



Over de parhaemoglobinaemieën

<https://hdl.handle.net/1874/315694>

que. 192, 1933

OVER DE PARHAEMOGLOBINAEMIEËN

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

H. W. VAN LIER

OVER DE PARHAEMOGLOBINAEMIEËN.

INHOUD.

OVER DE PARHAEMOGLOBINAEMIEËN.

OVER DE PARHAE- MOGLOBINAEMIEËN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP
GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS
Dr. C. G. N. DE VOOYS, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJS-
BEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN
SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP

DINSDAG 28 FEBRUARI 1933, DES

NAMIDDAGS TE 4 UUR, DOOR

HENDRIK WILLEM VAN LIER

GEBOREN TE ROTTERDAM.

DRUKKERIJ ZUIDAM — UTRECHT

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJN OUDERS.

Gaarne benut ik de gelegenheid, die mij bij het verschijnen van dit proefschrift wordt geboden, om U, Hooggeleerden, Oud-Hooggeleerden en Docenten der Medische en Philosophische Faculteiten der Utrechtsche Universiteit, hartelijk dank te zeggen voor het van U genoten onderwijs.

Wel het allermeest geldt deze dank U, Hooggeleerde H ij m a n s v a n d e n B e r g h, Hooggeachte Promotor. De jaren, waarin ik het voorrecht heb gehad in Uw kliniek als assistent te mogen werken, onder den invloed van Uw helderen en critischen geest, stemmen mij tot groote erkentelijkheid jegens U. Bijzonder stel ik het op prijs, dat Gij het mij bovendien mogelijk hebt gemaakt een eigen studie te verrichten, waarbij Gij mij zeer veel medewerking hebt willen verleen. Steeds zal mij Uw raad in gedachten blijven, dat het onderzoek van den patiënt zelf de eerste plaats in de kliniek moet blijven innemen.

U, Hooggeleerde B o u m a n, ben ik veel dank verschuldigd voor Uw gastvrijheid, waardoor ik verscheidene maanden in Uw kliniek werkzaam kon zijn. Dat ik ook na dien tijd de assistentenbijeenkomsten en referatenavonden mocht blijven bijwonen, heeft tot gevolg gehad, dat de psychiatrie steeds een groote plaats in mijn belangstelling zal behouden.

In de interne kliniek heb ik tijdens de bewerking van dit proefschrift van een ieder steun en medewerking mogen ondervinden. Een bijzonder woord van dank mag ik wel richten tot U, Zeergeleerde v a n d e r H o e d e n, Zeergeleerde M u l l e r en Zeergeleerde G r o t e p a s s, die steeds tijd en goeden raad voor mij beschikbaar hadden.

Mijn dankbaarheid geldt ten slotte allen, die mij verder op eenigerlei wijze behulpzaam zijn geweest.

INHOUD.

	Bladz.
INLEIDING	1
HOOFDSTUK I. Methaemoglobine, Sulfhaemoglobine, Haematine	4
HOOFDSTUK II. Enterogene Cyanose	29
HOOFDSTUK III. Intraglobulaire Methaemoglobinaemie I	37
HOOFDSTUK IV. Intraglobulaire Methaemoglobinaemie II	47
HOOFDSTUK V. Intraglobulaire Sulfhaemoglobinaemie I	61
HOOFDSTUK VI. Intraglobulaire Sulfhaemoglobinaemie II	72
HOOFDSTUK VII. Haemolytische Methaemoglobinaemie en Sulfhaemoglobinaemie	93
SAMENVATTING	97
LITERATUUROPGAVE	99

INLEIDING.

Bij toestanden van cyanose, zooals men die aantreft, wanneer de bloedkleurstof ten deele in Methaemoglobine of Sulphaemoglobine is omgezet, kunnen de oorzaken van exogenen of van endogenen aard zijn. In het eerste geval zijn stoffen van buiten het lichaam opgenomen, die door hun inwerking op de bloedkleurstof een gedeelte hiervan een verandering hebben doen ondergaan. In het tweede geval zijn de stoffen, die de bloedkleurstofverandering veroorzaken, in het lichaam zelf ontstaan. Deze toestanden kunnen wij, zooals H i j m a n s v a n d e n B e r g h voorgesteld heeft (27), samenvatten onder den naam *autotoxische parhaemoglobinaemieën*. In de schematische indeeling, die hij in 1922 hiervan opstelde, werden onderscheiden:

1. *Intraglobulaire Methaemoglobinaemie zonder haemolyse.*

In deze gevallen waren steeds langdurige en ernstige diarrheeën aanwezig. De bloedkleurstofverandering was zoo goed als zeker van enterogenen oorsprong, en (naar in drie gevallen kon worden aangetoond) teweeggebracht door in het bloed opgenomen nitrieten.

2. *Intraglobulaire Sulphaemoglobinaemie zonder haemolyse.*

In de meeste gevallen (niet in alle) aangetroffen bij een vertraagde voortbeweging van den darminhoud.

3. *Haemolytische Methaemoglobinaemie.*

Waargenomen bij anaerobe sepsis (B i n g o l d) en bij eclampsia gravidarum (S t e e n s m a).

4. *Haemolytische Sulfhaemoglobinaemie.*

Door den schrijver der verhandeling aangetroffen in een geval van sepsis na abortus.

De aanleiding tot het ontstaan van dit proefschrift was de waarneming van een patient met autotoxische intraglobulaire Methaemoglobinaemie zonder haemolyse, die in vrijwel ieder opzicht afweek van de vroeger beschreven patienten dezer groep. Immers dezen leden allen aan ernstige diarrheeën, waarbij in de meeste gevallen duidelijk verband tusschen de darmverschijnselen en de MetHb.aemie ¹⁾ kon worden aangetoond, terwijl bovendien in eenige gevallen MetHb.vormende nitriten in het bloed werden gevonden.

Onze patient daarentegen was een jonge man, die reeds van zijn prilste jeugd af cyanotisch was, doch zich overigens volmaakt gezond voelde en in het bijzonder *nimmer darmstoornissen had gehad.*

Een oorzaak voor de MetHb.aemie konden wij bij hem niet vinden, en wij meenden derhalve hier een geheel nieuw ziektebeeld aangetroffen te hebben: autotoxische MetHb.aemie van niet enterogenen oorsprong.

Bij de bestudeering van de literatuur bleek echter weldra, dat in de laatste jaren enkele patienten beschreven waren, die een zeer groote overeenkomst vertoonden met den onzen. Ook bij hen bestond sinds vele jaren (waarschijnlijk vanaf de geboorte) een duidelijke cyanose, zonder dat darmstoornissen aanwezig waren.

Wij hebben hier dus te maken met een nieuwe groep, waarin wij naast onzen patient nog vijf anderen mogen rangschikken, te weten de gevallen van Litarczek (1930).

1) Men leze voor: OxyHb. — Oxyhaemoglobine.

Hb. — (gereduceerd) Haemoglobine.

MetHb. — Methaemoglobine.

SulfHb. — Sulfhaemoglobine.

MetHb.aemie. — Methaemoglobinaemie.

SulfHb.aemie. — Sulfhaemoglobinaemie.

Miller (1930), Hitzenberger (1932), Dieckmann (1932), en gelijk mij later bleek, een nog niet beschreven geval, dat Dr. van Thienen in Zwolle in behandeling had

In denzelfden tijd, waarin bovengenoemde patient met MetHb.aemie door ons werd waargenomen, bevonden zich nog twee andere patienten in de kliniek, bij wie een cyanose bestond, berustende op bloedkleurstofverandering; bij de ééne patiente was afwisselend MetHb. en SulfHb. in de roode bloedlichaampjes aanwezig; bij de andere patiente was intraglobulaire SulfHb.aemie zonder haemolyse de oorzaak der cyanose.

Het scheen mij van belang, naar aanleiding van deze drie patienten, in dit proefschrift een overzicht te geven van onze tegenwoordige kennis over de parhaemoglobinaemieën.

HOOFDSTUK I.

METHAEMOGLOBINE, SULFHAEMOGLOBINE, HAEMATINE.

De zorg voor de zuurstofvoorziening der organen en weefsels van mensch en dier, berust bij de bloedkleurstof, die in de longen de zuurstof opneemt en van hieruit door het geheele lichaam vervoert. Zij verschijnt bij deze taak in twee modificaties, als het zuurstofrijke oxyhaemoglobine en het zuurstof-arme haemoglobine.

Naast het haemoglobine en oxyhaemoglobine komen in pathologische omstandigheden wel eens derivaten van de bloedkleurstof in het bloed voor, die voor de ademhaling geen waarde hebben. Zij zijn n.l. niet in staat zuurstof in losse binding op te nemen en weer af te staan, waardoor zij dus voor de ademhaling waardeloos zijn. Van deze derivaten zullen wij aan twee bijzondere aandacht schenken, aan het Methaemoglobine en het Sulfhaemoglobine.

De herkenning van deze beide bloedkleurstofderivaten geschiedt spectroscopisch of beter nog spectrochemisch; zij is op zich zelf vrij eenvoudig, doch vereischt uit den aard der zaak eenige oefening.

MetHb. werd in 1864 door Hoppe Seyler (3) gevonden, als het product, dat ontstaat uit haemoglobine, wanneer men dit eenigen tijd laat staan; hij beschreef in deze mededeeling ook reeds het absorbtiespectrum van MetHb.

G a m g e e (7) beschreef in 1868, hoe de kleur en het spectrum van bloed worden veranderd door toevoeging van nitrieten; ook vond hij, dat de karakteristieke streep in het rood, die hierbij ontstaat, verdwijnt na toevoeging van een

weinig alkali (ammonia). Tenslotte kon hij reeds vaststellen, dat de stof, bij de inwerking van nitriet ontstaan, de zuurstof vaster gebonden houdt, zoodat deze in het vacuum of bij doorleiden van CO niet uit het bloed vrijkomt.

Sindsdien is het MetHb. om vele redenen de belangstelling van een groot aantal onderzoekers blijven gaande houden.

Over de chemische samenstelling en bovenal over het aantal zuurstofatomen, dat het bevat en de wijze, waarop deze gebonden zijn, heeft men tot op heden geen zekerheid gekregen. Terwijl sommigen meenen, dat MetHb. evenveel zuurstofatomen bevat als OxyHb., doch dat deze daarin op een andere wijze gebonden zijn, verdedigen vele anderen de meening, dat MetHb. de helft van het aantal Oatomen bevat van OxyHb.

K ü s t e r (42) denkt zich OxyHb. als een ferro-, en MetHb. als een ferriverbinding, terwijl de binding van de zuurstof in OxyHb. zou plaats vinden als $\text{Hb.} = \text{O}_2$, in MetHb. als $\text{Hb.}-\text{OH}$.

H a u r o w i t z (82) onderstelt daarentegen in OxyHb. een peroxydachtige binding: $\text{Hb} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ | \\ \diagdown \text{O} \end{array}$ en in MetHb. een ketonachtige: $\text{Hb}=\text{O}$.

Dat bij den overgang van Hb. in MetHb. een verandering zou plaats vinden van een ferro- in een ferriverbinding, is in de latere jaren o.a. door C o n a n t (79) en W. K l e i n (98) waarschijnlijk gemaakt.

Ik wil hier op deze vragen niet ingaan, doch verwijs voor dit vraagstuk nog naar enkele artikelen uit de uitgebreide literatuur. (99) (82) (78).

Een ander feit, dat zeer de aandacht heeft getrokken, is het ontstaan van MetHb. uit bloed onder den invloed van velerlei geheel verschillende factoren.

D i t t r i c h (10) noemt als zoodanig o.a.: staan bij kamertemperatuur, langzaam indrogen, voorzichtig verwarmen, verder de inwerking van oxydeerende stoffen (ozon, jood in joodkali-oplossing, natriumhypochloriet, chloraten, nitrieten, e.a.), en van reduceerende stoffen (palladiumwaterstof, pyro-

gallol, pyrokatechine, hydrochinon, alloxantine e.a.) en eindelijk van stoffen, die noch oxydeerend, noch reduceerend zijn (anilinezouten, toluidinezouten, acetanilide, acetylphenetidine, e.a.).

Hijzelf verkreeg snel MetHb.vorming in vitro met: kaliumpermanganaat, ferricyaankali, kaliumnitriet, zoutzure hydroxylamine, oude terpentijnolie, phenylhydrazine, looizuur enz. enz.

De stof, door inwerking van nitriet op bloed, ontstaan, is volgens verscheidene onderzoekers niet identiek met MetHb., dat door inwerking van kaliumferricyanide gevormd wordt. Door nitrieten zou volgens hen NitrietHb. of een mengsel van Stikstofoxyd Hb. en MetHb. ontstaan (104).

H a u r o w i t z (82) kon gekristalliseerd MetHb. verkrijgen met behulp van kaliumferricyanide, kaliumpermanganaat, chinon, 20 % alcohol, PH_3 , $\frac{1}{200}$ n.Hcl; met verscheidene andere stoffen kon hij wel MetHb. maken, doch dit niet tot kristallisatie brengen.

Volgens H e u b n e r (53) zouden de reduceerende stoffen, die uit het bloed MetHb. vormen, dit eerst doen, nadat zij zelf geoxydeerd zijn; bij dit proces zou de bloedkleurstof katalytisch werken. Ook R o l f M e i e r (104) deelt de MetHb. vormende stoffen in twee groepen; de stoffen uit de ééne groep oxydeeren de bloedkleurstof, terwijl zij zelf gereduceerd worden; de andere stoffen worden in tegenwoordigheid van bloedkleurstof geoxydeerd en tegelijkertijd wordt de bloedkleurstof door de bij deze reactie geactiveerde zuurstof omgezet in MetHb.

Q u a g l i a r i e l l o (75, 76 en 77) en later B a l t h a z a r d et C o n d r e a (110) zagen MetHb. ontstaan uit OxyHb. onder invloed van zuren; hoe hoger de zuurgraad was, des te sneller geschiedde de omzetting.

De opgaven van de stoffen, die in staat zijn MetHb. te vormen, verschillen nogal sterk bij de verschillende onderzoekers. De reden hiervan is o.a., dat de uitkomst in hooge mate afhankelijk is van het milieu. Sommige stoffen werken wel in

vitro, niet in vivo; als zoodanig noemen Duvoiret Goldberg (116) b.v. ferricyaankali.

Stadie (63) verkreeg daarentegen bij konijnen met ferricyaankali in groote doses wel MetHb. Andere stoffen werken alleen in vivo, niet in vitro.

Heubner (53) vermeldt dit b.v. van phenacetine, dat bovendien in vivo alleen zou werken bij carnivoren, niet bij herbivoren. Hetzelfde wordt vermeldt voor natriumchloraat door Haldane c.s. (13).

Ellinger en Rost (68) hebben waargenomen, dat bij aether- en chloroformnarcose bij dieren vaak MetHb. ontstaat; in vitro vormen deze stoffen geen MetHb. Als oorzaak van het ontstaan bij de narcose beschouwen zij een afbraakproduct van beide stoffen, het acetaldehyd.

Bij de proeven in vitro hangt de uitkomst ook af van den invloed der omstandigheden; bij hogere temperaturen b.v. 37° ontstaat eerder MetHb., dan bij lagere b.v. 0° (Dittrich) (10); uit gehaemolyseerd bloed ontstaat eerder MetHb., dan uit erythrocytensuspensie; uit erythrocyten in physiologische NaCl.-oplossing eerder, dan erythrocyten in serum. (zie blz. 51.).

Het is dus mogelijk, dat een onderzoeker, die een stof op gehaemolyseerd bloed laat inwerken, tot een andere gevolgtrekking komt dan een ander, die haar samenbracht met een suspensie van roode bloedlichaampjes of met gedefibrineerd bloed. Volgens Dittrich ontstaat MetHb wel door ferricyaankali te voegen bij gehaemolyseerd bloed, niet bij onbeschadigde roode bloedlichaampjes; volgens Ellinger (67) vormt antifebrine na 23 uur MetHb. uit een erythrocytensuspensie, doch eerst na 56 uur uit gedefibrineerd bloed.

Le Heux en de Lind van Wijngaarden (117) verkregen met plasmochine zoowel in vivo, als in vitro MetHb. vorming. Bij de proeven in vitro bleek, dat plasmochine uit niet gehaemolyseerd bloed van konijnen (en waarschijnlijk ook van muizen) geen MetHb. vermocht te vormen; evenmin uit erythrocyten in Ringeroplossing. Was er echter haemolyse

opgetreden, dan vormde plasmachine uit konijnen- en muizenbloed even snel MetHb. als uit gehaemolyseerd bloed van andere dieren.

Sommigen vermelden zich bij hun proeven ervan te hebben overtuigd door controle-entingen, dat bacterieele infectie was uitgesloten; anderen schijnen niet onder steriele omstandigheden gewerkt te hebben. Ook blijkt niet altijd duidelijk, of de onderzoekers er rekening mee hebben gehouden, dat MetHb. uit bloed ook ontstaat, indien men er niets aan toevoegt, doch het rustig laat staan. (zie blz. 50)

Onder invloed van bacteriewerking kan zoowel in vitro, als in vivo MetHb. ontstaan; hierop zal op blz. 95 nog nader worden teruggekomen.

Niet alleen is waargenomen, dat bij staan van bloed MetHb. kan ontstaan, ook het omgekeerde is vastgesteld. Sakurai (102, 103) vond, dat bij laten staan van MetHb. bevattend bloed, (gemaakt met amylnitriet) in gesloten Erlenmeijerkolfjes, een sterke terugvorming van MetHb. tot Hb. optrad, zich uitende in toeneming van de O_2 capaciteit van het bloed. Dit proces was te versnellen door toevoeging van weefselbrij van lever en longen, en door natriumthiosulfaat. Ook in de proeven van Le Heux en de Lind van Wijngaarden trad terugvorming van MetHb. op. Neill (100) en later Ray en Isaac (125) vonden, dat de invloed van bacterien en weefselbrijen op een mengsel van Hb. en MetHb. zich wijzigt in de ééne of andere richting, afhankelijk van de zuurstofspanning.

Het zou mij te ver voeren te wijzen op alle feiten, die bij de bestudeering van de MetHb.vorming aan den dag zijn gekomen; ook hier moet ik mij ertoe beperken naar de literatuur te verwijzen. (91) (95) (116) (124) (130)

Op één feit wil ik evenwel nog nader ingaan. Vroeger werd MetHb. beschouwd als een stof, die alleen onder pathologische omstandigheden in het bloed optrad en waaraan bij de levensprocessen geen rol van betekenis kon worden toegekend. Duesberg (120, 121, 122, 123) heeft in 1930 en

1931 proeven medegedeeld, waaruit hij besloot, dat MetHb. bij het herstel van anaemieën een factor van beteekenis is.

Het had hem getroffen, dat tot dusver bij anaemieën nooit MetHb. in het bloed gevonden was, behalve bij den haemolischen icterus, een anaemie met alle teekenen van een sterke regeneratie. Het bleek hem echter, dat ook bij pernicieuse anaemie tijdens een bloedcrisis en in het begin der levertherapie — als de anaemie omslaat van één met verminderde regeneratie in één met sterke regeneratie — MetHb. in het serum gevonden kan worden. Hij stelde de theorie op, dat de werkzame stof in de lever een MetHb. vormende zelfstandigheid is, die „die unreifen, widerstandsunfähigen perniciösen Erythrozyten durch Umwandlung des Hämoglobins in Met-hämoglobin zum Zerfall bringt". De MetHb. (of een tegelijkertijd ontstane stof) zou een zeer groote prikkel beteekenen voor het beenmerg, dat hierdoor weer gezonde erythrocyten zou gaan afleveren. In overeenstemming met deze theorie vond hij ook, dat werkzame extracten van lever, maag, spieren en maagsap onder bepaalde voorwaarden in vitro een MetHb. vormende werking hebben. Echter, naar Duesberg zelf schrijft, hebben deze proeven nog verdere uitwerking en bevestiging noodig.

Men herkent MetHb. spectroscopisch aan zijn karakteristieken absorbtieband in het roode gedeelte van het spectrum. Deze streep breidt zich uit (afhankelijk van verschillende factoren, als concentratie, dikte van de beschouwde laag e.a.) van $\mu\mu$ 624 en 642 en heeft zijn grootste intensiteit van 627 tot 635 (centrum 633).

Over de andere absorptiebanden van het MetHb. heeft langen tijd twijfel bestaan. De strepen in het geelgroen en groen (volgens Schumm (48, 49) bij 578 en 542) werden door sommige onderzoekers aangezien voor absorbtiebanden van MetHb., terwijl anderen deze hielden voor banden van OxyHb., dat altijd naast MetHb. in geringe hoeveelheid aanwezig zou zijn. Hartridge (69) vond, dat MetHb. zich

gedraagt als een indicator bij een Ph. van 8—9. Bij een Ph. < 8 toont het het spectrum van het z.g. neutrale MetHb.; bij een Ph. > 9 dat van het alkalische MetHb.; tusschen Ph. 8 en 9 bestaan beide naast elkaar en hangt het van hun onderlinge verhouding af, hoe de intensiteit der verschillende strepen is. De strepen in het groen behooren tot het spectrum van het alkalische MetHb. Verder zou er nog een flauwe streep in het blauwe deel van het spectrum zijn, beginnende bij ongeveer 513. Ook volgens H a u r o w i t z (82) worden de strepen in het groen veroorzaakt door bijmenging van het alkalische bij het zure MetHb. Hij geeft als omslagplaats aan Ph. 7—9.

In de praktijk kan men, indien men bloed op de aanwezigheid van MetHb. onderzoekt, deze banden in het groen niet waarnemen, aangezien ongeveer op de plaatsen, waar zich deze zouden bevinden, de twee duidelijke banden van het OxyHb. liggen. Praktisch wordt besloten tot de aanwezigheid van MetHb. op grond van de plaats en de eigenschappen van de streep in het rood.

Om deze streep goed te kunnen zien, in het bloed van een patient met MetHb.aemie, moeten bepaalde maatregelen genomen worden. Men vange hiertoe eenige (± 20) druppels bloed, verkregen uit vinger of oorlel, op in gewoon water (± 5 c.c.), waarbij volkomen haemolyse optreedt. Meestal is dan de vloeistof niet geheel helder, zoodat men verstandig doet te filtreeren of te centrifugeeren. Het spectrum wordt dan bekeken door een planparallelbakje, zooals dit in de spectroscopie gebruikelijk is, aanvankelijk in niet te dikke laag. Het is, met het oog op de bovengenoemde mogelijkheid der spontane vorming van MetHb. bij staan van bloed, wenschelijk het bloed versch te bekijken. Bovendien is omgekeerd een terugvorming van Hb. uit MetHb. ook mogelijk (S c h u m m (48), S a k u r a i (102)). Spectroscopiseert men nu met open spleet van het diaphragma, dan ziet men duidelijk de beide strepen van het OxyHb., terwijl bij deze verdunning de streep van het MetHb. in het rood niet te zien is. De reden hiervan

is, dat de MetHb. streep een minder groote intensiteit heeft dan de OxyHb.strepen, terwijl het MetHb. vergeleken met het OxyHb. meestal in geringe hoeveelheid aanwezig is. Wanneer men nu de dikte van de te onderzoeken laag zoodanig kiest, dat de beide OxyHb.strepen samenvallen en het diaphragma zoover sluit, dat de geheele rechter helft van het spectrum donker wordt (zoodat slechts het roode deel zichtbaar blijft!), dan zal bij voldoende hoeveelheid MetHb. in het bloed de streep bij ± 633 te zien zijn. Ziet men deze niet, of twijfelt men, dan is het aanbevelenswaardig het bloed in een dikkere laag te bekijken; hierbij moet er echter wel om gedacht worden, dat de MetHb. streep bij wijde opening van het diaphragma niet waar te nemen is. Ziet men dus in dikkere laag geen helder rood meer, dan behoort niet de spleet verwijld, doch de oplossing verdund te worden.

Ik gebruikte steeds bij oriënteerende onderzoeken een eenvoudigen handspectroscoop met rooster en golflengteschaal van Schmidt en Haensch, die een zeer duidelijk en lichtsterk beeld geeft; voor het nauwkeurig uitmeten van de ligging der strepen werd gebruik gemaakt van een grooten spectroscop van Fuess.

Heeft men eenmaal een streep in het roode gedeelte van het spectrum waargenomen, dan dient men vast te stellen of deze streep door MetHb. veroorzaakt wordt. De strepen, die ermee verwisseld kunnen worden, zijn die van SulfHb. en van haematine.

Ter identificatie van MetHb. zal men nu gebruik maken van de volgende proeven: bepaling van de ligging der streep, toevoegen van ammoniumsulfide of van andere reduceerende stoffen, toevoegen van een cyaankalioplossing, toevoegen van alkali en toevoegen van natrium- of kaliumfluoride.

a. *Bepaling van de ligging der absorbtiestreep*: dit geschiedt het beste met een grooten spectroscop. Men neemt het gemiddelde van eenige aflezingen, waarbij zoowel de grootste uitbreiding naar rechts en naar links, als de plaats der grootste intensiteit bepaald moet worden. Beschikt men

niet over een dergelijken spectroscop, dan kan men het spectrum vergelijken met dat van kunstmatig MetHb. Door aan een oplossing van gehaemolyseerd normaal bloed enkele druppels ferricyaankalium of natriumnitriet toe te voegen, verkrijgt men dit.

Indien er twijfel blijft bestaan, kunnen wij ter vergelijking het spectrum bekijken van kunstmatig SulfHb. (ontstaan door toevoegen van enkele druppels zwavelwaterstofwater aan normaal bloed). Hier ligt de absorptiestreep duidelijk meer naar rechts.

b. *Toevoegen van zwavelammonium, Stoke's reagens, natriumhydrosulfiet of hydrazinehydraat.* Enkele druppels van deze stoffen bij het bloed gevoegd, doen onmiddellijk de MetHb.streep verdwijnen. Is de oplossing voldoende verdund, dan ziet men ongeveer op de plaats, waar oorspronkelijk de OxyHb.strepen lagen, thans den breeden band van het gereduceerde Hb. In het gedrag tegenover deze stoffen ligt een onderscheid ten opzichte van SulfHb., dat door hen niet veranderd wordt. Het is zaak na toevoegen van $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ spoedig te kijken, omdat na eenigen tijd vaak een SulfHb.streep ontstaat, die ons op een dwaalspoor zou kunnen brengen.

Ook de haematinestreep verdwijnt na toevoegen van zwavelammonium, waarbij het haematine overgaat in haemochromogeen met zijn karakteristieke en intensieve streep bij ± 550 . Deze ligt echter in den band van het gereduceerde Hb. verstopt en kan daardoor in bloed niet worden waargenomen (anders is dit in het serum, wanneer dit alleen haematine, geen Hb. bevat).

Deze reactie met zwavelammonium werd in de klinische spectroscopie ingevoerd door *Hijmans van den Bergh* (21) in 1905. ¹⁾

c. *Toevoegen van cyaankali.* Eén of twee druppels van

¹⁾ Later vermeldten *Mason en Conroy* (71), dat ook reeds *Mac. Munn* deze reactie genoemd had in 1880 in „The Spectroscope in Medicine”; het gelukte mij echter niet dit boek in handen te krijgen.

een 1% KCNoplossing brengen de MetHb.streep onmiddellijk tot verdwijnen; er ontstaat hierbij CyaanHb. De SulfHb.-streep blijft door KCN langen tijd onveranderd. Deze reactie is het eerst beschreven door H i j m a n s v a n d e n B e r g h e n E n g e l k e s (27) in 1922 ter identificatie van MetHb.

d. *Toevoegen van alkali.* Brengt men een of twee druppels van een 10% sodaoplossing of een 10% ammoniaoplossing bij het bloed, dan verdwijnt de MetHb.streep terstond. Er verschijnt in plaats hiervan een zwakke streep bij ± 605 , aansluitend aan het donkere rechter deel van het spectrum; dit is een streep van het alkalische MetHb. De strepen van SulfHb. en haematine blijven bij eenzelfde proef onveranderd.

Deze reactie werd reeds beschreven door G a m g e e (7) in 1868 en door H o p p e S e y l e r (5) in 1877.

e. *Toevoegen van natrium- of kaliumfluoride.* Bij het toevoegen van enkele druppels van een 10% oplossing van Na. of K.-fluoride, verdwijnt de MetHb.streep terstond. In plaats hiervan ziet men bij 600—610 een zwakke streep ontstaan (van FluorMetHb.) aansluitend aan het donkere deel van het spectrum.

Door het toepassen van deze eenvoudige spectrochemische reacties, zal men wel bijna steeds zekerheid kunnen krijgen of MetHb., dan wel SulfHb. aanwezig is. Moeilijk blijven natuurlijk die gevallen, waarin beide stoffen naast elkaar voorkomen. Doch ook dan kan men uit het zwakker worden der streep na toevoegen van b.v. KCN besluiten, dat MetHb. aanwezig was naast het overgebleven SulfHb.

Heeft men eenmaal de aanwezigheid van MetHb. vastgesteld, dan zal men willen weten of deze voorkomt in het serum of in de roode bloedlichaampjes (intraglobulair). Indien men bloed defibrineert, centrifugeert en de erythrocyten eenige malen uitwascht, krijgt men vormelementen en serum gescheiden. Men kan nu het serum en na haemolyseeren ook de roode bloedlichaampjes afzonderlijk spectroscopisch onderzoeken op MetHb.

Men kan bij het spectroscopisch onderzoek eerst dan het MetHb. in het bloed waarnemen, wanneer dit in voldoende hoeveelheid daarin aanwezig is. Verscheidene onderzoekers hebben nagegaan, bij welk percentage aan MetHb. van het bloed men nog juist de MetHb. streep in het spectrum kan waarnemen. Zij kwamen hierbij tot niet geheel overeenstemmende waarden; de oorzaak hiervan moeten wij waarschijnlijk o.a. daarin zoeken, dat de quantitatieve methoden ter bepaling van het MetHb.gehalte niet allen even nauwkeurig zijn.

De oudste, mij bekende methode, is de *geheel colorimetrische* werkwijze, die door Haldane, Macgill en Mavrogordato (13) in 1897 beschreven werd. Het principe hiervan is, dat door toevoegen van carmijn aan een MetHb. oplossing de kleur van carboxyhaemoglobine ontstaat. Eerst wordt door het te onderzoeken bloed COgas geleid, zoodat het Hb. omgezet wordt in CarboxyHb., doch het MetHb. onveranderd blijft; hierdoor is de kleur van het bloed niet geheel gelijk aan die van de standaardoplossing van CarboxyHb. Daarna wordt titrimetrisch carmijn toegevoegd, dat met MetHb. de kleur van CarboxyHb. geeft, en wel zoolang totdat de kleur van het mengsel overeenstemt met de standaardoplossing. Uit de hoeveelheid toegevoegde carmijn wordt nu het percentage aan MetHb. van het bloed berekend.

Met deze methode vonden Haldane c.s., dat de aanwezigheid van MetHb. reeds spectroscopisch was vast te stellen, wanneer het bloed 8 % MetHb. bevatte.

Het bezwaar van deze werkwijze is, dat het een colorimetrische bepaling is, waarbij de tinten slechts weinig verschillen, zoodat de methode daardoor niet zeer nauwkeurig is.

Nadat vooral Haldane er de aandacht op had gevestigd, dat bij toevoegen van ferricyaankalium aan bloed — waarbij het Hb. omgezet wordt in MetHb. — zuurstof in vrijheid wordt gesteld, werd in 1902 door Barcroft en Haldane (17) een methode beschreven, op dit feit gebaseerd, die het mogelijk maakte het O₂gehalte van het bloed nauwkeurig te

bepalen. Het principe van deze methode, waarvan de techniek in de volgende jaren nog herhaaldelijk gewijzigd werd, kan, als volgt, beschreven worden:

Een bepaalde hoeveelheid bloed wordt geschud met zuurstof, totdat het ermee verzadigd is; daarna wordt ferricyaankalium toegevoegd, welke stof de zuurstof in vrijheid stelt. De hoeveelheid vrijgekomen O_2 wordt langs manometrischen weg bepaald. Op deze wijze leert men de hoeveelheid onveranderde bloedkleurstof kennen, immers deze stof alleen is in staat O_2 in losse binding op te nemen en na toevoegen van ferricyaankalium weer af te staan; MetHb. en SulfHb. zijn hiertoe niet in staat.

Gegrond op deze methode, beschreven Barcroft en Müller (45) in 1911 een methode om het MetHb. gehalte van bloed te bepalen. Hun werkwijze was *gedeeltelijk colorimetrisch en gedeeltelijk gasometrisch*. De totale hoeveelheid bloedkleurstof (MetHb. + Hb.) werd colorimetrisch bepaald (A), de hoeveelheid Hb. werd daarna gasometrisch bepaald op de boven beschreven wijze door het maximale zuurstofbindend vermogen (de O_2 capaciteit) van het bloed na te gaan (B). De hoeveelheid MetHb. werd ten slotte gevonden door de gevonden waarden van elkaar af te trekken: $A \text{ (Hb. + MetHb.)} - B \text{ (Hb.)} = \text{MetHb.}$

Volgens deze methode werkte Dieckmann (134) nog in 1932, waarbij hij het Hb. + MetHb. bepaalde volgens Sahli. Aldus vond hij bij zijn patient waarden voor MetHb. tusschen 20 % en 30 %. Geheel nauwkeurig is dit echter niet, omdat de kleur van MetHb. bevattend bloed na HCl-toevoeging niet goed met de standaardoplossing te vergelijken is. Een bezwaar ervan is ook, dat aldus bij de bepaling van de totale hoeveelheid bloed ook SulfHb. en andere bloedkleurstofderivaten of afbraakproducten medegerekend worden en dus de mogelijkheid bestaat, dat te hooge waarden voor MetHb. gevonden worden.

Beter is de werkwijze van Stadie (62), waarbij de totale bloedkleurstof (Hb. + MetHb.) bepaald wordt als CyaanHb.

Hiertoe zet hij eerst de Hb. door ferricyaankalium om in MetHb. en daarna de totale hoeveelheid MetHb. met cyaan-kalium in cyaanhaemoglobine. Deze laatste stof is brilliant oranjerood en leent zich zeer goed voor colorimetrische vergelijking. De Hb. wordt daarnaast weer gasometrisch bepaald en het verschil van beide uitkomsten drukt de hoeveelheid MetHb. uit. De mogelijk aanwezige SulfHb. stoort hierbij niet, want cyaan-kalium zet SulfHb. niet om in CyaanHb.

Werkende volgens deze methode van Stadie vond Sakurai (102) als waarde, waarbij door „unbefangene Beobachter” nog juist een zwakke MetHb.streep kon worden waargenomen, gemiddeld 15,5 %.

Veel nauwkeuriger is de methode, die in 1922 door Engles (73) gebruikt werd; hij onderzocht hierbij geen MetHb., doch SulfHb. bevattend bloed. Ook hij bepaalde de hoeveelheid onveranderde Hb. door vaststelling van de O_2 capaciteit volgens Barcroft. De hoeveelheid Hb. + SulfHb. werd door hem berekend door *bepaling van het ijzergehalte* van het bloed, uitgaande van het feit, dat de bloedkleurstof en haar derivaten dezelfde, constante hoeveelheid ijzer bevatten. De ijzerbepaling geschiedde door verasschen en daarna titreeren van het ferrizout met titaanchloruuroplossing en rhodaan als indicator.

Er bleek bij normaal bloed een vaste verhouding te bestaan tusschen het zuurstofbindend vermogen en het ijzergehalte: de z.g. specifieke zuurstofcapaciteit. Bij SulfHb. bevattend bloed, waarbij het ijzergehalte hetzelfde is gebleven, doch het zuurstofbindend vermogen is verminderd, is dan deze specifieke zuurstofcapaciteit gedaald.

Met deze methode werd bij patienten met intraglobulaire SulfHb.aemie een SulfHb.gehalte gevonden van 19 %, 10 %, 11 % en 22 % en bij een konijn met SulfHb.aemie een gehalte van 10 %.

Ellinger en Rost (68) bepaalden bij hun proeven met katten het MetHb.gehalte *geheel langs gasometrischen weg*, door het zuurstofbindend vermogen van het bloed vóór en

na het ontstaan van MetHb. te bepalen en uit het verschil dezer waarden de hoeveelheid MetHb. te berekenen. Zij vonden als laagste waarde, waarbij men MetHb. spectroscopisch kan waarnemen 30 %; een getal, dat — voor mensche-lijk bloed althans — ongetwijfeld te hoog is. Bij mijn patient Q. zag ik tenminste bij een gehalte aan MetHb. van 26 % een niet zeer dikke, maar toch heel duidelijke absorptiestreep.

Door Nicloux en Fontès werd in 1924 een nieuwe methode beschreven, die berust op het feit, dat natriumhydrosulfiet MetHb. omzet in Hb. In plaats van de O₂ capaciteit bepaalden zij de COcapaciteit van het bloed; dit is mogelijk, omdat het Hb. CO ook opneemt in losse binding en dit weer afstaat, als men ferricyaankalium er op laat inwerken.

Zij bepaalden nu van een hoeveelheid MetHb. bevattend bloed het maximale CObindend vermogen; deze waarde drukt uit de hoeveelheid onveranderde Hb. Daarna werd bij eenzelfde hoeveelheid bloed natriumhydrosulfiet gevoegd, waardoor het MetHb. overgaat in Hb. Nu werd hiervan onder gelijke omstandigheden weer het CO bindend vermogen bepaald; in de thans gevonden waarde was dus uitgedrukt de hoeveelheid Hb. + MetHb. Het verschil dezer twee bepalingen is nu een maatstaf voor de hoeveelheid MetHb., die in het bloed aanwezig is.

Conant en Fieser (80) werkten volgens hetzelfde principe, doch bepaalden, in plaats van de CO capaciteit, de O₂capaciteit en gebruikten als stof, die MetHb. in Hb. omzet, β -anthrahydroquinonsulfonaat. Het bezwaar van het werken volgens deze methode is, dat bij gebruik van O₂ de mogelijkheid bestaat, dat tijdens de bepaling opnieuw MetHb. gevormd wordt.

Van Slyke (93) en zijn medewerkers hebben een methode beschreven, waarmede, werkende in hun bekende toestel en uitgaande van het principe van Nicloux en Fontès, op buitengewoon nauwkeurige en practische wijze het MetHb. gehalte van kleine hoeveelheden bloed bepaald kan worden. In de kamer van dit toestel wordt eerst COgas onder

een bepaalde spanning met het bloed geschud, totdat het hiermede geheel verzadigd is; de overmaat CO wordt dan afgevoerd. Daarna wordt door toevoeging van ferricyaan-kalium alle COHb. omgezet in MetHb., waarbij de door het bloed opgenomen CO weer vrij komt. Deze hoeveelheid wordt nu manometrisch bepaald (A). Bij een volgende bepaling wordt bij een gelijke hoeveelheid bloed natriumhydrosulfiet gevoegd, waardoor het MetHb. overgaat in Hb. Vervolgens wordt de COcapaciteit van dit bloed op dezelfde wijze bepaald (B).

A geeft aan de hoeveelheid onveranderde Hb.; B de hoeveelheid Hb. + MetHb.; het verschil ($B - A$) derhalve de hoeveelheid MetHb.

Op de uitvoering van de MetHb.bepaling in dit toestel van van Slyke en Neill en op de moeilijkheden bij de uitvoering ervan, zal ik niet nader ingaan. Van Slyke (93, 94, 95, 96) geeft in zijn publicaties uitvoerige mededeelingen omtrent de bereiding van de te gebruiken stoffen en de vermindering van de vele bezwaren, die zich bij de bepaling kunnen voordoen.

Bij patient Q, dien ik in hoofdstuk IV zal beschrijven, onderzocht ik op deze wijze het gehalte van zijn bloed aan MetHb., waarbij waarden tusschen 26 % en 33 % werden gevonden (zie blz. 54).

Tenslotte kan het MetHb.gehalte van bloed nog op geheel andere wijze bepaald worden, n.l. met behulp der *spectrophotometrie*. Hierbij worden photographische opnamen van MetHb. + OxyHb.oplossingen in een bekende verhouding vergeleken met opnamen van het te onderzoeken bloed; het MetHb.gehalte van het bloed en van de bekende oplossing worden geacht gelijk te zijn, wanneer de intensiteit der karakteristieke absorbtiestrepen van het MetHb. dezelfde is.

Bij een andere wijze van werken bepaalt men de lichtabsorbtie van de strepen door middel van photo-electrische cellen.

SulfHb. ontstaat door inwerking van zwavelwaterstof op haemoglobine. Evenals MetHb. is het niet in staat zuurstof in losse binding op te nemen en weer af te staan en is het dus ongeschikt voor de ademhaling. Terwijl MetHb. ontstaan kan onder invloed van zeer vele stoffen, is H_2S de eenige stof, waarmede men in staat is geweest SulfHb. te maken. Het is H a u r o w i t z gelukt SulfHb. in gekristalliseerden vorm te verkrijgen.

Wij vinden in C l a u d e B e r n a r d ' s (1) *Leçons sur les effets des substances toxiques* (1857) reeds proeven over de werking van H_2S op dieren. Hij constateerde, dat een musch door inademing van H_2S binnen enkele seconden dood neerviel, terwijl zijn bloed zwart verkleurd was. Bracht hij evenwel bij honden H_2S intraveneus en per rectum in, dan bleken de dieren hiervan geen stoornis te ondervinden, terwijl hij met een loodacetaatpapiertje voor den mond aantoonde, dat het H_2S met de uitademingslucht het lichaam weer verliet en wel binnen zeer korten tijd.

H o p p e S e y l e r (2) beschreef in 1863 dat, wanneer zwavelwaterstofgas werd geleid door gedefibrineerd bloed, de oplossing een vuilgroene tot vuilroode kleur kreeg. Spectroscopisch vond hij, dat de strepen van OxyHb. niet waren verdwenen, dat er echter een streep in het rood was bijgekomen. Maakte hij tevoren — door CO_2 door te leiden — het bloed zuurstofvrij, dan kon hij met H_2S deze veranderingen niet te weeg brengen. Werd dit bloed nu weer met lucht gemengd, dan trad de vuilgroene troebeling op. Aanwezigheid van zuurstof in het bloed bleek dus noodzakelijk voor het ontstaan van deze bloedkleurstofverandering. In dit artikel van 1863 zegt hij, dat arseenwaterstof zich geheel schijnt te gedragen als zwavelwaterstof.

In 1877 (5) offerde hij zelf reeds de mogelijkheid, dat de stoffen, ontstaan door AsH_3 , H_2S , ozon en rotting misschien niet geheel hetzelfde zijn, al gedragen zij zich in menig opzicht op gelijke wijze, terwijl zijn onderzoekingen hem in 1881 (6) reeds zoover hadden gebracht, dat hij als MetHb. vormers

noemde: oxydeerende stoffen, ozon, permangaanzure of salpeterzure zouten, amylnitriet, verhitting en zwakke zuren, en hij hiernaast als een afzonderlijke stof „Schwefelmethämoglobin” de stof noemt door inwerking van H_2S op OxyHb. ontstaan. De absorbtiestreep van deze stof, die overigens zeer op die van MetHb. gelijkt, is echter „ein wenig weiter nach dem Anfang des Spectrums hingerückt”.

In 1899 werden de uitkomsten van Hoppe Seyler's proeven door Harnack (15) voor een deel bevestigd, zijn gevolgtrekkingen echter op enkele belangrijke punten bestreden. Ook Harnack vond, dat een „Zersetzung” van het bloed alleen intrad bij samenwerken van H_2S en lucht, doch volgens hem werkte ook H_2S alleen (zonder lucht) wel degelijk op de bloedkleurstof in. De fout, die Hoppe Seyler naar zijn meening gemaakt zou hebben, was deze, dat hij de bloedkleurstof zuurstofvrij had gemaakt door CO_2 door te leiden; daardoor wordt echter niet alleen de zuurstof uit het bloed verdreven, doch ook het bloed zelf wordt veranderd, doordat het ten deele in acidhaemoglobine wordt omgezet.

Bij Harnack's proeven werd het bloed steeds door een dikke laag vloeibare paraffine van de atmosferische lucht gescheiden en zoolang bewaard tot er spectroscopisch geen OxyHb. strepen meer te zien waren; verder gebruikte hij gekristalliseerde Hb. in waterige oplossing, dat volgens hem, zeker zuurstofvrij zou zijn. Leidde hij nu H_2S door, dan ontstond een donkere verkleuring en de karakteristieke absorbtiestreep in het rood.

Harnack noemde deze stof Sulfhaemoglobine.

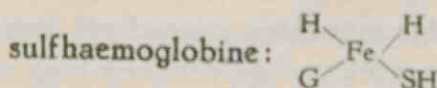
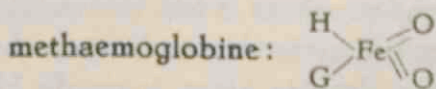
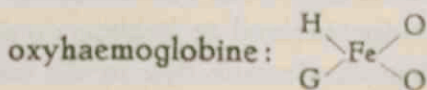
In 1905 deelde Hijmans vanden Bergh (21) mede, dat H_2S in niet te groote hoeveelheid bij bloed gebracht, wel SulfHb. doet ontstaan, doch geen vernietiging van het Hb. teweeg brengt. Eerst een overmaat H_2S doet de bloedkleurstof uiteenvallen, waarbij een troebeling van de vloeistof optreedt.

Wood Clarke en Hurlley (33) hebben in 1907 een studie aan SulfHb. gewijd. Zij schaarden zich aan de zijde

van H a r n a c k en kwamen tot de gevolgtrekking, dat Sulf-Hb. zeer goed uit gereduceerd Hb. kan ontstaan, ja zelfs dat de reductie van OxyHb. tot Hb. een noodzakelijke factor is in het verloop van de SulfHb.vorming. Zij besloten dit uit de volgende proeven: verdund bloed werd in drie deelen verdeeld; bij portie A werd gevoegd een druppel van een 4 % oplossing van phenylhydrazine; aldus ontstond gereduceerd Hb., geen SulfHb.; bij portie B werden enkele druppels van een H₂S oplossing in water gevoegd, die zoo sterk verdund was, dat de reuk nog nauwelijks waarneembaar was; in deze portie ontstond na 25 minuten naast den OxyHb. band de streep van SulfHb.; bij portie C werd zoowel phenylhydrazine als H₂S gevoegd, in dezelfde hoeveelheden als bij A en B; hier zag men na verloop van 3 seconden naast den Hb.band de SulfHb.streep in het rood ontstaan. De versnellende werking van phenylhydrazine bracht hen tot de opvatting, dat reductie een essentieele factor is in de vorming van SulfHb. Ook zagen zij na H₂S toediening eerst reductie van het OxyHb., daarna het ontstaan van SulfHb.

Evenals H a r n a c k gelooven zij, dat H o p p e S e y l e r's tegengestelde uitkomsten daaraan te wijten zijn, dat hij het bloed met CO₂ luchtvrij had gemaakt; klaarblijkelijk, zeggen zij, werkt het CO₂ de H₂S tegen wat betreft de SulfHb.-vorming.

Zij geven voor de verschillende stoffen de volgende schematische formules:



(H. = haematoporphyrine)

(G. = globine)

In 1925 hebben H i j m a n s v a n d e n B e r g h e n W i e r i n g a (28) dit onderwerp nog eens uitvoerig bestudeerd. De proeven van W o o d C l a r k e e n H u r t l e y bewijzen — zeggen zij — dat phenylhydrazine bij bloed en H_2S gebracht de vorming van SulfHb. versnelt; maar bewijzen deze proeven ook, dat de versnellende werking afhankelijk is van reductie? Dit laatste is allerm minst het geval en nog minder is bewezen, dat de vorming van SulfHb. door reductie van de bloedkleurstof moet worden voorafgegaan. Zij zelf deden proeven met vele verschillende stoffen door deze toe te voegen aan een bloed- H_2S -mengsel (in bepaalde verhoudingen). Phenylhydrazine bleek het sterkst versnellend op de SulfHb.-vorming te werken, doch ook vele andere stoffen als hydroxylamine en hydrazine werkten versnellend, zij het ook niet in die mate. Verscheidene andere onderzochte stoffen hadden geen versnellenden invloed.

Uit deze proeven bleek dus duidelijk, dat er geen parallelisme bestaat tusschen de reduceerende eigenschappen van een stof en haar versnellende werking op de SulfHb.vorming. Hydrazine b.v., dat een sterker reductiemiddel is dan phenylhydrazine, werkt minder versnellend dan deze stof. Ook wordt met een kleine hoeveel phenylhydrazine geen reductie, doch wel een versnelling der SulfHb.vorming verkregen. Zij merken dan ook op: „it must not be forgotten that phenylhydrazine is a very active substance and acts not only as a reducing but also as an oxidising agent.”

Tenslotte bleek een sterk reduceerende stof als resorcine geen versnellenden invloed te hebben op de SulfHb.vorming. Hoe werkt phenylhydrazine dan in dit opzicht? Volgens de Hollandsche onderzoekers is het waarschijnlijk, dat deze stof een activeerenden invloed uitoefent op de zuurstof van de lucht, waardoor deze in staat is op de H_2S in te werken. Hierbij zou dan misschien zwavel vrij komen.

Deze onderzoekers stelden ook nog vast, dat H o p p e S e y l e r's meening, dat H_2S niet inwerkt op volkomen zuurstofvrije Hb., juist was geweest, in tegenstelling met de mee-

ning van Harnack en Wood Clarke en Hurtle y.

De reden, dat Harnack tot een ander resultaat was gekomen, ligt volgens hen, daarin, dat het zeer moeilijk is de laatste sporen zuurstof te verwijderen. Als de OxyHb.strepen vervangen zijn door den Hb.band, kan er toch nog zeer goed een weinig zuurstof in het bloed achtergebleven zijn. Afsluiten onder paraffine bleek voor dit doel dan ook onvoldoende. Zij maakten het bloed volledig zuurstofvrij, hetzij door waterstofgas gedurende zeer geruimen tijd erdoor te leiden of ook door het bloed met een vacuumpomp „uit te pompen", terwijl bijzondere voorzorgen werden genomen om te voorkomen, dat zuurstof uit de lucht na het uitpompen opnieuw in het bloed zou binnendringen. Op dit volkomen O_2 vrije bloed nu laten zij H_2S inwerken en verkregen dan geen SulfHb. Het bleek, dat de geringste sporen zuurstof reeds voldoende zijn om, bij H_2S bevattend bloed gevoegd, SulfHb. te doen ontstaan. Zuurstof is dus noodig voor de SulfHb.vorming.

Werd door een oplossing van gereduceerd Hb. en H_2S eerst waterstofgas gevoerd en daarna zuurstof, dan ontstond geen SulfHb. Hieruit besloten zij, dat de waterstof klaarblijkelijk de H_2S volkomen uit vloeistof verdreven had en dat er dus in deze oplossing geen SulfHb. in vaste combinatie aanwezig was geweest. Immers uit een oplossing van SulfHb. is het niet mogelijk door het doorleiden van H_2 , H_2S uit te drijven gelijk reeds E. Meyer (14) aangetoond had.

Deze laatste onderzoeker had in 1898 een uitgebreide studie gewijd aan het chemisch en spectroscopisch onderzoek van bloed op H_2S . Hij had gevonden, dat zeer geringe hoeveelheden H_2S — tien maal kleiner dan de hoeveelheid, die noodig is om na toevoegen aan bloed spectroscopisch zichtbare SulfHb. te vormen — nog chemisch aantoonbaar zijn met het reagens van Caro Fischer. Dit reagens bestaat uit een zoutzure oplossing van p-amidodimethylaniline en $FeCl_3$, en geeft met een uiterst gering spoor H_2S een blauwe verkleuring door vorming van methyleenblauw. Leidde hij een stroom lucht of CO_2 door het H_2S bevattende bloed en daarna door

het reagens van Caro Fischer, dan trad de bewijzende blauwe verkleuring op, veroorzaakt door de H_2S , die door den luchtstroom uit het bloed en in het reagens was gedreven.

Omgekeerd echter kon hij aantonen, dat in het bloed SulfHb. aanwezig kan zijn, zonder dat op deze wijze chemisch H_2S is aan te toonen. Indien hij n.l. door een overmaat van H_2S uit OxyHb. SulfHb. had gemaakt en daarna zoo lang CO_2 had doorgevoerd tot het reagens niet meer verkleurde (en dus chemisch geen H_2S meer was aan te toonen) dan was de absorbtiestreep van SulfHb. nog duidelijk zichtbaar. Zijns inziens bevond zich de chemisch aantoonbare H_2S losgebonden of als zwavelalkali in het serum, de chemisch niet-aantoonbare was in een vaste verbinding in de erythrocyten aanwezig.

Toch lukte het hem in het SulfHb. de gebonden zwavel aan te toonen en daarmee te bewijzen, dat SulfHb. een zwavelverbinding is. Indien hij n.l. aan het SulfHb. bevattende bloed Hcl toevoegde, verdween het spectrum van SulfHb., om plaats te maken voor dat van zure haematine; werd nu opnieuw CO_2 doorgeleid, dan was weer chemisch H_2S aan te toonen, welke moest zijn vrijgekomen bij het uiteenvallen van het SulfHb.

Deze proeven werden later uitgewerkt door Hijmans van den Bergh (27) en zijn medewerkers. Samen met Engelkes herhaalde deze met een iets gewijzigde techniek E. Meyer's proeven, waarbij hij in plaats van het reagens van Caro Fischer dat van Kral (nitrosprussiednatrium in ammoniakale oplossing) gebruikte. Het bleek nu inderdaad, dat bij een zekere intensiteit van de SulfHb.streep het op bovengenoemde wijze gelukt, de uit SulfHb. vrijgekomen H_2S chemisch aan te toonen. Bij een geringere intensiteit van de SulfHb.streep in deze proeven en met het bloed van patienten met SulfHb.aemie gelukte dit niet. Of het aantonen van H_2S dus gevoeliger is langs spectroscopischen of langs chemischen weg, hangt waarschijnlijk daarvan af, of het gebonden is aan de roode bloedlichaampjes, dan wel opgelost in het serum.

Bij het spectroscopisch onderzoek — waarbij men dezelfde voorzorgen heeft te nemen als voor het aantoonen van MetHb. werd beschreven — wordt SulfHb. herkend aan zijn absorbtieband in het rood tusschen $\mu\mu$ 615 en 630, een weinig meer naar het rechter deel van het spectrum gelegen dan de MetHb.band. (H a u r o w i t z wijst er op, dat door bijmenging van MetHb. het maximum der SulfHb.streep schijnbaar naar 625 verschoven kan zijn).

Ook hier moet om het SulfHb. met zekerheid aan te toonen de golflengte nauwkeurig uitgemeten worden en het spectrum vergeleken worden met dat van kunstmatig SulfHb. Na toevoegen van S t o k e 's reagens of ammoniumsulfide verdwijnt de SulfHb. streep niet, zooals dit het geval is met de strepen van MetHb. en haematine.

Ook KCN, soda en kaliumfluoride brengen de SulfHb.-streep niet tot verdwijnen. Naast deze reacties, die men negatieve zou kunnen noemen, danken wij aan W o o d C l a r k e en H u r t l e y (33) ook een positieve. Laat men n.l. door een oplossing, die SulfHb. bevat, zuurvrij CO strijken, dan worden alle banden vijf golflengten naar rechts verschoven; de stof, die hierbij ontstaan is, noemen zij carboxysulfhaemoglobine. Bij een MetHb. bevattende oplossing, ziet men deze verschuiving niet tot stand komen. ¹⁾

Tenslotte het haematine. Op de eigenschappen en de beteekenis van deze stof zal niet worden ingegaan; de reden, dat zij hier ter sprake komt, is slechts deze, dat ook haematine een absorbtieband heeft in het roode deel van het spectrum, zoodat men, wanneer men zulk een band ziet, niet alleen te kiezen heeft tusschen MetHb. en SulfHb., maar ook aan de mogelijkheid van haematine moet denken.

1) In het artikel van *Wood Clarke and Curtis* (Medical Record Vol. 78. 1910) lezen wij: „after the publication of this report in 1907 was learned that *Angelo de Dominis* had previously reported the preparation of carboxysulfhaemoglobin. The credit of priority is willingly accorded to that investigator.”

Het is practisch alleen mogelijk haematine aan te toonen in het serum; noch in het gehaemolyseerde bloed, noch in de erythrocyten zal het wel ooit gelukken de aanwezigheid van haematine vast te stellen. Hierop wees, evenals andere onderzoekers, (27) ook *Bingold*¹⁾. De reden hiervan is gelegen in de spectrale eigenschappen van het haematine. Zijn absorptiestreep in het rood ligt volgens *Schumm* (49) van 625 tot 627; het is een breede, weinig sterke en onscherp begrensde streep, die naar beide zijden wazig uitloopt.

Om tot de aanwezigheid van haematine te besluiten, is deze zwakke streep dan ook niet voldoende; men kan eerst zeker zijn, dat haematine aanwezig is, indien na toevoeging van verzadigd zwavelammonium de strepen van haemochromogeen ontstaan. Deze strepen (en vooral de eerste bij ± 550) zijn bijzonder intensief en behooren tot de duidelijkste absorptiebanden uit de spectroscopie.

Heeft men naar haematine in het serum gezocht, dan zal, zelfs als er tevoren geen streep in het rood gezien was, het verschijnen van de haemochromogeenstreep na toevoegen van $(\text{NH}_4)_2\text{S}$, bewijzend zijn voor de aanwezigheid van haematine.

Zoekt men in het gehaemolyseerde bloed naar haematine, dan is de absorptiestreep van haematine naast de intensieve OxyHb.banden moeilijk te zien. Voegt men dan $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ toe, dan ontstaat uit haematine haemochromogeen; tegelijkertijd ontstaat echter uit OxyHb. gereduceerd Hb., en nu valt de haemochromogeenstreep juist in den breeden band van het gereduceerde Hb. en is daardoor niet te herkennen.

Alles hangt af van de verhouding Hb. tot haematine. Slechts indien er zeer veel haematine en zeer weinig Hb. aanwezig is, kan men zoolang met water verdunnen tot de zwak-

1) *Bingold* schrijft in het Handbuch der allgemeinen Hämatologie Bd. I, blz. 632 over de onderzoeking van urine bij een bepaald geval: „habe ich einige Male feststellen können, dass es sich hierbei noch um reines OxyHb. handelte, wenigstens war dieses so überreichlich vorhanden, dass man das Hämatin nicht mehr nachweisen konnte.“

kere Hb.band niet meer storend werkt en men de intensieve haemochromogeenstreep duidelijk kan waarnemen. Dit is uit den aard in totaal bloed niet het geval.

In het algemeen is men dus aangewezen op het onderzoek van het serum; doch indien er een flinke haemolyse is, zal ook daarin om de boven beschreven reden het aantoonen van haematine niet altijd gelukken.

Het doet dan ook vreemd aan, dat Bingold (59) in bovengenoemd handboek op blz. 610 schrijft: „Ich möchte sogar behaupten, dasz manche in der Literatur mitgeteilte Fälle von Methämoglobinämie im Grunde genommen eine Hämatinämie waren.“

Immers in die gevallen, waarin het MetHb. intraglobulair is aangetoond — en dat is de overgrootste meerderheid — is het onmogelijk, dat wat voor MetHb. werd gehouden in werkelijkheid haematine zou zijn geweest. Niet alleen is in die gevallen meestal het MetHb. uitvoerig spectrochemisch geïdentificeerd, doch zooals boven beschreven is, is haematine niet aan te toonen naast veel OxyHb. Bingold zelf schrijft: „viel OxyHb., das bekanntlich den Nachweis von Hämatin beeinträchtigt, manchmal sogar unmöglich macht.“ (58)

Vergissing met haematine blijft dus nog slechts mogelijk in die gevallen, waarin het MetHb. in het serum werd gevonden. De meeste gevallen hiervan zijn echter door Schottmüller en Bingold zelf (56, 57, 58) beschreven, en zal hij dus wel niet bedoelen. Trouwens Bingold vond zeer vaak MetHb. en haematine naast elkaar in het serum. Dat hij bovengenoemde misvatting kon neerschrijven, is daardoor te verklaren, dat hij over het hoofd heeft gezien, dat in de literatuur de meeste MetHb.aemie gevallen intraglobulaire waren, terwijl hij zijn onderzoekingen in het serum gedaan heeft. Zoo vermeldt hij o.a. ook in tegenstelling met de bevindingen der Nederlandsche klinieken, zelf vele sera onderzocht te hebben, zonder daarin SulfHb. te hebben aangetroffen. Hij had echter, als hij deze bevindingen wilde controleeren, de erythrocyten moeten onderzoeken en niet het serum, want in alle, in boven-

genoemde laboratoria onderzochte gevallen, werd slechts één keer SulfHb. in het serum gevonden, overigens echter uitsluitend intraglobulair.

Afgezien hiervan blijft het toch belangrijk, dat er nog eens op gewezen wordt, dat een streep in het roode gedeelte van het spectrum, behalve door MetHb. en door SulfHb. ook door haematine kan worden veroorzaakt, zoodat men bij een dergelijke bevinding deze mogelijkheid eveneens moet overwegen.

Haematine is dan te onderscheiden van SulfHb., doordat na toevoeging van $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ de streep verdwijnt (waarbij als boven beschreven haemochromogeen ontstaat) in tegenstelling met de SulfHb.streep; en van MetHb., doordat bij toevoegen van 1—2 druppels soda de streep niet verdwijnt, zooals die van MetHb.

In het serum is haematine veel vaker aangetoond dan MetHb. of SulfHb. B i n g o l d en S c h u m m (48) wijzen hier met nadruk op; de laatste schrijft: „Im allgemeinen kommt MetHb. bei Krankheiten im Blutserum viel seltener vor als das Hämatin.“

Heel dikwijls is echter ook hier de haematine niet direct aangetoond, maar langs indirecten weg, doordat bij toevoegen van $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ haemochromogeen ontstaan is.

Wij zullen later (hoofdstuk VII) nog zien bij welke toestanden MetHb. en SulfHb., vaak naast haematine, in het serum voorkomen.

HOOFDSTUK II.

ENTEROGENE CYANOSE.

De geschiedenis der „enterogene cyanose” begint in 1902, toen Stokvis (18) en Talma (19), onafhankelijk van elkaar, in twee opeenvolgende nummers van het Ned. Tijds. v. Gen. mededeelingen deden over eenige patiënten, die dit verschijnsel vertoonden. Wel vermeldt Stokvis verscheidene artikelen van vroegere onderzoekers, die een dergelijke cyanose reeds beschreven hadden, doch in die gevallen was van een spectroscopisch bloedonderzoek nog geen sprake geweest, zoodat achteraf niet meer is vast te stellen of hier een verandering van de bloedkleurstof had bestaan.

De patient van Stokvis was een 38-jarige oud-militair uit Nederlandsch-Indië, die sinds jaren leed aan frequente, niet pijnlijke diarrheën. Patient zelf schreef dit toe aan het waterdrinken uit riviertjes op Lombok. In de anamnese was geen alcoholmisbruik, geen lues. Sinds patients terugkeer naar Nederland had hij opgemerkt, dat zijn huidskleur blauw was geworden en dat hij dikwijls koude handen en voeten had.

Het lichamelijk onderzoek bracht weinig opmerkelijks aan het licht, met name werden er aan hart en longen geen afwijkingen gevonden. De extremiteiten waren koud, de eindphalangen van de vingers iets gezwollen. De ontlasting werd ± 7 per dag geloosd, was dun, onaangenaam riekend, zuur reageerend en bevatte talrijke flagellaten, waarvan de aard niet met zekerheid werd vastgesteld. De urine vertoonde geen afwijkingen.

Er bestond een sterke cyanose, die gedurende de drie

maanden, dat patient in de kliniek was opgenomen, vrijwel constant bleef, slechts af en toe, tegelijkertijd met de temperatuursverhoogingen, toenam.

Met een spectroscop bekeek *Stokvis* de huid en het tongslimvlies, waarbij hij gebruik maakte van teruggekaatst licht, en kon dan — niet altijd even duidelijk — een streep waarnemen in het roode gedeelte van het spectrum, gelijkende op de MetHb. streep. ¹⁾ Omdat de vergelijking ontbrak met het spectrum bij b.v. anilinevergiftiging, zette *Stokvis* in den titel achter het woord MetHb. een vraagteken. ²⁾

Ongeveer drie jaar na het eerste optreden van de cyanose werd de patient weer opgenomen met darmstenose en peritonitis. Hij overleed na een operatie. Bij de obductie werden aan hart en longen geen afwijkingen gevonden. Het darm-slimvlies was gezwollen, bloedig geïnfilteerd en vertoonde oppervlakkige ulceraties. Er bestond een nephritis parenchymatosa.

Bij zijn onderzoeken naar de MetHb.verwekkende stof (of stoffen) die, naar hij vermoedde, in de darm moest worden geresorbeerd en met de urine weder uitgescheiden, werd *Stokvis* getroffen door het feit, dat de urine — echter alleen, wanneer zij na staan alkalisch was gaan reageeren — bij bloed gebracht, MetHb. deed ontstaan. Wanneer de urine hiertoe in staat was, vertoonde zij een reactie, die op het eerste gezicht pathognomonisch scheen: er ontstond n.l. een robijnroode verkleuring na menging met een gelijk volume sterk mineraalzuur (phosphorzuur, zoutzuur). Echter ook de aan zich zelf overgelatene en alcalisch geworden urine van twee andere patienten zonder cyanose vertoonde de

1) *Stokvis* was niet de eerste, die het MetHb. spectrum waarnam in het stroomende bloed. *Lenhartz* (11) beschreef reeds in 1893, dat hij na vergiftiging met chloorzure zouten het MetHb. spectrum in het circulerende bloed van honden had waargenomen.

2) Bijdrage tot de casuïstiek der autotoxische enterogene cyanose. *Methaemoglobinaemia* (?) et enteritis parasitaria.

phosphorzuurreactie en gaf MetHb. vorming na toevoeging aan bloed; de verse, zure urine deed dit niet.

Stokvis vermoedde, dat de gezochte stof een omzettingsproduct was van het skatolcarbonzuur.

Zijn leerling Steensma (20) heeft zich verder met deze stof beziggehouden; hij kwam tot de conclusie, dat de stoffen, aanwezig in de urines, die met sterke minerale zuren een roode verkleuring gaven, nitrieten zijn. Bij het onderzoek van een groot aantal urines bleek hem, dat in verse zure urine geen nitrieten aanwezig waren; zonder uitzondering echter waren deze er in aan te toonen, nadat de urines 1—2 dagen hadden gestaan. Na 4—5 dagen waren de nitrieten niet meer in de urine aanwezig.

Steensma opperde de onderstelling, dat in het geval van Stokvis in de darmen nitrieten werden gevormd, die werden geresorbeerd en dan MetHb. vormden: immers de nitrieten zijn sterke MetHb. vormers. In het lichaam zouden deze nitrieten aan andere stoffen gebonden worden en zoo in de urine overgaan, waarin zij bij rotting dan weer vrij zouden komen. Deze gedachtengang maakt het verklaarbaar, waarom bij rotting van de urine van Stokvis' patient de MetHb.-vormende werking zoo veel duidelijker was dan gewoonlijk.

Echter bewezen is deze onderstelling hiermede niet; ook in rottende urines van andere patienten en van normale menschen ontstaan in wisselende hoeveelheid nitrieten, met MetHb. vormende werking. Hijmans van den Bergh (21) wees er dan ook op, dat men slechts dan een stof in de urine, die MetHb. vormende eigenschappen heeft als de oorzaak der MetHb.aemie mag aanzien, als deze stof voorkomt, in verse urine van een patient, lijdende aan MetHb.aemie en niet in andere verse urines. Trouwens ook normale verse urine, die geen nitrieten bevat, vormt na enkele uren uit bloed MetHb., zonder dat men in het bloed-urine mengsel nitrieten kan aantoonen. De oorzaak hiervan is nog niet bekend.

Vrijwel gelijktijdig met Stokvis beschreef Talma (19) drie patienten met autotoxische cyanose, waarbij in het bloed

MetHb. aanwezig was. Hij onderzocht het aan de patienten ontnomen bloed en ook de erythrocyten en het serum afzonderlijk. Daarbij kon hij vaststellen, dat het MetHb. slechts aanwezig was in de roode bloedlichaampjes, niet in het serum. Hij kon dan ook een stap verder gaan dan *Stokvis* deed en spreken van: intraglobulaire Methaemoglobinaemie. De roode bloedlichaampjes zelf vertoonden geen veranderingen, terwijl het serum, gevoegd bij bloed van andere personen geen MetHb. vormende werking bleek te bezitten.

De eerste patient van *Talma* was een 41-jarige stoker, die sinds een jaar lijdende was aan enteritis met dunne stinkende faeces. Hij had hierbij last van benauwdheden, hoofdpijn, duizeligheid, hartkloppingen en zag duidelijk cyanotisch.

Bij het lichamelijk onderzoek werd gevonden een naar rechts en links vergroot hart met een systolische soufflé aan de punt, doch verder geen lichamelijke afwijkingen. De urine vertoonde geen bijzonderheden, behalve dat er meer indol en skatol in voorkwam dan gewoonlijk. Het bloedbeeld vertoonde normale waarden. Het serum bevatte geen bloedkleurstof.

Talma's tweede patient was een 29-jarige man, oud-Indisch militair, met in de anamnese lues, gonorrhoe en koorts, gepaard met bloedige diarrheën. De onregelmatige defaecatie, soms met bloed erbij, was blijven bestaan. Er was een sterke cyanose en hij had koude, bleeke, blauwachtige extremiteiten. Het hart leek iets vergroot. Verder waren er, behalve enkele gezwollen klieren, geen lichamelijke afwijkingen.

De urine bevatte veel indol, geen verdere bijzonderheden. Bij dezen patient werd de cyanose na eenige maanden minder, waarop hij het ziekenhuis verliet.

De derde patient, een 30-jarige metselaar, klaagde over vermoeidheid, hoofdpijn, hartkloppingen, neusbloedingen en dunne ontlasting. Sinds een half jaar was hij blauw gaan zien.

Ook bij hem was de cyanose het duidelijkst aan lippen, nagels, mondslijmvlies en extremiteiten. Er bestonden enkele

gezwollen klieren en een ietwat groote lever. De urine bevatte veel indol en skatol. De faeces waren dun en stonken erg, bevatten geen flagellaten. Het bleek, dat de urine van dezen patient, indien zij versch geloosd was, geen invloed had op de bloedkleurstof van normale personen. Had de urine echter eenigen tijd gestaan, dan werd uit normaal bloed terstond MetHb. gevormd.

Deze bevinding heeft natuurlijk haar waarde verloren door het bovengemelde feit, dat ook normale rottende urines zich dusdanig gedragen.

Het gemeenschappelijke van de vier patienten van *Stokvis en Talma* was, dat zij allen mannen waren, en allen aan min of meer langdurige en heftige diarrheëën leden. Het lag dus voor de hand bij het zoeken naar de oorzaak der MetHb.aemie aan het darmkanaal te denken, aan een auto-intoxicatie, veroorzaakt door giftige stoffen, die in het darmkanaal waren ontstaan.

Een geheel nieuw inzicht werd gebracht in de opvattingen omtrent de enterogene cyanose door *Hijmans van den Bergh's* (21) onderzoekingen in 1905 naar aanleiding van een cyanotischen patient. Het betrof een jongetje van 9 jaar, dat met een atresia ani geboren was; hij was hiervoor geopereerd en de anus was gedurende eenigen tijd regelmatig gedilateerd, doch sinds den leeftijd van 9 maanden was hij niet meer onder dokters behandeling geweest. De moeder had bemerkt, dat af en toe faeces te voorschijn kwamen uit de uretra-opening en ook urine uit den anus. Patient was sinds een paar jaar blauw gaan zien bij inspanning en sinds ± 1 jaar was dit ook in rust het geval. Bij het onderzoek bleek de jongen in lichamelijke en geestelijke ontwikkeling voor zijn leeftijd zeer ten achter te zijn. Er bestonden, behalve de atresia ani, nog enkele andere congenitale afwijkingen (coloboma iridis et chorioideae); verder bezat hij trommelstokvingers en -teenen, en er bestond een cyanose v.n.l. aan de lippen, het mondslijmvlies, aan de ooren en extremiteiten. Er waren geen afwijkingen te vinden aan hart en longen. De buik was duidelijk

opgezet, doch vrij vocht was niet aantoonbaar. Lever en milt waren niet vergroot. De catheterurine vertoonde, behalve veel indol, geen afwijkingen. De faeces waren waterdun, alkalisch, roken sterk ammoniakaal. Zij bevatten geen protozoën en waren waarschijnlijk met veel urine gemengd. De anus was zoo nauw, dat oorspronkelijk slechts de eindphalanx van den pink kon worden ingebracht. Er bestond een groote fistel tusschen darm en urinewegen, zoodat soms de catheter, die in de urethra werd ingevoerd, in het rectum terecht kwam.

Er bestond hier dus een anaalstenose, een urethrorectale fistel en een enteritis. Wat was de oorzaak van de cyanose? Het microscopisch bloedbeeld leverde geen bijzonderheden op, doch bij het spectroscopisch onderzoek bleek een intensieve streep in het rood te bestaan, die oorspronkelijk voor MetHb. werd gehouden. Het bleek, dat deze bloedkleurstofverandering gebonden was aan de erythrocyten.

Toen echter nauwkeurig werd onderzocht, kwam aan den dag, dat het spectrum van patients bloed niet volmaakt gelijk was met dat van het MetHb. Na lang zoeken en nadat allerlei chemische stoffen bij bloed waren gebracht en daarna het spectrum was bekeken, bleek eindelijk, dat het spectrum van patients bloed volkomen overeenstemde met het spectrum, verkregen door inwerking van H_2S op bloed, het SulfHb. Het midden van de absorbtiestreep lag bij een golflengte van 617,8 even als dat van kunstmatig SulfHb.; dat van kunstmatig MetHb. bij 631,3. Met deze ontdekking en de beschrijving van dezen patient is dus de klinische SulfHb.aemie ontstaan, zoodat van toen af aan bij patienten met cyanose door bloedkleurstofverandering nauwkeurig onderscheid gemaakt moest worden tusschen MetHb.aemie en SulfHb.aemie.

Deze onderscheiding werd mogelijk gemaakt, niet alleen door meting van de golflengten en vergelijking met de kunstmatig bereide bloedkleurstofderivaten, maar ook nog, doordat hieraan een reactie was toegevoegd, (zie blz. 12) die het nu verder mogelijk maakte beide stoffen te onderscheiden; het was n.l. gebleken, dat toevoeging van een weinig $(NH_4)_2S$

de MetHb. streep deed verdwijnen en gereduceerd Hb. deed ontstaan, terwijl deze stof op de absorbtiestreep van SulfHb. geen invloed had. (Naderhand zijn aan deze reactie nog andere toegevoegd; men zie hiervoor hoofdstuk I).

Latere onderzoekers hebben dan ook vrijwel allen op deze wijze gedifferentieerd tusschen beide mogelijkheden. S t o k v i s en T a l m a, die bij het verschijnen van hun publicaties het bestaan der klinische SulfHb.aemie nog niet kenden, hebben dit uit den aard der zaak niet kunnen doen, zoodat achteraf twijfel zou kunnen bestaan of men in hun gevallen wel het bestaan van MetHb.aemie mag aannemen.

Inderdaad is dit niet volkomen zeker; echter klinische beschouwing maakt het zeer waarschijnlijk, dat zij werkelijk met MetHb.aemie te doen hebben gehad: hierop zal later nog worden teruggekomen.

De faeces van den patient, waarin H_2S svormende bacteriën werden aangetoond, vormden uit normaal bloed SulfHb. Het werd dus wel zeer waarschijnlijk, dat de H_2S door abnormale rotting in den darm ontstaan, in het bloed werd opgenomen en aldus de bloedkleurstofverandering teweeg bracht.

De anus werd nu gedilateerd, waarna faeces van normalere consistentie 1—2 $\times$ per dag afgingen; hierna ging de algemeene toestand vooruit en werd de cyanose minder, terwijl het SulfHb. spectrum zwakker werd. Echter spoedig herstelde zich weer de oorspronkelijke toestand. In een latere publicatie kon worden vermeld (27), dat na een operatie, waarbij de urethrorectale fistel gesloten en de anus door plastiek verwijld werd, de cyanose, SulfHb.aemie (en trommelstokvingers) geheel waren verdwenen. Hiermede was de samenhang tusschen de abnormale stuwung van de faeces in den darm met uitzetting van den darmwand en langdurige inwerking van de H_2S bij de rotting in den darm ontstaan, met de SulfHb.-aemie dus wel met zekerheid bewezen.

Niet alleen verschillen MetHb. en SulfHb. in scheikundige samenstelling, en ontstaan zij onder invloed van andere factoren, maar ook vertoonen de beide ziektebeelden, die door

deze stoffen worden teweegebracht — de intraglobulaire MetHb.aemie en SulfHb.aemie — verscheidene min of meer karakteristieke verschijnselen, die het gewenscht maken hen in het vervolg afzonderlijk te beschouwen. Hiernaast zullen besproken worden die toestanden (meestal septische ziektebeelden), waarbij haemolyse heeft plaats gehad en het MetHb. of het SulfHb. in het serum werden gevonden.

HOOFDSTUK III.

INTRAGLOBULAIRE METHAEMOGLOBINAEMIE. I.

De eerste beschrijvingen van dit beeld danken wij, zooals in het vorige hoofdstuk werd beschreven, aan Stokvis (18) en Talma (19), die in 1902 vier patienten met deze aandoening beschreven hebben. Hieraan werden in 1905 en 1906 drie gevallen toegevoegd door Hijmans vanden Bergh (21) (22), zoodat wij de eerste onderzoeken hierover geheel en al aan Nederlandsche clinici te danken hebben. In 1906 volgt dan het eerste geval in de Engelsche litteratuur.

De patient, die in 1905 beschreven werd, verschilde in zoverre van die van Stokvis en Talma, dat bij hem de symptomen van den kant van het darmkanaal zeer weinig uitgesproken waren. Wel was ook zijn ontlasting somtijds dunner dan normaal, wel eens breiig en werd deze 1—3 per dag geloosd. Zij bevatte geen abnormale bestanddeelen.

Het betrof hier een 25-jarigen schippersknecht, lijdende aan parenchymateuze nephritis, die vroeger geen ziekten had doorgemaakt. Sinds 7 jaar had hij een blauwe kleur, die wisselde in intensiteit. Bij het onderzoek bleek deze het duidelijkst te zijn aan het gezicht, vingers en teenen.

De urine bevatte geen nitrieten. De faeces vormden eerst na 2×24 uur uit een Hb.oplossing een weinig MetHb., wat echter ook bij normale faeces het geval bleek te zijn. Het serum vormde geen MetHb. uit normaal bloed. Men zou bij dezen patient niet zonder meer geneigd zijn de oorzaak van zijn MetHb.aemie in het darmkanaal te zoeken. Echter kon bij hem nog een merkwaardige bevinding worden vastgesteld: het bleek n.l., dat de cyanose zeer duidelijk in verband stond

met het genuttigde voedsel. Kreeg patient absoluut melkdieet, dan ontstond binnen 2×24 uur een normale kleur, in plaats van de cyanose, terwijl de MetHb.streep niet meer in het bloed te vinden was. Omgekeerd ontstonden MetHb.aemie en cyanose weer 4—6 uur na een gemengde voeding, vooral na vleesch. Deze proef werd vele malen genomen, ook één maal in een afgesloten vertrek onder voortdurend toezicht van den schrijver zelf, zoodat bij de constateering van dit feit vergissingen uitgesloten waren.

De vaststelling van de MetHb.aemie geschiedde hier zoowel door spectroscopisch onderzoek van het bloed in vitro, als ook door het bekijken van het MetHb.spectrum in het stroomende bloed, hetgeen het gemakkelijkst geschiedt, indien men het oor van den patient bij doervallend licht beschouwd.

Ook bij de volgende twee patienten vertoonde de cyanose een groote afhankelijkheid van het genuttigde voedsel. Bij beiden gelukte het, hen door absoluut melkdieet een normale huidskleur te doen krijgen zonder MetHb. in het bloed, terwijl reeds 2 uur na een gewonen maaltijd de MetHb.aemie gepaard met cyanose, weer optrad.

De eene patient was een 51-jarige sigarenmaker, die nooit in Indië geweest was, lijdende aan onregelmatige defaecatie van dunne stinkende faeces. Hij had perioden, waarin hij zich gezond voelde, afgewisseld door aanvallen van cyanose met hoofdpijn, buikpijn en een lam gevoel in armen en beenen. Er werden aan de inwendige organen geen afwijkingen gevonden. De faeces bevatten geen eieren van parasieten. Het verdere onderzoek, ook van het bloed, leverde geen afwijkingen op, behalve dan de intraglobulaire MetHb.aemie.

De andere patient, een 31-jarige arbeider, had in Indië cholera gehad en later nog eens een enteritis doorgemaakt. In Holland teruggekomen, bleef hij buikkrampen en diarrheeën houden. Sinds 8 jaar was zijn gelaatskleur blauw geworden. Deze patient had, evenals de vorige, aanvallen met toename van de cyanose, diarrhee, hoofdpijn, lam gevoel enz. De faeces waren dun, stinkend, werden ± 7 per dag geloosd,

bevatten soms *anguillula stercoralis*. De urine vertoonde geen afwijkingen en bevatte geen nitrieten. Er was geen samenhang tusschen het indolgehalte van de urine en de cyanose. Het lichamelijk onderzoek leverde geen enkele afwijking op.

Zooals vroeger beschreven werd, (zie blz. 31) komt men met het onderzoek van de urine op MetHb.vormende eigenschappen daarom niet verder, omdat bleek, dat ook normale (nitrietvrije) urines deze eigenschap bezaten. Hetzelfde is voor de faeces het geval. De faeces van verscheidene patienten met MetHb.aemie vormden uit runderbloed MetHb., doch weldra bleken ook dunne faeces van andere patienten op dezelfde wijze te reageeren.

De nitrieten als veroorzakers van de MetHb.aemie bleven de aandacht vragen. In het speeksel van de patienten konden zij duidelijk worden aangetoond, echter eveneens in speeksel van andere patienten, zoodat ook hieruit geen gevolgtrekkingen konden worden gemaakt.

Hijmans van den Bergh en Grutterink zochten tenslotte in het bloed zelf en konden, na moeizame pogingen, hierin nitrieten aantoonen, terwijl vele controlepersonen geen nitrieten in het bloed bleken te hebben. De reactie op nitrieten werd uitgevoerd met het reagens van Gries (sulfanielzuur en α -anaphtylamine), dat vele voorzorgen bij het onderzoek bleek noodig te maken. Zoo moest er door bedekken der vloeistoffen met paraffinum liquidum voor gewaakt worden, dat het reagens niet door nitrieten uit de lucht verkleurd zou worden en ook moest het spoelwater e.d. volkomen nitrietvrij zijn. Dit was dus de eerste maal, dat in het bloed — en wel in de erythrocyten — van een patient MetHb.vormende stoffen waren aangetoond. Het serum van de patienten bleek geen MetHb.vormende eigenschappen te bezitten. Door deze bevinding werd het inzicht in het ontstaan der MetHb.aemieën aanzienlijk grooter, al kon niet worden gevonden, wat de oorzaak van de aanwezigheid der nitrieten in het bloed was. De schrijvers noemden als mogelijkheden: vermeerderde aanmaak in de darmen, vermeerderde resorbtie door het darm-

slijmvlies en onvoldoende werking van normale, nitrietenschadelijke makende factoren.

Naar aanleiding van het feit, dat in het bloed van patienten met MetHb.aemie nitrieten waren aangetoond, nam E m m e r i c h (40) een reeds in 1893 door hem geopperde onderstelling weer op, dat de verschijnselen der cholera veroorzaakt zouden worden door nitrietvergiftiging. Hij voerde als bewijzen aan, dat de choleravibrio in cultuurvloei-stof nitraten tot nitrieten kan reduceeren, dat door hem in het braaksel van cholerapatienten salpeterigzuur was aangetoond, en dat het bloed bij cholera vaak een bruine kleur heeft. Aangezien nu ook was gebleken, dat uit nitraten van de voeding nitrieten kunnen ontstaan en in het bloed kunnen worden opgenomen, zou de therapie van cholera, om deze redenen, volgens zijn meening, in nitraatvrije voeding moeten bestaan.

H i j m a n s v a n d e n B e r g h e n G r u t t e r i n k (24) wezen er echter op, dat deze theorie onmogelijk juist kan zijn. Immers als cholera een nitrietvergiftiging zou zijn, dan ware het te verwachten, dat in het bloed van patienten, die aan deze ziekte leden, nitrieten en MetHb. gevonden zouden worden. Dit is echter niet het geval, terwijl deze stoffen wel gevonden waren in de gevallen van intraglobulaire MetHb.aemie, die zonder of met veel minder ernstige ziekteverschijnselen verliepen. Er waren derhalve geen redenen om nitrieten aansprakelijk te stellen voor de verschijnselen van cholera.

In het jaar 1905 werd het eerste geval van MetHb.aemie in de buitenlandsche literatuur gepubliceerd door G i b s o n a n d D o u g l a s (30). Het betrof hier een vrouw van 36 jaar, sinds enkele jaren klagende over slapte, hoofdpijn en blauwzien. Zij had af en toe darmcatarrhen met diarrheeën.

Het haemoglobinegehalte van haar bloed bedroeg 70 %; overigens waren er geen afwijkingen in het bloedbeeld. De urine was, afgezien van een spoor eiwit, normaal. Aan de inwendige organen waren geen afwijkingen te vinden. De faeces waren dun en stinkend en vormden geen MetHb. uit runderbloed. Het bloed vertoonde het MetHb. spectrum, dat

werd vergeleken met kunstmatig MetHb.; met $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ verdween de streep in het rood.

In het bloed werden met het reagens van *G r i e s* nitrieten aangetoond; de schrijvers vermeldden echter niet, dat zij werkten onder afsluiting van de lucht door paraffine, noch dat zij vergelijkingen deden met normaal bloed, wat aan de waarde van hun bevindingen wel iets afdoet. Het speeksel bevatte meer nitrieten dan normaal, terwijl de faeces een zwak positieve nitrietreactie gaven.

Zeer veel belang hechtten de schrijvers eraan, dat zij in staat waren uit het bloed een micro-organisme te kweken (n.l. de bact. coli commune of een zeer verwant organisme), zooveel zelfs, dat zij hun artikel genoemd hebben: „microbic cyanosis.” In vitro bleek de gekweekte bacterie geen nitrieten te vormen.

Een ander zeer belangrijk feit is tegenover deze bevinding eenigszins op den achtergrond geraakt: patiënte gebruikte n.l. sinds langen tijd in grooten getale anilinederivaten tegen haar hoofdpijn. Omdat het bekend is, dat dit MetHb.vormers zijn, gebruikte zij op verzoek van de onderzoekers deze medicijnen niet meer, doch nam alleen nog „comparatively small doses of phenacetin.” Echter er is helaas niet vermeld, hoeveel patiënte van dit middel nam en evenmin of er wel voldoende op is toegezien, dat zij geen andere hoofdpijnpoeders gebruikte. Het is mijns inziens waarschijnlijk, dat wij aan deze MetHb.-vormende oorzaak meer waarde moeten toekennen, dan aan het micro-organisme, dat eenmaal uit het bloed werd gekweekt, en in vitro geen MetHb.vormende stoffen verwekte. Trouwens deze bevinding werd naderhand nooit door andere onderzoekers bevestigd.

Een artikel van *O l i v e r* (31) vermeldt vier vrouwen, die cyanose gekregen hadden na het gebruik van hoofdpijnpoeders (acetanilide en phenacetine). De schrijver zelf neemt hier bloedkleurstofverandering aan en behandelt de daarover handelende literatuur, doch waar deze verandering niet zeker is vastgesteld (en dus ook niet de aard van het derivaat) zal ik

deze gevallen verder laten rusten.

Wel wil ik even vermelden een hypothese, die Wood Clarke (35) geopperd heeft in 1909 over het ontstaan van de MetHb.aemie in de boven beschreven gevallen. De aanleiding hiertoe was een artikel van Beck (38) over vergiftigingsverschijnselen na het toedienen van groote doses bismuthsubnitraat voor het maken van Röntgenfoto's; in deze gevallen was MetHb.aemie ontstaan. Beck achtte het waarschijnlijk, dat uit de subnitr. bismuthic. altijd kleine hoeveelheden nitriet vrij worden, terwijl na het toedienen van groote doses van deze stof natuurlijk meer nitriet vrij zou komen. Nu was geobserveerd, dat in die gevallen, waarin vergiftiging ontstond na het maken van de Röntgenfoto's, de patienten altijd lijdende waren aan darmstoornissen, hetzij diarrhee of obstipatie, zoodat het mogelijk was, dat dit de nitrietvorming of de opname van de nitrieten in het bloed zou bevorderen. Dat de darm hierbij een groote rol zou spelen, was ook daarom waarschijnlijk, omdat de nitrietvergiftiging vlugger en in ernstiger vorm optrad bij rectaal inbrengen van het bismuth subnitraat. Beck vermeldde ook, dat zooals in de praktijk wel gebleken is, deze stof in kleine doses per os toegediend, onschadelijk is.

Gebaseerd op deze feiten vermoedde Wood Clarke echter, dat ook het gebruik van bismuthsubnitraat in kleine hoeveelheden bij patienten met darmstoornissen tot de vorming van MetHb. aanleiding zal kunnen geven. De boven beschreven patienten hadden bijna allen darmstoornissen en kregen misschien, zegt hij, al werd dit niet vermeld, „the medicament most commonly given for such conditions”, n.l. subnitr. bismuthicus. Mogelijk zijn dus volgens hem de beschreven gevallen van MetHb.aemie eigenlijk nitrietvergiftigingen door een zieken toestand van den darm en (of) idiosyncrasie voor deze stof.

Echter meer dan een hypothese — op losse schroeven — is dit niet. Immers zeer vele patienten met darmstoornissen kregen in dien tijd dit medicament en men zag nooit cyanose

erna optreden, terwijl in de ziektegeschiedenissen van geen van de boven besproken patienten is vermeld, dat hun dit medicament gegeven werd. Schumm (49) en Lorey onderzochten vele personen, die therapeutische giften bism. subnitr. kregen, en vonden nooit MetHb. in het bloed. De hypothese zou eerst tot eenige aannemelijkheid geraken, indien men een aantal patienten met diarrheeën subnitr. bismuthicus toediende en dan in een zeker percentage MetHb. zag ontstaan met cyanose, welke verschijnselen weer verdwenen na het staken van de toediening van dit middel. Waar dit niet is geschied, blijft deze theorie wel zeer hypothetisch.

De patient, die in 1919 door Jamieson (61) werd vermeld, was een jonge man van 22 jaar, die aan erge hoofdpijn leed, en hiervoor o.a. phenacetine gebruikte. Sinds eenigen tijd was hij cyanotisch gaan zien. Jamieson vond een streep in het roode gedeelte van het spectrum, doch heeft niet verder uitgemaakt, of er MetHb. of SulfHb. was. De streep lag bij ± 630 , dus geleek het meest op die van MetHb.

In 1924 verscheen weer een belangrijke mededeeling in de Nederlandsche literatuur; Lichtenbelt (89) vermeldde n.l. drie gevallen van MetHb.aemie, bij mannen, die lijdende waren aan diarrhee.

De eerste patient, een 26-jarige sjouwerman, had reeds sinds vijf jaar diarrheeën en was sinds enkele maanden cyanotisch. Aan de inwendige organen werden geen afwijkingen gevonden, de buik was wat opgezet. De urine bevatte veel indol en skatol. De patient werd behandeld met bedrust, dieet en clysmata met ac. tannicum en water. De ontlasting werd na eenigen tijd normaal, terwijl tegelijkertijd de MetHb.aemie verdween.

De tweede patient was een 47-jarige mijnwerker, die uit Indië was teruggekomen met de diagnose Indische spruw. Hij sukkelde reeds meer dan 12 jaar met diarrheeën. Bij het lichamenlijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden, wel een wat opgezette buik. De ontlasting bevatte geen parasieten-eieren. In de urine waren nitrieten aanwezig, oogenschijnlijk

in grooter aantal, wanneer de toestand slechter was. De diarrheeën verbeterden na toepassen van lavementen met acid. tannicum en het gebruik van een maceraat van calumba en simarubawortelbast.

Zijn derde patient, een 39-jarige melkrijder, had sinds zijn 7e jaar diarrheeën. Sinds 4 jaar zag hij af en toe blauw in tijden van pijn in de buik. Hij had geen lichamelijke afwijkingen. De urine vertoonde geen bijzonderheden, bevatte wel nitrieten. Patient onttrok zich aan de behandeling, voordat een therapie kon worden ingesteld.

Bij al deze drie patienten werd intraglobulaire Methb.-aemie vastgesteld, terwijl het serum spectroscopisch geen afwijkingen te zien gaf. De aanwezigheid van Methb. werd vastgesteld na toepassen van de reactie met Stokke's vloeistof en vergelijking met kunstmatig SulfHb. Ook was de band in het rood door de oorlel heen zichtbaar.

Het microscopisch bloedonderzoek viel normaal uit; bij bacteriologisch bloedonderzoek werden geen micro-organismen gekweekt. De patienten hadden geen temperatuursverhooging; twee van hen hadden hoofdpijnklachten.

Lichtenbelt was in de gelegenheid den tweeden patient wat uitvoeriger te onderzoeken (samen met Siemens); de reactie op nitrieten met het reagens van Gries viel positief uit bij patient's bloed, negatief echter in controleproeven. Ook het serum bleek met het reagens een zwak rose verkleuring te geven, wat niet het geval was bij serum van normale personen. Melkdieet verbeterde wel den toestand, echter niet zeer opvallend. Vleesch en vet hadden betrekkelijk weinig invloed. Twee maal werden gedurende één dag alle koolhydraten uit het voedsel weggelaten, waarop de patient reageerde met hoofdpijn, toenemen der cyanose, temperatuursverhooging en een hallucinatoiren toestand. De urine bevatte in dien tijd slechts sporen nitriet.

Tusschen deze waarnemingen en de publicceering ervan waren ruim tien jaren verloop; in dezen tijd waren de patienten in goeden toestand geweest. Zij zagen niet meer

blauw, hadden af en toe nog wel eens diarrhee, doch konden gewoon hun werk verrichten.

Met het oog op den samenhang van de cyanose met de diarrheeën en het vinden van nitrieten in het bloed, neemt Lichtenbelt hier ook, als oorzaak der MetHb.aemie, een nitrietvergiftiging door gastro-intestinale resorbtie-auto-intoxicatie aan.

In hetzelfde jaar beschreef Lloyd (90) een patiente, lijdende aan MetHb.aemie; deze patiente kon nog verder geobserveerd worden en kreeg later SulfHb.aemie. Zij is beschreven door Waterfield (115) en zal bij de gevallen van SulfHb.aemie nog nader besproken worden (zie blz. 82).

De tot nu toe beschreven patienten leden allen aan heftige diarrheeën; de cyanose werd meestal zwakker of sterker in samenhang met den toestand der ingewanden; dieet had vaak een zeer groote uitwerking erop. Slechts bij één patient waren de darmstoornissen niet van veel beteekenis, doch ook hier deed melkdieet de cyanose verdwijnen. Verder waren het allen mannen, behalve de patient van Gibson and Douglas; echter deze patiente nam hoofdpijnpoeders en ook tijdens het onderzoek nog phenacetine, zoodat het niet zeker is of zij wel tot de groep der endogene MetHb.aemieën gerekend kan worden.

Naast deze gevallen van endogene MetHb.aemieën verschenen in de literatuur, vooral van Fransche zijde, een groot aantal mededeelingen, omtrent het optreden van MetHb.aemie, als gevolg van de inwerking van uitwendige vergiften. Zoo zijn gevallen beschreven, veroorzaakt door het inslikken van kaliumchloraat, dat was voorgeschreven als gorgelmiddel; andere tengevolge van het gebruik van aniline voor stempelinkt en tengevolge van het kauwen op de punt van een inktpotlood. Vele malen is vermeld, dat het dragen van pasgeverfde schoenen (meestal met zwarte verf) aanleiding gegeven had tot het ontstaan van MetHb.aemie. Ook beschreef Hijmans van den Bergh (25) een vrouw, bij welke de bloedkleurstofverandering een gevolg was van

het gebruik van een anilinekleurstofbevattende schoensmeer als haarverfmiddel.

In de industrie zijn herhaaldelijk gevallen van MetHb.-aemie voorgekomen, veroorzaakt door nitrobenzol. Ook is vele malen het optreden van MetHb.aemie beschreven, tengevolge van het innemen van groote doses phenacetine en antifebrine. Op deze en andere exogeen veroorzaakte MetHb.aemieën zal ik overigens niet verder ingaan, doch verwijs hiervoor naar de literatuur. (25) (70) (111) (116).

HOOFDSTUK IV.

INTRAGLOBULAIRE METHAEMOGLOBINAEMIE. II.

De patient, dien ik in de gelegenheid was te onderzoeken, week in vrijwel ieder opzicht af van de in het vorige hoofdstuk beschreven patienten.

Het was een 15-jarige arbeider bij de Philipsfabrieken, die op zijn 14de jaar door Dr. van den Blink te Eindhoven naar onze polikliniek werd verwezen en van daar uit in Mei 1931 in de kliniek werd opgenomen. De jongen was vroeger altijd gezond geweest en had eigenlijk nooit eenige ziekte van beteekenis doorgemaakt. Zijn lippen en handen waren blauw en zouden dit al van zijn eerste levensjaar af geweest zijn. Het is niet zeker of hij bij de geboorte ook al cyanotisch was; volgens zijn eigen mededeeling zou dit niet het geval geweest zijn. Den laatsten tijd was de cyanose duidelijker geworden. Zijn ouders, 3 broers en 7 zusters waren gezond en normaal van kleur; enkele broertjes en zusjes waren op jeugdigen leeftijd overleden. Patient voelde zich goed en kon gewoon zijn werk doen; omstreeks het einde van 1931 bestonden geringe klachten over pijn op de borst, neusbloedingen en „kort van adem” zijn. Bij de tweede opname in October 1932 had hij in het geheel geen klachten meer, doch zou wel wat gauwer dan andere jongens buiten adem zijn. Hij had een goede eetlust, *regelmatige ontlasting (nooit diarrhee)*, geen mictieklachten, geen hoofdpijn, geen neusbloedingen meer. Hij maakte een gezonden indruk en was ook bij inspanning niet dyspnoisch; in 6 weken nam zijn gewicht toe van 63.7 tot 72.3 Kg.

Bij het lichamelijk onderzoek van den normaal gebouwden jongen viel een dubbelzijdige ptosis van de bovenoogleden op; deze afwijking had volgens den patient altijd bestaan en kwam

in de familie wel meer voor. De kleur van zijn wangen was duidelijk cyanotisch, wat sterker werd, als hij het warm had; een nog opvallender cyanose vertoonden zijn lippen, ooren en handen, terwijl zijn voeten vrijwel niet cyanotisch waren. De overige huid had een normale kleur, turgor en vochtigheid. Zijn haarkleur was roodbruin; hij had geen trommelstokvingers. Bij het verdere onderzoek kwam geen enkele afwijking aan den dag. Het hart vertoonde bij percussie en auscultatie geen bijzonderheden; evenmin bij Röntgenonderzoek. De urine bleek bij chemisch, microscopisch en spectroscopisch onderzoek geen abnormale bestanddeelen te bevatten.

Het microscopisch bloedonderzoek gaf de volgende gegevens: Hb. 95 %; Erythrocyten 4.780.000; Leucocyten 7500; differentiaaltelling: Eosinophielen 6 %, Staafkernigen 6 %, Segmentkernigen 37 %, Monocyten 1 %, Lymphocyten 50 %. Bij bezichtiging met den spectroscop van het stroomende bloed in het oor, was duidelijk in het roode gedeelte van het spectrum een absorbtiestreep te zien. Bij onderzoek van het gehaemolyseerde bloed bleek deze streep, die zich uitbreidde van $\pm 630-640$ zijn maximumintensiteit te hebben bij $\mu\mu 637$. Het spectrum werd vergeleken met dat van kunstmatig MetHb. (gemaakt door aan gehaemolyseerd bloed kaliumferricyanide toe te voegen), waarmede het bleek overeen te stemmen. Daarna met dat van kunstmatig SulfHb., welks absorbtiestreep meer naar het rechter deel van het spectrum bleek gelegen te zijn. Door toevoegen van onderscheidenlijk enkele druppels 1 % cyaankalioplossing, 20 % natriumcarbonaat en verzadigde zwavelammoniumoplossing, verdwenen onmiddellijk de strepen in het rood, zoowel bij het kunstmatige MetHb., als bij patient's bloed; niet daarentegen de absorbtiestreep van het SulfHb. Wij hadden hier dus te maken met een geval van MetHb.aemie en wel, naar bij verder onderzoek bleek, van introglobulaire MetHb.aemie. In het serum was bij spectroscopische beschouwing geen MetHb. aan te toonen, (evenmin OxyHb., SulfHb. of haematine), terwijl de erythrocyten het MetHb. bleken te bevatten.

Wat was de oorzaak van dezen toestand? Wij wijdden onze aandacht allereerst aan het darmkanaal; immers samengaan van chronische darmstoornissen (diarrheën) en MetHb.aemie was herhaaldelijk vroeger waargenomen. In dit geval was hiervan echter in het geheel geen sprake; patient had nooit darmklachten gehad en bleek zeer veel te kunnen eten, zonder daarvan eenig bezwaar te ondervinden. Hij had meestal eens per dag ontlasting, ook weleens twee of drie maal per dag, doch had nooit diarree. De consistentie van de faeces was normaal; bij microscopisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden, behalve in het verzamelpreparaat een enkel ei van *ascaris lumbricoides* en *trichocephalus dispar*. Aan deze vondst, die wij immers bij zoovelen van onze patienten doen, meenden wij bij hem geen waarde te moeten toekennen. Ook bij een Röntgendoorlichting met inloopclysma werden aan het colon geen afwijkingen gezien, zoodat wij geen aanknoopingspunt konden vinden voor de onderstelling, dat de *tractus intestinalis* de oorzaak zou kunnen zijn van het ontstaan der MetHb.aemie.

Ook bleek het bij dezen jongen niet mogelijk, zooals bij de vroeger beschreven patienten (22) (89), om door wijzigingen in het dieet een verergering of vermindering der cyanose te krijgen. Zeer eiwitrijk of zeer eiwitarm dieet, beperking of ruime toevoer van koolhydraten, hadden op patient's cyanose geen invloed.

Een onderzoek op nitrieten in het bloed met het reagens van Gries viel negatief uit; noch de erythrocyten, noch plasma, serum of bloedkoek, noch het totale bloed gaf eenige roodkleuring, evenmin als het bloed van enkele controlepersonen. Toevoeging van 1 druppel $\frac{1}{2}$ % natriumnitriet gaf daarentegen een sterke verkleuring. Ook de urine van den patient gaf een negatieve reactie, terwijl in het speeksel op deze wijze duidelijk nitrieten konden worden aangetoond. Dit bleek echter evenzeer het geval in het speeksel van verscheidene normale controlepersonen, zoodat wij aan deze bevinding niets hadden. Het onderzoek op den *nitrosobacil* in het sputum

volgens Mackenzie Wallis, door dr. van der Hoeden verricht, viel eenige malen negatief uit.

Een kweekproef, aeroob en anaeroob aangelegd met patient's bloed, leverde evenmin eenig resultaat op. De Ph. van het bloed was 7.44.

Het was natuurlijk mogelijk, dat, al bevatte het serum zelf geen MetHb., toch hierin de factoren aanwezig waren, die de MetHb.aemie veroorzaakten. Om na te gaan of het serum van patient Q. een dergelijke werking had, brachten wij dit samen met erythrocyten van normale personen, en onderzochten of aldus door het serum een werking op de erythrocyten werd uitgeoefend, die MetHb. sneller of in grooter hoeveelheid deed ontstaan. Hierbij moest er rekening mee gehouden worden, dat reeds door bloed gewoon te laten staan, uit de bloedkleurstof MetHb. kan worden gevormd.

Wij kozen de omstandigheden als volgt: Door een steriele venepunctie werd bloed aan een normalen persoon ontnomen en gedefibrineerd, waarna de erythrocyten eenige malen met physiologische NaCl. werden uitgewasschen; het serum van patient Q. werd eveneens verkregen door een steriele venepunctie, waarna het serum zich bij centrifugeeren van de bloedkoek afscheidde. De erythrocyten werden nu gemengd:

in buisje I met phys. NaCl. in de verhouding eryth. : NaCl. = 2 : 1.

in buisje II met serum van Q in de verhouding eryth. : serum = 2 : 1.

in buisje III met serum van Q in de verhouding eryth. : serum = 1 : 1.

in buisje IV met serum van Q in de verhouding eryth. : serum = 1 : 4.

De buisjes werden bij 37° in een broedstoof in het donker geplaatst en na verloop van tijd werden de mengsels spectroscopisch onderzocht. Bij deze en volgende proeven werd tijdens en na afloop ervan bacteriologisch onderzoek verricht door dr. van der Hoeden, waarbij bleek, dat de vloeistoffen steriel waren gebleven, zoodat zeker is, dat de uit-

komsten niet zijn beïnvloed door bacterieele infecties.

In buisje I bleek na 46 uur MetHb. ontstaan te zijn, in buisje II en III na 69 uur, terwijl toen in buisje IV nog geen MetHb.spectrum te zien was. Hieruit bleek dus, dat het serum van Q. de MetHb.vorming niet bevordert; integendeel, in de buisjes, die dit serum bevatten, trad zelfs later MetHb.vorming op, en wel des te later, naar mate er meer serum met de erythrocyten was gemengd.

Toen wij deze proeven herhaalden met serum van normale personen, bleek, dat dit zich in dit opzicht geheel hetzelfde gedraagt, als het serum van patient Q. Het eerst ontstond steeds MetHb. in de buisjes, die erythrocyten + phys. NaCl bevatten; later in de buisjes, die erythrocyten + weinig serum bevatten; nog later (pas na ± 77 uur) was in de buisjes, die erythrocyten + serum bevatten, in de verhouding 1 : 4 een zeer zwak MetHb.spectrum te zien.

Normaal serum blijkt dus onder deze omstandigheden een beschermende werking te hebben op de bloedkleurstof binnen de erythrocyten, tegenover de onbekende MetHb.vormende krachten. Heeft het deze beschermende werking ook nog, als het haemoglobine buiten de erythrocyten is getreden? m.a.w. indien er haemolyse is opgetreden, kan dan toevoeging van serum de MetHb.vorming vertragen?

Teneinde dit te onderzoeken, stelden wij eerst vast of de haemolyse zelf op het ontstaan van MetHb. invloed had. Dit bleek in sterke mate het geval; haemolyseerden wij de erythrocyten met overmaat van gedestilleerd water in de verhouding 1 : 4, dan ontstond binnen betrekkelijk korten tijd (binnen 10 uur) reeds duidelijk MetHb.

De oorzaak hiervan moet in de haemolyse zelf gelegen zijn en niet in het gedestilleerde water, want indien wij de haemolyse tot stand brachten met enkele druppels saponine, in plaats van met aqua destillata, kwam de MetHb.vorming even snel en zeker niet in mindere mate tot stand. De bloedkleurstof heeft klaarblijkelijk, buiten de erythrocyten gekomen, minder weerstand tegen de MetHb. vorming. Ditzelfde feit werd

reeds door D i t t r i c h (10) gevonden, die er echter geheel andere gevolgtrekkingen aan verbond. Hij mengde totaal bloed met water in wisselende verhoudingen en zag, dat er eerder MetHb. gevormd werd, indien er volledige haemolyse was opgetreden. Omdat na de haemolyse de bloedkleurstof in inniger contact was met het serum, besloot hij hieruit, dat het serum gunstiger voorwaarden biedt voor de MetHb.vorming, dan de roode bloedlichaampjes; hij dacht in dit verband aan de zouten en globulinen van het serum.

Echter wij zien uit onze proeven, dat, ook indien er in het geheel geen serum aanwezig is, de haemolyse op zich zelf een gunstige factor is voor het ontstaan van MetHb.

Onze proeven geschieden in het donker; H a s s e l b a l c h (39), die uit bloed MetHb. deed ontstaan onder den invloed van ultraviolette stralen, kon vaststellen, dat het in deze omstandigheden geen invloed heeft of er haemolyse is opgetreden. Met en zonder haemolyse geschiedde de MetHb.-vorming in zijn proeven in dezelfde mate.

Dittrich vond bij zijn proeven, dat de bloedkleurstof buiten de erythrocyten minder weerstand heeft tegen de inwerking van MetHb.vormende stoffen, zooals ferricyaankali, dan, wanneer het zich nog intraglobulair bevindt. Hetzelfde bleek bij de proeven met plasmochine van l e H e u x en de L i n d v a n W i j n g a a r d e n (117) het geval te zijn bij bloedlichaampjes van bepaalde dieren.

Toevoeging van serum, wanneer de bloedkleurstof zich buiten de roode bloedlichaampjes bevindt, heeft noch een versnellenden, noch een vertragenden invloed op de MetHb.-vorming. Mengden wij één deel erythrocyten met drie deelen aqua destillata (tot volledige haemolyse) en voegden dan

bij buisje I 1 deel aq. dest.

bij buisje II 1 deel phys. Nacl.

bij buisje III 1 deel serum,

dan trad in alle drie reeds na 10 uur MetHb. op.

Mengden wij 8 deelen erythrocyten met 6 deelen saponine (tot volledige haemolyse) en brachten dan

bij buisje I 26 deelen phys. Nacl.

bij buisje II 26 deelen serum,

dan was ook in beide buisjes na 10 uur een duidelijk MetHb.spectrum te zien.

Toen bleek, dat de haemolyse op zich zelf de MetHb.vorming zoo zeer versnelde, hebben wij ons afgevraagd, of de mogelijkheid bestond, dat bij de vroegere proeven (waarbij eerder MetHb. bleek te ontstaan in erythrocyten + phys. Nacl, dan in erythrocyten + serum) in de buisjes, waarin het eerst MetHb. werd gevormd, eenige haemolyse was opgetreden; in dat geval zou de remmende werking van het serum op de MetHb.vorming geheel op remming van de haemolyse kunnen berusten. De proeven werden daarom nog eens herhaald, waarbij bleek, dat dit niet het geval was. Er ontstond geen haemolyse in de mengsels van erythrocyten + phys. Nacl, noch in de erythrocyten + serum. Vermeld moet nog worden, dat van indrogen geen sprake was: de hoeveelheid vloeistof in de buisjes veranderde tijdens de proeven nagenoeg niet.

Het beste beschut blijkt het haemoglobine dus te zijn, indien het zich bevindt onder physiologische omstandigheden: binnen de roode bloedlichaampjes, die aan alle zijden omgeven zijn door serum.

Hetzelfde bemerkte Ellinger (67), toen hij antifebrine op bloed liet inwerken. Bij kamertemperatuur verkreeg hij met erythrocyten in Ringeroplossing na 23 uur MetHb.; met gedefibrineerd bloed eerst na 56 uur.

Waar dus ook patients serum zich bij deze proeven geheel normaal bleek te gedragen, en wij, noch in het darmkanaal, noch in het bloed een oorzaak voor de bloedkleurstofverandering hadden kunnen vinden, wilden wij de mogelijkheid, dat hij MetHb.vormende medicijnen gebruikte nog met meer zekerheid uitsluiten, al was er niets, dat zulk een vermoeden waarschijnlijk maakte. Patient werd hiertoe onder streng toezicht eenigen tijd geïsoleerd. Dit bleek echter niet den minsten invloed op zijn toestand uit te oefenen, zoodat wij gerechtigd

zijn een exogene oorzaak geheel uit te sluiten.

Ik heb het gehalte aan MetHb. van patients bloed eenige malen bepaald in het toestel van Van Slyke en Neill, volgens de op blz. 17 besproken methode, waarbij bleek, dat dit gehalte op verschillende dagen slechts zeer weinig wisselde. Door mejuffrouw Timmerman, die zoo vriendelijk was eenige bepalingen te verrichten, en door mij werden, ieder afzonderlijk, MetHb.gehalten van het bloed gevonden van onderscheidenlijk 26 %, 32 %, 26 %, 26 % en 33 % (gemiddeld 28,6 %).

Tenslotte bepaalden wij nog de glycolytische werking van patients bloed. De reden hiertoe was de volgende: Harrop en Barron (112) hebben gevonden, dat methyleenblauw in minimale dosis aan erythrocyten toegevoegd, deze doet ademen, d.w.z. koolhydraat doet oxydeeren. Door Warburg, Kubowitz en Christian (128, 129) werden deze proeven nader onderzocht, waarbij bleek, dat de werking van het methyleenblauw berust op een omzetting van tweewaardig in driewaardig ijzer: van Hb. in MetHb. Het MetHb. oxydeert dan het koolhydraat en gaat hierbij zelf weer over in Hb. Deze eigenschap is aan de structuur der erythrocyten gebonden en gaat na haemolyse verloren. Bij verschillende dieren bleek de glycolyse sterk verschillend te zijn.

Door deze bevinding van Warburg c.s. werd een geheel nieuw licht geworpen op de uitkomsten der proeven van Harrop en Barron.

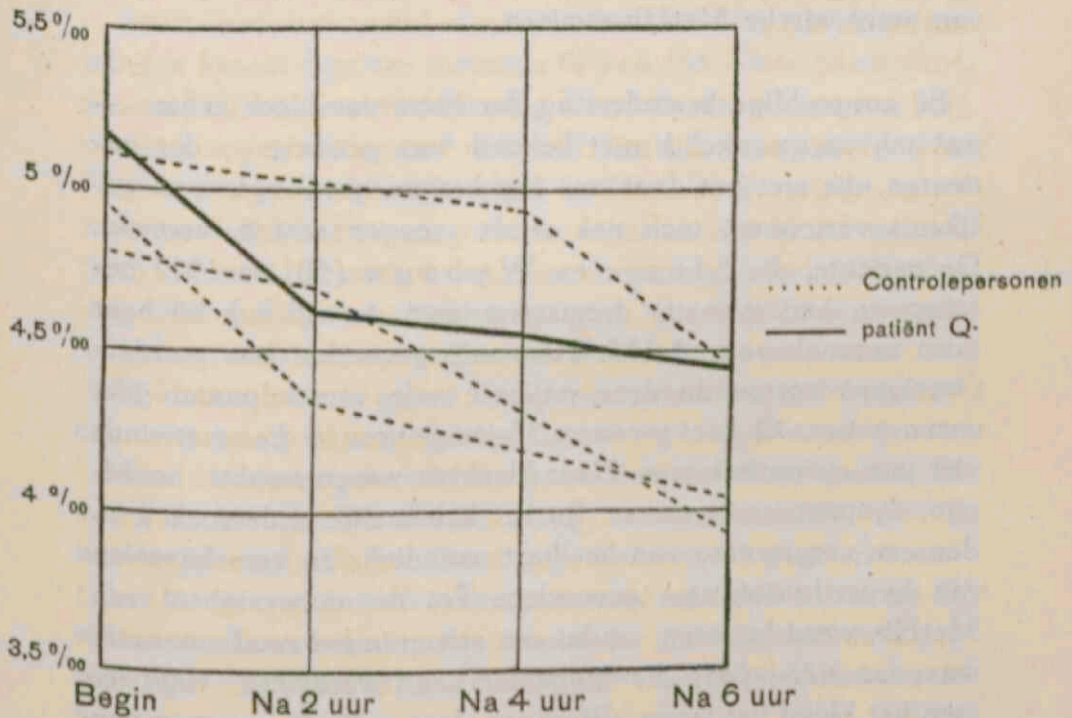
Niet het methyleenblauw prikkelt de erythrocyten tot ademen, doch het — onder invloed van methyleenblauw ontstane — MetHb. heeft deze werking.

Warburg en zijn medewerkers gingen nu na of hetzelfde ook geschiedde, als MetHb. was gevormd, niet door methyleenblauw, maar door andere stoffen. Inderdaad bleek dit het geval te zijn. MetHb., ontstaan door inwerking van amyl-nitriet, veroorzaakte eveneens verbranding van koolhydraat; er was dan echter om hetzelfde resultaat te bereiken, als bij de methyleenblauwkatalyse aanzienlijk meer MetHb. noodig.

In hun proeven werd 50 % der bloedkleurstof in MetHb. omgezet door amylnitriet.

Bij onzen patient gingen wij na of zijn bloed, dat $\pm 29\%$ MetHb. bevatte, een verhoogde glycolytische werking had.

Hiertoe werd van hem en van drie controlepersonen (met normaal bloedbeeld) bloed gemengd met een oplossing, bestaande uit gelijke deelen 3,8 % citras natricus en 2 % glucose, zoodanig dat een mengsel ontstond met een glucosegehalte van ongeveer 5‰ . Dit geschiedde onder steriele omstandigheden. Er werd van deze mengsels na twee, vier en zes uur het bloedsuikergehalte bepaald, waarbij bleek, dat patients bloed zich niet noemenswaard van dat der andere personen onderscheidde, en zeker geen verhoogde glycolytische werking had (zie de graphische voorstelling).



Zijn nuchtere bloedsuikerwaarde bedroeg $0,99\text{‰}$.

Ook bij de patiente van Dieckmann (134) was de glycolytische werking van het bloed normaal (hij vermeldt niet, op welke wijze deze bepaald werd). Hieruit concludeert hij,

dat het bloed van zijn patiente MetHb. snel tot Hb. kan reduceeren, zoodat de MetHb.aemie berust op de voortdurende aanwezigheid van een stof, die steeds nieuwe MetHb. vormt.

Deze conclusie gaat mij wat ver. Er kunnen nog vele andere redenen zijn, waarom patients bloed geen verhoogde glycolytische werking heeft. Mogelijk ook is het gehalte aan MetHb. van patients bloed hiervoor te gering.

De patient, dien ik hier beschreven heb, had dus vanaf zijn prilste jeugd, waarschijnlijk vanaf zijn geboorte, een op MetHb.aemie berustende cyanose. De aandoening was niet familiair. Hij voelde zich geheel gezond en had vrijwel geen last van deze afwijking; er waren geen darmstoornissen. Een oorzaak ervoor kon niet gevonden worden. Hij kan derhalve niet worden ondergebracht in één der tot dusver bekende groepen van autotoxische MetHb.aemieën.

Bij zorgvuldige bestudeering der literatuur bleek echter — wat mij oorspronkelijk niet bekend was geweest — dat patienten, die met het door ons beschreven geval zeer veel gelijkenis vertoonen, toch ook reeds vroeger waren vermeld. De patiente, die S l o s s e en W y b a u w (50) in 1912 beschreven, had evenmin darmstoornissen, terwijl ook bij haar geen oorzaak voor de MetHb.aemie gevonden kon worden. Overigens vertoonde deze patiente vele verschilpunten met onzen patient Q. Het was een 37-jarige vrouw, die eerst sinds vier jaar cyanotisch was. Haar klachten waren zwakte, hoofdpijn, dyspnoe en tremores. Bij het lichamelijk onderzoek werden een vergrooting van het hart naar links en verschijnselen van hyperthyroidisme gevonden. Tot de aanwezigheid van MetHb. werd besloten, omdat een streep in het rood aanwezig was van 626—641, die langzamerhand verdween, wanneer men het bloed liet staan. Ofschoon deze patiente evenmin aan darmstoornissen leed, onderscheidde zij zich echter van patient Q. en van de nog nader te beschrijven patienten daardoor, dat de cyanose eerst op lateren leeftijd opgetreden was en met vele lichamelijke klachten gepaard ging.

Veel grootere overeenkomst met onzen patient vertoonde het geval, dat Litarczek (119) en zijn medewerkers in 1930 in le Sang beschreven bleken te hebben.

Het betrof een Turk van 26 jaar, die ongeveer zeven jaar vroeger cyanotisch was geworden, tegelijk met toenemende moeheid en vermagering. De cyanose werd in den loop der jaren erger; ook klaagde patient af en toe over pijn onder den ribbenboog, hoofdpijn, duizeligheid, braken en een gevoel van zwakte. Bij het lichamelijk onderzoek van dezen man werden geen afwijkingen gevonden, behalve een lichte vergrooting van het hart naar links. De onlasting was normaal en de urine vertoonde geen afwijkingen; evenmin het bloedbeeld. Zijn kleur wordt beschreven als die van iemand, die onder een kwiklamp staat.

Spectroscopisch werd naast de banden van OxyHb. een band in het rood gezien tusschen 628 en 645. Deze band werd, na vergelijking met kunstmatig MetHb. en toepassing van de ammoniumsulfideproef geïdentificeerd als die van MetHb. De afwijking was intraglobulair. Er bleek 25 % van de bloedkleurstof in MetHb. omgezet te zijn. In het bloed werden geen nitrieten gevonden; exogene oorzaken konden worden uitgesloten. Therapeutische pogingen (laxeermiddelen, dieetwisseling, natriumhyposulfiet enz.) hadden geen succes.

Bij dezen patient waren dus geen symptomen van stoornissen van maag of darmkanaal aanwezig, behalve af en toe braken. Ook overigens werden geen afwijkingen gevonden, die voor de bloedkleurstofverandering verantwoordelijk konden worden gesteld. De schrijvers zelf noemen als mogelijke oorzaken òf intraglobulaire fermenten, die nitraten omzetten in nitrieten, òf auto-oxydatie, waardoor een Hb.molecule een naburige molecule oxydeert, het Hb. hierbij omzettende in MetHb.

In hetzelfde jaar heeft Miller (127) een tweede, hiermee overeenkomend geval bij een kind, een meisje van 9 jaar, beschreven. Hier was de stoornis waarschijnlijk congenitaal; de ouders waren niet te bereiken, doch volgens betrouwbare

inlichtingen was het kind zeker al cyanotisch, toen het negen maanden oud was. De cyanose werd erger, als het kind het warm had. Het was voor zijn leeftijd goed ontwikkeld. Bij lichamelijk onderzoek werd gevonden, dat de linkerventrikel van het hart vergroot was, wat ook Röntgenologisch bevestigd werd. Dit werd voor een congenitale hartafwijking gehouden. Bloedbeeld en faecesonderzoek vielen normaal uit. Er werd geen nitrosobacil gevonden. De urine bevatte veel indican. Het kind had lichte temperatuursverhooging en voortdurende hardnekkige obstipatie.

Het bloed bleek bij spectroscopisch onderzoek MetHb. te bevatten (plaatsbepaling, proef met natriumhyposulfiet en ammoniumsulfide, vergelijking met kunstmatig SulfHb.). De therapie met darmdesinfectantia en lavementen had geen succes.

Twee jaar na de eerste opname zag de schrijver het meisje weer terug in geheel denzelfden toestand, met dezelfde afwijking bij het spectroscopisch bloedonderzoek. Hij paste nu dagelijks colondouches toe met kaliumpermanganaat 1 : 4000. Na enkele weken verdween het indican uit de urine en werd de cyanose minder, doch was bij inspanning nog duidelijk. Omdat het MetHb.gehalte niet quantitatief werd bepaald, weten wij niet, of ook bij objectief onderzoek een vermindering der MetHb.aemie kon worden vastgesteld.

Zooals uit het artikel duidelijk blijkt, tracht de schrijver de gevonden afwijkingen: MetHb.aemie, obstipatie en indicanurie vanuit één gezichtspunt te beschouwen, door de darmen voor deze afwijkingen aansprakelijk te stellen. Het succes door de colondouches bereikt, steunt hem weliswaar eenigszins in deze opvatting, doch het gelukte toch niet hierdoor de cyanose geheel tot verdwijnen te brengen.

Hitz en b e r g e r (132) beschreef in 1932 een nog merkwaardiger geval, dat tevens het eerste was in de Duitsche literatuur. Bij dezen drie en twintigjarigen jongen man was de cyanose congenitaal en waarschijnlijk bovendien familiair. Immers hij was al vanaf de geboorte blauw geweest, evenals zijn

twee broers. Bovendien waren alle drie lichamelijk en geestelijk zeer ten achter. De broers waren dwergachtig gebouwd, en stierven op 19- en 23-jarigen leeftijd. Ook de patient zelf was lichamelijk slecht ontwikkeld en op geestelijk gebied ver achter gebleven. Hij kon lezen, noch schrijven, kende nauwelijks de waarde van geldstukken.

Ook hier was de MetHb.aemie intraglobulair en vertoonde het serum geen afwijkingen. Met $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ verdween de absorbtiestreep.

Patient was sterk cyanotisch, v.n.l. aan gezicht en handen, en had een tint, alsof hij onder een kwartslamp stond. Hij vertoonde bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen, behalve een (ook Röntgenologisch vastgesteld) ulcus duodeni; klachten hierover hadden hem trouwens naar het ziekenhuis gevoerd. Er was geen obstipatie, noch diarrhee. De faeces vertoonden geen afwijkingen, evenmin de urine, die geen nitrieten bevatte. Het bloedbeeld was normaal. De eenige gevonden afwijking, het ulcus duodeni, kan men hier moeilijk als de oorzaak van de cyanose beschouwen, temeer niet omdat de blauwe kleur congenitaal en familiair aanwezig was. Hier moeten wel afwijkingen in den aanleg worden aangenomen.

Tenslotte verscheen een Amerikaansche publicatie in October 1932 van Dieckmann (134), betreffende een vrouw van 27 jaar, die sinds haar geboorte cyanotisch was geweest, doch overigens geheel gezond was. Zij was getrouwd en had gezonde kinderen. Bij het lichamelijk onderzoek werden bij haar geen afwijkingen gevonden, evenmin op het electrocardiogram.

Bij de colorimetriscbe bepaling van het Hb.gehalte werd bij patiente een veel grootere waarde gevonden, dan met de bepaling van de zuurstofcapaciteit van het bloed overeenkwam. Hieruit werd besloten, dat in haar bloed een bloedkleurstofderivaat aanwezig moest zijn, dat niet in staat was zich met O_2 of CO te verbinden. Er werd bij spectroscopisch onderzoek toen MetHb. aangetoond (door meting van de absorbtiestreep (638), vergelijking met kunstmatig MetHb. en

verdwijnen van de streep met natriumhydrosulfiet). Niet wordt vermeld, of het MetHb. intraglobulair was, of dat het in het serum voorkwam. Het gehalte aan MetHb. bleek tusschen 20 % en 30 % te liggen.

Er werd geen oorzaak voor de MetHb.aemie gevonden; vroeger had patiente bromoseltzer gebruikt, later wel eens aspirine, doch tijdens het ziekenhuisverblijf gebruikte zij geen medicijnen. Purgeeren had geen invloed op de cyanose; er kon geen nitrosobacil uit het speeksel of de faeces worden gekweekt. Deze patiente had eigenlijk in het geheel geen lichamelijke klachten; de cyanose betrof v.n.l. vingers en neus, terwijl zij geen trommelstokvingers had.

Deze vijf patienten vormen dus een geheel nieuwe groep van autotoxische MetHb.aemieën, waarbij de afwijking *vermoedelijk van congenitalen en zeker niet van enterogenen aard* is, zooals in de vroeger beschreven gevallen.

In de vroeger opgestelde indeeling der parhaemoglobin-aemieën (27), moeten derhalve de autotoxische intraglobulaire MetHb.aemieën zonder haemolyse, verdeeld worden in twee geheel verschillende ziektebeelden: de eerste groep omvat de MetHb.aemieën, optredende tezamen met en ten gevolge van darmstoornissen, terwijl de tweede groep gevormd wordt door MetHb.aemieën, waarbij de onbekende oorzaak niet in het darmkanaal gevonden kon worden.

HOOFDSTUK V.

INTRAGLOBULAIRE SULFHAEMOGLOBINAEMIE I.

Uitvoerig is boven beschreven, dat deze aandoening in 1905 voor het eerst werd waargenomen (21). Dit geschiedde bij een 9-jarig jongetje, dat bij de geboorte een atresia ani medebracht, die weliswaar was geopereerd, doch de daarop gevolgde litteekenschrompeling had toch weer tot een aanzienlijke vernauwing van den anus aanleiding gegeven. Hiernaast bestond een urethrorectaalfistel. De darminhoud werd zeer traag ontledigd, er speelden zich abnormale gistings- en rottingsprocessen in af, het darmslijmvlies was ontstoken, de darm buitengewoon sterk uitgezet.

Het kind, dat achterlijk was en verschillende aangeboren gebreken had, zag flink blauw, waarvan intraglobulaire sulfhaemoglobinaemie de oorzaak bleek te zijn. Het ontstaan hiervan werd geweten aan abnormale rotting in de ingewanden en vermeerderde resorptie van de rottingsproducten door den zieken darmwand. In overeenstemming met deze opvatting, verdween de cyanose, toen na een operatie de urethrorectaalfistel gesloten was, plastiek van den anus was verricht en de darmassage onbelemmerd kon plaats vinden.

In het daarop volgend jaar was dezelfde onderzoeker (22) in staat drie nieuwe gevallen van SulfHb.aemie te vinden. Het waren alle drie vrouwen, die aan verstopping leden en bij wie steeds de SulfHb.aemie verminderde of zelfs verdween, wanneer het gelukte de obstipatie op te heffen en voor dagelijkse, ruime ontlasting te zorgen.

De eerste patiente was een 67-jarige vrouw, lijdende aan pleuritis exsudativa; de tweede een 60-jarige vrouw, die een

hemiplegie had, tengevolge van een apoplexia cerebri; de derde een 17-jarig meisje, lijdende aan tuberculose der retroperitoneale lymphklieren. Bij alle drie was de obstipatie zeer hardnekkig en bestond een duidelijk cyanose.

In het eerste geval van 1905 was een samenhang tusschen de vertraagde passage van den darminhoud en de SulfHb.-aemie met volkomen zekerheid vastgesteld; bij de drie andere met groote waarschijnlijkheid. Merkwaardig is echter, zooals de schrijver opmerkt, dat in zoovele gevallen van chronische obstipatie en in gevallen van rectumcarcinoom met passagestoornis geen SulfHb. in het bloed gevonden wordt.

Evenals bij de MetHb.aemieën werden ook bij deze aan-doening de Hollandsche publicaties al spoedig gevolgd door artikelen van Engelsche onderzoekers. West en Wood Clarke (34) beschreven in 1907 de geschiedenis van een ongehuwde vrouw van 37 jaar, die als typisch voorbeeld van deze groep beschouwd kan worden. Deze patiente was reeds enkele jaren lijdende; zij had vele neurotische verschijnselen, klaagde over slapeloosheid, zenuwpijnen en gebrek aan eetlust, terwijl zij zich zeer zwak gevoelde, geconstipeerd en anaemisch was. Als men patiente in bed zag liggen, terwijl zij sliep, kreeg men, door het eigenaardige aspect van de huid, den indruk van een doode. Zij was zeer cyanotisch, doch na wegdrukken van het bloed, vertoonde de huid een normaal beeld. Enkele malen had patiente een „curious nervous attack”, waarbij zij gezichtshallucinaties had en soms half comateus was. Eenmaal maakte zij zelfs den indruk eener stervende. Patiente zou geen medicijnen ingenomen hebben buiten den dokter om en werd door medische behandeling slechts weinig gebaat. Een combinatie van ijzer, digitalis en strychnine gaf lichte verbetering.

Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden; evenmin brachten het onderzoek van urine en het microscopisch bloedbeeld bijzonderheden aan het licht. De urine was zuur, bevatte een spoor nitriet en gaf een positieve indolreactie.

Bij het spectroscopisch bloedonderzoek werd SulfHb. gevonden; hetgeen bevestigd werd door de proeven met $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ en het doorleiden van CO. Vrij H_2S in het bloed kon op de wijze, beschreven op blz. 23, niet worden aangetoond. Er werd ook onderzocht, hoeveel H_2S minimaal noodig was, om uit normaal bloed SulfHb. te vormen; bij deze proeven bleek, dat bij lichaamstemperatuur minder dan 0,00003 gr. H_2S per 10 c.c. bloed en water voldoende was om een spectroscopisch aantoonbaar SulfHb.spectrum te geven.

Een cultuur van het bloed op micro-organismen viel negatief uit.

Patiënte kreeg een dieet volgens Schmidt en sulfas magnësisus, waardoor de faeces dun vloeibaar werden; de cyanose verdween niet, doch leek iets minder te worden. Met loodacetaat werden proeven genomen op H_2S vormende organismen in de darmen. Voor zoover deze weinige proeven en controleproeven bewijzend zijn, was er geen toename hiervan te vinden.

Patiënten als deze zijn sindsdien vele beschreven; het zijn (meestal ongetrouwde) vrouwen van 20 tot 40 jaar, die lijden aan zwakte, hoofdpijn, obstipatie, cyanose, vaak menstruatiestoornissen en die psychisch niet geheel normaal zijn; af en toe krijgen zij acute verergeringen van de cyanose met somnolentie of collaps en dyspnoë, waarbij zij stervende lijken te zijn. Het is echter meer dan twijfelachtig of de cyanose in al deze gevallen wel endogeen genoemd mag worden. Immers vele dezer vrouwen hadden voor de hoofdpijn of dysmenorhoe allerlei huismiddeltjes genomen, waaronder veelal poeders, die antifebrine of phenacetine bevatten. Nu heeft Snapper (65) in 1922 beschreven (zie blz. 74), dat het langdurig gebruik van deze stoffen bij vele patienten aanleiding kan zijn tot het ontstaan van een SulfHb.aemie, die nog verscheidene maanden kan blijven voortduren, nadat de patient dit middel niet meer ingenomen heeft. Het is duidelijk, dat hieraan vroeger niet voldoende aandacht is geschonken, omdat men deze feiten nog niet kende. Staat in de ziektegeschiedenis vermeld,

dat patient tijdens de observatie geen poeders gebruikte, dan sluit dit uit den aard der zaak in het geheel niet uit, dat de cyanose afhankelijk is van hoofdpijnpoeders, die vóór de opname in het ziekenhuis wellicht geregeld gebruikt werden. Nog moeilijker wordt het deze medicijnen als oorzaak van de cyanose geheel uit te sluiten, wanneer deze vrouwen geestelijk niet geheel normaal zijn. Een duidelijk voorbeeld hiervan is de door mij op blz. 87 te beschrijven patiente.

Ook op de patiente van *West en Wood Clarke* is het bovenstaande van toepassing, terwijl hier bovendien nog een andere factor in het spel kan zijn geweest. Om de obstipatie op te heffen toch, gaf men haar dagelijks sulfas magnesicus; op de beteekenis daarvan zal naderhand nog uitvoerig worden teruggekomen (zie blz. 77).

Ik vermeld dit feit echter reeds, omdat bij de bovengenoemde en bij verscheidene der nog later te noemen patienten, op grond van het toedienen van deze medicamenten, twijfel kan bestaan aan het idiopathische, endogene of enterogene karakter der aandoening.

De patiente, die *Russell and Leathes* (32) beschreven, was een 30-jarige ongehuwde vrouw, die sinds ± 8 jaar cyanotisch was en klaagde over zwakte, hoofdpijn en obstipatie. Behalve een lichte anaemie waren er geen afwijkingen van het bloedbeeld. Na lezing van het stuk van *West en Wood Clarke* werd spectroscopisch bloedonderzoek gedaan, waarbij SulfHb. aanwezig bleek te zijn.

Sinds het eerste optreden van de cyanose leed patiente aan eigenaardige aanvallen van dyspnoe, waarbij de ademhaling afwisselend zeer langzaam (± 2 p. m.) en zeer snel (± 180 p. m.) was. Tijdens de phase van het langzaam ademen scheen de vrouw bewusteloos te zijn, zag zeer blauw en leek stervende. De pols bleef tijdens zoo'n aanval regelmatig ± 80 — 90 p. m.

De ziekte werd gecompliceerd door een aandoening van beide tibiae (periostitis), die bij een operatie den indruk maakte van congenitaal luetischen aard te zijn. Met een

eiwitarm dieet en laxeerden verbeterde de toestand.

Essex Wynter (37) beschreef in 1908 een 45-jarige vrouw, die sinds twaalf jaren cyanotisch was en klaagde over zwakte, verstopping, gebrek aan eetlust en aanvallen van braken. Af en toe was er een lichte temperatuursverhooging. Er bestond een flinke anaemie (Hb. 50 %).

Oorspronkelijk werd Methb. als oorzaak aangenomen, doch bij verder voortgezet onderzoek bleek, dat er een intraglobulaire SulfHb.aemie aanwezig was. Het lichamenlijk onderzoek leverde geen afwijkingen op: de urine bevatte geen nitrieten en bij spectroscopisch onderzoek werden hierin geen bloedkleurstofderivaten gevonden.

Wood Clarke, die ook in Engeland een geval van SulfHb.aemie had waargenomen, beschreef in 1910 met Curtis het eerste Amerikaansche geval. Het betrof een 24-jarige vrouw, die nooit sterk was geweest en had geleden aan malaria, lymphklierzwellingen (t.b.c.), periostitis, appendicitis, gewrichtszwellingen, buikpijn enz. Er was appendectomie geschied. Zij was duidelijk cyanotisch, het beste te vergelijken met de kleur van iemand, die onder een kwiklamp staat. Patientte voelde zich zwak, had sinds geruimen tijd last van heftige hoofdpijnen, onregelmatige menstruatie en sterke obstipatie.

Bij het lichamenlijk onderzoek en microscopisch bloedonderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Evenmin in de urine. Het haemoglobinegehalte bedroeg 70 %. Evenmin kwamen nieuwe gezichtspunten aan het licht bij de bacteriologische en chemische onderzoekingen, doch bij het spectroscopiseeren van het bloed bleek SulfHb. aanwezig te zijn. Met bedrust, massage, geregeld laxeerden en darmantiseptica scheen eenige verbetering in te treden. Dieetwijzigingen hadden geen invloed op de cyanose. Over de mogelijkheid, dat patientte zelf medicijnen gebruikte of gebruikt had (b.v. voor de hoofdpijn) werd niet gesproken. Evenmin als bij de patienten van Russell en Leathes en van Wynter kan dus de werking van zulke middelen als oorzaak (of mede-oorzaak) van de SulfHb.-

aemie met zekerheid worden uitgesloten.

Het aantal Engelsche mededeelingen werd in 1912 door Haldin Davis (46) nog met één uitgebreid. Zijn patiente was een 27-jarige vrouw met cyanose van gelaat en vingertoppen, sinds elf jaar bestaande, en klachten over zwakte, hoofdpijn, dyspnoe, obstipatie, enz. Bij lichamelijk onderzoek en onderzoek van bloedbeeld en urine werden ook bij haar geen afwijkingen gevonden. De cyanose was wisselend in intensiteit. In het bloed, dat uit de oorlel was genomen, werd wel SulfHb. gevonden, niet daarentegen in het bloed, genomen uit de vingertop. Deze patiente wordt in een publicatie van Mackenzie Wallis (52) in 1913 weer besproken, naar aanleiding van een uitgebreid onderzoek door hem ingesteld bij vijf patienten, lijdende aan SulfHb.aemie. Twee hiervan waren nieuwe patienten, de anderen waren al beschreven door Wynter, West and Wood Clarke en Davis. Al deze vijf patienten vertoonden, wat Mackenzie Wallis noemt „the characteristic features of this disease” d.w.z. cyanose, zwakte, hoofdpijn en obstipatie, zonder afwijkingen aan hart of longen.

De eerste patiente was een 27-jarige verpleegster, die sinds drie jaren leed aan aanvallen van duizeligheid, waarbij zij blauw werd; tusschen de aanvallen in, had zij een normale kleur. Bij het lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Er waren geen trommelstokvingers. Het haemoglobinegehalte bedroeg 80 % en het bloedbeeld was verder normaal.

Een cultuur van het bloed bleef steriel. Patiente *had geen obstipatie*, zelfs was de ontlasting niet hard. Indien men patiente tijdens een aanval zuurstof toevoerde, werd reeds na tien minuten de cyanose minder.

Ook de tweede patiente, een 37-jarige vrouw, was reeds sinds 5 jaar cyanotisch. Zij had het uiterlijk van iemand, die onder een kwiklamp staat. Vroeger had zij geleden aan anaemie en acuut rheuma; in dien tijd waren alle tanden getrokken en was zij een bril gaan dragen; sinds haar 31ste jaar

droeg zij dezen bril niet meer en zij had vanaf dien tijd vaak hoofdpijn, waarvoor zij phenacetine gebruikte. Als lichamelijke afwijkingen werden gevonden een luide systolische soufflé boven de punt van het hart, anaemie en een voelbare milt.

Bij deze vijf patienten werd in de roode bloedlichaampjes SulfHb. gevonden, welke bevinding werd gecontroleerd door uitmeting van de golflengte, $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ proef en doorleiden van CO-gas.

Het serum was vrij van bloedkleurstofderivaten.

Zooals bekend (zie blz. 20) hebben Wood Clarke en Hurtle y (33) aangetoond, dat toevoeging van phenylhydrazine aan bloed het ontstaan van SulfHb. zeer sterk versnelt. Zij besloten hieruit, dat reductie een belangrijke factor is bij het ontstaan van SulfHb., en dat mogelijkerwijze bij de patienten met SulfHb.aemie een onbekende reduceerende stof of een teveel van een bekende reduceerende stof in het bloed aanwezig was. Deze hypothese vormde de basis van Mackenzie Wallis' verdere onderzoekingen. Hij zocht naar reduceerende stoffen in het serum van zijn patienten en vond merkwaardigerwijze, dat hun serum, toegevoegd aan verdund normaal bloed (in verh. 1 : 10 tot 1 : 1), het oxyhaemoglobine van het normale bloed deed overgaan in gereduceerd haemoglobine. Er moest dus in het serum een reduceerende stof aanwezig zijn. De nitrieten, die hij in het serum kon aantoonen, wilde hij hiervoor niet aansprakelijk stellen, omdat hij, na controleproeven met kaliumnitriet en bloed, het waarschijnlijk achtte, dat een veel sterkere reduceerende stof aanwezig moest zijn; deze werd echter niet gevonden.

Het bevreemdende van deze bevinding is, dat indien het serum van zijn patienten zoo snel OxyHb. reduceerde tot gereduceerd Hb., men zich afvraagt, hoe het komt, dat dit serum dan het OxyHb. van de patienten zelf niet reduceerde, iets wat de ademhaling onmogelijk zou hebben gemaakt. De mogelijkheid werd geopperd (27), dat de door Mackenzie Wallis gevonden reduceerende stof eerst in het serum ont-

staan was, na of tijdens de stolling van het bloed.

Mackenzie Wallis vond de nitrieten niet alleen in het serum van de patienten, ook de urine en het speeksel bevatten meer nitrieten dan bij normale vergelijkingspersonen. De hoeveelheden nitriet in het speeksel wisselden en gingen niet parallel met de intensiteit der cyanose.

Hij was in staat uit het speeksel van alle patienten rein-culturen te kweken van een bacil (een kleine, korte, ovale, Gramnegatieve, niet bewegelijke bacil), die op verscheidene media, vooral als daar organische stikstofhoudende stoffen aan waren toegevoegd, in staat was nitrieten te vormen. Deze bacil kon niet gekweekt worden uit het sputum van een aantal controlepersonen. Het gelukte niet door inspuiting van een konijn met 500.000.000 kiemen bij dit dier SulfHb.aemie te verwekken. Agglutinatieprouven met de sera van de patienten vielen negatief uit.

Volgens Mackenzie Wallis zou deze bacil, de nitrosobacil, reduceerende stoffen doen ontstaan (hydroxylaminederivaten?) die, in het bloed opgenomen, dit — overeenkomstig de prouven van Wood Clarke en Hurtle — zoodanig veranderen, dat reeds sporen H_2S uit het darmkanaal voldoende zijn om SulfHb. te vormen.

Dezen bacil beschouwende als oorzaak van de aandoening, verwierp hij den naam „enterogene cyanose” om in plaats hiervan „microbic cyanosis” te verkiezen.

Hoewel sindsdien door vele onderzoekers naar den nitrosobacil van Mackenzie Wallis is gezocht in gevallen van SulfHb.aemie, is het na hem aan niemand gelukt dezen in het sputum van patienten aan te toonen.

In 1925 werd door L. P. Garrod (101) nog eenmaal bij twee patienten de nitrosobacil gevonden; nu echter niet in het sputum, doch in de faeces. De eigenschappen van dezen bacil blijken, naar de beschrijving, die Garrod ervan geeft in deze publicatie, overeen te komen met Mackenzie Wallis' bevindingen. De bacil vormde geen H_2S .

De eerste patiente was een 41-jarige vrouw met alle klini-

sche verschijnselen der SulfHb.aemie: hoofdpijn, buikpijn en cyanose in aanvallen, voorts altijd obstipatie en menstruatiekachten. Ook was zij eenigen tijd overwerkt geweest. Er werd bij haar eerst MetHb., later SulfHb. gevonden, en het bleek, dat zij sinds 20 jaar antikamniatabletten gebruikte. Deze bestaan, volgens G e h e s Codex, uit een mengsel van 26 deelen acetanilide, 20 deelen natriumbicarbonaat, 5 deelen coffeine en 5 deelen citroenzuur. Sinds 17 jaar zag patiente cyanotisch.

De tweede patiente, een 74-jarige vrouw, leed sinds enkele jaren aan buikpijn, obstipatie en cyanose. Beide patienten waren anaemisch.

G a r r o d stelde een behandeling met een autovaccin in, dat bereid was uit de nitrosobacillen; bij de eerste patiente — die tegelijkertijd ook het innemen van antikamniatabletten staakte(!) — verdween de cyanose in enkele weken. Een jaar later bleken de aanvallen te zijn teruggekomen en kreeg patiente weer twee series vaccinbehandeling, waarna de aanvallen ophielden en tot het schrijven van het artikel (een jaar later) geheel uitbleven.

Bij de tweede patiente verdween de cyanose eveneens geheel na vaccintherapie. Agglutinatien- en complementbindingsproeven met het serum van de patienten en een emulsie van den nitrosobacil vielen oorspronkelijk negatief uit; een jaar later (na de vaccinbehandeling!) echter waren zij positief in beide gevallen. Er kon toen in hun faeces geen nitrosobacil meer gevonden worden.

Is nu door de gevallen van deze twee onderzoekers — waarvan M a c k e n z i e W a l l i s den bacil in het sputum vond en G a r r o d in de faeces — werkelijk bewezen, dat de nitrosobacil een essentieele factor is bij het ontstaan der SulfHb.aemie?

Mijns inziens staat dit allerm minst vast en moeten wij voorloopig afwachten of deze bevindingen door andere onderzoekers bevestigd zullen worden.

Van de patienten, waarbij de nitrosobacil gevonden werd,

is van één bekend, dat zij phenacetine gebruikte, een andere nam geregeld antikamniatabletten. Als noodzakelijk element zou de bacil eerst beschouwd kunnen worden, wanneer hij geregeld bij patienten met SulfHb.aemie gevonden werd en wanneer bij die patienten het gebruik van geneesmiddelen met zekerheid uitgesloten zou zijn.

Bij de patiente, die Long and Spriggs (60) in 1918 beschreven hebben, werd (werkende volgens de techniek van Mackenzie Wallis) geen nitrosobacil in het sputum gevonden. Dit was een ongehuwde vrouw van 32 jaar, wier ziektebeeld met het boven beschreven klinische beeld overeenkwam. Zij klaagde sinds geruimen tijd over buikpijnen, waarvoor twee operaties (appendectomie en doorsnijden van adhaesies) zonder resultaat waren verricht. Bij haar klachten over pijn, braken, obstipatie, dysmenorrhoe, zwakte en hoofdpijn, kwam „a large element of neurosis". Sinds haar kinderteeltijd gebruikte zij laxeermiddelen.

Bij het onderzoek werden geen afwijkingen gevonden, behalve een anaemie (Hb. 65 %). Tijdens de observatie kreeg zij tweemaal een aanval van flauwvallen, bewusteloosheid en toenemende cyanose, waarbij zij den indruk maakte te sterven. Door het oor heen was de absorbtieband in het rood te zien; de SulfHb.streep bleek zich bij onderzoek van het bloed uit te breiden van 615—631. $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ proef, COproef, vergelijking met kunstmatig SulfHb. en MetHb. bevestigden de diagnose.

Het serum reduceerde OxyHb. niet, bevatte geen nitrieten; evenmin de urine. Het speeksel gaf, evenals bij controlepersonen, een zwakke nitrietreactie.

Met koolhydraatrijk dieet, purgeeren, darmantiseptica en wegnemen van carieuze tanden werd slechts een geringe verbetering verkregen.

Mason and Conroy (71) beschreven in 1921 een patient, lijdende aan SulfHb.aemie, bij wien evenmin een nitrosobacil kon worden gevonden. Er werd niet met zekerheid verklaard, dat de man geen poeders gebruikt had. Een bijzonder-

heid is, dat deze patient een man was, en dat hij geen obstipatie had. Hij was 28 jaar oud en leed sinds ± 1 jaar aan heftige hoofdpijnen. Om de twee of drie dagen kreeg hij aanvallen van zwakte, een onaangenaam gevoel achter het borstbeen, beven en ademnood, waarbij hij soms viel. Eerst werd hij alleen blauw tijdens de aanvallen; later werd deze toestand blijvend.

Hij had geen afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek. Er was een anaemie met een haemoglobinegehalte van 68 %. Röntgenologisch waren aan hart, maag en darmkanaal geen afwijkingen te vinden. De reactie van Wassermann was negatief; de ontlasting was normaal, evenals de urine; alleen viel hierin de urobilinereactie sterk positief uit. In cultures van de tonsillen vonden zij haemolytische streptococci. De erythrocyten bevatten SulfHb. $((\text{NH}_4)_2\text{S}$, COproef en vergelijking met spectrum van kunstmatig SulfHb.)

Het serum bevatte geen bloedkleurstofderivaten en had geen reduceerende werking. Urine en speeksel bevatten niet meer nitrieten dan normaal.

Melkdieet, laxeerden en tonsillectomie gaven geen verbetering. Een geval van SulfHb.aemie dus, bij een man, waarbij geen enkel aanknoopingspunt voor het ontstaan kon worden gevonden.

In 1922 zijn publicaties verschenen, die niet alleen de casuïstiek der SulfHb.aemie uitgebreid hebben, maar die ook op verschillende factoren, die een rol spelen bij deze aandoening, een nieuw licht geworpen hebben. Wij zullen in het volgend hoofdstuk hierop nader ingaan.

HOOFDSTUK VI.

INTRAGLOBULAIRE SULFHAEMOGLOBINAEMIE II.

In 1922 werden uit de Utrechtsche kliniek vijf nieuwe gevallen van introglobulaire SulfHb.aemie beschreven. (27)

De eerste patient was een 16-jarige jongen, lijdende aan de ziekte van *Hirschsprung*; het was een tengere, voor zijn leeftijd te kleine jongen, die een sterke cyanose vertoonde van ooren, wangen, lippen en voeten; hij had duidelijke trommelstokvingers en -teenen. Hij werd behandeld op de chirurgische kliniek met darmspoelingen om de veertien dagen. Telkens tegen den tijd van het spoelen, dus als er een sterke retentie van darminhoud mocht worden ondersteld, kreeg hij last van hoofdpijn, misselijkheid en toenemen der cyanose. Nadat de stinkende ontlasting dan door spoelen was verwijderd, verdwenen de klachten en werd de blauwe kleur minder sterk.

Afwijkingen aan de inwendige organen werden niet gevonden. Erythrocyten en serum bevatten geen nitrieten; het serum had geen reduceerende werking. Van het gebruik van medicamenten was geen sprake.

Er is hier dus door het klinische beeld een duidelijke *samenhang* tusschen het stagneeren van den rottenden darminhoud en de cyanose, zoodat het voor de hand lag de ontstane rottingsproducten voor de cyanose aansprakelijk te stellen.

Bij de tweede patiente, een 40-jarige vrouw, die wegens buikklasten in de gynaecologische kliniek verpleegd werd, bestond een haematocèle retro-uterina. De ontlasting was zeer traag en kon slechts door herhaalde clysmas en bitter-

water aan den gang gehouden worden. Af en toe waren er lichte ileusverschijnselen. Er was slechts een cyanose van zeer geringe beteekenis, doch het bloed bevatte duidelijk SulfHb. Eenigen tijd na de operatie van de haematocèle was het bloed vrij van SulfHb. Patiente bleef over buikpijn klagen en had nog steeds matige obstipatie. Enkele maanden later waren de lippen weer blauwachtig verkleurd en werd opnieuw SulfHb. gevonden.

De derde patiente was een 9-jarig meisje met een anus vestibularis; ondanks verschillende plastieken bleef een recto-vaginaalfistel bestaan en was het niet gelukt de ontlasting-afvoer langs den anus te regelen. Er bestond sterke SulfHb. aemie. Tenslotte werd een anus praeternaturalis aangelegd, bij welke operatie bleek, dat het colon sterk was opgezet en gevuld met groote harde brokken ingedikte faeces. De ontlasting was na de operatie geregeld, de cyanose en de SulfHb.-aemie waren enkele maanden na de operatie verdwenen.

De volgende patiente was een 22-jarig meisje, lijdende aan aanvallen van buikpijn, waarbij sterke opzetting der buik, zichtbare peristaltiek, „Darmsteifung” en borborygmi optraden. De pijn scheen te berusten op gedeeltelijke vernauwing van den darm.

Bij de operatie (aanleggen van een darmfistel) bleek, dat tuberculose van het coecum en peritoneale vergroeiingen bestonden, terwijl de dunne darmlissen sterk waren uitgezet. Patiente overleed korten tijd later. Tijdens de observatie was de cyanose zeer wisselend geweest in intensiteit; ook het SulfHb.spectrum was nu eens krachtig en dan weer weinig duidelijk.

De vijfde patiente tenslotte, een 53-jarige vrouw, was lijdende aan spondylitis tuberculosa van een borstwervel. Zij had een zeer sterke verstopping, die slechts door laxantia en clysmata te bestrijden was. Haar lippen waren cyanotisch; de erythrocyten bevatten SulfHb. Deze verschijnselen verdwenen, nadat eenigen tijd krachtig gelaxeerd was, om weer terug te keeren, toen de obstipatie weer toenam.

Met nadruk wordt vermeld, dat in alle gevallen het gebruik van bloedkleurstofveranderende medicijnen was uitgesloten. Bij den eersten patient lukte het niet H_2S langs chemischen weg in de erythrocyten aan te toonen; wel bleek in het serum een zeer geringe hoeveelheid H_2S aanwezig te zijn (met het reagens van K r a l).

De schrijvers geven in dit artikel een tabel van alle hun tot nu toe bekend geworden gevallen en maken vermelding van het belangrijke feit, dat men bij het overzien hiervan den indruk krijgt met *twee verschillende groepen* te doen te hebben. Bij de eerste groep bestaat een belemmering van de voortbeweging van den darminhoud, de darm is uitgezet en er spelen zich pathologische rottingsprocessen in af. Wordt deze stagnatie opgeheven, dan verdwijnt de SulfHb.aemie.

De tweede groep omvat gevallen, waar geen mechanische belemmering der voortbeweging van den darminhoud bestaat. Gewoonlijk hebben deze patienten wel obstipatie, doch niet altijd. Het zijn meestal gevallen, beschreven in Engeland, van vrouwen, die klagen over zwakte, hoofdpijn, dysmenorrhoe enz. en „allerlei klachten hebben, die als functioneel kunnen worden uitgelegd, maar toch ook sterk doen denken aan vergiftiging, waarbij nu en dan een eigenaardige toestand intreedt met geheel of gedeeltelijk verlies van het bewustzijn.”

Deze groep deed twijfel rijzen, of de eenvoudige verklaring der H_2S -productie en -resorbtie voor het ontstaan der SulfHb.aemie wel voldoende is. Ook is er zeer vaak ernstige obstipatie en zeer zelden SulfHb.aemie. Verder kan reeds jaren retentie van darminhoud bestaan, zonder dat er cyanose is, terwijl deze dan plotseling zonder aantoonbare reden optreedt.

Wat is de bijkomstige factor, die de SulfHb.aemie tot stand doet komen? De reduceerende stoffen in het serum, die Mackenzie Wallis hiervoor aansprakelijk had gesteld, waren door andere onderzoekers nooit gevonden; voorloopig bleef deze vraag dus nog onopgelost.

Door de mededeelingen van Snapper (65) en van Vollenhoven (74) betreffende enkele patienten met

SulfHb.aemie, die in de kliniek van eerstgenoemden waren geobserveerd, werd op het ontstaan dezer aandoening een nieuw licht geworpen.

Het betrof hier twee patienten (een 52-jarige vrouw, lijdende aan metastasen van een mammacarcinoom met een secundaire anaemie en een 57-jarige vrouw met tabes dorsalis en eveneens secundaire anaemie), bij wie geen sterke obstipatie bestond. Bij de eerste patiente ontstond, toen zij negen maanden in het ziekenhuis was, plotseling cyanose; de tweede patiente was reeds bij opname cyanotisch. Het bleek nu, dat de eerste patiente sinds acht maanden dagelijks $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ gram phenacetine gebruikte, terwijl de tweede patiente sinds een jaar 2 gram phenacetine per dag tot zich nam.

Verder werd duidelijk, dat wanneer de phenacetinetoeediening werd gestaakt, de cyanose en de SulfHb.aemie eerst in den loop van maanden weer verdwenen, terwijl bij de eerste patiente, nadat zij een week lang opnieuw $1\frac{1}{2}$ gram phenacetine per dag had gebruikt, de symptomen weer in sterke mate terugkwamen.

Er werden geen bijzonderheden in de zwavelstofwisseling bij deze patienten gevonden. Wel moet vermeld worden, dat de tweede patiente bitterwater kreeg om voor goede ontlasting te zorgen.

Phenacetine zelf, dat een anilinederivaat is en dus in staat is MetHb. te vormen, kan geen SulfHb. vormen, om de eenvoudige reden reeds, dat het geen zwavel bevat. Daarom opperde Snapper de onderstelling, dat het phenacetine de bloedkleurstof zoodanig veranderd had, ook zonder dat spectroscopische veranderingen zichtbaar waren, dat deze overgevoelig was geworden voor de inwerking van H_2S en diengevolge veel gemakkelijker dan normale bloedkleurstof in SulfHb. werd omgezet. Dat het mogelijk is, bloed in vitro te sensibiliseeren tegenover H_2S was reeds bewezen door de op blz. 20 genoemde proeven van Wood Clarke en Hurtle.

Door proeven bij menschen en honden kon Snapper deze

onderstelling bevestigen. Bij twee van tien proefpersonen werd na gebruik van 2 à 3 gram sulf.praecipit. per dag, na twee weken een zwakke SulfHb.streep waargenomen; $3 \times \frac{1}{2}$ gram phenacetine per dag gaf bij 6 personen met normale darmbeweging SulfHb.; de combinatie van phenacetine en zwavel gaf bij zeer vele (niet bij alle) proefpersonen aanleiding tot het ontstaan van SulfHb.

Bij proeven op honden bleken groote doses phenacetine MetHb. te vormen; zwavel alleen gaf geen verandering, evenmin kleine doses phenacetine alleen; de combinatie van beiden deed echter SulfHb. ontstaan.

S n a p p e r kreeg den indruk, dat bij patienten met een leveraandoening de SulfHb.aemie het sterkst en het snelst optrad.

Naar uit deze proeven bleek, werkt dus phenacetine bevorderend op het tot stand komen van SulfHb. Deze meening is ook door de verdere publicaties over de SulfHb.aemie bevestigd. Ook wees S n a p p e r er nog op, dat het vaker voorkomen van SulfHb.aemie in de Engelsch-sprekende landen zeer wel een gevolg kan zijn van het zeer groote gebruik, dat daar gemaakt wordt van anilinederivaten (Bromoseltzer, Antikamnia en ook z.g.n. versterkingsmiddelen als Harpers Brainfood bevatten antifebrine).

Dat echter ook zwavel alleen per os toegevoerd, SulfHb. kan doen ontstaan, blijkt reeds uit de boven beschreven mededeeling; immers twee van de tien proefpersonen kregen na gebruik van sulf. praecipit. SulfHb.aemie.

H i j m a n s v a n d e n B e r g h (27), die in dienzelfden tijd uitgebreide proeven met toediening van zwavel aan menschen en dieren nam, zag bij vijf konijnen door inbrengen van drie tot $3\frac{1}{2}$ gram sulf. praecipit. met een maagslangetje na één tot twee dagen reeds een zwak, na drie dagen een sterk SulfHb.-spectrum ontstaan.

Ook talrijke patienten met lichte obstipatie kregen, na het gebruik gedurende vijf dagen van 8 gram sulfur. depur. per dag, een duidelijke SulfHb.streep; tenslotte vermeldt hij, dat

	Ge- slacht	DOSIS PER DAG	DIAGNOSE	ANDERE MEDICIJNEN	SulfHb.	Cyanose
NA 10 DAGEN	Vr.	1 glas B.W.	Cholecystitis	Urotropine	+	-
	Vr.	1 glas B.W.	Arthr. deform.	Salicyl. natric.	Sp.	-
	Vr.	10 gram Sulf.magn.	Diabetes	Insuline	Sp.	-
	M.	10 gram Sulf.magn.	Ulcus duodeni t.b.c. pulm.	-	-	-
	M.	1 glas B.W.	Carc. ventr.	Sedormid	-	-
	M.	1 glas B.W.	Ulcus duod.	Extr. bellad.	Sp.	-
	M.	1 glas B.W.	Chron. longproc.	Podophylline + extr. bellad. Ferr. reduct.	-	-
	M.	1 glas B.W.	Ulcus duod.	Extr. bellad.	-	-
	M.	1 glas B.W.	Diabetes	Insuline	Sp.	-
	M.	1 glas B.W.	Ulcus duod.	-	-	-
	M.	1 glas B.W.	Akromegalie Psych. stoorn.	Phenacetine (I)	+	+
NA 2 WEKEN	Vr.	1 glas B.W.	Cystitis	Urotropine	-	-
	Vr.	1 glas B.W.	Thrombose	-	+	+
	M.	1 glas B.W.	Carc. ventric.	Pantopon.	-	-
	M.	1 glas B.W.	Haematurie natrauma	-	-	-
	M.	1 glas B.W.	Insuff. cordis Thrombose	Podophylline + Extr. bellad.	-	-
	M.	15 gram Sulf.magn.	Obstipatie carc. ventric.	Karlsb. water (I)	+	+
	M.	1 glas B.W.	Epididymitis	-	-	-
	M.	1 glas B.W.	Pneumoperito- naeum	-	-	-
	M.	1 glas B.W.	Hypertensie decomp. cordis	Pulv. Doveri	-	-
NA 3 WEKE. I	Vr.	1 glas B.W.	Chron. rheuma	Salic. natric.	+	-
	Vr.	1 glas B.W.	Diabetes	Insuline	+	-
	M.	1 glas B.W.	Pylorusstenose	-	-	-
	M.	1 glas B.W.	Diabetes	-	+	-
NA 4 WEKEN	Vr.	1 glas B.W.	Climacterische bezwaren	Allonal + ovarnon + broom.	+	-
	Vr.	1 glas B.W.	Arthr. deform.	Aspirine + phenacetine (I) + coffeine	+	-
	Vr.	1 glas B.W.	Cystitis	Urotropine	+	-
	Vr.	15 gram Sulf.magn.	Vitium cordis	Digitalis + diuretine + pantopon	+	-
NA 5 WEKEN	Vr.	1 glas B.W.	Pleuritis Exsud.	Salic. natric.	+	+
	Vr.	1 glas B.W.	Diabetes	Insuline + jod. kalic.	+	-
	M.	1 glas B.W.	Hydronephrose	-	Sp.	-
	M.	1 glas B.W.	Paralyse v. d. N. Recurrens	Jod. kalic.	Sp.	-
	M.	10 gram Sulf.magn.	Aorta-insuff. Arterioscler.	Digitalis + diuretine + hydr. chlorali	-	-
NA 6 OF MEER WEKEN	Vr.	1 glas B.W.	Diabetes	Insuline	+	-
	Vr.	1 glas B.W.	Cystitis	Vichyzout (I)	+	-
	Vr.	1 glas B.W.	Diabetes	Insuline + pantopon + strophantine	+	-
	Vr.	1 glas B.W.	Sinusitis maxillaris	Erbsche pillen + aspirine	+	-
	Vr.	1 glas B.W.	Nierafw.	Insuline	Zw. +	-
	Vr.	1 glas B.W.	Diabetes Cystitis	Tinct. valer. + Vichy (I)	+	-
	M.	1 glas B.W.	Diabetes	Insuline	Sp.	-
	M.	1 glas B.W.	Pneumoperito- naeum	Extr. bellad.	-	-
	M.	1 glas B.W.	Carc. ventric.	-	-	-
	M.	10 gram Sulf.magn.	Arterioscler. Aorta insuff.	Digitalis + diuretine + hydras chlorali	-	-

onder de patienten, die geruimen tijd kunstmatig Apentawater gebruiken, de meerderheid SulfHb.aemie krijgt; het spectrum is dan gewoonlijk niet zeer intensief.

Zelf heb ik dat onderzoek herhaald bij een aantal patienten met verschillende aandoeningen, die in het ziekenhuis bitterwater of sulfus magneticus gebruikten. Hierbij bleek, dat bij zeer velen van hen SulfHb.aemie optrad, na gebruik van normale doses bitterwater of sulfas magneticus. De absorbtie-streep was nooit zeer intensief, ook niet in de weinige gevallen, waarin een cyanose van het gelaat optrad. Er werd binnen acht dagen na het begin van het gebruik dezer middelen nooit SulfHb. gevonden; bij langer gebruik echter in de meerderheid der gevallen wel.

Uit deze proeven zien wij dus, dat zwavelgebruik alleen in staat is SulfHb. te vormen; de meeste patienten kregen weliswaar nog andere medicijnen, doch sommigen niet, terwijl ook bij hen SulfHb. optrad. Trouwens met onze tegenwoordige kennis, is van de meeste der gebruikte medicijnen ook niet aan te nemen, dat zij invloed gehad hebben op de SulfHb.-vorming; wel is dit natuurlijk het geval bij de zeer enkele patienten, die phenacetine, Vichyzout of Karlsbaderzout gebruikten.

Bij bitterwatergebruik gedurende drie weken of langer bleek bij alle vrouwen SulfHb. ontstaan te zijn; bij de mannen was dit niet het geval. Verscheidene mannen, die meer dan zes weken achtereen bitterwater gebruikten, hadden geen SulfHb.aemie.

Duidelijke cyanose werd slechts gezien bij vier patienten: bij een man, die sinds tien dagen bitterwater + phenacetine gebruikte; bij een man, die sinds twee weken, per dag 15 gram Sulf. magn. + een glas Karlsbader zout kreeg, en bij twee vrouwen, die resp. sinds twee en vijf weken bitterwater innamen. Bijzondere klinische verschijnselen boden deze patienten niet.

Terloops wil ik hier nog een toevallige waarneming vermelden, die in het Utrechtsche laboratorium in 1922 was ge-

daan (27); het was n.l. gebleken, dat bij konijnen, die een volkomen gezonden indruk maakten, in een zeker percentage SulfHb.aemie voorkwam. Bij enkele dezer dieren werd obductie verricht, waarbij geen afwijkingen werden gevonden. Ik heb dit onderzoek bij een aantal schijnbaar gezonde konijnen herhaald en ook nu bleek dit het geval te zijn; van naast elkaar in één stal levende konijnen, hadden sommigen wel SulfHb.aemie, anderen niet. Het spectrum was nimmer zeer intensief en bij hetzelfde dier den éénen dag duidelijker dan den anderen. Merkwaardig is wel, dat de eerste tientallen konijnen, die ik onderzocht dezen zomer, geen van allen SulfHb. in het bloed hadden. De konijnen met SulfHb.aemie hadden geen darmstoornissen en gedroegen zich geheel als normale konijnen. Een verklaring van dit verschijnsel kon nog niet gevonden worden.

Uit de proeven van S n a p p e r bleek dus, dat phenacetine het tot stand komen van SulfHb.aemie zeer sterk bevordert, terwijl H i j m a n s v a n d e n B e r g h had gevonden, dat zwavel in den vorm van sulfur depuratum of bitterwater ook zonder meer tot SulfHb.vorming in staat is. Zelfs geeft bitterwater meestal reeds na vrij korten tijd een SulfHb.-spectrum, waarbij de patient dan echter slechts in enkele gevallen duidelijke cyanose vertoont. Bij mijn proeven bleek bij alle vrouwen, na gebruik van bitterwater gedurende drie weken, SulfHb. ontstaan te zijn, terwijl dit slechts bij een deel der mannen het geval was. Ook zijn de meeste patienten met SulfHb.aemie vrouwen. Zou de oorzaak hiervan kunnen zijn, dat de bloedkleurstof van vrouwen in het algemeen gevoeliger is voor de inwerking van zwavel, dan die van mannen?

In het licht van bovengenoemde onderzoekingen bezien, moet bij de publicaties, die voor dien tijd verschenen zijn, rekening gehouden worden met de mogelijkheid van het gebruik van anilinekleurstofderivaten of van zwavelhoudende laxemiddelen; immers het grootste aantal dezer patienten leed aan hoofdpijn en verstopping.

Zoo beschreef O l i v e r (31) b.v. in 1906 drie vrouwen met

cyanose, waarvan hij niet vermeldt, of MetHb., dan wel SulfHb. aanwezig was. Het klinische beeld is echter dat der SulfHb.aemie.

De eerste patiente, een 27-jarige vrouw, die geen obstipatie had, kreeg aanvallen van hoofdpijn, misselijkheid, lusteloosheid en cyanose, soms ook buikpijn. Zij gebruikte geregeld groote hoeveelheden acetanilide en coffeine voor hoofdpijn en depressietoestanden. De tweede patiente, een vrouw van 50 jaar, gebruikte geregeld phenacetine en aspirine, en had zelf geconstateerd, dat zij, na het innemen hiervan, blauw werd; terwijl bij de derde patiente, een 36-jarige vrouw, de cyanose en algemeene klachten verdwenen, nadat zij opgehouden had met het gebruik van caputinpoeiders.

De patient van Jamieson (61) was een 22-jarige man, die af en toe aanvallen kreeg van hoofdpijn, duizeligheid, hartkloppingen enz. Hij kreeg in het ziekenhuis phenacetine voor de hoofdpijn; er waren geen darmstoornissen. Er was een streep in het roode deel van het spectrum bij ± 630 zichtbaar, waarvan niet verder is nagegaan, of zij op SulfHb. of op MetHb. berustte.

Het is opmerkelijk, dat de anilinederivaten, die de SulfHb.-vorming zoo zeer versnellen, zelf in staat zijn uit de bloedkleurstof MetHb. te vormen. Is dit een toevallig samenvallen? Doen ook andere MetHb.vormers dit? Gaat de SulfHb.-vorming via MetHb.? Dit zijn enkele vragen, die in dit verband rijzen.

Revers heeft hierover voor eenigen tijd nog niet gepubliceerde proeven verricht, die ik, dank zij zijn welwillendheid, in het kort kan vermelden. Werkende in vitro, bij kamertemperatuur met gehaemolyseerd bloed zag hij, dat verscheidene stoffen, die onder deze omstandigheden MetHb. vormen (zooals natriumnitriet, ferricyaankalium, kaliumpermanganaat, pyrogallol e.a.) de SulfHb.vorming versnellen.

Het ontstaan van SulfHb. uit bloed en H_2S geschiedde n.l. duidelijk sneller, wanneer daaraan te voren bovengenoemde stoffen waren toegevoegd, in zoodanige verdunning, dat van

het ontstaan van MetHb. nog niets te zien was. Dat de SulfHb.vorming via MetHb. zou gaan, is niet waarschijnlijk, want in bloed, waarin door staan MetHb. was ontstaan, vormde zich bij toevoegen van H_2S niet sneller SulfHb., dan in gewoon bloed, hetgeen ik kon bevestigen.

Ook bij mijn patient met intraglobulaire MetHb.aemie, ontstond niet eerder SulfHb. bij gebruik van zwavelhoudende middelen, dan bij normale menschen onder gelijke omstandigheden.

Gedurende acht dagen kreeg hij dagelijks 10 gram sulfas magnescus en bitterwater, zonder dat er SulfHb. in aantoonbare hoeveelheid gevormd werd.

Hetzelfde blijkt uit de proeven van Harrop en Waterfield (126). Met aniline, antifebrine en phenacetine werd bij honden MetHb.aemie verkregen, het snelst met aniline. Als 50 % van de bloedkleurstof in MetHb. was omgezet, dan was reeds na 36 uur het MetHb. weer geheel uit het bloed verdwenen. Gaf men deze stoffen samen met zwavel, dan trad SulfHb.aemie op (in de proeven met aniline MetHb. + SulfHb.); deze bleef dagen bestaan zonder noemenswaard te verminderen en was na weken nog in geringe mate aanwezig.

Brachten deze onderzoekers nu bij honden groote doses H_2S rectaal in, dan ontstond reeds na $\frac{1}{2}$ minuut sterke dyspnoe. De longen scheidden veel H_2S uit; in tegenstelling met Erich Meyer, vonden zij hierbij geen SulfHb. in het bloed. Was door toediening van aniline van te voren MetHb. gevormd, dan ontstond bij deze proef evenmin SulfHb. Ook hieruit blijkt dus, dat uit MetHb. bevattend bloed niet sneller SulfHb. ontstaat, dan uit normaal bloed.

Het was dezen onderzoekers ook opgevallen, dat toevoer van zwavel per os, alleen SulfHb. deed ontstaan bij honden, waarbij de milt was weggenomen. Ook miltexstirpatie zou dus volgens hen de bloedkleurstof sensibiliseeren ten opzichte van H_2S .

In 1931 beschreven Hijmans van den Bergh en Revers (29), dat het gebruik van pyridium (het zoutzure

zout van phenylazo- α - α -diaminopyridine), samen met kleine hoeveelheden bitterwater, dikwijls aanleiding geeft tot het ontstaan van SulfHb.aemie. Pyridium bleek dus een dergelijke werking uit te oefenen, als phenacetine en andere anilinepreparaten, maar het doet dit in sterkere mate. Pyridium alleen gaf slechts in één geval een zwakke SulfHb.streep; bitterwater alleen geeft na verloop van tijd ook een, meestal geringe SulfHb.aemie.

Kregen de patienten echter geregeld pyridium ($3 \times$ per dag 200 m.gr.) en na tien dagen nog drie achtereenvolgende dagen een glas bitterwater erbij, dan trad een duidelijk cyanose op, met in het bloed de absorbtiestreep van SulfHb. van 615—628.

Ook in vitro bleek toevoeging van twee druppels van een pyridiumoplossing, de SulfHb.vorming uit bloed, waaraan zwavelwaterstofwater was toegevoegd, zeer sterk te versnellen.

Eenigen tijd later beschreef van Schoonhoven van Beurden (131) eveneens een geval, waaruit bleek, dat de SulfHb.aemie bij gebruik van pyridium zeer snel kan ontstaan, zelfs als slechts een buitengewoon geringe hoeveelheid zwavel is ingenomen.

Een patiente kreeg op een dag, waarop zij 1 L. Vichywater dronk (bevattende 0,28 gram sulfas natricus) $3 \times$ per dag 200 m.gr. pyridium; den dag hierop volgende, ontwikkelde zich reeds een flinke cyanose, welke op SulfHb.aemie bleek te berusten. Toen de pyridiumtherapie later weer hervat werd, zonder dat patiente Vichywater gebruikte, traden deze afwijkingen niet op.

Willemsse (72) vermeldde een geval van SulfHb.aemie bij een zuigeling; hij weet het ontstaan der SulfHb.aemie aan abnormale rotting in de darmen, tengevolge van eenzijdige meelvoeding. Helaas heeft hij niet vermeld, op welke wijze tusschen Methb. en SulfHb. gedifferentieerd werd.

Een tweede geval bij een zuigeling is door Parsons (92) beschreven; dit drie weken oude kind was in het ziekenhuis opgenomen wegens gewichtsvermindering en braken. Tijdens

de observatie traden af en toe diarrheën en temperatuursverhoging op, terwijl het kind gedurende enkele weken blauw zag. Er was in dien tijd SulfHb.aemie, waarvoor geen oorzaak werd gevonden. Uit speeksel en faeces kon geen nitrosobacil gekweekt worden.

De patient, dien Vogel (87) in 1924 beschreef, was in vele opzichten merkwaardig. Dit was een jonge man, zonder obstipatie of diarrheën, met een duidelijke cyanose, berustende op SulfHb.aemie (vastgesteld door vergelijking met kunstmatig MetHb. en SulfHb. en door $(\text{NH}_4)_2\text{Sproef}$). Hij had sinds korten tijd last van duizeligheid en flauwvallen.

Hij werkte in een chemische fabriek aan de bereiding van een fotografische ontwikkelaar, waarbij nitrobenzol gebruikt werd. Zijn handen waren ruw en vol groefjes en kleine wondjes. Verder gebruikte hij tegen acne tabletten, die zwavel bevatten. In de combinatie van deze twee factoren ziet Vogel de oorzaak voor het ontstaan van het bloedkleurstof-derivaat. Pas vier maanden, nadat de patient, die geen lichamelijke afwijkingen had, voor het eerst onderzocht was, was het SulfHb. uit het bloed verdwenen. In dien tusschentijd had hij gewerkt met rubberhandschoenen om zijn handen tegen het contact met nitrobenzol te beschermen.

Bloed, serum en urine bevatten geen nitieten; het speeksel in normale hoeveelheid. De bloedcultuur was steriel. Uit het speeksel werd, volgens Mackenzie Wallis, geen nitrosobacil gekweekt.

Barcroft (105) en medewerkers beschreven in 1926 twee vrouwen (31 jaar en 43 jaar oud) met SulfHb.aemie. De eerste had geen darmstoornissen, wel vage klachten over buikpijn, braken, hartkloppingen enz. De tweede patiente had afwisselend diarrhee en obstipatie, verder vele algemeene klachten. Er waren geen nitieten in het bloed. Bij beide patienten leverde urine- en faecesonderzoek geen bijzonderheden op, en was de bloedcultuur steriel. Een oorzaak voor het ontstaan der SulfHb.aemie kon bij hen niet worden gevonden.

De patiente, die Waterfield (115) in 1928 beschreef,

gelijkt in vele opzichten op een nog door mij te beschrijven patiente. In 1924 had Lloyd (90) reeds over haar bericht als een geval van MetHb.aemie. Zij was toen een 26-jarige verpleegster, die behalve typhus geen ziekten had doorgemaakt. Plotseling (na zich vertild te hebben) kreeg zij pijn aanvallen in den buik, waarvoor de appendix verwijderd werd. Patiente hield buikpijn, begon te braken en werd cyanotisch gedurende de aanvallen. De menstruatie trad slechts drie maal in twee jaar op, telkens gevolgd door ergere cyanose. Zij had altijd obstipatie gehad. Op de Röntgenfoto's van maag en darmen waren geen afwijkingen te zien. Bij een tweede operatie werden adhaesies verwijderd. De toestand verbeterde niet; er trad hoofdpijn op, evenals depressietoestanden met hallucinaties. Er was MetHb. in het bloed. Tijdens een goede periode werd zij ontslagen, doch in 1926 weer opgenomen. Lippen en neus waren licht cyanotisch. Bij een aanval, waarbij patiente leek te sterven, bleven pols en temperatuur goed. De ademhaling was versneld (40 p. m.); patiente had het gevoel te zullen stikken. Zuurstoftoevoer gaf wel wat verlichting, doch had geen invloed op de cyanose. In het bloed was nu SulfHb. (band bij 615, $(\text{NH}_4)_2$ Sproef, COproef). De pijn was, in vergelijking met vroeger, niet meer zoo op den voorgrond. De cyanose bestond thans ook tusschen de aanvallen. Adrenaline $1/1000$ bedwong een aanval dadelijk. Door colondouches en lavementen werd vrijwel steeds binnen enkele minuten een aanval uitgelokt.

Het lichamelijk onderzoek bracht geen bijzonderheden voor den dag. Cultures van faeces, bloed, tonsillen, zweet, urine en cervix uteri gaven geen groei van micro-organismen van pathologische beteekenis.

Omdat de aanvallen erger waren bij sterke opstipatie, en uitgelokt werden door colondouches, werd de dikke darmflora ervoor aansprakelijk gesteld. Er werd coecostomie verricht en de dikke darm werd dagelijks door deze opening gespoeld. Patiente bleef nu tien dagen zonder aanval en werd minder blauw; spectroscopisch was er geen afwijking in het bloed. Den

tienden dag stopte de drainage bij ongeluk, waarop patiente een aanval met pijn kreeg. Hierna vertoonde zij eenigen tijd vele hysterische verschijnselen. Op den achttienden dag na de operatie bleek er MetHb.aemie te bestaan.

Patiente had nu tusschen de aanvallen weer een normale kleur.

Er werd een verbinding gemaakt tusschen het ileum en het laatste stuk van het colon, wat slechts kortdurende verbetering gaf. Daarna geschiedde colectomie. Het colon was macroscopisch en microscopisch normaal en in de cultures van inhoud, submucosa en muscularis groeiden geen micro-organismen van pathologische beteekenis. Na de operatie traden aanvallen op van heftige pijnen en abnorme gedragingen. Tijdens één dezer aanvallen van cyanose en pijn, bleek het bloed zoowel MetHb., als SulfHb. te bevatten. Patiente werd psychisch meer en meer abnormaal en werd daarom in een isoleerkamer gebracht, met de bedoeling, haar naar een gesticht over te brengen. Zoodra patiente dit beseftte, had zij in het geheel geen klachten meer en bleef gedurende veertien dagen volkomen normaal. Enkele maanden na het ontslag uit het ziekenhuis, nam zij haar werk als verpleegster weer op.

Volgens Waterfield heeft de colectomie de ziekte genezen en worden de latere aanvallen beschouwd, als te zijn opgewekt vanuit het overgebleven stukje colon of door een opgestegen infectie in den dunnen darm. Ook achtte hij mogelijk een hysterische voortzetting van de vroegere aanvallen van organische pijn.

Er is een naschrift van H a n k e y bij dit artikel, die omtrent haar verdere lotgevallen bericht. Na het verbreken van haar verloving, kreeg patiente geheugenstoornissen, depressietoestanden met voedselweigering en suicideneiging, die steeds werden voorafgegaan door cyanose. Af en toe ziekteinzicht, „ascribing it to the fact that nobody wanted her, which was unfortunately true”. In 1927 stierf zij aan pneumonie.

Ik heb dit ziektegeval wat uitvoeriger behandeld, omdat de conclusie, waartoe Waterfield komt, n.l. dat het colon

de oorzaak was van haar toestand, mij alleszins aanvechtbaar lijkt. Mijns inziens dringt zich al lezende de conclusie in ons op, dat patiente een hysterica was, die buiten de doctoren om poeders innam, welke bij regelmatig gebruik SulfHb. veroorzaken en bij plotseling gebruik in groote doses MetHb. Het feit, dat deze vrouw in de isoleercel veertien dagen zonder klachten was, is teekenend. Wel vermeldt Waterfield, dat patiente geen poeders innam, maar als zij werkelijk een hysterica was, zal zij ook wel in staat geweest zijn dit ongemerkt te doen, temeer, daar haar beroep haar hierbij kon helpen. Ook bij onze patiente B. hebben wij langen tijd gedacht, dat zij geen poeders gebruikte. (Zie blz. 87).

Dezelfde opinie, die ik hierboven opperde omtrent Waterfield's patiente, heeft ook Ryle, die dit geval heeft meegemaakt. Hij vermeldt dit in een onderschrift bij een artikel van Raven (94), die een beschrijving geeft van een verpleegster van middelbaren leeftijd, sinds meer dan een jaar lijdende aan cyanose. De oorzaak was, volgens Raven, MetHb. (van differentiatie tusschen MetHb. en SulfHb. wordt geen melding gemaakt). Patiente had reeds verscheidene buikoperaties ondergaan; ook een coecostomie, waardoor geïrrigeerd werd, had geen verbetering gebracht. Lichamelijke afwijkingen werden niet gevonden; wel was er vaak bloed en eiwit in de urine; er waren geen verschijnselen van nephritis. Er werd ontdekt, dat zij antikamnia-tabletten gebruikte; een doosje, dat 's morgens twaalf tabletten bevat had, was 's avonds leeg. Toen patiente onder nauwlettend toezicht geen tabletten meer in kon nemen, werd haar kleur normaal.

Raven vermeldt, dat in den oorlog wel phenacetine werd ingenomen om, door de ontstane cyanose, aan den dienst te ontkomen.

Ryle, die behalve deze twee nog een derde geval zag, schrijft, dat hij hiervan zoozeer onder den indruk was gekomen, dat hij geneigd was aan het bestaan van „enterogene cyanose” te gaan twijfelen.

Dat deze opvatting echter onjuist moet zijn, is met absolute zekerheid bewezen door de beschreven patienten met atresia ani en ziekte van Hirschsprung.

Een artikel van Harrop and Waterfield (126) uit Amerika noemt tien gevallen van cyanose door intraglobulaire SulfHb.aemie, waarvan acht in een half jaar waren geobserveerd. Hieruit wordt — m. i. terecht — geconcludeerd, dat niet zoozeer de ziekte zeldzaam is, dan wel de herkenning ervan.

De eerste negen patienten waren allen hoofdpijnlijders vanaf hun jeugd, acht van hen gebruikten hiervoor regelmatig bromoseltzer, de negende gebruikte vroeger antikamnia. Zeven patienten hadden chronische obstipatie, twee hadden noch verstopping, noch diarrhee. Allen waren zij eenigszins emotioneel. Onder deze negen waren drie vrouwen en zes mannen.

De tiende patiente, die geen obstipatie en geen hoofdpijn had en evenmin medicijnen gebruikte, had de laatste vier jaar telkens drie maanden per jaar gewerkt in een katoenfabriek met anilineverf, die sterk naar zwavelwaterstof rook; die verf bevulde haar handen zeer. Zij had vier maal een aanval gehad van braken, hoofdpijn „definite mental manifestations” en cyanose in den tijd, dat zij werkte. Overigens was zij gezond. Onderzoek van de verf toonde, dat deze naar H_2S rook en dat deze stof vrijkwam, wanneer de verf met zuur behandeld werd. De resorptie zou door de huid geschied zijn.

Alle patienten verbeterden na wegname van het aetiologisch agens; het duurde echter steeds verscheidene weken voor de cyanose weg was. Dit wijst er reeds op, dat er SulfHb.aemie was; MetHb. verdwijnt in 1 à 2 dagen uit het bloed, als de oorzaak verdwenen is. Uitmeten van de golflengte, $(NH_4)_2S$ -proef, KCN-proef en CO-proef bevestigden de aanwezigheid van SulfHb.

Tenslotte wil ik nog melding maken van twee patienten, die ik zelf heb kunnen waarnemen.

Patient I. Mejuffrouw B., oud 28 jaar, was in 1925 voor de eerste maal in het ziekenhuis opgenomen. Zij klaagde over hoofdpijn, zwakte, moeheid, maagpijn en braken en zou bloed opgegeven hebben. Er was een zeer sterke obstipatie, soms ook een drie tot vier dagen durende retentio urinae.

Patiënte zou eens vijf dagen achtereen bewusteloos geweest zijn. Er was dysmenorrhoe. Tijdens de observatie braakte zij vrijwel dagelijks. Er werden geen lichamelijke afwijkingen van beteekenis gevonden. Chemisch en Röntgenologisch maag-onderzoek, neurologisch onderzoek en Röntgenfoto van den thorax leverden geen bijzonderheden op. De diagnose bij het vertrek luidde hysterie. Er was geen cyanose.

Bij de opname in 1927 had patiënte dezelfde klachten, terwijl ook nu geen afwijkingen werden gevonden (bloedonderzoek, inloopclysma, rectoscopie enz. gaven normale beelden). Er was ook nu geen cyanose. Zij verliet met dezelfde diagnose de kliniek.

In 1929 werd zij in een ander ziekenhuis geopereerd: bij deze proeflaparotomie werden geen afwijkingen gevonden. Volgens verkregen inlichtingen, was zij bij de opname cyanotisch, doch verdween de cyanose snel. Er werden geen afwijkingen gevonden bij het spectroscopisch bloedonderzoek.

Patiënte was daarna eenigen tijd een trouwe bezoeker van onze polikliniek, waar in 1930 werd opgemerkt, dat zij cyanotisch was, en in 1931 MetHb. in het spectrum van het bloed werd gevonden.

Patiënte werd nu weer in het ziekenhuis opgenomen. Er was een sterke cyanose, v.n.l. van lippen en vingers. Ook maakte zij een zwakken, anaemischen indruk; het haemoglobinegehalte bedroeg echter 90 %.

Bij spectroscopiseeren van het stroomende bloed door de wang of het oor heen, was duidelijk een streep in het roode deel van het spectrum waar te nemen. Het MetHb. bleek intraglobulair te zijn, het serum bevatte geen afwijkingen. De streep breidde zich uit van $\pm 630-640$ en verdween dadelijk met $(\text{NH}_4)_2\text{S}$.

Reeds na een dag was patiente veel minder cyanotisch; na zes dagen was er geen cyanose meer en evenmin een MetHb.-band in het bloed. Gedurende enkele dagen kreeg zij iederen dag 2 glazen bitterwater, om de verstopping te bestrijden; na zes dagen bleek in het bloed SulfHb. aanwezig te zijn (streep bij ± 620 , die niet verdwijnt met $(\text{NH}_4)_2\text{S}$).

Patiente werd behandeld voor haar maagklachten met een Sippykuur, die echter geen verbetering van eenige beteekenis bracht.

Toen zij een maand later weer op de polikliniek verscheen, was er weer MetHb. in het bloed aanwezig; geen SulfHb. meer.

26 Januari 1932 werd patiente voor de vierde maal in de kliniek opgenomen; de klachten waren dezelfde gebleven. Er was nu weer een zeer sterke cyanose van lippen, vingers, ooren en slijmvliezen, terwijl de wangen een loodgrijze tint hadden. Ook nu werden er geen lichamelijke afwijkingen gevonden.

Bij spectroscopisch onderzoek bleek een streep in het rood aanwezig te zijn bij ± 630 , die met $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ verdween: MetHb.

Het Hb.gehalte was 85 %. Toen patiente een dag in het ziekenhuis was, collabeerde zij plotseling, terwijl zij rustig in bed lag; de pols was bijna onvoelbaar en zij maakte een zeer zieken indruk. Den dag daarna braakte zij een koffiebruine vloeistof, die bloed bevatte; zij voelde zich erg zwak en had zware hoofdpijn.

Binnen enkele dagen was het MetHb. uit het bloed verdwenen en werden bij spectroscopiseeren geen afwijkingen meer gezien; toch was zij nog blauw, hoewel in veel mindere mate. Er bestond ook nu weer een zeer sterke obstipatie, terwijl patiente soms één of twee dagen achtereen niet urineerde. De urine bevatte veel indican.

Op 9 Februari bleek in het roode deel van het spectrum een zwakke absorbtiestreep aanwezig te zijn bij ± 620 , die met $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ of KCN niet verdween: SulfHb. Het bleek, dat

patiente bij vergissing op 2 en 3 Februari 10 gram sulfas magnescus had gekregen. Op 25 Februari was nog steeds het spectrum van SulfHb. te zien. Kwam dit door de zeer kleine hoeveelheid sulf. magn., of waren er nog andere oorzaken voor?

Bij een plotselinge doorzoeking van de meegenomen bezittingen van patiente werden in een portemonnaie verscheidene poeders gevonden. Patiente vertelde, dat deze van een kwakzalver afkomstig waren; zij zou zulke poeders niet ingenomen hebben. Bij de analyse, die Dr. Groothoff verrichtte, bleek één poeder $1\frac{1}{2}$ gram te wegen en geheel te bestaan uit phenacetine en antifebrine.

Enkele dagen later kreeg patiente cystitisklachten; de urine bevatte eiwit en in het sediment vele leucocyten en verscheidene erythrocyten. Zij vertrok spoedig hierna uit het ziekenhuis, waarin zij 17 Mei weer werd opgenomen. De klachten waren dezelfde; er was nog een duidelijke cyanose.

Het lichamelijk onderzoek bracht geen nieuwe bevindingen. De urine bevatte nog slechts een spoor eiwit; het sediment bevatte vele bacteriën en eenige leucocyten. De urobiline-reactie was positief; de indicanreactie was eerst zwak, later sterk positief. Het microscopisch bloedbeeld was volkomen normaal, evenzoo de osmotische weerstand der roode bloedlichaampjes.

Het bloed bevatte nu een duidelijke SulfHb.streep met maximumintensiteit bij 622 (vergeleken met kunstmatig SulfHb. en MetHb., $(\text{NH}_4)_2$ Sproef COproef). De afwijking was intraglobulair.

Het chemisch onderzoek van het bloed bracht geen afwijkingen voor den dag; ook konden uit het bloed geen H_2S -vormende bacteriën worden gekweekt.

De bruine vloeistof, die patiente af en toe braakte, zag er uit, alsof er versch bloed uit de mond- of keelholte bij was gemengd.

De benzidinerreactie in de faeces was herhaaldelijk negatief. Op de Röntgenfoto's van maag en duodenum werden geen afwijkingen gezien.

Onderzoek naar den nitrosobacil in het speeksel viel negatief uit.

Later kreeg patiente weer cystitisklachten en bevatte de urine vele leucocyten; op grond van de bevindingen bij de cystoscopie moet een lichte rechtszijdige pyelitis worden aangenomen met geringe ontstekingsverschijnselen van het blaas-slijmvlies.

Geruimen tijd bleef de SulfHb.streep onverzwakt bestaan; half Juni '32, toen patiente ook veel minder cyanotisch was geworden, was het spectrum van SulfHb. niet meer waar te nemen.

Wij gaven toen patiente $2 \times$ per dag $\frac{1}{2}$ gram antifebrine, om te zien of het gebruik van deze poeders weer SulfHb. zou doen ontstaan.

Enkele dagen later was zij plotseling, na een wandeling, duidelijk cyanotisch, het bloed bevatte een flinke streep van 618—638, die na $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ toevoeging zwakker werd, waarschijnlijk SulfHb. + MetHb. Den dag daarop vonden wij alleen een streep bij 622.5: SulfHb.

Omdat wij zeker wilden zijn, of dit aan onze medicamenten was toe te schrijven, onderzochten wij weer alles, wat patiente bij zich had en vonden, in een kluwen wol, twaalf poeders, die volgens de analyse van Dr. G r o o t h o f f bleken te bevatten: phenacetine, antifebrine, coffeine en atophaan. Eén poeder woog $\frac{1}{2}$ gram. Patiente zeide niets van het bestaan dezer poeders te weten.

Zij is sindsdien uit het ziekenhuis ontslagen; toen ik haar het laatst zag in Februari '33, was zij wel wat minder cyanotisch, doch het bloed bevatte bij spectroscopisch onderzoek weer een duidelijke MetHb.streep, die ook in het stroomende bloed bij spectroscopiseeren door het oor heen goed te zien was.

De klachten waren dezelfde gebleven.

Het vermoeden lijkt mij gewettigd, dat patiente af en toe voor een bezoek aan de polikliniek en voor de opname in het ziekenhuis zeer vele poeders tegelijk nam, die MetHb. deden

ontstaan; bij regelmatig gebruik van minder groote hoeveelheden poeders ontstond dan SulfHb. Waarschijnlijk is ook de combinatie van MetHb. en SulfHb. bij de laatste observatie, die plotseling na een wandeling ontstond, te danken aan een extra groote dosis poeders genomen in een tijd, dat zij regelmatig innam.

Ik vermoed, dat bij de patiente van Waterfield, die afwisselend SulfHb. en MetHb., of beide tegelijk had, een dergelijke oorzaak aanwezig is geweest.

Welk gedeelte van de klachten van onze patiente in verband gebracht moet worden met organische afwijkingen (obstipatie, hoofdpijn, later pyelitis); welk gedeelte aan de hysterische karakters trekken en welk gedeelte aan intoxicatie door de bloedkleurstofderivaten geweten moet worden, konden wij niet vaststellen.

Patient II. Dit was een 54-jarige gehuwde vrouw, moeder van 8 gezonde kinderen; 5 kinderen waren jong gestorven. Sinds haar 31e jaar had zij pijnen in beide beenen. Pas in den laatsten winter waren haar lippen en extremiteiten een weinig blauw geworden. Sinds enkele jaren klaagde zij over zwakte en pijnen in handen en voeten. Sinds $\frac{1}{2}$ jaar was zij bedlegerig. Patiente had *elken dag normale ontlasting*.

Het lichamelijk onderzoek leverde geen afwijkingen op; evenmin het urine-onderzoek. De reacties van Wassermann en Sachs Georgi waren negatief. Bij neurologisch onderzoek werd gevonden, dat beiderzijds de kniepeesreflexen opgeheven en de Achillespeesreflexen nauwelijks op te wekken waren. De sensibiliteit was geheel intact.

De lippen waren duidelijk cyanotisch, evenzoo, maar in mindere mate, voeten en handen. Deze waren niet koud, eerder warm. Tijdens de observatie, maakte patiente een thrombose van de linker vena femoralis door.

Het was niet mogelijk, bij haar met zekerheid een verklaring voor de pijnen in de extremiteiten te vinden. Acrocyanose, erythromelalgie en hyperglobulie konden worden uitgesloten.

Met padutine, dat tegen vasomotorische stoornissen wordt aanbevolen, werd bij haar oorspronkelijk een gunstige werking op de pijnen vastgesteld, die echter na verloop van tijd minder duidelijk werd.

Bij spectroscopisch onderzoek van het bloed bleek SulfHb. aanwezig te zijn in de erythrocyten. Bij navraag bleek, dat patiente sinds negen jaar dagelijks z.g.n. zenuwpoeders gebruikte, die $\pm \frac{1}{2}$ gram wogen en bij onderzoek geheel uit acetanilide bleken te bestaan. Zij had iedere week 25 van deze poeders gebruikt, dus bijna 2 gram acetanilide per dag. In deze omstandigheid lag bij haar, naar alle waarschijnlijkheid, de oorzaak der SulfHb.aemie en der cyanose.

HOOFDSTUK VII.

HAEMOLYTISCHE METHAEMOGLOBINAEMIE EN SULPHAEMOGLOBINAEMIE.

Naast de tot nu toe beschreven gevallen, waarbij de veranderde bloedkleurstof niet buiten de erythrocyten was getreden, komen ook, doch zeldzamer, gevallen voor, waar het MetHb. of SulfHb. zich in het serum bevindt.

Van bepaalde, min of meer typische ziektebeelden, zooals bij de intraglobulaire vormen, kan hier niet gesproken worden.

Het verschijnen van de bloedkleurstofderivaten buiten de erythrocyten komt, als niet steeds aanwezig symptoom, voor bij verschillende toestanden.

Verreweg het meest zijn de haemolytische vormen beschreven bij septische ziektebeelden, waarbij haemolyse heeft plaats gehad en zich vaak ook haematine in het serum bevindt.

Schotmüller (55, 56) en Bingold (57, 58) hebben een groot aantal dergelijke gevallen beschreven. De meeste hiervan zijn septische toestanden, veroorzaakt door den gasbacil van Welch-Fraenkel of door anaerobe streptococci en staphylococci.

De patienten waren meerendeels vrouwen, die zich bij een poging tot abortus met deze bacillen geïnfecteerd hadden. Bij het beeld van een heftige acute sepsis zonder bepaalde localisatie, voegde zich een blauwe verkleuring van neus, slijmvliezen, handen en voeten, terwijl de verdere huid een geelbruine kleur verkreeg. Bij het bloedonderzoek vonden deze onderzoekers dan haemolyse van de roode bloedlichaampjes, en in het serum ook MetHb. en haematine. De urine bevatte vaak bloedkleurstof en bloedkleurstofderivaten.

Niet alleen na abortus provocatus, ook bij infecties met de bac. phlegmon. emphysemat. langs anderen weg, treden deze ziekteverschijnselen op. Bingold (57) nam een geval waar bij een wondinfectie aan het front.

Waarschijnlijk (27) is de De Ruyter in 1878 de eerste geweest, die in een dergelijk geval de verandering van de bloedkleurstof heeft gezien. Uit zijn mededeeling wordt het waarschijnlijk, dat er in dit geval van maligne oedeem SulfHb. was ontstaan.

Petrien Maaszen (12) vonden bij varkens met vlek-ziekte SulfHb. in het bloed van zieke organen en in bloedige exsudaten, in een deel der gevallen (44 %); een enkele maal vonden zij ook MetHb., eenmaal SulfHb. + MetHb. De bacteriëncultures vormden meestal rijkelijk H_2S .

Schumm en Hegler (47) zagen ook bij infecties met den bac. emphys. na abortus, MetHb. in het serum en in de urine, soms naast haematine. SulfHb. nam Schumm (41) waar, in een geval van een aan bacteriaemie gestorven patient.

De patiente, die in 1918 door Hijmans van den Bergh beschreven is (26), was eveneens lijdende aan sepsis na abortus provocatus. Haar huid was, evenals in de gevallen van Schotmüller en Bingold, geelachtig verkleurd, met een blauwe tint aan het gelaat. Er was een sterke haemolyse, waardoor het onderzoek op haematine in het serum onmogelijk werd; wel kon worden vastgesteld, dat het serum duidelijk SulfHb. bevatte. De aerobe kweekproef bleef steriel; anaeroob werd niet gekweekt, doch het beeld kwam geheel overeen met de ziektebeelden na infectie met den Fraenkelschen bacil.

Snapper (64) zag tijdens de griep epidemie in 1918 een septisch verloopend ziektebeeld bij een jongetje van 10 jaar. Het serum was haemolytisch en bevatte MetHb., SulfHb., haematine en bilirubine. De urine bevatte eveneens MetHb. en SulfHb. De bloedcultuur was steriel.

Bij een zuigeling, lijdende aan Buhl'sche ziekte (acute vette degeneratie van alle organen, icterus en onstilbare

navelbloedingen door een staphylococcensepsis) vond R ö t h l e r (44) MetHb. in het bloed.

E i c h l e r (107) zag bij een patient na een vingerverwonding, een doodelijke sepsis ontstaan met dezelfde, boven beschreven blauwgele kleur van de huid. Het serum bevatte OxyHb. en MetHb. De bloedcultuur bleef steriel, doch uit de wond, die geen bijzondere ontstekingsverschijnselen vertoonde, werden streptococcen, staphylococcen en de Fraenkelsche gasbacil gekweekt.

B o y c o t t (43) zag MetHb. ontstaan bij ratten, die geïnfecteerd waren met den bacil van G a e r t n e r.

Proeven over MetHb.vormende eigenschappen van bacteriën in vitro zijn er zeer vele genomen. De MetHb.vormende werking in vitro blijkt niet altijd gepaard te gaan met dezelfde werking in vivo.

Zoo vormen b.v. pneumococcen in vitro MetHb., terwijl bij pneumonieën vrijwel nooit MetHb. wordt gevonden. P e a b o d y (51) zag bij konijnen, die met pneumococcen geïnfecteerd waren, slechts zeer zelden MetHb. S t a d i e (63) vond bij pneumonieën spectroscopisch weliswaar geen MetHb., maar wel een vermindering der O_2 capaciteit, waarvoor hij toch MetHb. verantwoordelijk wil stellen.

D e L a n g e n e n L i c h t e n s t e i n (113) vermelden, dat zij bij lijders aan zwartwaterkoorts, in de letaal verloopende gevallen soms MetHb. in het serum zagen optreden.

S c h u m m e n H e g l e r (47) zagen MetHb. in het serum eenmaal bij paroxysmale haemoglobinurie en een enkele maal bij haemolytischen icterus.

Op de onderzoekingen van D u e s b e r g (120, 121), die bij haemolytischen icterus en bij pernicieuze anaemie MetHb. in het bloed vond, is boven (blz. 8) reeds gewezen.

Door F e u e r e i s e n e n K l e i n (135) werd een geval beschreven van MetHb.aemie door vergiftiging met kaliumchloraat, waarbij het MetHb. in het serum aanwezig was. Er werd een intradermale histaminequaddel gemaakt, die zich binnen enkele minuten donkerbruin kleurde en waarin bij

spectroscopisch onderzoek MetHb. duidelijk aan te toonen was. Volgens hen zou op deze wijze het onderzoek vergemakkelijkt worden.

Waarom bij de bovengenoemde septische toestanden somtijds wel, en somtijds geen bloedkleurstofderivaten worden gevonden, is nog niet verklaard. De meeste gevallen van sepsis, waarbij deze stoffen in het serum voorkwamen, zijn doodelijk verlopen.

SAMENVATTING.

I. Uit de voorafgaande beschouwingen blijkt, dat er reeds een uitgebreide casuïstiek bestaat over Methaemoglobinaemie en Sulfhaemoglobinaemie, welke aandoeningen kunnen worden samengevat onder den naam Parhaemoglobinaemieën.

Merkwaardig is het geringe aantal publicaties hieromtrent in de Duitsche en Fransche literatuur; vermoedelijk is dit te wijten aan de te geringe plaats, die de spectroscopie onder de klinische onderzoekingsmethoden inneemt.

II. Terwijl oorspronkelijk de MetHb.aemie in twee groepen kon worden verdeeld, in de gevallen van exogenen aard en in die van endogenen aard veroorzaakt door abnormale toestanden van het darmkanaal, kan thans op grond van de beschrijving van één door ons waargenomen patient en van vier gevallen in de literatuur, een nieuwe groep worden opgesteld van *endogeen — niet enterogeen — ontstane Met-Hb.aemieën*. Er is eenige waarschijnlijkheid, dat de afwijking bij deze groep van patienten van congenitalen aard is.

III. Ook over de SulfHb.aemie hebben de onderzoekingen van de laatste jaren nieuw licht verspreid. De eerste gevallen zijn in 1905 door H i j m a n s v a n d e n B e r g h waargenomen bij patienten met aanzienlijke belemmering in de voortbeweging van den darminhoud; deze patienten leden aan atresia ani congenita of aan de ziekte van Hirschsprung. Weldra bleek hem, dat ook geringe graden van SulfHb.aemie volstrekt niet zelden voorkomen bij patienten met eenvoudige obstipatie.

Het is waarschijnlijk, dat de SulfHb.aemie bij velen dezer laatsten haar ontstaan te danken heeft aan het gebruik van zwavelhoudende laxeermiddelen.

IV. Door Snapper is bewezen, dat middelen, die zelf geen zwavel bevatten, doch MetHb.vormers zijn, in kleine hoeveelheden aan menschen en dieren toegediend, het ontstaan van SulfHb. bevorderen.

Hij onderstelde, dat de werking van deze stoffen zou berusten op de sensibiliseering van de bloedkleurstof voor de kleine hoeveelheden H_2S , die in de darmen aanwezig zijn. De SulfHb.vorming bij menschen, wier haemoglobine door zulke medicamenten gesensibiliseerd is, zal uit den aard der zaak intensiever worden, indien door gebruik van zwavelhoudende geneesmiddelen meer H_2S in den darm aanwezig is.

V. Hijmans van den Bergh en Revers toonden aan, dat patienten, die ter behandeling van infectie der urinewegen pyridium gebruiken en bovendien zwavelhoudende laxermiddelen nemen, regelmatig een door SulfHb. veroorzaakte cyanose gaan vertoonen. Pyridium zelf bevat geen zwavel.

VI. Voortgezet onderzoek toonde aan, dat ook in vitro pyridium de bloedkleurstof ten opzichte van H_2S sensibiliseert.

Ook kon Revers aantonen, dat tal van MetHb.vormers in kleine hoeveelheden aan bloed in vitro toegevoegd, haemoglobine sensibiliseeren voor het ontstaan van SulfHb. De SulfH.vorming wordt hierbij niet voorafgegaan door vorming van MetHb.

LITERATUUR.

1. CLAUDE BERNARD. Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. 1857.
2. HOPPE SEYLER. Centralblatt f. d. Medicinischen Wissenschaften. Nr. 28. 1863.
3. HOPPE SEYLER. Virchow's Archiv. f. pathol. Anat. u. Phys. Bd. 29. 1864.
4. HOPPE SEYLER. Medicinisch-chemische Untersuchungen. 1866—1871.
5. HOPPE SEYLER. Zeitschrift f. Phys. Chemie. Bd. 1. 1877—1878.
6. HOPPE SEYLER. Phys. Chemie. Berlin. 1881.
7. GAMGEE. Philos. Transactions of the royal Society of London. Vol. 158. 1868.
8. SENATOR. Berliner klinische Wochenschrift. 1868.
9. ARAKI. Hoppe Seyler's Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 14. 1890.
10. DITTRICH. Archiv. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 29. 1892.
11. LENHARTZ. Mikroskopie u. Chemie am Krankenbett. Berlin. 1893.
12. PETRI u. MAASZEN. Arbeiten a. d. kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 8. 1893.
13. HALDANE, MAKGILL, MAVROGORDATO. Journal of Physiology. Vol. 21. 1897.
14. E. MEYER. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 41. 1898.
15. HARNACK. Hoppe Seyler's Zeitsch. f. phys. Chemie. Bd. 26. 1899.
16. DENNIG. Deutsch Archiv f. klin. Med. Bd. 65. 1900.
17. BARCROFT a. HALDANE. Journal of Physiology. Vol. 28. 1902.
18. STOKVIS. Festsch. von Leyden en Ned. Tijds. v. Gen. 1902. Nr. 14.
19. TALMA. Ned. Tijds. v. Gen. 1902. Nr. 15.
20. STEENSMA. Ned. Tijds. v. Gen. 1904. Bd. 2.
21. HIJMANS VAN DEN BERGH. Deutsch Arch. f. Klin. Med. Bd. 83. 1905 en Ned. Tijds. v. Gen. 1905. Bd. 1.
22. HIJMANS VAN DEN BERGH en GRUTTERINK. Berliner klin. Wochensch. 1906. Nr. 1.
23. HIJMANS VAN DEN BERGH. Verslag Kon. Acad. v. Wetenschappen. Deel 29. Nr. 9.

24. HIJMANS VAN DEN BERGH en GRUTTERINK. Berl. klin. Wochensch. Nr. 45. 1909.
25. HIJMANS VAN DEN BERGH. Inaugureele Rede. Groningen. 1912.
26. HIJMANS VAN DEN BERGH. Ned. Tijds. v. Gen. 1918. Nr. 26.
27. HIJMANS VAN DEN BERGH en ENGELKES. Ned. Tijds. v. Gen. 1922. Nr. 25 en Klin. Wochensch. Nr. 39. 1922.
28. HIJMANS VAN DEN BERGH en WIERINGA. Journal of Physiology. Vol. 59. 1925.
29. HIJMANS VAN DEN BERGH en REVERS. Deutsch. Mediz. Wochensch. 1931. Nr. 17.
30. GIBSON a. DOUGLAS. Lancet 1906. 2.
31. OLIVER. Lancet. 1906. 2.
32. RUSSELL a. LEATHES. Lancet. 1907. 1.
33. WOOD CLARKE a. HURTLEY. Journal of Physiology. Vol. 36. 1907.
34. WEST a. WOOD CLARKE. Lancet. 1907.
35. WOOD CLARKE. Medical Record. Vol. 76. 1909.
36. WOOD CLARKE a. CURTS. Medical Record. Vol. 78. 1910.
37. ESSEX WYNTER. Proc. of the royal Society of Medicine. 1908. Vol. 1.
38. BECK. Journal of the Amer. Med. Association. Vol. 52. 1909.
39. HASSELBALCH. Biochemische Zeitschrift. Bd. 19. 1909.
40. EMMERICH. Berl. klin. Wochensch. Nr. 50. 1909.
41. PRICE-JONES a. BOYCOTT. Guy's Hospital Reports. Vol. 63. 1909.
42. KÜSTER. Hoppe Seyler's Zeitsch. Bd. 66. 1910.
43. BOYCOTT. Journal of Hygiene. Vol. 11. 1911.
44. RÖTHLER. Deutsch Med. Wochensch. 1911.
45. BARCROFT a. MÜLLER. Journal of Physiology. Vol. 63. 1911—1912.
46. DAVIS. Lancet 1912.
47. SCHUMM u. HEGLER. Münch. Med. Wochensch. 1912. Nr. 53.
48. SCHUMM. Handbuch der allgemeinen Hämatologie van Hirschfeld u. Hittmair. Berlin. 1932.
49. SCHUMM. Spektrochemische Analyse natürlicher Farbstoffe. Jena. 1927.
50. SLOSSE e. WYBAUW. Bull. d. séances soc. roy. d. sciences méd. e. nat. d. Bruxelles. 1912.
51. PEABODY. Journal of exper. Medicine. Vol. 18. 1913.
52. MACKENZIE WALLIS. Quarterly Journal of Medicine. Vol. 25. 1913.
53. HEUBNER. Archiv. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 72. 1913.

54. HEUBNER, MEIER u. RHODE. Archiv. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 100. 1923.
55. SCHOTTMÜLLER. Münch. Med. Wochensch. 1914. Nr. 5.
56. SCHOTTMÜLLER u. BINGOLD. Handbuch der inneren Medizin. Bd. 1. Teil. 2. (Mohr u. Staehelin).
57. BINGOLD. Deutsch. Med. Wochensch. 1915. Nr. 1.
58. BINGOLD. Zeitsch. f. klin. Medizin. Bd. 97. 1923.
59. BINGOLD. Handbuch der allgemeinen Hämatologie von Hirschfeld u. Hittmair. Bd. 1. Berlin. 1932.
60. LONG a. SPRIGGS. Quarterly Journal of Medicine. Vol. 11. 1918.
61. JAMIESON. Quarterly Journal of Medicine. Vol. 12. 1918-1919.
62. STADIE. Journal of biol. Chemistry. Vol. 41. 1920.
63. STADIE. Journal of exper. Medicine. Vol. 33. 1921.
64. SNAPPER. Geneeskundige Bladen. 1920.
65. SNAPPER. Ned. Tijds. v. Gen. 1922. Nr. 25.
66. SNAPPER. Deutsch. Med. Wochensch. Nr. 16. 1925.
67. ELLINGER. Hoppe Seyler's Zeitsch. Bd. 111. 1920.
68. ELLINGER u. ROST. Archiv. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 95. 1923.
69. HARTRIDGE. Journal of Physiology. Vol. 54. 1920-1921.
70. NEULAND. Mediz. Klinik. 1921. Nr. 30.
71. MASON a. CONROY. John Hopkins Hospital Bulletin. Vol. 32. 1921.
72. WILLEMSE. Ned. Tijds. v. Gen. 1922. 2.
73. ENGELKES. Dissertatie. Utrecht. 1922.
74. VAN VOLLENHOVEN. Dissertatie. Amsterdam. 1922.
75. QUAGLIARIELLO. Arch. di scienze biol. Bd. 3. 1922. Gerefereerd in Kongreszentralblatt. Bd. 24. 1922.
76. QUAGLIARIELLO. Arch. di scienze biol. Bd. 3. 1922. Gerefereerd in Kongreszentralblatt. Bd. 26. 1923.
77. QUAGLIARIELLO. Arch. di scienze biol. Bd. 5. 1923. Gerefereerd in Kongreszentralblatt. Bd. 34. 1924.
78. ROAF a. SMART. Biochemical Journal. Vol. 17. 1923.
79. CONANT. Journal of biol. Chemistry. Vol. 57. 1923.
80. CONANT a. FIESER. Journal of biol. Chemistry. Vol. 62. 1924-1925.
81. CONANT, SCOTT a. DOUGLASS. Journal of biol. Chemistry. Vol. 76. 1928.
82. HAUROWITZ. Hoppe Seyler's Zeitsch. Bd. 138. 1924.
83. HAUROWITZ. Hoppe Seyler's Zeitsch. Bd. 183. 1929.
84. HAUROWITZ. Hoppe Seyler's Zeitsch. Bd. 186. 1930.
85. HAUROWITZ. Hoppe Seyler's Zeitsch. Bd. 194. 1931.

86. HAUROWITZ u. REISS. Hoppe Seyler's Zeitsch. Bd. 198. 1931.
87. VOGEL. Amer. Journal of Med. Sciences. Vol. 168. 1924.
88. VAN STEENIS. Dissertatie. Utrecht. 1924.
89. LICHTENBELT. Ned. Tijds. v. Gen. 1924. Nr. 25.
90. LLOYD. Guy's Hospital Reports. Vol. 74. 1924.
91. LIPSCHITZ u. WEBER. Hoppe Seyler's Zeitsch. Bd. 132. 1924.
92. PARSONS. Goulstonian Lectures. Lancet. 1924.
93. VAN SLYKE a. NEILL. Journal of biol. Chemistry. Vol. 61. 1924.
94. VAN SLYKE. Journal of biol. chemistry. Vol. 66. 1925.
95. VAN SLYKE a. VOLLMUND. Journal of biol. Chemistry. Vol. 66. 1925.
96. VAN SLYKE a. HILLER. Journal of biol. Chemistry. Vol. 84. 1929.
97. FÜRTH. Lehrbuch der phys. u. path. Chemie. Leipzig. 1925.
98. W. KLEIN. Biochemische Zeitschrift. Bd. 156. 1925.
99. NICLOUX e. ROCHE. Cpts. rend. d. séances d. l. soc. d. biol. 93. 1925.
100. NEILL. Journal of exper. Medicine. Vol. 41. 1925.
101. GARROD. Quarterly Journal of Medicine. Vol. 19. 1925.
102. SAKURAI. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 107. 1925.
103. SAKURAI. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 109. 1925.
104. R. MEIER. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 110. 1925.
105. BARCROFT, DRYERRE, MEAKINS, PARSONS a. PARSONS. Quarterly Journal of Med. Vol. 19. 1925-1926.
106. VALENTINE. Journal of Infect. Diseases. Vol. 39. 1926.
107. EICHLER. Münch. Med. Wochensch. 1926. 2.
108. WÖRPTEL. Zeitsch. f. klin. Medizin. Bd. 105. 1927.
109. VON KRÜGER u. GERLACH. Zeitsch. f. die gesamte exper. Medizin. Bd. 53. 1926.
110. BALTHAZARD e. CONDREA. Cpts. rend. d. séances d. l. soc. d. biol. 95. 1926.
111. LEVIN. Journal of the Amer. Med. Ass. Vol. 89. 1927.
112. HARROP a. BARRON. Journal of biol. Chemistry. Vol. 79. 1928.
113. DE LANGEN en LICHTENSTEIN. Leerboek der tropische geneeskunde. 1928.
114. RAVEN. Guy's Hospital Reports. Vol. 78. 1928.
115. WATERFIELD. Guy's Hospital Reports. Vol. 78. 1928.
116. DUVOIR e. GOLDBERG. Paris médicale. 1929.
117. LE HEUX en DE LIND VAN WIJNGAARDEN. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 144. 1929.
118. LICHTWITZ. Klinische Chemie. Berlin. 1930.
119. LITARCZEK, AUBERT, COSMULESCO, COMANESCO e. LITARCZEK. Le Sang. 1930. No. 2.

120. DUESBERG. Deutsch Med. Woch. Nr. 38. 1930. Archiv. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 157. 1930.
 121. DUESBERG. Archiv. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 162. 1931.
 122. DUESBERG u. KOLL. Archiv. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 162. 1931.
 123. DUESBERG. Verh. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med. 43e Kongress. 1931.
 124. DÉNES. Biochem. Zeitsch. Bd. 223. 1930.
 125. RAY a. ISAAC. Amer. Journal of Psysiology. Vol. 91. 1930.
 126. HARROP a. WATERFIELD. Journal of the Amer. Med. Ass. Vol. 95. 1930.
 127. MILLER. Archives of disease in childhood. Vol. 5. 1930.
 128. WARBURG, KUBOWITZ u. CHRISTIAN. Biochem. Zeitschrift. Bd. 221. 1930.
 129. WARBURG, KUBOWITZ u. CHRISTIAN. Biochem. Zeitschrift. Bd. 227. 1930.
 130. MICHAELIS u. SALOMON. Biochem. Zeitschrift. Bd. 234. 1931.
 131. VAN SCHOONHOVEN VAN BEURDEN. Ned. Tijds. v. Gen. 1931. 4.
 132. HITZENBERGER. Wiener Arch. f. inn. Med. Bd. 23. 1932.
 133. STEENSMA. Voordrachten over dieetleer en stofwisselingsziekten. 1932.
 134. DIECKMANN. Archives of intern. Med. Vol. 50. 1932.
 135. FEUEREISEN u. O. KLEIN. Klinische Wochenschrift. Nr. 47. 1932.
-

STELLINGEN.

I.

Langdurig gebruik van anilinederivaten worde vermeden.

II.

Voor de opvatting van Duesberg, dat de werking van leverpreparaten bij pernicieuze anaemie zou berusten op een prikkel, uitgaande van het gevormde methaemoglobine, zijn geen voldoende bewijzen aangevoerd.

III.

Bij hypoglycaemische toestanden kan een welomschreven psychiatrisch syndroom optreden met typische klinische verschijnselen.

IV.

Bij het Röntgenologisch onderzoek naar den intra-uterinen vruchtdood, mag het teeken van Spalding slechts bij niet ingedaalden schedel als bewijzend worden beschouwd.

V.

Het aantal geneeskundige artikelen in de niet-medische pers dient zeer sterk beperkt te worden.

VI.

Indien een vrouw met lues van ouderen datum in de zwangerschap geen of onvoldoende antiluetische behandeling heeft ondergaan, is het niet rationeel de nakomelingschap in ieder geval wel te behandelen.

VII.

Ten onrechte is de operatie van Talma bij de behandeling van levercirrhose met ascites geheel op den achtergrond geraakt.

VIII.

Wanneer een nierbekkenschaduw op een uitscheidingspyelogram een uitsparing vertoont, behoeft dit — ook wanneer het bij herhaling wordt waargenomen — niet te wijzen op het bestaan van een organische afwijking.

IX.

Bij hardnekkige ischias dient onderzoek van het lumbaalvocht te geschieden.

X.

Aan de bepaling van de specifiek dynamische werking der eiwitten bij lijders aan afwijkingen der hypophysis, kan geen diagnostische beteekenis worden toegekend.

U
12