaalde.

Bidder en Schmidt geven op, dat de ademhaling van zeer grooten invloed kan zijn op de beweging der afgezonderde gal, en ofschoon het niet denkbaar is, dat dit moment alleen aanleiding kan geven tot icterus, zoude het misschien kunnen bijdragen om die gevallen van pleuritis diaphragmatica dextra te verklaren, waarbij icterus dikwijls voorkomt.

Ten aanzien van de stoornissen in den toevoer meent Frerichs met Cl. Bernard te moeten aannemen, dat zenuwwerking hierin de hoofdrol

zal spelen, zonder verder veel over dit punt te zeggen.

Het verminderde verbruik en de geringere omzetting der gal in het bloed, zoude, zooals we zagen, volgens Frerichs, eene tweede aanleiding zijn voor het ontstaan van icterus.

Hij gaat van de volgende redenering uit: wordt zuivere ontkleurde glycocholzure natron met geconcentreerd zwavelzuur behandeld, dan vormt er zich eene kleurlooze harsachtige massa, welke zich bij lage temperatuur met saffraangele, bij hoogere met eene roode kleur oplost. Water precipiteert uit deze oplossing kleurlooze, groen- of bruinachtige vlokken, al naar mate van de temperatuur, bij welke de oplossing plaats had. Aan de lucht blootgesteld, neemt het door zwazelzuur veranderde glycocholzuur spoedig zuurstof op, en vormt daarmede prachtig gekleurde verbindingen. Wordt de aldus ontstane amorphe kleurlooze massa, na behoorlijk van aanhangend zuur gezuiverd te zijn, op een stuk filtreerpapier gebragt, dan vervloeit ze en er ontstaat een donkerroode vlek, welke spoedig blaauwe randen krijgt en na korten tijd indigoblaauw wordt. De kleur wordt verder na eenige dagen bruin.

Door voortdurende inwerking van zwavelzuur op

glycocholzuur wordt er eene stof gevormd, welke oplosbaar is in water met een hoog groene, in verdunde kalioplossing met eene bruine kleur; door toevoeging van salpeterzuur eerst eene groene, dan roodachtige en eindelijk eene gele kleur aanneemt. Ofschoon de verkleuring minder sterk is, wordt men herinnert aan de natuurlijke galpigmenten.

Behandelt men taurocholzure natron op de boven beschrevene wijze, dan verkrijgt men een product, dat zich even zoo verhoudt als de cholepyrrhine, hetwelk zich namelijk prachtig rood kleurt, wanneer het in weinig water opgelost, en met geconcentreerd zwavelzuur behandeld is, terwijl het, aan de lucht blootgesteld, langzamerhand blaauw wordt. Voegt men er meer zwavelzuur bij, dan gaat de kleur in het bruine over. Door toevoeging van water ontstaat er een nederslag, dat langzamerhand bleekgroen wordt. Giet men er de zure vloeistof af en verwarmt men het overblijfsel, dan komen groene, blaauwe en violette kleuren duidelijk voor den dag. De ontkleurde producten lossen in kali op met eene galbruine kleur, terwijl zich de oplossing tegen salpeterzuur verhoudt als eene alkalische oplossing van cholepyrrhine.

Hij haalt verder de injecties met oplossingen van

ontkleurd bloed in de aderen van honden aan als een bewijs, dat deze veranderingen ook in het levende individu plaats hebben. De urine, die na zulk een experiment geloosd wordt, vertoont bij het staan groene vlokken, welke na toevoeging van salpeterzuur de voor galkleurstof karakteristieke kleursveranderingen groen, blaauw, violet en rood duidelijk vertoonen. Onveranderde galzuren toont de proef van Pettenkofer niet aan. Slechts in één geval, waarbij eene ongewone groote hoeveelheid, ongeveer twee drachmen, gedroogde gal ter inspuiting was gebruikt, kon men een spoor daarvan aantoonen.

Het schijnt bovendien, dat de hoeveelheid der in de urine overgegane kleurstof het grootst was, wanneer het dier belemmering in de ademhaling ondervond. Frerichs verzekert dat bij een hond, die ten gevolge van het experiment aan oedema pulmonum stierf, de hoeveelheid zeer groot te noemen was, terwijl in een ander geval, waar eene geringe hoeveelheid gal geïnjicieerd was, het dier ook vrij van belemmering in de ademhaling bleef en ook in het geheel geen pigment gevonden werd.

Frerichs nu besluit hieruit het volgende: de

galzuren worden onder den invloed der respiratie in galpigment omgezet.

Hij voert verder het door Staedeler en Cloetta aangetoonde taurine in de longen als bewijs aan, dat ook de gal, bij normalen toestand, uit den darm opgenomen, zulk eene omzetting ondergaat. De pigmenten, die hierbij ontstaan, komen echter eerst dan in de urine voor, wanneer het proces van omzetting, waaraan de kleurstof onderworpen is, reeds een stadium bereikt heeft, waarop het de eigenschappen van galpigment niet meer heeft. Is de normale toestand van het ligchaam verbroken en heeft zich eene zoodanige ziekte ontwikkeld, waardoor de oxydatie in het bloed belemmerd is, dan gelooft Frerichs, dat dezelfde gegevens daar zijn als bij de proef, waarbij een hond te veel gal werd ingespoten. Niet alle gal kan omgezet worden. Hij gaat nog verder en waagt de vergelijking tusschen diabetes mellitus en enkele vormen van icterus: eene vergelijking, die ons daarom gewaagd voorkomt, omdat we omtrent het ontstaan der diabetes, nog in het onzekere verkeeren.

Staedeler heeft in de December-aflevering des vorigen jaars van de Annalen der chemie en pharmacie van Wöhler, Justus Liebig en Her-

mann Kopp, zulke merkwaardige onderzoekingen omtrent de gal medegedeeld en die zoo regtstreeks slaan op ons onderwerp, dat het ons niet ondoelmatig toeschijnt deze mede te deelen.

Hij begint met de kleurstoffen van de galsteenen bij menschen gevonden. Hij heeft eenige sterk met pigment voorziene galsteenen fijn gewreven en door aether van cholestearine en vet bevrijd. Het overblijvende werd ter verwijdering van de nog bijgemengde gal met warm water uitgetrokken en daarna, na vooraf gedroogd te zijn, herhaaldelijk met chloroform gekookt. Deze uittreksels bevatten slechts weinig kleurstof; na de verdamping bleef er eene geringe groenachtig blaauwe en kleverige zelfstandigheid achter, waarin men met het mikroskoop de, door Valentiner beschrevene, elliptisch gele plaatjes van de roode kleurstof der gal, hoewel in geringe hoeveelheid, zien kon.

Nadat het met chloroform uitgetrokken overblijfsel der galsteenen met verdund zoutzuur was behandeld, ontwikkelde er zich koolzuur en het violette filtraat bevatte eene groote hoeveelheid kalk, benevens een spoor van magnesia, voor een deel verbonden met phosphorzuur; het ontwikkelde koolzuur en het aanwezige phosphorzuur stonden in geene

verhouding tot de gevondene basis; waaruit volgt, dat deze voor een deel aan organische stoffen gebonden geweest zijn.

Nadat hij het overblijfsel had uitgewasschen en gedroogd, had het eene donker bruingroene kleur.

Kokende chloroform nam een zeer groot deel van de kleurstof op en nadat hij de uittreksels, die in den beginne zeer donker van kleur waren, had verdampt, hield hij eene zeer donkere stof over, die bij de hitte van een waterbad smolt en bij verkoeling krijstallijn aanschoot.

Deze massa behandelde hij nu met absoluten alcohol, waardoor, behalve nog andere stoffen, een bruin pigment werd uitgetrokken, hetwelk Staedeler bilifuscine noemt, terwijl hij eene aanzienlijke hoeveelheid roode kleurstof, door hem bilirubine genoemd, overhield, welke echter zeer onzuiver was.

De chloroform liet, nadat geen pigment meer aan haar werd afgegeven, het overblijfsel met eene heldere olijfkleur terug. Daarin was nog veel bilirubine aanwezig, maar nog bovendien eene groene kleurstof, biliprasine, die oplosbaar was met eene groene kleur in alkohol. Door herhaalde behandeling met alkohol werd de biliprasine verwijderd en daarna de bilirubine met kokende chloroform uitgetrokken.

Na al deze bewerkingen bleef er eindelijk een in water, alkohol, aether, chloroform en verdunde zuren onoplosbare stof over, voor welke Staedeler den naam bilihumine voorstelt.

Staedeler zegt vervolgens, na de formules der door hem gevondene stoffen en de wijze van bereiding er van opgegeven te hebben, dat deze stoffen natuurlijk ook in de gal der menschen voorkomen, en daar hij vroeger reeds had gezien dat de krijstalvorm des te slechter te voorschijn kwam, hoe zuiverder de oplossingen waren, waaruit hij ontstond, zoo besloot hij de menschengal tot verkrijging van bilirubine in meetbaren vorm te bezigen. Indien de, in de gal voorkomende, roode kleurstof werkelijk identisch is met de haematoïdine, zooals Valentiner aanneemt, dan moet zij ook, zoo redeneert Staedeler, bij geschikte behandeling in den vorm der haematoïdinkrijstallen te verkrijgen zijn.

De uitkomst heeft echter niet bewezen, dat dit het geval is; want, schudt men gal met chloroform, dan ziet men, bij langzame verdamping der oplossing, de vorming van oranjekleurige elliptische blaadjes of zeer kleine, regthoekige platen, wier hoeken verschillen van die der haematoïdine. Slechts zelden,

na herhaald onderzoek, verkreeg hij krijstallen, die de haematoïdinkrijstallen naderbij komen.

Vervolgens geeft Staedeler op, dat hij, opgemerkt hebbende, dat bilirubine ook in benzol en in zwavelkoolstof oplosbaar is, met deze stoffen proeven heeft genomen. Daartoe heeft hij gal ingedampt en het ingedampte in drie flesschen verdeeld. Bij een dezer drie deelen voegde hij chloroform, bij het tweede benzol, dat niet geheel zuiver was, en bij het derde zwavelkoolstof; bij elk van deze drie oplossingen, die allen geel gekleurd waren, voegde hij twintig druppels zoutzuur van eene zekere sterkte, daarna schudde hij ze eenigen tijd en filtreerde, na ze twaalf uren te hebben laten staan. Om het filtreren van het zuur te beletten, bevochtigde hij de filtra eerst met de respectieve oplossingsmiddelen.

Hij zag nu het volgende: de chloroformoplossing was sterk groen gekleurd en liet na verdamping eene violette kleverige stof terug. Door aether trekt hij cholestearine en vet uit; alkohol neemt, behalve andere stoffen, de groene kleurstof op, en hij houdt bilirubine over, in oranjekleurige, op krystallen gelijkende, korreltjes en vlokken. De oplossing van zwavelkoolstof was zuiver goudgeel van kleur; na

verdamping bleef er eene roodachtige krystallyne massa terug; aether en alkohol nemen hieruit cholestearine, vet en misschien ook galzuren op; de bilirubine blijft over in donkerroode mikroskopische krystallen. De hoeken van deze krystallen vertoonden gelijkheid met die van de haematoïdine; tot zijn leedwezen waren echter metingen en vergelijkingen met deze niet mogelijk wegens de convexiteit der verschillende vlakten en wegens de kleinheid der hem ten dienste staande haematoïdinkrystallen.

De oplossing met benzol had dezelfde kleur als die met zwavelkoolstof en liet bij verdamping op een verwarmd waterbad, eene stof terug, die, na met alkohol en aether behandeld te zijn, de bilirubine terugliet. De krystallen waren grooter en onregelmatiger, doordat zij in rijen, volgens de langste diagonaal, met elkander waren vereenigd en daardoor getande randen hadden.

Staedeler besloot, dat ofschoon de met benzol en zwavelkoolstof verkregene bilirubine eene zekere gelijkheid met de haematoïdine heeft, er vooralsnog geen grond bestaat beide ligchamen voor identisch te verklaren. Daarenboven geeft de analyse zulk eene groote afwijking, zooals onderstaande tabel

aantoont, dat men onmogelijk de verschillen op rekening van onzuiverheid kan stellen:

	Bilirubine		Haematoïdine	
koolstof	67,15	67,11	68,85	65,05
waterstof	6,27		6,47	6,37
stikstof	9,59		10,51	
zuurstof	16,99		17,17	
	100,00		100,00	

Indien haematoïdine, waarvan de formule, volgens Staedeler, de volgende is: $C_{36} H_{18} N_2 O_6$, 2 Aeq waterstof minder bevatte en dus tot formule had: $C_{36} H_{16} N_2 O_6$, dan zoude het met de bilirubine, waarvan de formule is: $C_{32} H_{18} N_2 O_6$, in eene homologe reeks te huis behooren.

Staedeler zegt, dat daaromtrent echter nog meerdere onderzoekingen moeten worden gedaan.

Eindelijk bespreekt hij de kwestie, welke rol de in het bloed opgenomene gal bij het ontstaan van galpigmenten speelt. Hij merkt op, dat wanneer galzuren slechts de bloedligchaampjes oplosten, en de opgeloste kleurstof in galkleurstof overging, er na galinjecties steeds galpigment in de urine moest voorkomen, hetgeen niet het geval is, en ook injecties van water dezelfde uitkomst moesten hebben als die van galzuren. Dit laatste is ook niet

het geval. Röhring (Diss. ueber der Einflus der Galle auf die Herzthätigheik 1863) spoot in de vena jugularis van een konijn 100 ccm. water en zag, dat de geloosde urine wel is waar rijk aan bloedpigment was, maar geen galkleurstof bevatte.

Staedeler nu houdt het voor waarschijnlijk, op grond dat bij icterus de hartswerking meest verminderd is, en Röhring heeft aangetoond, dat dit alleen van de galzuren afhangt, dat in deze stoornis der circulatie, waarvan stoornis in de stofwisseling het gevolg is, de reden is te zoeken van de vorming van pigment na invoering van galzuren in het bloed. Dit aangenomen, is de vorming van pigment na galinspuiting slechts eene secundaire werking van de in het bloed gebragte galzuren, en wanneer dit het geval is, dan kan men verwachten dat ook andere stoffen, die tot stoornissen der hartswerking aanleiding geven, eveneens vorming van galpigment ten gevolge zullen hebben.

Tot dat einde heeft Staedeler proeven genomen met twee honden, door deze digitalis toe te dienen; de beide experimenten spreken elkander tegen.

Staedeler stapt voor ditmaal van het onderwerp af; het schijnt echter zijn plan te zijn later deze proeven te herhalen.

Zooals we boven reeds vermeld hebben, komt in de laatste Januarij aflevering van Virchow's archief een stuk voor, door zijne hand bewerkt, ten titel voerende: ueber das Vorkommen und den Nachweis des hepatogenen, im besondere des katarrhalischen Icterus.

Virchow komt daarin van zijne in 1847 geuitte meening terug. Volgens hem hangt de leer der geelzucht nog te veel aan de oude humoraal-pathologie, daar men, in tegenoverstelling van vroeger, het ontstaan van icterus geheel van eene verandering des bloeds liet afhangen, en meende dat vermeerderde werkdadigheid van de lever dien toestand kon opheffen.

En ofschoon vele gevallen van icterus afgeleid kunnen worden van mechanische beletselen in den afvoer, lag het voor de hand, voor die, waar dat niet kon geschieden, der oude leer toegedaan te blijven. Zooals we vroeger zagen, heeft Virchow, door zijne studiën over de pigmenten, er veel toe bijgedragen de omzetting van het bloed als de causa proxima voor het ontstaan van icterus te doen gelden, en, ofschoon de wensch, dat men uit de gal krystallen mogt erlangen, identisch aan die, welke in oud bloed ontstaan, door Zenker, Funke

en Valentiner vervuld is, is echter daarmede, volgens Virchow's eigen bekentenis, niet aan alle eischen voldaan. De vraag toch, of uit galkleurstof, die nog niet afgescheiden is, ook icterus kan ontstaan, blijft nog onbeantwoord.

Wel is waar heeft W. Kühne (Virchow's Archiv Bd. XIV p. 332) aangetoond, dat, na invoering in het bloed van alle stoffen, welke de bloedligchaampjes oplossen, nu eens bloedkleurstof, dan weder kleurstof der gal in de urine overgaat, evenmin als hij heeft iemand anders daardoor icterus zien ontstaan. Virchow doet naar aanleiding hiervan opmerken, dat er toch tusschen icterus en cholurie een groot verschil bestaat.

Wel is waar moet hij toegeven, dat dit verschil slechts quantitatief is, omdat er door de urine weinig galkleurstof kan weggevoerd worden, en bij aanwezigheid van groote quantiteiten dit misschien niet het geval is; dat er dus bij vernietiging van zeer vele bloedligchaampjes icterus moet ontstaan, d. i. drenking van het weefsel met galkleurstof. Tot nu toe is zulk een experiment echter niet gelukt, en de inspuiting van groote hoeveelheden gal in de aderen van een levend dier heeft de uitwerking niet gehad, welke men er zich van voor-

stelde. Daarenboven gelooft hij er bij te mogen voegen, dat de omzetting van bloedkleurstof in galkleurstof niet op één oogenblik schijnt plaats te hebben, en dat het gelukken van de proef, bij voortdurenden toevoer van vernietigende stoffen in het bloed, welke natuurlijk moeijelijk zoude zijn, eerst dan zulk eene omzetting waarschijnlijk zoude maken.

En ook dan, wanneer zulk eene proef gelukte, meent Virchow te moeten ontkennen, dat het bewijs geleverd is, dat alle vormen van icterus, bij welke geene mechanische hinderpaal is aan te wijzen, in het bloed ontstaan (haematogeen door hem genoemd in tegenoverstelling van hepatogeen).

Als criterium voor de hepatogene vorming had Virchow verder gesteld (Archiv. Bd. I) dat daaraan steeds een icterus der lever voorafging en dus deze niet mogt ontbreken, daar in dit geval de icterus haematogeen zoude zijn. In zijn laatste stuk zegt hij, dat hij door verdere onderzoekingen daaromtrent in twijfel is geraakt, echter in zooverre, dat het ontbreken van icterus in de lever geen bewijs is voor den haematogenen oorsprong, dat echter daar, waar deze toestand aanwezig is, het bewijs voor zulk een ontstaan van icterus schijnt geleverd te zijn. Hij wijst er vervolgens op, dat het gewigt

voor het grootste gedeelte gelegen is in het onderzoek der galwegen en dat men daarvan zeker moet zijn, of er galophooping is geweest of niet, en merkt op, dat niets grootere beteekenis voor deze kwestie heeft dan het onderzoek naar katarrhalen icterus.

Wel is waar vermelden Stokes, Graves, Rösch, Mayer en vele anderen een icterus, die zich na eenvoudige of gecompliceerde ziektetoestanden van het duodenum, in het bijzonder na gastroduodenitis, ontwikkelt, aan allen echter is het anatomisch karakter van dien toestand onduidelijk en het gevolg hiervan is, dat het anatomisch onderzoek van verkeerde gezigtspunten uitgaat en dus valsche resultaten geeft.

Bij het doen van lijkopeningen is men gewoon, ten einde te beoordeelen, of de ductus choledochus in staat is gal door te laten, eene sonde van uit het duodenum in te brengen, of men drukt met kracht de galblaas en, wanneer de gal uit de opening van den ductus choledochus in het duodenum vloeit, besluit men, dat er geen beletsel aanwezig is.

Voeren deze twee proeven tot geen resultaat en heeft het openen van den ductus geen slijmprop of

iets dergelijks aangetoond, dan wordt geconcludeerd, dat aan den icterus eene dyscrasie ten grondslag ligt.

Virchow komt hiertegen op door op te merken, dat katarrhale toestanden van het slijmvlies, evenals erythemateuse en erysipelateuse van de uitwendige huid, door en na het sterven veranderingen ondergaan, welke het dikwijls onmogelijk maken den toestand van deze deelen gedurende het leven te beoordeelen.

Als bewijs, hoe inconsequent zulk een onderzoek is, geeft Virchow op, dat het niemand in de gedachten zal komen zulk eene proef te nemen met het slijmvlies van den neus, den pharynx en der portio vaginalis uteri.

Niet minder nadeelig is eene andere dwaling geweest, zooals Virchow opgeeft, namelijk de uitbreiding van den darmkatarrh op de galwegen. Men is gewoon in den ductus choledochus of hepaticus, in de galblaas of de canaliculi biliferi, den katarrh te zoeken, en ofschoon zulke katarrhen voorkomen, schijnen juist zij geen invloed te hebben op het ontstaan van icterus. In cholera b. v. komt die katarrh, gewoonlijk en dikwijls zeer hevig, voor: echter ziet men, zooals bekend is, hierbij geen icterus. Niet de galwegen, maar de uitmonding van

den ductus choledochus in den darm is van gewigt voor het ontstaan van icterus. Zooals bekend is, doorboort de ductus choledochus den darmwand in eene schuinsche rigting, en vormt eene 3—6 lijn lange buis, die in normalen toestand ongelijk van wijdte is. Virchow stelt voor deze buis portio intestinalis te noemen. Dit gedeelte is gedurende het leven aan verstopping blootgesteld, echter zoodanig, dat het na den dood de sonde doorlaat en door drukking de gal in den darm kan geperst worden.

De veranderingen van dit gedeelte kan men aan drie teekenen herkennen:

1. Aan zwelling van het weefsel, welke veroorzaakt kan worden door sereuse infiltratie, dikwijls verbonden met hyperamie, meermalen zelfs met interstitiele haemorrhagie. Zijn hyperaemie en haemorrhagie aanwezig, dan ziet men deze minder in het kanaal zelf, dan om het orificium en dikwijls gelijktijdig in het slijmvlies van het duodenum, dat in de onmiddelijke nabijheid van het orificium gelegen is.

2. Aan het aanwezig zijn van een witachtige prop in het kanaal van de portio intestinalis ductus choledochi. Deze prop bestaat meer uit epitheliaal

massaas dan uit slijm. Week, tamelijk cohaerent van consistentie, is zij zelden grooter dan een hennipkorrel. De beste wijze om haar te zien is van achteren af eene matige drukking op de portio intestinalis uit te oefenen, en niet, zooals gewoonlijk gebeurt, de galblaas te drukken of den ductus open te snijden.

Het gelukt, op de boven beschrevene wijze, meestal de prop uit de opening te zien treden en op het uiteinde van een mes op te vangen.

De kleur is wit en niet geel, groen of bruin, hetgeen bewijst, dat hier geene gal meer is doorgegaan.

3. Aan vernaauwing en een geheel ongekleurden toestand van het slijmvlies der portio intestinalis bij plotselinge verwijding en galachtige verkleuring van het geheele overige gedeelte van den ductus choledochus.

Virchow doet opmerken, dat het onderzoek van deze toestanden voorzigtigheid en geduld vereischt, en dat het te wenschen ware voor het onderzoek, wanneer meerdere teekenen aanwezig en de aanwezige sterker sprekend waren.

Uitgaande van de waarheid, dat de onderzoekers bij andere slijmvliezen vrij wat minder eischen,

waagt hij het als zijne stellige overtuiging uit te spreken, dat katarrhale icterus zooveel beteekent, als katarrh van de portio intestinalis van den ductus choledochus.

Uit dit alles trekt Virchow het besluit, dat de haematogene oorsprong van icterus op den achtergrond geraakt, omdat hij voor de pyaemische vormen en voor die welke bij typhus, pneumonie en na phosphorvergiftiging voorkomen, teekenen van hepatogenen oorsprong heeft gevonden. De gastroduodenaal katarrh compliceert al deze ziekten, zij kunnen dus ook »bilieus" worden.

HOOFDSTUK II.

Voordat de stukken van Staedeler en Virchow in het licht waren gegeven, hadden sommigen reeds proeven genomen op dieren met het doel, om hetzij door injecties van gal of van water in het bloed, gegevens te verkrijgen, die voor het ontstaan van icterus uit het bloed konden pleiten.

Daar de onderzoekingen van Frerichs geheel wederlegd worden door de proeven van Kühne, komt het ons niet ongeschikt voor die proeven alleen te vermelden, terwijl we daarna de experimenten van Hermann kortelijk zullen nagaan.

Het stuk van Kühne, waarin wij zijne proeven vinden, is getiteld: Beiträge zur Lehre der Icterus

en komt voor in het Archiv van Virchow, Bd. XIV, pag. 310.

Voordat men wist, dat de kleurstof, wat het gewigt betreft, het kleinste deel van de gal uitmaakt, had men zich steeds tevreden gesteld alleen de urine te beschouwen, en daaruit te besluiten, of zij gal bevatte, dan wel of zij er vrij van was; en, ofschoon Orfila en Thenard in de urine van lijders aan icterus harsachtige bestanddeelen der gal meenden gevonden te hebben, bleek het later door de onderzoekingen van Strecker, dat de zoogenaamde harsen der gal niet bestonden, maar dat de gal beschouwd moest worden als eene oplossing van alkalizouten, waarvan de zuren, zoo als men het noemt, gepaard waren. Men noemde een dezer zuren, hetwelk stikstofhoudend was, het glycocholzuur; het andere, dat zwavel- en stikstofhoudend was, het taurocholzuur.

De proef van Pettenkofer konde nu kleine hoeveelheden met zekerheid aantoonen. Verwonderlijk genoeg geven echter eenige scheikundigen, zooals Lehmann en Schottin, op, dat het voorkomen van galzuren eene uiterst zeldzame verschijning is, en dat zij door de proef van Pettenkofer wel andere stoffen hebben gevonden. Hetzelfde

resultaat verkregen Grorup-Besanez en Scherer, terwijl Frerichs en Staedeler 1) als hunne meening uitspreken, dat galkleurstof en galzuren nimmer naast elkander in de urine voorkomen; dat echter somtijds sporen van de laatste in de ongekleurde urine kunnen aangetoond worden.

De uitspraak van Frerichs grondde zich voornamelijk op het volgende experiment. Hij spoot in de ader van een hond ossengal, die hij van slijm en kleurstof geheel bevrijd had. De door het dier geloosde urine was buitengewoon sterk gekleurd, en het onderzoek bewees, dat galkleurstof, voor een deel als sediment, daarin voorhanden was. Daar de proef van Pettenkofer geene galzuren aantoonde, trok men hieruit het besluit, dat galzuren, in het bloed gebragt, in galkleurstof werden omgezet: eene hypothese, welke nog des te meer schijn van waarheid had, omdat men kunstmatig de kleurstof uit het glyco- en taurocholzure natron kon verkrijgen.

Kühne nu komt tegen de conclusie van Frerichs op, en wel op de volgende wijze. Hij zegt, aangenomen dat de geheele hoeveelheid galzure zouten

1) Müller's Archiv. 1856.

(3—5 gram), welke in het bloed gebragt werden, of zelfs een groot gedeelte er van, echter altijd voor zooveel het wegblijven er van uit de urine daardoor kon verklaard worden, in galkleurstof werd omgezet, dan is het duidelijk, dat de urine niet de gewone icterische kleur zoude vertoonen, maar intensief zwart moest zijn. Dit zoude daarom moeten gebeuren omdat naauwelijks weegbare hoeveelheden galkleurstof eene zeer donkere verkleuring te voorschijn roepen, zooals we bij de galsteenen kunnen zien.

Blijkbaar was de methode van Pettenkofer niet voldoende. Vele stoffen, welke in de urine voorkomen, worden door zwavelzuur zwart gekleurd, en daardoor wordt de reactie op galzuren onzigtbaar.

Hoppe 1) gaf de volgende methode aan de hand. Om de kleurstof te verwijderen, wordt bij icterische urine een overmaat van aq. calcis gevoegd en daarmede gedurende ½ uur gekookt. Daarop filtreert hij de vloeistof; het filtraat wordt ingedampt, met een overmaat van geconcentreerd zoutzuur behandeld, waardoor zich ac. uricum afscheidt. Onder bijvoeging van zoutzuur wordt de massa, zonder

---

1) Archiv. Virchow, Bd. XIII.

vooraf te filtreren, ½ uur gekookt. Na bekoeling van het mengsel voegt men er 6 of 8 maal het volumen water bij; de donker bruine oplossing wordt gefiltreerd en zoolang met water uitgewasschen, totdat het kleurloos doorloopt. De onopgeloste bruine, harsachtige massa wordt in alkohol (90°) opgelost. Door koken met dierlijke kool wordt de oplossing ontkleurd, daarna gefiltreerd en het filtraat in een waterbad gedroogd. Eene gele harsachtige massa blijft nu over, welke, wanneer galzuren aanwezig zijn, na oplossing in uiterst kleine hoeveelheden natronloog of eenige druppels warm water, en na bijvoeging van een klein stukje suiker en voorzigtige bijdruppeling van geconcentreerd zwavelzuur, eene melkachtige troebele vloeistof levert, waaruit zich harsachtige vlokken afscheiden, welke echter bij toevoeging van meer zwavelzuur oplossen met eene schoone purperroode kleur.

Hoppe toonde door deze methode met zekerheid galzuren in de urine van een icteruslijder aan, en, nadat Kühne dezelfde urine had onderzocht, kwam hij tot het besluit, dat bij sluiting van den ductus choledochus en daarna ontstanen icterus, de urine, behalve galkleurstof, ook galzuren bevatte.

Daar het hem aan icteruslijders ontbrak, was hij

er op bedacht proeven op dieren te nemen. Tot dat einde spoot hij een hond van middelmatige grootte in de regter vena jugularis 15 ccm. gefiltreerde hondengal, verkregen uit de galfistel van eenen anderen hond. In den middag was de operatie verrigt en den volgenden morgen ontlaste het dier 310 ccm. urine. De reactie was alkalisch. Bij toevoeging van zoutzuur had er geene ontwikkeling van koolzuur plaats. Eiwit kon er niet in aangetoond worden. De proef van Hoppe toonde groote hoeveelheden galzuren aan.

In den middag van denzelfden dag loosde het dier 150 ccm. urine, helder geel van kleur. Door salpeterigzuur-houdend salpeterzuur wordt de aanwezigheid van galkleurstof bewezen. Reactie alkalisch, geen eiwit, evenmin galzuren.

Bij eenen anderen hond spoot hij op zekeren middag 5 ccm. van eene verzadigde, kleurlooze oplossing van glycocholzure natron met 10 ccm water in de regter vena jugularis. Na 2 uren ontlast het dier eene kleine hoeveelheid urine, welke het voorkomen heeft van aderlijk bloed. Het mikroskopisch onderzoek leert, dat er geene bloedligchaampjes in aanwezig zijn. Reactie alkalisch. Veel eiwit.

Den volgenden morgen 200 ccm. urine van

dezelfde kleur, eveneens zonder bloedligchaampjes. Na eenige uren zet zich uit de urine een bezinksel neder, bestaande uit zeer kleine, voor een deel opeengehoopte, ligchaampjes van eene groene kleur. Op een horologieglas wordt dit sediment herhaaldelijk met water afgewasschen.

Toevoeging van salpeterzuur doet zoowel met het blooto oog als met het mikroskoop geene kleursverandering waarnemen. De korreltjes zijn onoplosbaar in water, alkohol en aether. De overgeblevene urine veranderde door schudden met de lucht hare veneuse kleur niet meer; zij reageerde alkalisch en gaf met salpeterzuur dadelijk een coagulum.

Om het eiwit te verwijderen, werd de overgeblevene urine door azijnzuur zwak zuur reagerend gemaakt en daarna ¼ uur sterk gekookt. Er ontstond een rood bruin coagulum, hetwelk door filtreren terstond geïsoleerd werd. Het filtraat zag er uit als urine, welke bij geelzucht geloosd wordt; salpeterzuur liet galkleurstof herkennen, terwijl de methode van Hoppe de aanwezigheid van eene groote hoeveelheid choloïdinzuur bewees.

In den middag kon, in de toen weder geloosde 100 ccm. urine, wel galkleurstof, maar geene galzuren aangetoond worden.

Den volgenden morgen loosde het dier normale urine, zonder eiwit of galkleurstof. Denzelfden hond spoot hij nu 's middags eene gelijke hoeveelheid glycocholzure natron in de linker vena jugularis. De urine, de beide volgende dagen geloosd, was icterisch gekleurd; zij bevatte sporen van eiwit, geen bloedkleurstof. Galzuren en galkleurstof waren gemakkelijk aan te toonen.

Ook de volgende proef werd door Kühne genomen. Een kleinen hond spoot hij 10 ccm. eener oplossing in water van glycocholzure natron, houdende 6 procent, in de linker vena jugularis. Den volgenden morgen verkreeg hij 65 ccm. zwak icterisch gekleurde urine; reactie niet duidelijk aan te toonen. Er vormde zich een sediment van phosphorzure ammoniak-magnesia. Door salpeterzuur was, behalve eiwit, een spoor van galkleurstof te ontdekken. Even als bij de vorige proef werd het eiwit verwijderd. De proef van Hoppe wees galzuren aan. Een dag daarna werden 250 ccm. alkalische urine geloosd; de kleur was normaal. Na voorzigtige behandeling met salpeterzuur werd een spoor van galkleurstof zigtbaar. Eiwit niet voorhanden; geringe hoeveelheden galzuren konden aangetoond worden.

Denzelfden hond werden nog denzelfden dag 15 ccm. van de vroegere oplossing in de regter vena jugularis gespoten. Na de operatie van tijd tot tijd krampen, later trismus en tetanus. De hartswerking was, gedurende de aanvallen van kramp, zwak en onregelmatig. Het speeksel vloeide rijkelijk af; galkleurstof of galzuren schenen niet aanwezig te zijn. Den volgenden morgen loosde het dier 30 ccm. urine, zonder duidelijke reactie en van icterische kleur. Galkleurstof, eenig eiwit en galzuren waren er in aanwezig. Na verwijdering van het eiwit toonde de proef van Hoppe galzuren aan. Een dag daarna ving hij 200 ccm. zuur reagerende urine op, waarin geen eiwit, geen spoor van galkleurstof en geringe hoeveelheden galzuren aanwezig waren.

Behalve deze proeven heeft Kühne nog andere, echter alle van denzelfden aard, genomen. We achten het dus niet noodig, die allen aan te halen, daar zij, wat de hoofdzaak betreft, hetzelfde resultaat geven.

Deze proeven zijn meermalen herhaald, en in alle gevallen, waarin de operatie gelukte, werden galzuren en galkleurstof in de urine aangetoond. De dieren stierven echter na de injectie van galzure

zouten dikwijls zonder dat het indringen van lucht in de aderen bij de dadelijk daarop gedane sectie bewezen kon worden. Frerichs en von Dusch schrijven dit toe aan de te groote dikte der inspuitingsstof. De inspuiting van galzure zouten schijnt dus diep in te grijpen, zooals we reeds zagen uit dat experiment van Kühne, waarbij tetanus op de injectie volgde.

Kühne heeft niet alleen door zijne proeven Frerichs wederlegd, maar bovendien gelooft hij de volgende wet te kunnen vaststellen: de natronzouten der galzuren worden na inspuiting in de aderen, door de nieren uit het ligchaam verwijderd.

Het optreden van haematurie na inspuiting van gal schijnt het eerst door von Dusch opgemerkt te zijn, terwijl Frerichs 1) opgeeft, dat hij na galinjectie regelmatig opgelost bloedrood in de urine zag. Dit is echter volgens Kühne geen constant verschijnsel, maar hangt integendeel af van de hoeveelheid der ter inspuiting gebruikte stof of van onbekende oorzaken, zooals zijne proeven leeren, waarbij we zagen, dat gelijke hoeveelheden glycocholzure natron bij hetzelfde dier verschillende urine

1) Klinik der Leberkrankt. pag. 100.

gaven. Het optreden van galkleurstof in de urine na eene injectie van ongekleurde gal is het eerst door Frerichs en Staedeler aangetoond en door Kühne bij al zijne onderzoekingen bevestigd.

Frerichs was, daar de hoeveelheid vele wijzigingen kan ondergaan, tot het besluit gekomen, dat de kleurstof geheel ontbreken kan, hetgeen volgens de onderzoekingen blijkt minder juist te zijn, wanneer namelijk de noodige voorzorgsmaatregelen in acht genomen worden.

Als van zelve komt Kühne er toe zich de vraag te stellen, hoe dit voorkomen van galkleurstof na inspuiting van ongekleurde galzure zouten verklaard kan worden. Hij meent, dat niets natuurlijker is dan dit, benevens het ontstaan der haematurie, in verband te brengen met het vermogen van de alkalizouten der galzuren om bloedligchaampjes op te lossen. Volgens Kühne is dit duidelijk, en daar het in twijfel getrokken was, acht hij het noodig het volgende op te merken. Een druppel van eene oplossing van glycocholzure natron (houdende 6 procent van het zout) op een objectiefglaasje gebragt zijnde, bedekke men haar met een dekglaasje. Vervolgens late men eene druppel bloed van een mensch of ander zoogdier langzaam er bijvloeijen. Men

ziet nu onder het mikroskoop op de plaats, waar beide vloeistoffen te zamen komen, eene intensieve, niet scherp begrensde, roode streep. Fixeert men nu enkele bloedligchaampjes, die naar het ongekleurde gedeelte der oplossing stroomen, dan ziet men deze plotseling verdwijnen, zonder van vorm te veranderen. Na eenigen tijd houdt dit op, en de nog niet opgeloste bloedligchaampjes beginnen, evenals door geconcentreerde zoutoplossingen, van gedaante te veranderen. Vermengt men de stoffen door het dekglaasje te bewegen, dan zijn al de bloedligchaampjes verdwenen. Na bijvoeging van iodium kan men ze niet meer te zien krijgen. 1)

De galzure zouten schijnen, in de bloedvaten gespoten, evenzoo op de bloedligchaampjes te werken als buiten het ligchaam. Vrije haematoglobuline wordt hierdoor in het bloedplasma gebragt; en hierin meent Kühne de reden te moeten zoeken van het optreden van galkleurstof in de urine, na injectie van kleurloze galzure zouten, zoo namelijk, dat het vrije niet in de bloedligchaampjes bevatte haematine als de bron van de galkleurstof is aan te zien.

---

1) Voor dengenen, die deze proef wenscht te herhalen, is het noodig op te merken, dat het bloed van kikvorschen hierop eene uitzondering maakt.

Hij beproeft op indirecte wijze de oplossing van dit vraagstuk en redeneert daartoe op de volgende wijze. In het ligchaam der dieren zien wij, dat de scheiding van haematine en galkleurstof gemakkelijk plaats heeft. Wordt er namelijk een galzuur zout in eene ader gespoten, dan is er spoedig daarna vrij bloed- en galkleurstof in het bloed voorhanden. In de meeste gevallen gaat het grootste gedeelte van het laatste alleen in de urine over, en maar enkele malen volgt er bloedkleurstof. Beide stoffen kan men dan echter afzonderlijk herkennen. Het is dus de vraag een dezer twee gegevens afzonderlijk te hebben, namelijk vrije bloedkleurstof in het bloed, hetgeen men door injecties in de aderen van groote hoeveelheden water, bijtende of koolzure alkalien zoude kunnen bereiken, welke methode Kühne echter meent te moeten verwerpen. Hij kiest voor zijn experiment eene oplossing van haematoglobuline, op de volgende wijze verkregen. Een hond werden 20—50 gr. bloed onttrokken uit eene ader. Den volgenden morgen hadden zich bloedkoek en serum van elkander gescheiden, zoodat de eerste er uitgenomen en door voorzigtig afspoelen met water zooveel mogelijk van serum bevrijd kon worden. De aldus verkregen koek werd met 56 maal het volumen ge-

distilleerd water overgoten en daarna in eene spuit voorzien van eene wijde opening opgezogen. Door herhaald in- en uitvoeren was de bloedkolk binnen 5 min., door gedurig eene canule met kleinere opening te nemen, zoo verkleind, dat de fibrine als eene fijnvlokkige wolk in de vloeistof gesuspendeerd scheen. Nadat deze zich had afgescheiden, werd de vloeistof voorzigtig afgegoten en gefiltreerd. Het filtraat bevatte naauwelijks meer onverteerde bloedligchaampjes. Zoo verkreeg hij eene tamelijk geconcentreerde oplossing van haematoglobuline, terwijl de bereiding zoo weinig tijd vorderde, dat binnen 24 uren eene bloedonttrekking en eene injectie konden geschieden.

Wanneer hij nu gezonde honden, waarvan hij de urine te voren onderzocht had, 15 ccm van zulk eene tot op 32 C verwarmde oplossing langzaam in de Vena Jugularis of cruralis spoot, dan verkreeg hij den volgenden morgen tamelijk donker gekleurde urine, die alkalisch reageerde en eiwit bevatte. Voorzigtig met salpeterzuur behandeld, zag men gekleurde ringen, welke, door sommige waarnemers voor eene reactie van galkleurstof werden gehouden. Kühne zegt, dat dit echter niet duidelijk is, ofschoon hij het optreden van galkleurstof in de

urine, na genoemde inspuiting, niet voor onmogelijk houdt.

Wanneer hij het eiwit in zulke urine door koking en toevoeging van azijnzuur gecoaguleerd had, kon hij na filtratie in het filtraat geen galkleurstof aanwijzen, hetgeen echter de afwezigheid er van niet bewijst, daar zeer kleine hoeveelheden bij het coaguleren in het eiwit kunnen blijven.

Kühne stelt het verder als niet geheel verwerpelijk, dat de galkleurstof uit haematoglobuline, hetwelk vrij in het serum aanwezig is, ook bij normale omstandigheden ontstaat.

Dat verder de galzuren bij dit proces niet zonder invloed zijn, bewijst de volgende proef. Eenen hond, welke tot nu toe slechts ééne injectie van haematoglobuline gehad had, werden 15 ccm. van zulk eene oplossing, met toevoeging van slechts 0,5 ccm. eener oplossing, houdende 4 proc. glycocholzure natron, in de linker vena jugularis gespoten. Den volgenden middag loosde het dier 200 ccm. zeer donker gekleurde urine, welke sterk zuur reageerde, geen eiwit bevatte en met salpeterzuur de prachtigste galreactie gaf. De proef werd nog tweemaal bij denzelfden hond herhaald, met dat gevolg, dat de urine in het eene geval alkalisch, in het andere

neutraal reageerde. Bij beide proeven werden eiwit en dezelfde hoeveelheid galkleurstof gevonden.

Door deze proef is dus het bewijs geleverd, dat, wanneer zulk eene geringe hoeveelheid vaste glycocholzure natron, benevens vrije haematine in het bloed komen, urine wordt ontlast, die geheel het voorkomen heeft van icterische en welke bij onderzoek blijkt galkleurstof te bevatten.

Kühne wenschte nu ook de proef te nemen met glycocholzure natron alleen, maar zegt, dat het onmogelijk is het oplossen der bloedligchaampjes bij injecties met galzure zouten te ontgaan, waardoor natuurlijk altijd vrij haematine in het serum gebragt wordt. Hij aarzelt echter niet de volgende wet vast te stellen: de bloedkleurstof kan in galkleurstof worden omgezet; de galzuren oefenen hierop eenen tot nu toe onverklaarden invloed uit.

Dit alles leeren ons de proeven van Kühne.

Onvolledig zoude onze historie zijn, zoo we met de proeven door Hermann genomen vermeldden, die we vinden medegedeeld in Virchow's Archiv, Bd. XVII pag. 451.

Daaruit blijkt, dat, toen Hermann zich bezig hield met het nagaan van den invloed der verdunning van het bloed op de transsudatie van eiwit in de piskanaaltjes

en door proeven de meening van Kierulf 1), dat na injecties van water in venae eerst eiwit, daarna bloed in de urine voorkwam, wenschte te toetsen, hij bemerkte, dat na inspuiting van aanmerkelijke hoeveelheden water geen eiwit of haematine, maar wel galkleurstof in de urine te vinden was.

Daardoor werd hij er toe gebragt eenige experimenten op honden te nemen, waarvan hij de urine verkreeg door het aanleggen van ureterfistels. De operatie had steeds langzame en spaarzame excretie ten gevolge; ja zelfs bleef de urine uren lang uit. Ten einde het gevolg van bloedverdunning te kunnen beoordeelen, nam hij de volgende proeven, die we kortelijk willen aanhalen.

Proef №. I. Bij een hond van middelmatige grootte legde hij, zonder veel bloedverlies, aan ééne zijde een ureterfistel aan. De urine, die in mindere hoeveelheid voor den dag kwam, was helder en geel; zij bevatte geen eiwit of galkleurstof. Nu legde hij de vena jugularis ext. bloot en spoot 350 ccm. gedistilleerd water in van + 35° C. De kleur van de urine was niet veranderd; zij bevatte geen eiwit, wel galkleurstof.

Proef №. II. Alles als bij de eerste proef. In plaats van 350 ccm. spuit hij 600 ccm. gedistilleerd water in. De

1) Henle ü. Pfeufer, Zeitschrift Bd. 3 p. 297.

geloosde urine heeft eene goudgele kleur; de reactie op galkleurstof is zeer duidelijk; geen eiwit.

Proef N°. III. De operatie wordt op een tamelijk kleinen hond uitgevoerd. Hermann spuit 550 ccm. water van + 35° C in de vena jugularis ext. De urine, vóór het inspuiten normaal, heeft daarna eene heldere of donkerroode kleur, afhankelijk zoowel van den tijd als ook, naar het schijnt, van de snelheid van uitvloeijing. De urine bevatte eiwit en haematine, maar geene bloedcellen. Den volgenden morgen was de urine weder geel en niet eiwithoudend.

Proef N°. IV. Een tamelijk kleinen hond, die normale urine loosde, spuit hij 300 ccm. gedistilleerd water van + 35° C. in; na de injectie geen galpigment of eiwit in de urine. Een $^1/_4$ uur na de injectie spuit hij weder 350 ccm. gedistilleerd water van dezelfde temperatuur in. De urine bevat daarna haematine en eiwit, maar geene bloedcellen.

Proef N°. V. Na het opvangen van eenige urine, werden uit de vena jugularis ext. 350 ccm. bloed ontlast en daarvoor 475 ccm. water ingespoten. Na deze bewerking duidelijke galreactie, geen eiwit. Eene tweede injectie wordt verrigt, ten bedrage van 1500 ccm., in dezelfde ader, waarna de urine eene roode kleur heeft en eiwit bevat. Onder het mikroskoop is het mogelijk eenige weinige, echter zamengeschrompelde bloedligchaampes te vinden.

Daar het uit deze proeven blijkt, dat de galkleurstof vóór de haematine in de urine is aan te toonen, gelooft Hermann, dat de oorsprong van de galkleurstof in de haematoglobuline, welke door het water in het plasma overgaat, te zoeken is. De verhouding schijnt verder zóó te zijn, dat bij eene aanmerkelijke verdunning haematoglobuline, bij eene geringere galkleurstof de glomeruli verlaat.

Kühne had reeds, zooals we zagen, het ontstaan van galkleurstof, onder dergelijke omstandigheden waarschijnlijk gemaakt. Hij trachtte namelijk aan te toonen, dat de galkleurstof, welke na injectie van kleurloze gal in de urine voorkomt, zich niet uit de galzuren kan vormen, en stelde daarbij de oplossing der bloedligchaampjes op den voorgrond.

De proeven van Hermann nu bewijzen, wat Kühne nog slechts voor mogelijk hield. Daarenboven blijkt het uit zijne onderzoekingen, dat, bij injectie van groote hoeveelheden water, haematine; bij geringe, galkleurstof in de urine overgaat, hetgeen bij de injecties met gal niet zoo duidelijk was.

Ten slotte moeten we nog met een woord melding maken van de uitspraken van Hoppe (Virchow's Archiv Bd. XXIV. p. 1), welke we vinden in zijn stuk »ueber die Anwesenheit von Gallensäu-

ren im icterischem Harne und die Bildung des Gallenfarbstoffs." In dit stuk verdedigt hij zijne methode bij de onderzoekingen van Kühne reeds vermeld, en, nadat hij opgemerkt heeft, dat door die methode zelfs geringe hoeveelheden galzuren of daarvan afkomstige stoffen kunnen aangetoond worden, meent hij de volgende punten te kunnen vaststellen:

1. Galzuren vindt men in de urine zoowel bij icterus als ook na injectie van genoemde zuren in het bloed.

2. De vorming van galkleurstof geschiedt op plaatsen en onder gegevens, welke het denkbeeld der vorming er van uit galzuren uitsluiten.

3. Eene kunstmatige bereiding van galkleurstof uit galzuren is nog niet gelukt.

4. Het is hoogst waarschijnlijk, zooals reeds Kühne zegt, dat Cholepyrrhine uit bloedkleurstof in het bloed in al die gevallen ontstaat, waar oplossing van bloedcellen door de eene of andere zelfstandigheid, aangewend in eene voor het leven niet nadeelige hoeveelheid, plaats heeft.

Hiermede achten wij het tweede gedeelte van ons proefschrift geëindigd.

HOOFDSTUK III.

Toen het laatste stuk van Virchow in het licht gegeven was en we daarin den weg meenden te zien aangewezen, dien we ter oplossing van ons vraagstuk te volgen hadden, hebben we in de eerste plaats onze aandacht op de door hem opgegevene veranderingen der portio intestinalis ductus choledochi gevestigd.

We hadden het voorregt eenige gevallen van icterus te verzamelen; we willen deze hieronder laten volgen en daaruit eenige gevolgtrekkingen afleiden.

I. Na de zomervacantie van het vorige jaar werd in het Academisch Zickenhuis eene 28-jarige vrouw

opgenomen, die door een hier ter stede gevestigd medicus met gelukkig gevolg behandeld was voor een hevigen fluxus uit de genitalia. Daarna scheen alleen gastricisme te zijn overgebleven. Buiten weten van haren arts naar het ziekenhuis vervoerd, klaagt de vrouw, bij hare opname aldaar, over een bitteren smaak in den mond en over gevoeligheid in het epigastrium; de tong is beslagen en de pols matig versneld. De kleur der huid is bepaald icterisch, de urine blijkt galkleurstof en eiwit te bevatten. Bovendien bemerkten wij eene vrij sterke pulsatie in de tweede linker intercostaalruimte, welke over eene uitgebreidheid van ± één vierkanten palm promineerde. Souffle is niet waar te nemen; de percussietoon, ter genoemde plaatse mat, is op de overige deelen der borst en van den rug normaal. Ook de auscultatie van het hart levert niets bijzonders op.

Behalve de zoo even vermelde pulsatie namen we eene dergelijke in het linker hypochondrium waar.

Eene diagnose werd niet gemaakt, zelfs geen vermoeden omtrent den aard der hier aanwezige ziektetoestanden durfden wij uitspreken, maar stelden, op grond van het voorkomen der lijderes

en van het ensemble der verschijnselen, eene ongunstige prognose.

Het overlijden der vrouw had een paar weken na hare opname plaats.

Wij verrigten de lijkopening en vinden de groote hersenen hier en daar geel. Aan de linker onderen zijvlakte van de kleine hersenen, is de hersenzelfstandigheid veranderd in eene donker roode, met bloed geïnfiltreerde, tamelijk harde, hier en daar intusschen verweekte massa, die zich in de breedte ongeveer 2 duim, naar boven ongeveer 1 duim uitstrekt.

De bovenste kwab der linker long is aan het onderste gedeelte over eene uitgebreidheid van 4 duim in lengte en breedte veranderd in eene vaste massa, waarvan het diepste gedeelte sterk met bloed geïnfiltreerd is. Hare kleur is hier en daar geel, met zwarte bloederige plekken afgewisseld.

De linker nier, die zeer vergroot is, vinden wij voor de helft veranderd in eene bloedroode massa.

De wand der vena renalis sinistra is verdund, het lumen vergroot. Een prop sluit de vena. Deze prop zet zich in het gezwollen gedeelte der nier voort; zij staat in direct verband met de zoo even vermelde massa, waarin geene producten van nieuwe vorming, maar alleen overblijfsels van nierbuisjes,

vezelstoffragmenten en roode bloedcellen worden aangetroffen De lever is zeer vergroot, hier en daar zijn gele plekken waar te nemen, overeenkomende met omschreven embolische processen De uterus is van slijmvlies beroofd, eene vuile massa neemt zijne plaats in, de canalis cervicis bevat eene slijmprop.

II. In het laatst des vorigen jaars is aan het genoemde Zickenhuis de lijkopening verrigt bij een kind, dat voldragen ter wereld gekomen, eenige uren na de geboorte was overleden.

Het lijkje zag er geel uit. Bij de opening bleek het volgende: vergroeijing van het duodenum met het colon transversum; van het coecum met de regter nier; van het colon descendens met de linker nier. De lever was, evenals alle organen, met gal geïnfiltreerd en donker gekleurd. De galblaas gevuld met eene donkere vloeistof, de galbuizen open.

III. In het begin der maand Februarij van dit jaar werd een sjouwerman van 62-jarigen leeftijd in het Academisch Ziekenhuis opgenomen, die verzekert, dat hij steeds eene goede gezondheid heeft

genoten, tot voor weinige dagen zijne huidkleur geel is beginnen te worden, welke kleur spoedig de donkere tint heeft aangenomen, welke zij bij zijne opname vertoont. De lijder ziet er vermagerd uit; de tong is met een tamelijk dik geelachtig beslag bedekt; de smaak in den mond is bitter; de pols eenigzins versneld, de temperatuur matig. De maagstreek is bij drukking gevoelig, het regter hypochondrium niet. De percussietoon van den buik, bepaaldelijk ook van de leverstreek is normaal. Van ziektetoestanden der borst- of andere organen zijn geene teekenen te bespeuren De urine is donker van kleur en vertoont door toevoeging van salpeterzuur de bekende, aan zulke toestanden eigene, veranderingen.

Als vermoedelijke diagnose werd gesteld catarrhus van den ductus choledochus, zamenhangende met een soortgelijk ziekteproces van het duodenum en waarschijnlijk ook van de maag, door atmosphaerische invloeden ontstaan. Nadat eene aan die diagnose beantwoordende behandeling is ingesteld en de patient op het gebruik van podophylline door gal gekleurde faeces heeft ontlast, neemt de icterische verkleuring toe. De pols klimt meer en meer, terwijl de lijder sterk vermagert.

Wij waren, gelijk van zelve spreekt, al spoedig overtuigd, dat de vermoedelijke diagnose, naar het scheen op goede gronden, door ons gemaakt, onjuist was.

De percussietoon der lever, die in de eerste veertien dagen normaal was geweest, werd later abnormaal: de lever scheen werkelijk kleiner te worden. De meteoristische opzetting der darmen maakte echter eene juiste beoordeeling onmogelijk.

We dachten dus wel aan het mogelijk en zelfs waarschijnlijk bestaan van gele leveratrophie, maar konden toch daaromtrent geene zekerheid erlangen. Onze prognose was natuurlijk ongunstig.

Nadat deze toestand eenige dagen had bestaan, werd de lijder slaperig, dof, eindelijk geheel bedwelmd, en overleed den 8sten Maart.

Bij het openen der borstholte vallen de longen zeer slecht zamen. De buikholte bevat ongeveer 1350 gramm. geel serum; de darmen zijn sterk meteoristisch opgezet en, behalve met gas, gevuld met faccaalmassaas. De lever, bedekt door het colon transversum, is naar boven gedrongen en tot op ongeveer $^1/_3$ der normale grootte verkleind. Het buikvliesbekleedsel is onregelmatig verdikt, de kleur bleeker dan de normale, de randen zeer stomp.

De aanhechting van het ligamentum coronarium is zeer dik en bevat kleine knobbelige massaas. De voorste rand der linker kwab is wit en zeer dik, eveneens onregelmatig hobbelig.

Bij doorsnede blijkt, dat de gansche levervlakte licht geel van kleur en een weinig gemarmerd is.

De grootere bloedvaten zijn ledig; de grootere galbuizen eveneens. Slechts op ééne plaats in de linker kwab is een weinig dunne gal in eene grootere buis. Het duodenum blijkt bijna in het geheel geen gal te bevatten. Het uiteinde van den ductus choledochus in het duodenum is hyperaemisch en gezwollen. Bij geringe drukking op de galblaas intusschen vloeit er dadelijk gal in het duodenum. De galblaas is uitgezet en bevat ongeveer 1½ ons ingedikte gal en slijm. De mucosa van den ductus cysticus is bleek, even als die van den ductus hepaticus. Beide zijn behoorlijk open. De grootere galbuizen bevatten geen mucus; het slijmvlies is normaal en bleekgeel van kleur, de lacunae zijn zeer goed zigtbaar. Het mikroskopisch onderzoek van de lever leert, dat er enkele normale levercellen overig zijn, welke een kern en korreligen inhoud bezitten. De meeste echter zijn zeer klein, hun inhoud is geelachtig, meer glinsterend en be-

staat meer uit ronde grootere bolletjes. In enkele zijn duidelijk vetdruppeltjes waar te nemen.

Het vocht uit het duodenum bevat epithelium en slijmbolletjes, dat uit de maag epithelium, detritus, overblijfsels van plantaardig voedsel, benevens mucus.

Het bloed, dat overal zonder stremsels aanwezig is, bevat weinig ongekleurde cellen.

Verder vinden wij aan de bovenkwab der regterlong, op eene omschrevene plaats, de overblijfsels van eene vroeger doorgestane pleuritis. Longenhypostase is duidelijk aanwezig. De milt is atrophisch.

IV. Dit geval betreft een kind van het mannelijk geslacht, tien dagen na de geboorte overleden.

De laatste dagen was er eene gele verkleuring der huid zigtbaar geweest, de faeces waren echter niet ontkleurd. Te gelijk met het optreden van de gele kleur waren convulsies ontstaan. Bij de lijkopening bleek, dat de huid en het onderhuidsbindweefsel geel gekleurd waren. Het openen der hersenholte liet geene gele verkleuring der hersenen waarnemen. Bij het openen der borstholte zagen wij de linker long (boven en onderkwab) met ecchymosen bedekt. Het hartezakje bevatte veel serum.

De umbilicaalvaten leverden niets abnormaals op.

De dikke darmen waren door gas uitgezet, de dunne darmen ledig, behalve het duodenum, hetwelk gal en slijm bevatte. De maag was uitgezet. Al deze organen waren geel gekleurd.

De papilla van de portio intestinalis vertoonde niet die veranderingen, welke Virchow opgeeft.

De galblaas bevatte weinig gal. De chylvaatsklieren waren sterk gezwollen.

Wat het ontstaan der geelzucht in elk der door ons aangehaalde gevallen betreft, zoo gelooven we bij onze eerste en vierde waarneming aan eene bloedziekte te moeten denken. Bij de eerste toch pleiten de gevondene bloederige massaas met de aanwezigheid van gele plekken daarin en de prop in de vena renalis sinistra, voor onze hypothese.

Het is hier de plaats niet, om over den aard en de wijze van onstaan der bloederige gezwellen in dit geval te handelen. Welligt zullen de resultaten van het onderzoek later opzettelijk langs anderen weg worden bekend gemaakt. In elk geval kan hier de icterus zeer moeijelijk als hepatogeen worden verklaard, en, schoon het nader onderzoek van het

duodenum toevalligerwijze niet heeft plaats gehad, mogen wij vermoeden, dat er voor de excretie der gal geene belemmeringen bestonden.

Bij de vierde waarneming spreken de ecchymosen in de long voor onze meening, met de waarheid dat de umbilicaalvaten, wier ziekte dikwijls tot icterus aanleiding geeft, evenmin als de lever en de galafvoerende buizen, iets abnormaals opleverden.

De gele verkleuring kunnen we ons bij de tweede waarneming aldus denken ontstaan te zijn: de door de vergroeijing belemmerde peristaltische beweging van het darmkanaal kan aanleiding tot resorptie van galbestanddeelen gegeven hebben, hoewel er geen beletsel in de afvoerende galbuizen bestond.

Het ontstaan van den icterus bij onze derde waarneming kan welligt verklaard worden op soortgelijke wijze als dit bij cirrhose kan geschieden. De atrophie van het weefsel toch kan maken, dat sommige galbuizen worden vernaauwd, andere verwijd, waardoor resorptie mogelijk wordt. De dikwijls bij cirrhose gevondene galkysten schijnen voor onze meening te pleiten.

Voor het trekken van een besluit uit de redenering van Virchow ten opzigte van de portio intestinalis ductus choledochi en hetgeen bij lijkopeningen ge-

vonden is, zijn onze derde en vierde waarneming eigenlijk alleen bruikbaar, omdat de lijkopening in die beide gevallen verrigt is, toen we kennis hadden genomen van het stuk van VIRCHOW, ofschoon we moeten opmerken, dat met de kennis van hetgeen VIRCHOW schreef het onderzoek naar een beletsel in de afvoerende buizen alléén zeker tot verkeerde gevolgtrekkingen bij waarneming 2 zouden geleid hebben.

In de eerste dezer twee laatste waarnemingen hebben wij bij de lijkopening hyperaemie en zwelling der papilla van de portio intestinalis gevonden, zonder dat de excretie belemmerd was. De geringe drukking toch door ons op de galblaas uitgeoefend zal zeker door niemand gewraakt worden, en, al mogt dit het geval zijn, de aanwezigheid van door gal gekleurde faeces tijdens het leven spreekt ten duidelijkste voor het intreden van gal in het duodenum.

Daarenboven wordt niet altijd bij icterus zwelling en injectie der papilla gevonden, zooals onze laatste waarneming bewijst, terwijl nog dikwijls andere oorzaken, die de belette excretie verklaren, kunnen aanwezig zijn.

Op grond van dit alles gelooven we te kunnen stellen, dat de toestand van de meergenoemde papilla

geen uitgangspunt kan zijn voor het aannemen van hepatogenen of haematogenen icterus.

Maar bestaat dan haematogene icterus? Om ziektegeval 1 en 4 te verklaren namen we onze toevlugt tot eene bloedziekte. We waren hiertoe genoodzaakt, evenals we dit zijn bij die vormen van icterus, welke ontstaan na slangenbeet, chloroform-inademingen enz.

Aan hepatogeen ontstaan is onzes inziens hier niet te denken, en de verklaring, die sommigen getracht hebben van die soorten van geelzucht te geven, door spasmus der galbuizen aan te nemen, kan evenmin voldoen als de in lateren tijd door anderen op den voorgrond gestelde paralyse der galbuizen.

Is echter de gele verkleuring der huid, waargenomen in de zooeven genoemde gevallen, inderdaad die toestand, welken wij icterus noemen? Of staat zij welligt op zich zelve, zonder dat de gal daarbij in het spel is?

Dit is eene vraag, waarvan de beantwoording voor het oogenblik onmogelijk is. Mogt later blijken, dat we daarbij met een anderen toestand te doen hebben, dan zijn we eene groote schrede nader tot het aannemen van de juistheid der bewering van Virchow, dat alle icterus hepatogeen is.

STELLINGEN.

I.

Hyperaemie en zwelling van de papilla der portio intestinalis van den ductus choledochus, bij de lijkopening gevonden, bewijst geenszins dat de galexeretie tijdens het leven niet plaats had.

II.

De verklaring van MENDELSOHN betrekkelijk het ontstaan van emphysema pulmonum substantivum komt mij aannemelijk voor.

III.

Het stethoskoop kan geene zekerheid geven omtrent den dood van het nog ongeboren kind.

IV.

Hypertrophia cordis werkt gunstig op den toestand van hen, die klapvliesgebreken hebben.

V.

Aan hetgeen men hysterie noemt is niet het begrip van een bepaald ziektebeeld verbonden.

VI.

Als martialia toegediend worden om de krachten te ondersteunen, mag het ruim gebruik van voedingsmiddelen niet verzuimd worden.

VII.

Haematine is geen bestanddeel der roode bloedligchaampjes.

VIII.

De roode bloedligchaampjes hebben een celvliesje.

IX.

Bij een ulcus induratum moet de behandeling plaatselijk zijn, totdat zich algemeene verschijnselen hebben voorgedaan.

X.

De neiging tot recidiven of liever tot nieuwe ontstekingsprocessen in hetzelfde orgaan, bij hen, die eenmaal zonder traumatische aanleiding aan encephalitis geleden hebben, moet zelden gezocht worden in eene bijzondere voorbeschiktheid, door die ziekte teweeg gebragt, maar gewoonlijk in het tot eene zekere mate voortduren der zelfde oorzaken, die de eerste ontsteking hebben opgewekt.

XI.

Sulphas chinicus moet, in sommige gevallen, bij febris puerperalis toegediend worden.

XII.

Bij roodheid der oogleden moet men vooral onderzoeken, of de subconjunctivaal dan wel de conjunctivaalvaten zijn uitgezet.

XIII.

Het in art. 307 van ons Burgerlijk Wetboek aangenomen maximum van 300 dagen om daaruit de echtheid van het kind te erkennen, is te kort.

XIV.

Transfusio sanguinis kan bij sterke bloeding te pas komen; bij dyskrasien is er geen nut van te verwachten.

XV.

Ten onregte spreekt FRERICHS steeds van Morbus Brightii bij eclampsie van zwangeren en barenden.

XVI.

Men moet steeds trachten, waar men gedurende de zwangerschap eene dwarsligging heeft kunnen diagnostiseren, vóór de baring door uitwendige handgrepen keering te doen.

XVII.

Cholera asiatica moet geacht worden zich door de excreta te verspreiden.

XVIII.

De toediening van groote dosis Calomel (5 à 6 grein) bij typhus abdominalis, in het begin der ziekte, komt mij gevaarlijk voor.

XIX.

Baden met zwavelzuur verdienen zeer de aandacht tot vernietiging van den acarus scabici.

XX.

Tijdig verrigte herniotomie is minder gevaarlijk dan lange en energisch voortgezette taxis.

DRUKFOUTEN.

Blz. 20 regel 1 van boven staat: ontkleurd bloed, lees: ontkleurde gal.
" 50 " 3 van boven " bloedkolk, " bloedkoek.
" 48 " 3 van onderen en blz. 55 regel 13 van boven staat: kleurloze, lees: kleurlooze.