



De gemiddelde doorsnede der erythrocyten als differentiaaldiagnosticum bij icterus

<https://hdl.handle.net/1874/323186>

DE GEMIDDELDE DOORSNEDE DER
ERYTHROCYTEN ALS DIFFERENTIAAL-
DIAGNOSTICUM BIJ ICTERUS

DE GEMIDDELDE DOORSNEDE DER
ERYTHROCYTEN ALS DIFFERENTIAAL-
DIAGNOSTICUM BIJ ICTERUS

Diss. Utrecht 1937

DE GEMIDDELDE DOORSNEDE DER
ERYTHROCYTEN ALS DIFFERENTIAAL-
DIAGNOSTICUM BIJ ICTERUS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN
DEN RECTOR-MAGNIFICUS, DR. W. E. RINGER,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT
DER UNIVERSITEIT TE VERDEDIGEN TEGEN
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE OP DINSDAG 11 MEI 1937
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

LEENDERT SCHALM
ARTS
GEBOREN TE ROTTERDAM



AMSTERDAM

N.V. Drukkerij en Uitgeverij
J. H. DE BUSSY

MCMXXXVII

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJN OUDERS

Het is mij een voorrecht U, Hoogleraren en Docenten van de Medische en Philosophische Faculteiten te kunnen danken voor het van U genoten onderwijs.

In het bijzonder gaat mijn dank uit tot U, Hooggeleerde HIJMANS VAN DEN BERGH. Uit mijn studietijd is mij van Uw colleges in herinnering gebleven de streng logische opbouw van Uw redeneering, waarbij elk, ook schijnbaar onbelangrijk, verschijnsel zijn plaats kreeg. Maar hoeveel meer indruk heeft dit nog op mij gemaakt, toen ik, assistent geworden, daardoor in de gelegenheid ben gekomen U bij Uw dagelijksch werk aan het ziekbed gade te slaan. Uw buitengewone gave kleine eigenaardigheden van een ziektebeeld op te merken en daardoor soms geheel nieuwe gezichtspunten te openen, vervult mij met groote bewondering. Altijd laat Gij weer blijken dat in eenvoudige, maar nauwgezette en onbevooroordeelde waarneming aan het ziekbed de sleutel ligt voor de oplossing van de vele moeilijkheden die de kliniek biedt. Het is een niet te overschatten voorrecht, in een tijd waarin zoozeer de neiging bestaat het zwaartepunt van het onderzoek naar het laboratorium te verleggen, dit juist van U te mogen leeren. Hiervoor ben ik U uitermate dankbaar.

Naast het vele dat ik van U bij het werk in de kliniek heb mogen leeren, Hooggeleerde DE LANGEN, waardeer ik bijzonder de vriendelijkheid waarmee Gij mij altijd, puttend uit Uw rijke ervaring, raad en hulp hebt willen geven.

U, Zeergeleerde HULST, ben ik zeer dankbaar voor de leiding die Gij mij hebt gegeven. Steeds waart Gij bereid de dagelijksche moeilijkheden die zich voordeden te helpen overwinnen. Uw helder inzicht en groote belesenheid hebben mij daarbij steeds met bewondering vervuld.

U, Zeergeleerde JORDAN, dank ik voor de leiding die ik gedurende geruimen tijd van U heb mogen ontvangen.

Zeergeleerde VAN DER HOEDEN, U dank ik voor de hulp en den daadwerkelijken steun, dien ik steeds van U heb gekregen. Ook toen ik, bij het bewerken van dit proefschrift Uw bijstand

vroeg, heb ik weer ondervonden dat een beroep op U nimmer vergeefs is. De tijd, waarin ik met U heb mogen samenwerken, zal mij altijd in aangename herinnering blijven.

U, mijne mede-assistenten, dank ik zeer voor de aangename medewerking die ik steeds van U heb ondervonden.

U, Zeergeleerde NUBOER, ben ik zeer dankbaar voor de groote moeite die Gij U hebt willen geven om voor mij de proefdieren te opereeren.

Zeer veel dankbaarheid ben ik U verschuldigd, Zeergeleerde MANSSENS. Met groote bereidwilligheid hebt Gij op U genomen het sectiemateriaal voor mij te bewerken en de microfoto's daarvan te vervaardigen. Steeds waart Gij bereid U zeer veel moeite te getroosten om mij bij dit onderzoek behulpzaam te zijn. Om dezelfde reden ben ik U, PLETTE en U, VAN KOOTEN, zeer dankbaar.

U, Zeergeleerde ZOON, ben ik zeer dankbaar voor het vervaardigen der microfoto's van de bloedpreparaten.

Ook Gij, Mejuffrouw VAN HETTINGA TROMP, zijt mij bij dit onderzoek tot grooten steun geweest. Uw voortdurende en toegewijde hulp heeft mijn taak in zeer belangrijke mate verlicht.

Waarde VERHOEF, meer nog dan voor de nauwgezetheid waarmee Gij de teekeningen voor dit proefschrift hebt vervaardigd, dank ik U voor de voortreffelijke hulp die ik gedurende deze jaren van U heb gekregen.

Rest mij thans nog dankbaar te gedenken wat het Utrechtsch Studenten Corps mij in mijn studiejaren heeft gegeven.

I N H O U D.

	Pag.
HOOFDSTUK I	
De grootte der erythrocyten bij leverziekten en icterus	I
HOOFDSTUK II	
Techniek	20
HOOFDSTUK III	
Klinische Waarnemingen	37
I. Afsluitingsicterus	
A. afsluiting van benignen aard	38
B. afsluiting van malignen aard	43
II. Icterus bij aandoening van het leverparen- chym	49
C. leveratrophie	49
D. levercarcinoom	54
E. (reversibele) functiestoornissen	58
III. Levercirrhose	62
IV. Cardiale icterus	70
V. Levercarcinoom zonder icterus	71
HOOFDSTUK IV	
Conclusies uit de klinische gegevens	73
HOOFDSTUK V	
Mechanisme van de celvergrooting	93
SAMENVATTING	108
SUMMARY	113
ZUSAMMENFASSUNG	117
RÉSUMÉ	122
LITERATUUR	134

HOOFDSTUK I.

DE GROOTTE DER ERYTHROCYTEN BIJ LEVERZIEKTEN EN ICTERUS.

Gedurende eenigen tijd was het mijn gewoonte de gemiddelde doorsnede der erythrocyten bij alle patiënten, die op mijn zaal verpleegd werden, te bepalen. Daarbij viel het mij op, dat bij een vrouw met een progressieven icterus een buitengewoon sterke vergrooting van den diameter der roode bloedcellen bestond. Alle klinische verschijnselen wezen erop, dat hier een snel voortschrijdende carcinomateuze aandoening van de lever in het spel was.

Dit geval was voor mij aanleiding, om verder bij patiënten die icterus vertoonden, den diameter der roode bloedlichaampjes te bepalen. Alleen patiënten, bij wie in het serum een directe reactie van HIJMANS VAN DEN BERGH werd gevonden, komen hier verder ter sprake. Reeds na eenige waarnemingen bleek, dat deze vergrooting niet gebonden was aan het aanwezig zijn van den icterus als zoodanig, daar ook vele malen bij duidelijk icterische patiënten normale of bijna normale waarden voor de grootte der erythrocyten werden gevonden.

Bij het beschouwen van deze onderzochte gevallen drong zich al spoedig de gedachte naar voren, dat dit verschil in maat van den diameter in verband stond met den aard van het proces, dat als oorzaak van het ontstaan van den icterus gerekend mocht worden. Bij patiënten namelijk, die een icterus vertoonden, welke veroorzaakt werd door obstructie der galwegen zonder meer, bleek in het algemeen de diameter normaal of weinig vergroot te zijn. Bij die patiënten, bij wie de diameter duidelijk vergroot was, bleek een algemeene leverbeschadiging of anatomisch of, naar verondersteld mocht worden, functioneel aanwezig te zijn. Schematisch kreeg men dus de onderscheiding, dat de diameter verschillend zou zijn bij icterus, welke het gevolg was van een stoornis in den galafvloed bij aanvankelijk intact leverparenchym en bij icterus, welke

het gevolg zou zijn van een aandoening, die in het leverparenchym zelf gezeteld was.

Om te trachten voor deze gedachte, die niet meer dan een veronderstelling was, bewijzen aan te voeren, onderzocht ik sindsdien alle patiënten, die het symptoom icterus vertoonden, vanuit dezen gezichtshoek.

Tevens trachtte ik een indruk te krijgen van wat op dit gebied reeds in de literatuur bekend was. Het bleek, dat vele schrijvers zich hadden bezig gehouden met de afwijkingen in grootte van de roode bloedcellen bij leverziekten. Daarbij werd echter het al of niet bestaan van geelzucht slechts volledigheidshalve vermeld, zonder dat op het verband tusschen icterus en grootte der cellen werd gelet.

De oudste publicatie, die mij bekend is over leverziekten, waarbij uit de vermelde gegevens conclusies getrokken konden worden omtrent de grootte der roode cellen, is die van onzen landgenoot BIERENS DE HAAN.

Hij onderzocht het voorkomen van alimentaire glucosurie bij leveraandoeningen en vermeldde in zijn ziektegeschiedenissen de gevonden waarden van haemoglobinegehalte en aantal erythrocyten. In een deel der gevallen bleek, dat de kleurindex, wanneer men dezen uit de door hem vermelde waarden berekende, verhoogd was. Hieruit zou men mogen afleiden, dat in deze gevallen macrocytose bestond.

In de in de literatuur opgegeven gevallen, en ook bij de enkele van mijn materiaal, waarin de kleurindex verhoogd was, werd bij gelijktijdige bepaling bijna steeds een vergrootte diameter gevonden. Dit houdt echter niet in, dat in die gevallen, waarin de kleurindex niet verhoogd was, het bloedbeeld niet macrocytair geweest kan zijn.

Bij mijn patiënten met icterus bleek, dat de erythrocyten met een duidelijk vergrooten diameter, behoudens de enkele reeds vermelde uitzonderingen, een kleurindex hadden van 1 of kleiner dan 1. Op dit feit werd ook met nadruk gewezen door MALAMOS, HOLLER en KUDELKA en SCHULTEN (1).

Bij niet verhoogd zijn van den kleurindex mag men dus zeer zeker niet besluiten tot niet vergroot zijn van den diameter.

Bij die schrijvers, welke den kleurindex als maatstaf nemen

voor de vergrooting der cellen, mogen dus alleen die gevallen, wat betreft deze vergrooting, als positief gerekend worden, waarbij de kleurindex verhoogd gevonden werd. De overige waarnemingen, waarbij de kleurindex normaal of kleiner dan 1 was, zijn echter voor het al of niet vergroot zijn van den diameter waardeloos.

Behalve dit bezwaar heeft de maatstaf van den kleurindex nog het nadeel, dat men daarbij afhankelijk is van de waarde van het haemoglobine. Deze waarde is toch, zooals bekend en te begrijpen, door de icterische kleur van het serum bij deze patiënten moeilijk nauwkeurig te bepalen. Dit kan aanleiding zijn, dat men ten onrechte tot een verhoogden kleurindex besluit. Terwijl dus de kleurindex in het algemeen een weinig betrouwbare maatstaf is voor de grootte der erythrocyten, geldt dit wel in dubbele mate daar, waar de nauwkeurigheid van de haemoglobinebepaling door de icterische kleur van het serum bemoeilijkt wordt. Het is dan ook opmerkelijk, dat in zeven van de negen gevallen van BIERENS DE HAAN, waarin uit de gegevens tot een verhoogden index geconcludeerd kon worden, een duidelijke icterus aanwezig was. Daartegenover staat, dat in 20 gevallen met icterus geen verhoogde index aanwezig was. Vandaar, dat men voor vergelijkende beschouwingen aan de bepalingen van de meeste schrijvers slechts betrekkelijke waarde mag hechten. Wil men deze gegevens toch gebruiken, dan blijkt, dat de vergrooting aanwezig was in zes gevallen van levercirrhose en in één geval van icterus catarrhalis.

Bij levercirrhose was de vergrooting van de erythrocyten, meestal gepaard gaande met een matige anaemie, reeds lang bekend. TALLEY beschreef in 1908 twee gevallen van deze ziekte, die niet vergezeld gingen van icterus, waarbij het bloedbeeld volgens hem veel geleek op dat van pernicioze anaemie.

Bij de gevallen van levercirrhose, welke PERRIN vermeldde, was er één, waar uit de gegevens afgeleid kon worden, dat er een macrocytaire anaemie bestond. De kleurindex was 1.35.

In zijn studie over pernicioze anaemie beschreef ZIEGLER een geval, waarbij het bloedbeeld als zoodanig had geïmponeerd. Bij de autopsie werd echter een uitgesproken levercirrhose ge-

vonden. De kleurindex was 1.4. Een volkomen analoge waarneming deed ROTH. Deze vond een kleurindex van 1.55.

FIESSINGER en LAURENT en ook LEVY en JAUSION beschreven gevallen van cirrhose, waarbij de kleurindex verhoogd was, terwijl VON BOROS melding maakte van vier gevallen van levercirrhose, waarbij de cellen vergroot werden gevonden. Ook GOLDHAMER, ISAACS en STURGIS vermeldden een dergelijk geval.

HIJMANS VAN DEN BERGH en KAMERLING beschreven een geval van levercirrhose, dat gepaard ging met haemolytische anaemie en massale haematinaemie, waarbij een vergroting van den diameter der roode cellen werd gevonden.

Tevens werden er in de literatuur gevallen van leveraandoening neergelegd, waarbij zoowel het voorkomen van icterus, als vergroting der erythrocyten werd vermeld.

HIJMANS VAN DEN BERGH beschreef een patiënt, lijdende aan levercirrhose, bij wien een anaemie van 55 % werd gevonden, terwijl het aantal erythrocyten slechts 2.000.000 bedroeg. De kleurindex was dus 1.37. Deze patiënt was icterisch. In zijn urine werd bilirubine en urobiline gevonden.

SIEGENBEEK VAN HEUKELOM zag bij een patiënte, lijdende aan icterus gravis, een vergroting van den diameter.

Er verschenen echter ook onderzoeken, waarbij niet de vergroting der roode cellen als toevallige bevinding of slechts casuïstisch werd medegedeeld, doch waarbij deze verandering van het roode bloedbeeld in het middelpunt der belangstelling stond en tot uitgangspunt van onderzoek werd gekozen.

HAYEM nam in zijn boek „Du sang et de ses altérations anatomiques” in 1884 reeds een hoofdstuk op, dat aan dit onderwerp gewijd was. Hij merkte hierin op, dat bij de „cirrhose vulgaire” de veranderingen van het bloed meestal bestonden uit een matig afnemen van het aantal erythrocyten. Anders was het echter gesteld bij de hypertrophische cirrhose, die gepaard ging met icterus. Bij dezen ziekelijken toestand nam hij waar, dat het bloedbeeld kon gaan gelijken op dat van pernicieuze anaemie. Een van de meest opmerkelijke eigenschappen was het stijgen van den kleurindex. In het onderhavige geval was deze tot 1.46 opgelopen. De diagnose werd door microscopisch

onderzoek van de lever bevestigd. Dat de reactie van GMELIN in de urine negatief was, kan echter als bedenking worden aangevoerd tegen deze waarneming.

STEWART bestudeerde de veranderingen, die in het bloed optraden bij patiënten, die leden aan toxischen icterus ten gevolge van tri-nitro-toluol vergiftiging. Deze vergiftigingen traden destijds op bij arbeiders in munitiefabrieken. Bij twee van deze patiënten steeg de kleurindex respectievelijk van 0.65 tot 1.80 en van 0.77 tot 1.40.

Het bloedbeeld was van het pernicieuze type, met dat verschil, dat anisocytose vrijwel ontbrak, terwijl basophile korreling slechts sporadisch voorkwam.

Pathologisch-anatomisch was de leveraandoening te duiden als liggende tusschen subacute gele leveratrophie en multilobulaire cirrhose. Het vereischt echter een aparte studie, om uit te maken in hoeverre deze veranderingen van het bloed niet zijn toe te schrijven aan de intoxicatie als zoodanig.

KELLER vond bij een patiënt met subacute leveratrophie een waarde voor den diameter, die gelijk stond met die van onbehandelde gevallen van pernicieuze anaemie.

HOLLER en KUDELKA onderzochten het bloedbeeld bij verschillende leverziekten. Behalve vier gevallen van levercirrhose zonder icterus, waarbij zij een duidelijke vergrooting der erythrocyten vonden, vermeldden zij een aantal gevallen van leveraandoeningen, welke wèl met geelzucht gepaard gingen. Ook hierbij vonden zij vergrooting der erythrocyten. In het eenige geval, waarbij volgens hen stuwingsicterus bestond — primair levercarcinoom — was de vergrooting der erythrocyten, zooals uit hun gegevens blijkt, kleiner dan in die gevallen, waarbij de icterus het gevolg geacht mocht worden van of gepaard ging met een algemeene aandoening van het leverparenchym.

Zij merkten tevens op, dat de kleurindex bij al hun gevallen, waarbij de diameter vergroot bleek te zijn, kleiner was dan 1, uitgezonderd bij drie gevallen van levercirrhose. De waarden, die zij in de onderscheiden waarnemingen verkregen, zijn opgenomen in de tabel op pag. 128.

SCHULTEN en MALAMOS bepaalden de grootte der erythrocyten bij leverziekten door middel van PRICE-JONES curven

en volumebepalingen. Zij vonden vergrotingen bij icterus catarrhalis, cirrhose, ziekte van WEIL en luetische poortader-thrombose. Bij galblaasaandoeningen, ook die, welke met icterus gepaard gingen, konden zij geen vergroting vaststellen. Bij patiënten, bij wie een chronische leverstuwung bestond tengevolge van insufficiëntie van het hart, lag de diameter aan de bovengrens van het normale. Zij kwamen dan ook tot de conclusie, dat bij diffuse leverziekten en vooral die, welke gepaard gingen met icterus, sterke vergroting der erythrocyten bijna regelmatig voorkomt. Zij wezen er niet op, dat dit verschil eventueel als differentiaal-diagnosticum gebruikt zou kunnen worden. Hun bevindingen kunnen echter als steun voor mijn opvatting aangevoerd worden, daar zij bij de diffuse parenchymaandoeningen regelmatig vergroting vonden, in tegenstelling met die gevallen, waarbij de icterus als gevolg van een galblaasaandoening beschouwd moest worden.

Ook MALAMOS (1) beschreef in zijn dissertatie een groot aantal van deze bepalingen bij patiënten met leveraandoeningen. De grootste vergrotingen trof hij aan in zeven gevallen van levercirrhose. Echter vond hij ook een matig toenemen van den diameter in vier gevallen van stuwingsicterus. Bij geen dezer patiënten was de kleurindex pathologisch verhoogd. Van de vier gevallen van icterus catarrhalis die hij onderzocht, waren er drie van zeer lichten graad en slechts één ernstig. Hij vond bij al deze patiënten zeer duidelijk verhoogde waarden voor de gemiddelde grootte der erythrocyten, terwijl de kleurindex niet verhoogd bleek. Ook merkte hij op, dat bij intreden der genezing weer een normaal bloedbeeld gevonden werd, zelfs wanneer het bilirubinegehalte van het bloed nog verhoogd was. De diameter der roode cellen liep bij het intreden der genezing dus weer naar de normale waarde terug.

Bij één patiënt met ziekte van WEIL trof hij een duidelijke macrocytose aan, terwijl de kleurindex normaal was. Van de vier overige gevallen van leveraandoeningen, die van icterus vergezeld gingen, vermeldde hij nog de volgende gegevens: De erythrocyten van een patiënt, die waarschijnlijk aan levercirrhose leed, vertoonden een duidelijke vergroting, die van een patiënt met een galblaasaandoening en lichten icterus waren

matig vergroot, terwijl in het bloed van een patiënt met hepatitis na haemorrhagische pneumonie een excessieve macrocytose bestond. De vierde patiënte had een constitutioneele hyperbilirubinaemie en valt dus buiten het kader dezer beschouwingen.

Een patiënt met levercarcinoom en een patiënt, die 15 jaar te voren van een subacute leveratrophie hersteld zou zijn, vertoonden geen macrocytose in hun bloed. Bij geen der vijf onderzochte patiënten met galblaasaandoeningen, van wie er één icterus vertoonde, werd een vergrooting van den diameter gevonden. Bij acht gevallen van stuwingslever, vond hij in drie daarvan een geringe macrocytose. Bij een patiënt met cholangitis lenta vond hij een sterk vergrooten diameter. Er bestond een lichte icterus. In een geval van hepatitis scarlatinosa was er een middelmatige vergrooting, terwijl een geval van leverbeschadiging na loodintoxicatie een slechts weinig vergrooten diameter vertoonde. Hiervan werd aangegeven, dat bij de galactoseproef een duidelijk verhoogde uitscheiding in de urine werd gevonden. Van het voorgaande geval werden echter geen verdere klinische gegevens vermeld. Er was een aanzienlijke hyperbilirubinaemie, doch in het serum bestond een indirecte reactie van HIJMANS VAN DEN BERGH, zoodat ook dit geval voor onze beschouwingen geen waarde heeft.

Hij concludeerde dan ook, dat bij die gevallen, waarin een diffuse leveraandoening in het spel was, een macrocytose werd gevonden. Bij de overige, dus niet diffuse leveraandoeningen ontbrak deze vergrooting geheel, of was slechts in geringe mate aanwezig.

Als wij deze gegevens beschouwen met het oog op een mogelijk verschil in aard van het proces, dat aan den icterus ten grondslag ligt, dan blijkt ook hier, dat, hoewel door MALAMOS ook bij stuwingsicterus en galblaasaandoening een vergrooting werd vastgesteld, deze ver achterbleef bij de vergrooting, gevonden bij aandoeningen van het leverparenchym zelf. De grootste vergrooting bij de aandoeningen uit de eerste groep was vrijwel gelijk aan de kleinste vergrooting bij die uit de tweede groep (zie tabel, pag. 130).

Ook MASINA, FELLINGER en KLIMA, GAMNA, CHENEY en

NIEMAND en DU BOIS publiceerden studies over het bloedbeeld bij levercirrhose, zonder dat zij echter nieuwe gezichtspunten openen. De eerste wees er tevens op, dat de grootste vergroting van den diameter daar bestond, waar de levercirrhose gepaard ging met neiging tot verhooging van den kleurindex en hyperbilirubinaemie. Volgens dezen schrijver zou het bloedbeeld meestal hyperchrom zijn.

GAMNA echter vermeldde, dat er zowel een verlaagde als verhoogde kleurindex gevonden kan worden bij levercirrhose, wat dan ook de meening van het meerendeel der onderzoekers is.

In zijn studie over enkele gevallen van macrocytaire anaemie, welke niet reageerden op levertherapie, deelde GOODHART er twee mede, welke in dit opzicht belangwekkend zijn. Een jonge man, die opgenomen was geweest wegens een heftigen aanval van pijn in den buik, gepaard gaande met icterus en bij wien bij operatie de lever slechts een derde van de normale grootte bleek te hebben, werd een jaar later weer geobserveerd. Er werd toen een sterke anaemie (52 %) waargenomen van hyperchrom karakter. De kleurindex was 1.13, de diameter 7.979 μ , terwijl GOODHART als normale waarde 7.2 μ opgeeft. Hoewel er geen duidelijke icterus was, vertoonde het serum een zwakke directe reactie van HIJMANS VAN DEN BERGH (I E). Er bestond sterke ascites.

De tweede patiënt was een jonge man, die bij operatie aan lymphosarcoom bleek te lijden. Er waren woekeringen in lever, milt en mesenteriale lymphklieren. Hij was sterk icterisch. Er bestond een anaemie van 60 %, de kleurindex was 0.77, de diameter 7.718 μ .

Bij de beschrijving van de diffractiemethode deelden Bock en GRIESBACH eenige waarnemingen mede van macrocytose bij patiënten met icterus.

VAN DUYN onderzocht drie patiënten met leveraandoeningen. De eerste vertoonde een beeld, dat niet geheel duidelijk was, doch het meeste geleek op een hypertrophische cirrhose. Om te trachten de diagnose met zekerheid te stellen, werd proeflaparotomie en biopsie verricht. De patholoog-anatoom stelde de diagnose op diffuse chronische en acute hepatitis. Tijdens

de observatie vertoonde de patiënt icterus, welke kort vóór zijn ontslag weer was verdwenen. Een maand voordat hij hersteld werd ontslagen, was een lichte anaemie waarneembaar, de kleurindex 1.1 en de diameter 7.92 μ (de normale waarde gerekend op 7.2 μ).

Bij een man, bij wien de diagnose werd gesteld op chronische hepatitis of levercirrhose, was, ten tijde dat hij icterisch was, de kleurindex 1.13, de diameter 8.09 μ . Bij dezen patiënt verdween langzamerhand de icterus. Gelijk met het afnemen hiervan werd ook een kleiner worden van den kleurindex waargenomen. De diameter werd niet meer bepaald.

Het derde geval betrof een patiënt, bij wien de pathologisch-anatomische diagnose luidde: levercirrhose met diffuse hepatitis. Er bestond een matige icterus. In het bloed werd een kleurindex gevonden van 1.05, een diameter van 7.81 μ .

Deze drie gevallen, waarbij hij bij een diffuse leveraandoening duidelijk een vergrooting der roode cellen had gevonden, gaven VAN DUYN aanleiding te trachten in de ziektegeschiedenissen meerdere gegevens omtrent deze afwijking te vinden. Bij 28 gevallen van levercirrhose vond hij er vijf met verhoogden kleurindex. Bij 14 patiënten met acuten infectieuzen icterus en 45 met cholelithiasis vond hij in de ziektegeschiedenissen geen verhoogden index. Hij trok daaruit de conclusie, dat er bij deze laatste afwijkingen nooit macrocytose zou voorkomen. Zooals reeds werd uiteengezet, mogen allermint in deze gevallen uit het niet verhoogd zijn van den kleurindex conclusies worden getrokken omtrent den diameter der cellen.

VAN DUYN gaf, naar aanleiding van deze onderzoeken, den raad bij het bestaan van een macrocytaire anaemie, gepaard gaande met de aanwezigheid van vrij zoutzuur in de maag, te denken aan de mogelijkheid van een leveraandoening.

WINTROBE en SHUMACKER verzamelden uit hun ziektegeschiedenissen 138 gevallen van levercirrhose, waarvan er vier een index hadden, die grooter was dan 1.15. Zij namen dus ook als criterium den kleurindex. Hoewel dit dus niets zegt over de resterende ziektegevallen, mag worden aangenomen, dat bij deze vier een macrocytair bloedbeeld bestond. De diagnoses waren: luetische cirrhose, twee maal biliaire cirrhose met car-

cinoom van het pancreas en levermetastasen en éénmaal biliare cirrhose.

Zelf onderzochten zij 43 patiënten met leverafwijkingen. De aandoeningen waren van zeer uiteenloopenden aard: chronische stuwing, cirrhose, carcinoom en acute gele leveratrofie. Slechts bij elf patiënten, van wie er zes icterus vertoonden, vonden zij macrocytose. De gegevens hiervan zijn opgenomen in de tabel (pag. 131).

Van het ziekteverloop van drie patiënten gaven zij een meer uitgebreide beschrijving. Het eerste geval betrof een man, die leed aan levercirrhose. Autopsie bevestigde de diagnose. In het bloed bleek een duidelijke macrocytose te bestaan. De diameter was 8.32μ , bij een voor hen normale waarde van 7.51μ . De kleurindex was sterk verhoogd (1.5). Een duidelijke icterus werd waargenomen. Een tweede patiënt had een primair carcinoom van de lever van dusdanige uitbreiding, dat slechts een kwart van het leverweefsel niet door tumor was ingenomen. De diameter was 8.47μ . Een derde waarneming betrof een vrouw, die verschijnselen van catarrhalen icterus vertoonde. De grootte van de cellen lag aan den bovenkant van het normale. Bij het intreden der genezing trad een duidelijk kleiner worden van de roode bloedcellen op. Bij hun beschouwing of de sterkte van den icterus van belang zou zijn voor de mate van vergrooting der erythrocyten, vermeldden zij, zonder er verder op in te gaan, dat zij vele gevallen van icterus zagen, waarin geen macrocytose kon worden vastgesteld. Dit was, wanneer er geen "liver disorder" in het spel was. In het kader van deze beschouwingen is deze opmerking zeer belangrijk.

Bock (3) vond bij zijn metingen van den celdiameter bij leverziekten vergrooting in die gevallen, waar het leverparenchym beschadigd was. Bij zijn bespreking over de oorzaak van deze vergrooting achtte hij het bestaan van peripheer aangrijpende fysieke factoren niet bewezen, omdat hij in een aantal gevallen, waarbij dikwijls sterk uitgesproken icterus bestond, tengevolge van cholelithiasis of cholangitis, geen vergrooting van den diameter vond. Vond hij in deze gevallen, waarbij de icterus lang bleef bestaan, wel macrocytose, dan achtte hij deze afhankelijk van de parenchymbeschadiging, die tengevolge van

langdurige afsluiting was opgetreden. Bij een vergrooting van meer dan 0.25μ besluit hij dan ook tot een beschadiging van het leverparenchym. Hij wees er echter op, dat de vergrooting ook meer uitgesproken kan zijn, zooals hij die zag bij een luetische leverdissociatie, waarbij een diameter werd gevonden als bij pernicieuze anaemie. Als belangrijk onderscheid bleef echter bestaan het veel minder uitgesproken zijn van anisocytose en het ontbreken van poikilocytose.

WINTROBE publiceerde een uitvoerige studie over het voorkomen van anaemie bij leverziekten. Jammer genoeg vermeldde hij niet of er icterus bestond, zoodat alleen die gevallen beschouwd kunnen worden, die uit den aard der aandoening vergezeld moeten zijn gegaan van icterus. Daar hij echter de grootte der erythrocyten bepaalde naar het volume, zijn dus ook weer deze waarden niet geheel vergelijkbaar met mijn waarnemingen, terwijl van de meeste gevallen, die geen anaemie vertoonden, het volume der erythrocyten niet vermeld werd. Volledigheidshalve zijn echter enkele van zijn waarnemingen opgenomen in de tabel. Zijn onderzoek bepaalde zich dus eigenlijk tot de anaemie bij leverziekten. Bij het optreden van anaemie bepaalde hij het type. Hij kwam tot de conclusie, dat macrocytaire anaemie het meest gevonden wordt bij levercirrhose. Bij zijn vergelijkingen van het type van anaemie en het pathologisch-anatomisch beeld van de lever, bleek hem „that macrocytic anemia occurred in those cases in which damage to the liver was particularly great and extensively distributed”. Van de elf gevallen van macrocytaire anaemie werd in zeven daarvan de leverbeschadiging gekwalificeerd als zeer uitgebreid en in vier als van matiger uitgebreidheid. Bij de patiënten, die geen macrocytaire anaemie vertoonden, bleek in zeven gevallen de beschadiging van de lever zeer uitgebreid te zijn. Bij twee was deze van matige uitgebreidheid, terwijl de afwijking bij tien gering en bij vier licht was. Hij wees er echter op, dat de duur van het bestaan van de leverbeschadiging van belang was voor het ontstaan van macrocytaire anaemie. Letterlijk zegt hij: „it is also apparent from the study of these cases that if extensive damage to the liver leads to the development of macrocytic anemia, it is hepatic disease of long standing which is important”. Van de vijf gevallen van acute

gele leveratrofie werd, hoewel er zeer sterke beschadiging van de lever was, in vier geen anaemie gezien, terwijl de getallen, welke hij voor het volume der erythrocyten vermeldde, niet op toename daarvan wezen. In het vijfde geval bestond er een lichte normocytair anaemie. Hij vervolgt: „it may be added that if the cases of acute hepatic disease are omitted, the number of cases of nonmacrocytic anemia with very extensive damage to the liver is reduced to two. It is interesting to note that in neither of these two cases had any anemia been observed, in one macrocytosis was nevertheless repeatedly found”. Uit deze laatste zinsnede blijkt dus duidelijk, dat macrocytaire anaemie en macrocytose zeer zeker niet verward mogen worden. De roode cellen kunnen duidelijk vergroot zijn zonder dat er een anaemie bestaat; een feit, dat wanneer men slechts den diameter in oogenschouw neemt, van het grootste belang is.

De macrocytaire anaemie werd dus gevonden in gevallen van uitgebreide leverdestructie, welke reeds eenigen tijd bestond. Deze anaemie werd niet aangetroffen in gevallen van acute necrose van de lever of wanneer de leverbeschadiging slechts van lichten graad was.

ROSENBERG, die de celgrootte mat door volumebepalingen, vond bij 48 patiënten met cirrhose 43 maal macrocytose. Bij één van deze patiënten nam hij waar, dat tegelijk met het toenemen van de leverinsufficiëntie de macrocytose meer uitgesproken werd. Verder onderzocht hij zeven patiënten met toxische hepatitis. Alle zeven vertoonden macrocytose. Het haemoglobinegehalte was bij al deze patiënten normaal, terwijl het aantal roode cellen bij zes ervan licht verlaagd was. Tevens vond hij bij drie patiënten met obstructieicterus als gevolg van carcinoom van den kop van het pancreas, macrocytose. In twee van de drie gevallen was de macrocytose niet geringer dan die welke bij drie patiënten met uitgebreid metastatisch levercarcinoom en een patiënt met acute gele leveratrofie werd gevonden.

Uit zijn onderzoekingen concludeerde hij, dat het vaststellen van een progressieve anaemie, zonder dat zich haemorrhagieën voordoen, of een toenemende macrocytose gebruikt mag worden als prognosticum bij chronische of voortgeschreden leveraandoeningen. Hierbij zou een toenemende macrocytose

wijzen op een toenemen van het tekort schieten van de lever.

LUCKNER en TILGER bepaalden bij een aantal patiënten met leveraandoeningen de gemiddelde doorsnede door het vervaardigen van PRICE-JONES curven. Hun getallen laten ook geen duidelijke conclusies toe omtrent de mogelijkheid van een scheiding in twee groepen, hoewel zij ook een aantal waarnemingen deden bij patiënten met stuwingsicterus. Bij de obstructie door carcinoom werd niet vermeld in hoeverre ook de lever zelf beschadigd was. Bij de gevallen, die zij van de groep icterus catarrhalis vermeldden, dient er echter wel op gewezen te worden, dat het niet zeker is of zij hier wel den grootsten diameter, die tijdens de ziekte heeft bestaan, gevonden hebben, daar toch bekend is, dat de grootte in zeer korten tijd belangrijk kan veranderen bij deze voorbijgaande leveraandoeningen.

Als resultaat van deze onderzoekingen bij leverziekten kan men dus samenvatten, dat het meerendeel der schrijvers, die zich met dit onderzoek hebben bezig gehouden, de opvatting zijn toegedaan, dat bij een diffuse leveraandoening de neiging bestaat tot macrocytose, al of niet gepaard gaande met anaemie. Ik meen dit als steun te mogen aanvoeren voor de latere beschouwingen omtrent den aard van het proces, dat aan een klinisch duidelijken icterus ten grondslag ligt.

Behalve echter onderzoekingen, die zich bezig hielden met leveraandoeningen van allerlei aard, zijn in de literatuur ook — zij het in kleineren getale — publicaties te vinden, die zich bepaalden tot het vaststellen van de celgrootte bij icterus, onafhankelijk van de wijze, waarop deze zou zijn ontstaan.

De eerste, die zich hiermede bezig hield, was GRAM. Reeds in 1883 beschreef hij eenige gevallen van icterus, welke gepaard gingen met vergrooting van den diameter der roode cellen. Uit zijn gegevens blijkt, dat de duidelijkste vergrooting bestond bij twee gevallen van levercirrhose en één van icterus catarrhalis.

VON LIMBECK wees in 1896 op het toenemen van het celvolume bij catarrhalen icterus. CAPPS (1) meende deze opvatting te moeten bestrijden, daar hij bij zes gevallen van icterus catarrhalis en zes gevallen van cholelithiasis met icterus geen afwijkingen van volume en diameter vond. Wel vond hij in vijf gevallen van levercarcinoom en één van carcinoom van den kop van het pancreas

bij twee met levercarcinoom het volume vergroot, terwijl de diameter een zeer lichte vergrooting vertoonde. De vergrooting, op beide wijzen bepaald, was echter gering.

Ook VAQUEZ heeft zich met de grootte der erythrocyten bij icterus bezig gehouden. Zoowel bij infectieuzen icterus als bij lang bestaanden stuwingsicterus vond hij belangrijke vergrootingen. De graad van vergrooting bij stuwingsicterus was niet minder dan die bij icterus ten gevolge van aandoeningen, die primair in de lever gezeteld waren (zie tabel pag. 128). Van de drie gevallen van stuwingsicterus, die hij onderzocht, bestond er bij twee reeds twee maanden icterus, bij het derde bestond deze afwijking zelfs vijf maanden. Het is dus hier de vraag in hoeverre zich bij de primaire oorzaak — de afsluiting — een secundaire algemeene leverbeschadiging had gevoegd. Hoewel hij de vergrooting der roode cellen meer afhankelijk achtte van den duur en intensiteit van den icterus dan van den ernst der ziekte, zou hij toch niet willen ontkennen, dat deze vergrooting meer uitgesproken zou zijn „dans les formes malignes de l'ictère” (zie tabel pag. 128 ictère grave).

In zijn klassiek geworden beschouwing over de resistentie der roode bloedcellen besprak CHAUFFARD in 1907 ook kort de verhooging in resistentie en vergrooting in diameter van deze cellen bij icterus. Letterlijk zegt hij: „La résistance globulaire est donc augmentée chez les ictériques, et c'est là l'un des caractères fondamentaux de leur hématologie. L'autre caractère non moins constant, c'est l'augmentation du diamètre des hématies; on voit que, au lieu de 7.6μ , il atteint communément 8μ et parfois plus, souvent avec des hématies inégales et dont certaines peuvent atteindre jusqu'à 11 et 12μ ”.

Gedurende vele jaren werd aan het verband tusschen icterus en grootte der erythrocyten geen aandacht meer besteed. Eerst in 1927 publiceerden JÖRGENSEN en WARBURG weer een beschouwing over den diameter der roode cellen bij icterus. Uit de door hen gevonden waarden (zie tabel, pag. 130) blijkt, dat zij in de meeste gevallen slechts een zeer geringe vergrooting vonden. De twee gevallen, die een duidelijke afwijking van den norm vertoonden, betroffen icterus catarrhalis.

VON BOROS heeft in zijn uitvoerige studie over de morphologie

van de roode cellen ook de veranderingen bij icterus vermeld. Bij vijf patiënten, die icterus hadden gekregen na toedienen van salversan, vond hij macrocytose; bij één van hen nam hij teruggang van deze afwijking waar bij het afnemen van de sterkte van den icterus. Bij drie patiënten met icterus catarrhalis werd evenzeer vergrooting van den diameter gevonden.

Twee patiënten, bij wie de diagnose op „icterus familiaris” werd gesteld, hadden geen vergrooting van de erythrocyten. Het betrof hier twee leden van een gezin, waarin veelvuldig de symptomen van haemolytischen icterus werden aangetroffen. Bij de operatie, die bij beiden wegens icterus en heftige pijn in de leverstreek, werd verricht, werden geen afwijkingen gevonden.

Hoewel VON BOROS aangeeft, dat in het bloed een directe reactie van HIJMANS VAN DEN BERGH werd gevonden, lijken mij deze gevallen te dubieus om in deze beschouwingen opgenomen te worden.

Over twee patiënten, die waarschijnlijk tengevolge van lues icterus vertoonden, zijn de feiten, die hij vermeldt, verwarrend. Waarschijnlijk was bij één van hen een luetische hepatitis als oorzaak van de geelzucht te beschouwen. Er bestond een duidelijke macrocytose. In vier gevallen van levercirrhose, die van matigen icterus vergezeld gingen, was een duidelijke macrocytose waar te nemen. Echter vond hij ook een duidelijke vergrooting der cellen bij een patiënt, die lijdende was aan cholelithiasis en bij één, die een afsluiting der galwegen had tengevolge van een galblaascarcinoom. In hoeverre zich bij dezen patiënt, bij wien „icterus melas” werd vermeld, wellicht ook nog een diffuse aandoening van het parenchym kan hebben aangesloten, zou alleen microscopisch onderzoek van de lever hebben kunnen uitmaken. Het is mij namelijk gebleken, dat bij een carcino-mateuze aandoening van de lever van betrekkelijk geringe uitbreiding, een totale dissociatie van het overige leverweefsel kan optreden. De patiënten met een indirecte reactie in het serum, komen hier verder niet ter sprake.

Ook SCHULTEN (1) deed eenige bepalingen bij icterus. Hij vond lichte vergrootingen, behalve in een geval van levercirrhose, waarbij de vergrooting zeer duidelijk was.

Als men de bovenvermelde waarnemingen tracht samen te vatten, komt men tot de volgende conclusies. Het meerendeel der onderzoekingen geeft aanleiding tot de veronderstelling, dat bij diffuse aandoeningen van de lever de erythrocyten neiging hebben, grooter te worden, een meening, welke door verscheidene onderzoekers SCHULTEN (1), SCHULTEN en MALAMOS, VAN DUYN, ROSENBERG, WINTROBE verdedigd wordt.

Het is echter wel zaak onderscheid te maken tusschen vergrooting van volume en vergrooting van diameter. Men mag de beteekenis van deze twee grootheden niet zonder meer aan elkaar gelijkstellen, daar de mogelijkheid van toenemen of afnemen van de dikte der erythrocyten zeker onder het oog moet worden gezien. JÖRGENSEN en WARBURG wijzen hier dan ook met nadruk op, terwijl tevens enkele publicaties, waarin zoowel waarden voor het volume als voor den diameter werden vermeld, aanleiding geven, voorzichtig te zijn met het gelijkstellen van de uitkomsten, verkregen met deze twee wijzen van bepalen. Men zie o.a. de verschillen tusschen de waarden voor het volume en den diameter bij CAPPS (1) en bij SCHULTEN (1).

Vooraf echter zijn de bepalingen van MALAMOS in dit opzicht belangrijk. Uit de door hem vermelde waarden voor volume en diameter van cellen uit hetzelfde bloed blijkt, dat hij bij duidelijk vergrooten diameter het celvolume normaal of zelfs laag vond, terwijl hij bij een geval van stuwingslever waarnam, dat bij een zeer sterke vergrooting van het volume slechts geringe vergrooting van den diameter bestond (tabel, pag. 130).

Bij de metingen van WINTROBE en SHUMACKER stemden de waarden, gevonden voor diameter en volume, echter beter overeen.

Bij mijn eigen vergelijkende bepalingen van diameter en volume bleek mij, dat de verandering van deze waarden niet parallel ging. Van de grootte van het volume trachtte ik een indruk te krijgen door het bepalen van den volume-index, zooals dat reeds door CAPPS (2) is aangegeven. Deze waarde verkrijgt men door berekening van het quotiënt

$$\frac{\text{volume erythrocyten in } \% \text{ van het normale}}{\text{aantal erythrocyten in } \% \text{ van het normale.}}$$

Het procentueele volume van de totale erythrocytenhoeveelheid

werd bepaald met behulp van den haematokrit. Het bloed werd opgevangen met heparin.

Bij enkele patiënten met icterus, bij wie de diameter sterk vergroot was — $\pm 9.0 \mu$ —, was toch de volume-index normaal of kleiner dan 1 (zie Hoofdstuk III, geval 19, 24, 42).

Het lijkt dus alsof bij deze aandoening de cellen grooter en platter worden. Als men bij een patiënt dus het volume niet vergroot vindt, sluit dit allerm minst uit, dat de diameter niet belangrijk vergroot kan zijn.

NAEGELI vermeldde, dat „Makroplanie” niet zelden voorkomt bij leverziekten, vooral bij ernstige gevallen van levercirrhose in het laatste stadium, doch ook bij andere vormen van icterus. Vele van deze gevallen zouden verward zijn geworden met pernicieuze anaemie, doch bij levercirrhose treedt geen „Elliptozytose” op, zooals bij de ziekte van BIERMER, maar daarentegen „runde Makroplanie”.

Ook BOCK vond het grooter worden van den diameter bij gelijk blijven van het volume en sprak van macroplanie. Mijn eigen bevindingen stemmen dus hiermee overeen.

Als ik nu dan ook aan de hand van deze in de literatuur gevonden mededeelingen over de grootte der erythrocyten bij icterus zal trachten na te gaan of de vermelde waarden varieeren naar gelang van den aard van het proces, dat den icterus verwekte, dan zal ik mij bepalen tot die onderzoekingen, waarbij bepaling van den diameter geschiedde.

Bij de beoordeeling dier getallen, dient men wel te bedenken, dat de diameter bij tijdelijke aandoeningen van het leverparenchym — icterus catarrhalis, ziekte van WEIL, hepatitis — sterk varieert met het stadium, waarin het ziekteproces verkeert. De diameter kan met het ernstiger worden van de ziekte in korten tijd grooter worden om met het teruggaan ervan en bij het intreden der genezing weer even snel naar den norm terug te loopen. Hierop zal ik later uitvoeriger ingaan. Alleen zij vermeld, dat ook GRAM bij zijn gevallen er één beschreef, waar bij de genezing van den icterus catarrhalis de diameter terugliep van 8.3μ tot 7.9μ , terwijl ook VAQUEZ bij het teruggaan van een icterus infectiosus een afname van 9μ to 8.6μ vond. Zooals reeds vermeld, vond MALAMOS nog in vier gevallen van icterus catarrhalis, waarbij

in het bloed een duidelijke macrocytose bestond, dat de vergroting der cellen verdween bij het intreden der genezing. Er werd dan weer een normaal bloedbeeld gevonden. Een dergelijke waarneming deed VON BOROS bij een patiënt met salversan-icterus.

Ook bij de schrijvers, die het volume bepaalden, vindt men enkele snelle wisselingen; zoo zagen WINTROBE en SHUMACKER bij genezing van een catarrhalen icterus het volume van $96 \text{ c } \mu$ terugloopen tot $81 \text{ c } \mu$, terwijl ROSENBERG een geval van toxische hepatitis vermeldde, waarbij tijdens de genezing het volume in 15 dagen van $107.8 \text{ c } \mu$ tot $89.7 \text{ c } \mu$ afnam.

De kennis van deze feiten noopt dus tot voorzichtigheid bij de beoordeeling van de bij deze ziekten vermelde waarden. Het niet vergroot zijn bij één enkele bepaling sluit allerminst uit, dat de cellen op een ander tijdstip van de ziekte niet zeer vergroot zijn geweest.

De eenige schrijvers, wier getallen een steun kunnen geven voor de door mij verdedigde opvatting, dat de vergroting der cellen bij zuiveren stuwingsicterus geringer zou zijn dan bij icterus, welke het gevolg is van een diffuse leverparenchym-beschadiging, zijn MALAMOS, BOCK (3), SCHULTEN en MALAMOS. De waarden, die zij vonden bij stuwingsicterus en cholecystopathie, bleven duidelijk in grootte achter bij die, gevonden bij diffuse leveraandoeningen (zie tabel, pag. 130 en 132).

Zonder echter getallen te vermelden, merkten ook WINTROBE en SHUMACKER op, dat bij „no liver disorder” de icterus niet vergezeld ging van macrocytose, welke afwijking zij wel in het bloed hadden aangetroffen bij diffuse leveraandoeningen, al of niet met icterus gepaard gaande.

De resultaten van GRAM, CAPPS (1), JÖRGENSEN en WARBURG en van SCHULTEN (1), laten in dezen geen conclusies toe. In directe tegenspraak met mijn opvatting zijn de bepalingen van VAQUEZ, die bij drie gevallen van stuwingsicterus een vergroting der cellen vond, die van gelijke orde was als die in acht gevallen van icterus met diffuse leveraandoening. Vermeld moet echter worden, dat het gevallen van langdurige stuwingsbetreffend (2—5 maanden), zoodat het zeer goed mogelijk is, dat bij microscopisch onderzoek van de lever gebleken zou zijn, dat zich aan de oor-

spronkelijke stuwung, ten gevolge van den langen duur hiervan, een diffuse ontaarding van de lever zou hebben aangesloten.

Ook de waarnemingen van VON BOROS geven geen steun aan mijn opvatting.

Volledigheidshalve zij er nogmaals op gewezen, dat de belangrijkste vergrootingen, die HOLLER en KUDELKA, VAN DUYN, BOCK en GRIESBACH en KELLER vonden, alle gevallen van diffuse leveraandoening betroffen.

Het roode bloedbeeld bij icterus ten gevolge van diffuse leveraandoening heeft, behalve bij een deel der cirrhosen, over het algemeen de volgende kenmerken: het meestal in betrekkelijk geringen graad aanwezig zijn van anaemie, het niet of nauwelijks verhoogd zijn van den kleurindex, het duidelijk vergroot zijn van den gemiddelden diameter der erythrocyten met matig vermeerderde anisocytose en geringe poikilocytose. Getracht zal worden aan te toonen, dat bij het bestaan van een zuiveren, niet door diffuse parenchymbeschadiging gecompliceerden, stuwingsicterus deze macrocytose ontbreekt of in belangrijk minder duidelijken graad aanwezig is. Daardoor zou bij icterus het al of niet aanwezig zijn van deze macrocytose gebruikt kunnen worden als differentiaal-diagnostisch teeken omtrent den aard van het proces, dat dezen icterus veroorzaakt heeft.

HOOFDSTUK II.

TECHNIEK.

Bij de metingen, die voor dit onderzoek verricht werden, bepaalde ik de doorsnede der roode bloedcellen volgens de diffractiemethode van YOUNG. Hiertoe werd het door PIJPER (1—4) aangegeven toestel gebruikt.

Deze methode berust op het volgende principe: Wanneer men een bundel wit licht laat vallen door een uitstrijkpreparaat van bloed, dan wordt een gedeelte van het licht afgebogen en wel in een mate, die omgekeerd evenredig is met de grootte van de in het preparaat aanwezige erythrocyten. Deze afbuiging is echter recht evenredig met de golflengte van het licht. Dit heeft dus tot gevolg, dat de straal van het ontworpen spectrum omgekeerd evenredig is met de grootte van de deeltjes, terwijl bij elk spectrum het blauwviolet zich aan de binnenzijde bevindt en naar buiten toe wordt opgevolgd door groen, geel en rood.

Omtrent de verklaring van dit verschijnsel bestaat geen eensgezindheid.

PIJPER (1, 2, 5) vatte de roode cellen op als ondoorzichtige schijven, die te zamen in het bloeduitstrijkje een buigingsrooster vormen. Door buiging van het licht langs de randen van deze ondoorzichtige schijven zou dan het spectrum tot stand komen.

Op grond van deze veronderstelling stelde PIJPER een formule op, waarmee men uit de doorsnede of straal van een gekleurden cirkel van het spectrum de grootte van deze ondoorzichtige schijven — in dit geval dus van de erythrocyten — zou kunnen berekenen.

Deze formule luidde:

$$d = \frac{1.7 \lambda \sqrt{f^2 + r^2}}{r}$$

waarin

d = diameter roode cellen,

f = brandpunt lens, benodigd voor het verzamelen van het afgebogen licht,

r = straal van den gekleurden band,

λ = bijbehorende golflengte.

BERGANSIUS wees er op, dat, wanneer men de erythrocyten als ondoorzichtige schijven beschouwde, in deze formule echter een andere constante moest worden aangenomen. Berekende hij nu, met den straal van den gekleurden ring als gegeven, de grootte der erythrocyten door middel van deze verbeterde formule, dan bleek, dat de gevonden waarden slecht klopten met die, verkregen door directe meting. Berekende hij echter de doorsnede met de foutieve formule van PIJPER, dan kreeg hij veel beter overeenstemmende uitkomsten. Deze tegenstrijdigheid was voor hem het bewijs, dat de erythrocyten niet mochten worden opgevat als ondoorzichtige schijven, dus dat de verklaring van PIJPER niet juist was.

Hij meende daarentegen aan te kunnen toonen, dat de erythrocyten werkten als biconvexe lenzen. Hij zag namelijk in een vlak, 30μ boven dat der erythrocyten gelegen, ter plaatse van elke erythrocyt een tamelijk scherp beeld van de lichtbron. De erythrocyten zouden in hun brandpunt een reëel beeld van de lichtbron ontwerpen. Door interferentie van deze beeldjes zou dan het spectrum ontstaan. Daar de erythrocyten tevens de neiging vertoonden tegen elkaar te gaan liggen, zouden de afstanden van deze beeldjes meestentijds gelijk zijn aan de doorsnede van de met deze beeldjes overeenkomende erythrocyten.

Veronderstelt men, dat het spectrum ontstaat door de interferentie van genoemde lichtbeeldjes, dan is daarop volgens BERGANSIUS de door PIJPER aangegeven formule van toepassing. De grootte van het spectrum zou bepaald worden door den gemiddelden afstand van deze beeldjes. Omdat de afstand dezer beeldjes over het algemeen gelijk of slechts weinig grooter zou zijn dan de doorsnede der erythrocyten, zou hiermede de verklaring zijn gegeven, waarom met de formule van PIJPER goede waarden gevonden worden.

Omdat men volgens BERGANSIUS dus den gemiddelden klein-

sten afstand van de middelpunten van de bloedlichaampjes meet, zou men in de dunne deelen van een preparaat, waarin niet alle cellen aan elkaar raken, grootere waarden moeten vinden dan in de dikke deelen. Inderdaad vond hij dan ook in de dikkere deelen van het preparaat waarden, die beter met de direct gemeten doorsnede overeenstemden dan in de dunnere deelen, waar deze waarden steeds te groot waren.

MILLAR achtte dit feit, als het waar zou zijn, een fundamenteel bezwaar van de diffractiemethode. Hij meende echter, dat het verschijnsel niet optrad.

SIEGENBEEK VAN HEUKELOM trachtte argumenten te vinden, die als steun zouden kunnen dienen voor één van beide theorieën.

Daar één der essentiele punten van BERGANSIUS' theorie het optreden der beeldjes is, die dan ten gevolge van de lichtdoorlaatbaarheid van de erythrocyten zouden ontstaan, zou het verschijnsel dus niet op mogen treden, wanneer het gelukte de erythrocyten ondoorschijnend te maken.

BERGANSIUS trachtte dit reeds te bereiken door de erythrocyten te kleuren en meende op te merken, dat in de deelen, waar in de cellen veel kleurstof was opgehoopt, het verschijnsel niet meer optrad.

SIEGENBEEK VAN HEUKELOM ging na of het gelukte door middel van de, volgens hem, ondoorzichtige lycopodiumkorrels een spectrum te ontwerpen. Hij verkreeg fraaie beelden, waaruit met voldoende nauwkeurigheid de grootte der korrels afgeleid kon worden. Hij meende dan ook uit zijn proeven te mogen besluiten, dat de lichtbeeldjes voor de verklaring van het verschijnsel niet onontbeerlijk zijn, omdat volgens hem hiervan bij de lycopodiumkorrels geen sprake kan zijn.

Echter geloof ik aan deze beschouwing van SIEGENBEEK VAN HEUKELOM alle bewijskracht te moeten ontzeggen. Het essentiele punt in de theorie van BERGANSIUS is het ontstaan der lichtpuntjes. Door interferentie van deze lichtpuntjes zou toch het spectrum gevormd worden. Het ontstaan van deze lichtpuntjes verklaart BERGANSIUS dan door lenswerking van de erythrocyten. Maar wanneer, theoretisch gedacht, deze niet lichtdoorlaatbaar zouden zijn, terwijl toch, bijvoorbeeld door buiging,

lichtpuntjes boven de erythrocyten gevormd zouden worden, dan zou de opvatting van BERGANSIUS nog stand kunnen houden.

In de proef met de lycopodiumkorrels zou men dus alleen dan tot de conclusie mogen komen, dat de verklaring van BERGANSIUS daarvoor niet opgaat, wanneer zou blijken, dat boven deze lichaampjes geen lichtbeeldjes gevormd zouden worden. Het bleek mij echter, dat in een vlak, dat bij mijn proeven ongeveer 100 μ gelegen was boven dat, waarin men de lycopodiumkorrels scherp zag, onbetwistbaar de door BERGANSIUS beschreven lichtbeeldjes te zien waren. Zeer duidelijk zag men ook hierbij het door BERGANSIUS aangegeven phenomeen, dat het beeld van een voor de lichtbron bewogen potlood door het lichtbeeldje heenschooft. Doordat dus ook bij de lycopodiumkorrels dergelijke beeldjes ontstaan, heeft de argumentatie van SIEGENBEEK VAN HEUKELOM haar bewijskracht verloren.

Als men de lycopodiumkorrels onder groote vergrooting onder het microscoop bekijkt, valt verder op, dat men deze lichaampjes zeer zeker niet als lichtdoorlaatbaar mag beschouwen. Deze waarnemingen zijn natuurlijk allermint een argument vóór de juistheid van BERGANSIUS' theorie.

J. F. SCHOUTEN, met wien ik, wat betreft het theoretisch gedeelte van dit onderwerp, samenwerkte, onderschreef de juistheid van de formule van BERGANSIUS. Bij het herhalen van zijn proeven bleek ons, dat de door BERGANSIUS beschreven lichtpuntjes duidelijk waren waar te nemen, hoewel het vlak, waarin wij ze scherp zagen, niet 30 μ , doch ongeveer 60 μ hooger was gelegen dan dat waarin men de erythrocyten scherp zag.

De practijk leerde mij verder dat, wanneer verschillende deelen van hetzelfde preparaat spectra ontwierpen van verschillende grootte, het kleinste spectrum altijd gevormd werd door het dunste deel. M.a.w., dat men in de dunnere deelen een grooteren diameter der erythrocyten vond, hetgeen dus met de verklaring van BERGANSIUS overeen zou komen.

De waarneming van DONLE, welke SALOMONSON vermeldde, schijnt echter wel een bewijs te zijn, dat de verklaring van BERGANSIUS niet opgaat. Kijkt men door een bloeditstrijkje onder scheeven hoek, dat ziet men het ringensysteem elliptisch vervormd, loodrecht op de as van draaiing. Dit treedt niet op

bij lycopodiumkorrels. De theoretische verklaring zou echter te ver buiten het bestek dezer beschouwingen vallen.

HARNAPP en MÖBIUS trachtten de opvattingen van PIJPER en BERGANSIUS te weerleggen. Zij beschouwden het spectrum te zijn ontstaan als gevolg van de optische inhomogeniteit van het bloeditstrijkje.

Hoe de theoretische verklaring van het verschijnsel ook moge zijn en afgezien van de vraag of men met de diffractiemethode de grootte der erythrocyten exact kan bepalen, het feit blijft bestaan, dat bij verschillende ziekelijke toestanden veranderingen in de grootte van het spectrum optreden, waaruit volkomen bruikbare vergelijkingswaarden kunnen worden afgeleid.

Ondanks hun bezwaren zijn de schrijvers het er over eens dat de methode voor klinisch gebruik aan de te stellen eischen voldoet.

Uit de bepalingen, die volgen zullen, zal dus moeten blijken, dat — door toepassing van de diffractiemethode — in de grootte van de spectra van bloedpreparaten van icterische patiënten, duidelijk merkbare verschillen worden waargenomen en wel naar gelang van den aard van het proces dat aan dezen icterus ten grondslag ligt. Tevens hoop ik aan te kunnen toonen dat deze verschillen te voorschijn worden geroepen door werkelijk verschil in diameter van de erythrocyten.

Allereerst zal ik dit tweede punt nader bespreken.

PIJPER (7) heeft in eenige gevallen de waarden, afgeleid uit de PRICE-JONES curven, vergeleken met die, welke met zijn toestel verkregen waren. Hij vond een zeer bevredigende overeenstemming.

Om na te gaan of bij de door mij gemeten preparaten — waarbij de cellen meestal ingebed waren in sterk icterisch plasma — de verandering in de grootte van het spectrum wees op verandering van den diameter, werden de diffractiewaarden van een aantal, willekeurig uit het gebruikte materiaal gekozen, preparaten vergeleken met de PRICE-JONES curven van dezelfde exemplaren.

De nauwkeurigheid van een PRICE-JONES curve moet echter

niet overschat worden. Op grond van vele bezwaren tegen de door PRICE-JONES gevolgde techniek, ontkennen PONDER en MILLAR dat deze curven waarde zouden hebben voor het met eenige zekerheid meten van de celgrootte. Hoewel deze uitspraak naar mijn meening te ver gaat, is de leering, die men er uit kan trekken, dat een dergelijke curve niet als een onaanvechtbaar juiste bepaling mag worden beschouwd.

Ook PIJPER (4) wees erop, dat bij het maken van deze curven belangrijke fouten gemaakt kunnen worden. Aan de, door de beide eerstgenoemde schrijvers vermelde, onvermijdelijke tekortkomingen van het instrumentarium voegde hij nog als onstandvastige factoren toe, vermoedbaarheid en zin voor accuratesse van den onderzoeker.

Als men zich van deze bezwaren bewust is, blijft de directe meting volgens PRICE-JONES toch een waardevolle onderzoekingsmethode. Persoonlijk bleek mij, dat het meten met een oculairmicrometer echter onvoldoende was.

Professor DE LANGEN was zoo vriendelijk in zijn laboratorium van eenige van mijn preparaten curven te doen vervaardigen met behulp van een meetinrichting, die aan alle eischen voldeed. Hierbij werden 250 cellen gemeten. De gevonden normale waarden van 7.18μ kwamen zeer goed overeen met die van 7.202μ , welke door PRICE-JONES (3) werden gevonden.

VERGROOTING GEMETEN VOLGENS:

Prep.	PIJPER	PRICE-JONES	Prep.	PIJPER	PRICE-JONES
I	0.1μ	0.18μ	IX	0.9μ	1.03μ
II	0.1μ	0.51μ	X	1.1μ	0.93μ
III	0.4μ	0.91μ	XI	1.2μ	1.07μ
IV	0.5μ	0.74μ	XII	1.2μ	1.08μ
V	0.6μ	0.76μ	XIII	1.2μ	1.24μ
VI	0.7μ	0.72μ	XIV	1.3μ	1.26μ
VII	0.8μ	1.09μ	XV	1.3μ	0.95μ
VIII	0.9μ	0.71μ	XVI	1.4μ	1.48μ
			XVII	1.5μ	1.33μ

De normale waarde, die ik met het toestel van PIJPER (uitvoering ZEISS) vond, was 7.8μ . Omdat de beide waarden voor het normale bloed dus niet overeenkomen, zijn alleen de gevonden vergrotingen vergeleken. Dit is bij deze beschouwingen trouwens de grootte, die ons belang inboezemt; niet de absolute waarde, doch de mate van vergrooting, die elke onderzoeker ten opzichte van zijn normalen diameter vindt.

De vergrotingen, met beide methoden bepaald, stemmen op vrij bevredigende wijze overeen. Dit is dus tevens het bewijs, dat ook bij deze icterische patiënten de veranderingen van den straal van het spectrum uitdrukking geeft van de verandering van diameter der cellen.

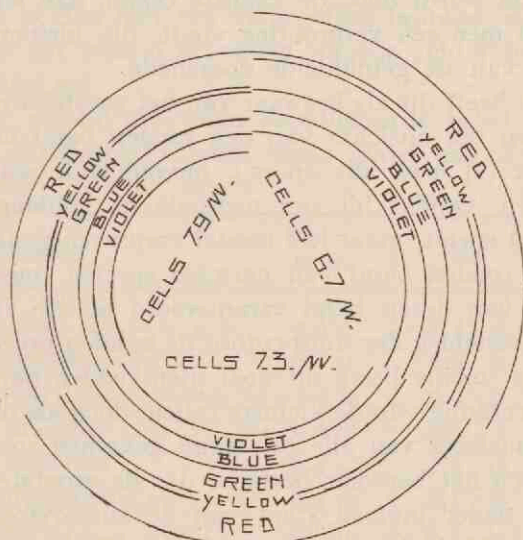
Deze goede overeenstemming vindt men echter alleen, wanneer men de diffractiemethode op een wijze gebruikt, zooals die reeds door YOUNG werd aangegeven en zooals PIJPER die in zijn toestel heeft toegepast. Hierbij wordt namelijk de straal van den gelen band gemeten.

In den loop der jaren zijn er eenige toestellen verschenen, waarmee de meting van het diffractiebeeld niet op dezelfde wijze geschiedt. Bij deze apparaten worden twee spectra ontworpen, die dan zoodanig ten opzichte van elkaar tot verschuiven of veranderen worden gebracht, dat de roode — dus perifeer gelegen — banden van de beide spectra elkaar raken. Uit de grootte van verschuiving of verandering wordt dan de grootte van den gemiddelden diameter afgeleid. Om tot een goed begrip te komen van wat het essentiele verschil is tusschen de beide methoden van meten, is het noodzakelijk den opbouw van het spectrum, dat bij de diffractiemethode wordt verkregen, te trachten te analyseeren.

Het rooster, dat de diffractie veroorzaakt, wordt gevormd door de cellen, die gelegen zijn in het deel van het preparaat, waardoorheen het licht valt. Wanneer alle cellen in dat deel van gelijke grootte zouden zijn, zou er één scherp en smal spectrum worden ontworpen. Zooals algemeen bekend is, zijn niet alle cellen van het bloed gelijk, doch heeft de verdeeling van de grootte plaats volgens een frequentiecurve (PRICE-JONES). Een groot deel der cellen heeft dus een gelijke doorsnede. Daarnaast komen echter in een kleiner percentage grotere en kleinere

cellen voor. Ook deze cellen zullen hun spectrum ontwerpen, zoodat dus het spectrum, dat wij te zien krijgen, de resultante is van het over elkaar vallen van alle spectra, die door de cellen van verschillende grootte worden ontworpen. De component, die geleverd wordt door de cellen, die in de grootste getale in het bloed aanwezig zijn, zal uit den aard der zaak het meest lichtsterk zijn.

Ter verduidelijking wordt hier de door PIPPER (2) aangegeven figuur gereproduceerd:



Uit de figuur blijkt dus, dat de violette band van het definitieve spectrum bepaald wordt door het spectrum van de grootste cellen, terwijl de roode band bepaald wordt door het spectrum van de kleinste cellen.

Bij normale menschen is de frequentiecurve van het bloed vrijwel gelijkvormig, de anisocytose is practisch gelijk. Bij een gelijke gemiddelde doorsnede der erythrocyten behoort dus ook een vrijwel gelijke grootte van de kleinste erythrocyten, die procentsgewijze nog in voldoende aantal voorkomen om invloed op het definitieve spectrum uit te kunnen oefenen. Dit blijkt ook duidelijk uit de getallen, die PRICE-JONES (3) in

zijn uitvoerige monographie over den celdiameter heeft aangegeven.

Bij vergrooting van de cellen zal deze verhouding alleen blijven bestaan, wanneer de frequentiecurve gelijkvormig aan de normale blijft. Meestal treedt echter een min of meer uitgesproken pathologisch verhoogde anisocytose op. De curve wordt dus breder en de vergrooting van den diameter van de kleinste cellen gaat relatief achterblijven bij de vergrooting van den gemiddelden diameter. Meet men dus ten opzichte van den rooden band, welke bepaald wordt door de kleinste cellen, dan kan men verwachten, dat men een vergrooting vindt, die kleiner is dan de vergrooting van de gemiddelde doorsnede.

PIJPER (8) heeft dit als bezwaar van het toestel van BOCK (1), waarmee men ten opzichte van den rooden band meet, aangevoerd. BOCK (2) heeft dit op m.i. onvoldoende wijze trachten te weerleggen. Omdat bij zijn methode de golflengte van het licht geen rol speelt, maar het toestel empirisch geijkt is geworden op den rooden band van normale spectra, meent hij, dat het gebruik van dezen band verantwoord is. Hij stemt echter toe, dat bij toenemen der anisocytose de banden breder worden. Wil men dus, zooals BOCK dit doet, den rooden band opvatten niet als uitdrukking van de kleinste cellen, doch als de resultante van de versmelting van alle tot stand gekomen roode banden, dan blijft toch het bezwaar bestaan, dat de grootste straal van dezen band onder invloed staat van de anisocytose. En daar de meting geschiedt door twee spectra aan elkaars roode banden te laten raken, geschiedt deze dus met behulp van dezen grootsten straal. Zijn bewering (1, 3), dat de ontdekking van het voorkomen van macrocytose bij een deel van de gevallen van maagcarcinoom met behulp van zijn toestel bewijst, dat dit apparaat niet te klein meet, is natuurlijk allerminst steekhoudend.

Daar ik in mijn navolgende beschouwingen niet vergelijken-derwijs te werk ga, zooals PIJPER aanraadt, doch aan de absolute maat waarde hecht, was het dus van groot belang, na te gaan in hoeverre de op theoretische gronden vermoede en door de practijk waarschijnlijk gemaakte mindere nauwkeurigheid van de apparaten, zooals die van BOCK en EVE (1), op waarheid berustte.

In de literatuur werden eenige vergelijkende metingen vermeld. PIJPER (7) kreeg met zijn toestel en door het opstellen van PRICE-JONES curven kloppende resultaten. Ook uit de voorgaande tabel bleek, dat de overeenkomst bevredigend was.

BOCK en GRIESBACH controleerden hun waarnemingen, verkregen met het toestel van EVE, volgens welk principe (EVE 2) ook het toestel van BOCK werkt, door middel van PRICE-JONES curven.

Weliswaar konden zij in het meerendeel der gevallen vaststellen of er al dan niet een vergrooting bestond, maar dikwijls bleef de met dit toestel gevonden waarde achter bij die, welke directe meting gaf.

Dit blijkt uit de door hen gepubliceerde tabel, welke door mij echter gerangschikt werd naar mate van het gevonden verschil.

Diagnose	PRICE-JONES	EVE	Vershil
normaal	7.4 μ	7.42 μ	+ 0.02 μ
inheemsche spruw	8.1 μ	8.6 μ	+ 0.5 μ
maagcarcinoom	7.4 μ	7.9 μ	+ 0.5 μ
pernicieuze anaemie	9.0 μ	8.8 μ	- 0.2 μ
pernicieuze anaemie	8.1 μ	7.8 μ	- 0.3 μ
HERTER's infantilisme	8.4 μ	8.1 μ	- 0.3 μ
Lymphadenose	8.5 μ	8.1 μ	- 0.4 μ
pernicieuze anaemie	8.5 μ	7.75 μ	- 0.75 μ
pernicieuze anaemie	9.4 μ	8.6 μ	- 0.8 μ
subacute gele leveratrophie .	9.0 μ	8.2 μ	- 0.8 μ

Beschouwing van de tabel leert dat wel is waar gevonden wordt of er vergrooting bestaat, doch dat deze meestal te klein wordt gemeten, terwijl de normale waarden dit verschijnsel niet vertoonen. En dit verschijnsel wordt in vele gevallen juist dáár zeer duidelijk, waar de vergrooting belangrijk is. Hierop zal nog nader worden teruggekomen.

KRÜGER gaf in zijn contrôles op, dat de foutengrens van het toestel van BOCK 0.2 μ was.

Naar aanwijzingen van BOCK deed KELLER metingen met

het toestel van eerstgenoemden. Bij de dertig preparaten, die hij met een PRICE-JONES curve controleerde, vond hij goed overeenstemmende waarden.

LUCKNER en TILGER deden vele vergelijkende metingen met PRICE-JONES curven en het toestel van BOCK.

Met dit toestel vonden zij de normale waarde variëren tusschen 7.3—7.7 μ . In dit gebied stemden de waarden, gevonden door directe meting en die, gevonden met het toestel van BOCK, goed overeen. Zoodra echter een vergrooting van de gemiddelde doorsnede optrad, ging dit toestel constant te lage waarden aanwijzen. In 17 gevallen, waarbij micrometrisch de diameter lag tusschen 8.5 μ en 8.75 μ , gemiddeld zelfs 0.42 μ , bij 3 gevallen van 8.75—9.0 μ , gemiddeld 0.7 μ en tusschen 9.0—9.36 μ , gemiddeld 0.9 μ , waarbij het grootste verschil 1.01 μ was.

Als men de direct gevonden getallen, volgens deze gegevens berekend, met elkaar gaat vergelijken, krijgt men het volgende:

Bij een aantal zelfde preparaten mat men dus gemiddeld door

directe meting	diffRACTIE volgens BOCK
7.3 —7.7 μ	7.3 —7.7 μ
8.0 —8.5 μ	7.76—8.26 μ (—0.24)
8.5 —8.75 μ	8.08—8.33 μ (—0.42)
8.75—9.0 μ	8.05—8.3 μ (—0.7)
9.0 —9.36 μ	8.1 —8.46 μ (—0.9)

Daar ik zelf bij mijn vergelijkende metingen met het toestel van PIJPER en dat van BOCK ook herhaaldelijk, met een zelfde preparaat, een aanzienlijk kleinere vergrooting vond met het toestel van BOCK dan met dat van PIJPER, verzocht ik acht mede-assistenten uit de kliniek eenige preparaten met beide toestellen te willen meten. In onderstaande tabel is het resultaat hiervan opgenomen: elke waarde is het gemiddelde van de acht metingen. In de laatste kolom is het grootste onderlinge verschil van deze acht waarnemingen, met hetzelfde toestel gemeten, opgenomen.

Preparaat	Maten		Verschil	Variatie	
	PIJPER	BOCK		PIJPER	BOCK
1	7.6 μ	7.5 μ	-0.1 μ	0.2 μ	0.7 μ
2	7.9 μ	7.8 μ	-0.1 μ	0.6 μ	0.8 μ
3	8.3 μ	8.2 μ	-0.1 μ	0.7 μ	1.2 μ
4	8.75 μ	8.4 μ	-0.35 μ	0.7 μ	0.7 μ
5	9.1 μ	8.3 μ	-0.8 μ	0.7 μ	1.1 μ
6	9.3 μ	8.4 μ	-0.9 μ	0.2 μ	0.9 μ
7	9.4 μ	8.5 μ	-0.9 μ	0.4 μ	0.8 μ
8	9.9 μ	8.8 μ	-1.1 μ	1.0 μ	0.5 μ

Hieruit blijkt dat het toestel van BOCK bij de normale en matig, verhoogde waarden vergelijkbare getallen met dat van PIJPER geeft. Ook hier echter gingen deze bij het toestel van BOCK bij belangrijke vergrotingen achterblijven; hiermede is dus uitgesloten, dat de door mij gevonden verschillen aan een persoonlijke fout geweten moesten worden. Hoewel de onderlinge verschillen van de acht metingen groot zijn, zijn deze bij het toestel van BOCK meestal grooter dan bij dat van PIJPER.

Er bestond natuurlijk nog de mogelijkheid, dat met het toestel van PIJPER vergrotingen gevonden zouden worden die niet bestonden of dat bestaande vergrotingen belangrijk ermede geflatteerd zouden worden.

Dit is echter al uitgesloten door de vergelijkende bepalingen (zie pag. 25). Van deze zelfde preparaten werd nu ook de celdiameter bepaald met het toestel van BOCK. De resultaten van de metingen volgens PRICE-JONES, PIJPER en BOCK zijn in onderstaande tabel opgenomen.

Uit deze gegevens ziet men direct, dat het toestel van BOCK goede waarden geeft bij de normale en matig vergroote preparaten, maar dat bij een deel der belangrijk vergroote preparaten dit apparaat totaal faalt (VII, XIV en XVII). Omdat het geen constant voorkomend verschijnsel is (zie de goede metingen bij X, XV), kan de oorzaak hiervan niet gezocht worden bij een foutieve schaalverdeling, zooals LUCKNER en

TILGER meenen, doch moet een gevolg zijn van de foutieve methode.

Op grond van deze ervaringen acht ik het meten ten opzichte van den rooden band niet goorloofd.

VERGROOTING GEMIDDELDE DOORSNEDE BEPAALD VOLGENS

Preparaat	PIJPER	BOCK	PRICE-JONES
II*	0.1 μ	0.0 μ	0.51 μ
III	0.4 μ	0.1 μ	0.91 μ
IV	0.5 μ	0.4 μ	0.74 μ
	0.7 μ	0.6 μ	1.0 μ
VII	0.8 μ	0.3 μ	1.09 μ
X	1.1 μ	1.2 μ	0.93 μ
XI	1.2 μ	0.6 μ	1.07 μ
XIV	1.3 μ	0.4 μ	1.26 μ
XV	1.3 μ	1.1 μ	0.95 μ
XVI	1.4 μ	0.9 μ	1.48 μ
XVII	1.5 μ	0.6 μ	1.33 μ

Wat is echter de verklaring, dat men bij meting met den gelen band zoo veel beter overeenstemmende uitkomsten verkrijgt?

YOUNG gaf in zijn oorspronkelijke publicatie reeds aan, dat de meting ten opzichte van den gelen band van het spectrum moest geschieden. Een nadere verklaring gaf hij echter niet.

PIJPER (2) trachtte dit te doen door waarschijnlijk te maken, dat de gele band van het meest lichtsterke spectrum, dat door de erythrocyten met de optimale grootte werd ontworpen, het minst beïnvloed werd door de spectra van de cellen van andere grootte. Uit zijn figuur, weergegeven op blz. 27, blijkt, dat de gele band van dit spectrum door de anisocytose breder zal worden, de plaats van het midden hiervan echter practisch niet beïnvloed wordt. De gele band is tevens in de meeste gevallen het scherpst van de in elkaar overvloeiende kleuren van het

* Voor deze nummering zie tabel op pag. 25.

spectrum te onderscheiden. Een zoo scherp mogelijk bepalen van de kleur is verder noodzakelijk om zoo goed mogelijk vergelijkbare waarden te krijgen.

Een belangrijk argument tegen de theoretische overwegingen, waarom de roode band niet voor meting geschikt is, volgt uit de bestudeering van de gegevens. Men zou immers verwachten, dat het grootste verschil tusschen de waarden, gevonden volgens BOCK en PIJPER, zou worden aangetroffen in de preparaten met de grootste anisocytose. De PRICE-JONES CURVEN van mijn preparaten bevestigen deze veronderstelling niet. Hoewel dus ook hier de theoretische verklaring aanvechtbaar is, blijft niettemin het feit bestaan, dat bij meting van den rooden band verscheidene malen belangrijke vergrootingen verdoezeld worden. Op grond daarvan acht ik dan ook de betrouwbaarheid van de toestellen en methodes (PRYCE), die volgens dit principe werken, gering.

Met het toestel van EMMONS lijken mij, wanneer het geijkt wordt voor den gelen ring, betrouwbare metingen mogelijk.

Het apparaat dat AUB beschreef, is practisch identiek met dat van PIJPER.

MILLAR ontwierp een toestel, waarmede meting van den gelen band mogelijk is. Dit apparaat is echter veel gecompliceerder, zonder dat het in evenredigheid daarmede nauwkeuriger metingen toestaat.

Aan het toestel van PIJPER kleven voor de practijk echter ook enkele bezwaren, zooals formaat, gebonden zijn aan een vaste plaats, het bij voorkeur opstellen in een donkere kamer en de prijs. Om te trachten daaraan tegemoet te komen, construeerde ik, in samenwerking met J. F. SCHOUTEN, een apparaatje in zakformaat, thans in fabricatie bij de firma ZEISS te Jena. Dit stelt in staat om na eenige oefening, bij het zien naai vrijwel elke lamp die zich op eenige meters afstand van den onderzoeker bevindt, in één oogopslag een juisten indruk van den diameter te verkrijgen.

Bij meten ten opzichte van den gelen band zijn alle onnauwkeurigheden echter nog niet overwonnen. Aan de diffractie-methode als zoodanig zijn nog verscheidene bezwaren verbonden. De kleuren van het spectrum gaan vloeiend in elkaar over. De

bepaling van het midden van een bepaalden band is daardoor dikwijls moeilijk. Dit bezwaar is echter voor een groot deel te ondervangen. Bij eenige routine krijgt elke onderzoeker een vrij constante nuance, die hij als het gewenschte punt om te meten bestempelt.

Een veel belangrijker bezwaar is, dat het voorkomt dat door eenzelfde preparaat spectra van verschillende grootte worden ontworpen. Dit kan dus een bron van fouten worden, die geheel buiten den waarnemer ligt en die niet door oefening is te elimineeren.

Over het algemeen zijn de spectra van de dunnere deelen van het preparaat kleiner dan die, ontworpen door de dikkere deelen. In het eerste geval vindt men dus hoogere waarden voor de gemiddelde doorsnede dan in het laatste. Verschuift men een dergelijk preparaat in het toestel, dan krijgt men een verschuiven van de gekleurde ringen. Dit is een verschijnsel waarop, zoover mij bekend, alleen door BERGANSIUS is gewezen. De kennis ervan is echter van het hoogste belang, als men wil trachten de meting zoo nauwkeurig mogelijk te doen.

Vertoont een preparaat dit schuiven der ringen, dan bepaal ik de kleinste en de grootste maat van het midden geel. Het gemiddelde van deze bepalingen neem ik dan als juist aan. De verkregen maten van de gemiddelde doorsnede der erythrocyten liggen bij zeer duidelijk verschuivende preparaten meestal niet verder uiteen dan 0.4μ . Tevens is het mijn gewoonte geweest in deze gevallen, waarin aan de gemiddelde doorsnede zoo'n groote beteekenis wordt gehecht, deze herhaaldelijk in duplo te bepalen. De practijk heeft geleerd, dat dan steeds een betrouwbare waarde voor den diameter kan worden gevonden. Het meerdere malen meten lijkt mij voorloopig nog de eenige manier om het bezwaar van het schuiven der ringen zoo goed mogelijk op te heffen.

Deze bezwaren hebben natuurlijk aanleiding gegeven om te trachten de bepaling nauwkeuriger te maken. Theoretisch zou dit voor een deel te bereiken zijn door monochromatisch licht te gebruiken. Men weet dan met welke golflengte licht men werkt en de aflezing wordt uit den aard der zaak veel eenvoudiger, omdat de overgang van licht in donker plaatsbepalend

is geworden en men nu niet meer een tint behoeft te kiezen.

Hiertoe zijn dan ook pogingen in het werk gesteld. MILLAR heeft getracht met verschillende monochromatische lichtbronnen, door middel van zijn toestel, beelden te verkrijgen. Deze proeven zijn echter mislukt. Bij het gebruik van filters bleek ook, dat, wanneer men het filter smal — dus monochromatisch — koos, het beeld niet voldoende lichtsterk was, zoodat weer breeder filters gekozen moesten worden. Alleen PRYCE heeft een methode aangegeven, waarop meting met monochromatisch licht mogelijk is. Aan de methode zijn echter eenige niet te ondervangen bezwaren verbonden, die een nauwkeuriger meting — waar hier juist naar gestreefd wordt — fictief maken.

Aan J. F. SCHOUTEN en mij is het gelukt een toestel te construeeren — een ander dan het reeds vermelde — waarmee meting zoowel met monochromatisch als met wit licht mogelijk is.

Mijn ervaring met dit apparaat is echter nog niet groot genoeg, om met zekerheid te kunnen zeggen of de theoretisch te verwachten grootere nauwkeurigheid in de practijk tot uiting komt. Wel bleek dat bij meting door verschillende personen de gevonden waarden onderling beter klopten dan bij de andere toestellen, die met wit licht werken. Dit zal daaraan toe te schrijven zijn, dat de bepaling van licht-donker gemakkelijker is dan de bepaling van een bepaalde kleur in het spectrum.

Op een mogelijke bron van vergissingen wezen nog WIECHMANN en SCHÜRMEYER. Zij toonden aan, dat de doorsnede der erythrocyten in arterieel bloed kleiner was dan in veneus bloed. Verder bleek het hun, dat de doorsnede van de roode cellen van den eersten druppel bloed, dien men door een prik in den vinger kreeg, gelijk was aan die van de erythrocyten uit veneus bloed. Van de druppels, die men kreeg door incisie, na wegvegen van den eersten druppel, was de doorsnede gelijk aan die in arterieel bloed. Zij verklaarden dit door aan te nemen, dat de eerste druppel werkelijk veneus bloed was, terwijl het bloed van de verdere druppels afkomstig was uit de kleine arteriën.

MASEL en EINHORN maten den diameter in den eersten en den tienden druppel, verkregen na een prik in den vinger. Zij vonden, dat in den tienden druppel de doorsnede kleiner was ($\pm 0.4 \mu$), dan in den eersten. Om een indruk te krijgen van het

belang, dat dit verschijnsel voor de bepalingen zou kunnen hebben, deed ik een aantal metingen, zoowel met den eersten als met den tienden druppel. Het bleek, dat, hoewel misschien de neiging bestond in het eerste preparaat iets grooter te meten (0.1μ), deze verschillen zoo gering waren, dat zij buiten beschouwing gelaten konden worden.

Ter contrôle konden de meeste preparaten later weer overgemeten worden. Het bleek, dat het door hen vertoonde spectrum in een deel der gevallen niet veranderd was van grootte. Een aantal preparaten echter gaf een verandering — kleiner worden — van het spectrum te zien, die zeer belangrijk was en onmogelijk op een waarnemingsfout kon berusten.

Wat dus de techniek van de meting betreft, acht ik het noodzakelijk daaraan de volgende eischen te stellen:

- 1°. Het bepalen van den diameter kan geschieden met de diffractiemethode.
- 2°. Voor nauwkeurige meting zijn hiertoe alleen toestellen bruikbaar, die meten ten opzichte van den gelen band van het spectrum.
- 3°. Als maat moet worden aangenomen de gemiddelde waarde van eenige preparaten, waarbij in elk preparaat op enkele plaatsen die een duidelijk spectrum geven, gemeten moet worden.
- 4°. Het is onverschillig welken druppel bloed men kiest voor het vervaardigen der preparaten.
- 5°. De doorsnede moet binnen 24 uur na het vervaardigen van het preparaat bepaald worden.

HOOFDSTUK III.

KLINISCHE WAARNEMINGEN.

Van de patiënten, van wie met het oog op dit onderzoek gegevens verzameld werden, volgt een uittreksel van de ziektegeschiedenis. In dit uittreksel werden alleen die feiten opgenomen, die voor deze beschouwingen, zoover men thans kan beoordeelen, van belang waren. Over het algemeen werden slechts dan meerdere waarden voor den diameter opgegeven, wanneer deze grootheid tijdens de observatie aan verandering onderhevig was geweest.

In de letaal afgelopen gevallen werd als regel obductie verricht in het pathologisch instituut. De prosector, Dr. B. J. MANSSENS, bewerkte voor mij de protocollen en het microscopisch onderzoek en teekende daarbij nog het volgende aan: „Met genoegen en belangstelling heb ik voldaan aan Uw verzoek, om de genoemde gevallen te bewerken. Ik maak echter daarbij opmerkzaam op het feit, dat hiermee geen uitgewerkt anatomisch onderzoek is bedoeld. Ik heb slechts in het kort getracht een antwoord te geven op Uw vraag, om een globalen indruk weer te geven omtrent den toestand van de levercellen. Het spreekt vanzelf, dat hiervoor in elk der gevallen microscopisch onderzoek noodzakelijk was. Inderdaad bleek soms bij een oogenschijnlijk vrij normaal uitziende lever toch de toestand van de cellen verre van goed te zijn.

Bij de waardeering van het microscopisch onderzoek dient te worden bedacht, dat het materiaal in het algemeen eerst ettelijke uren post mortem kon worden verkregen. Vooral in deze gevallen met zwaren icterus moet daarbij rekening gehouden worden met snel intredende veranderingen in de fijnere structuur van de cellen. Toch is in enkele gevallen wel gebleken, dat de aanwezigheid van veel gal in de capillairen nog niet gepaard behoefte te gaan met een slechte kleurbaarheid van de levercellen en hun kernen. De waarde van het onderzoek mag daarom ook weer niet te laag worden aangeslagen.

Het heeft niet in de bedoeling gelegen, een onderzoek in te stellen naar den aard en de oorzaken van de ernstige leverafwijkingen, die werden waargenomen. De vraag, in hoeverre wij hier te maken hadden met ziektebeelden uit de groep der acute (resp. subacute) gele leveratrophie en der levercirrhosen, is dus buiten beschouwing gebleven, hoezeer ook de interessante beelden tot een nader onderzoek noodden".

De gevallen worden in de volgende groepeerings besproken:

I. AFSLUITINGSICTERUS.

A. AFSLUITING VAN BENIGNEN AARD.

B. AFSLUITING VAN MALIGNEN AARD.

II. ICTERUS BIJ AANDOENING VAN HET LEVER-PARENCHYM.

C. LEVERATROPHIE.

D. LEVERCARCINOOM.

E. (REVERSIBELE) FUNCTIESTOORNISSEN.

III. LEVERCIRRHOSE.

IV. CARDIALE ICTERUS.

V. LEVERCARCINOOM ZONDER ICTERUS.

I. AFSLUITINGSICTERUS.

A. CHOLELITHIASIS.

i. J. E.—M., vrouw, 50 jaar.

Diameter: 7.6 μ .

Na operatie: 7.2 μ .

Reeds gedurende 20 jaar had patiënte galsteenkoelieken. Voor acht jaar had zij voor het eerst geel gezien. Nadat patiënte toen 7 weken icterus en hooge temperaturen had gehad, werd zij geopereerd. In den ductus choledochus bleek een steen ingeklemd te zitten. De galblaas, die steenen bevatte, werd verwijderd. Patiënte herstelde binnen vier weken zonder complicaties. Tijdens de opname in het ziekenhuis in 1936 had patiënte herhaaldelijk heftige pijnaanvallen, waarbij de temperatuur, die meestal subfebriel was, steeg tot 39° à 40° C. Patiënte vermagerde aanzienlijk.

In de urine was steeds urobiline en bilirubine aan te toonen.

Bloedonderzoek: haemoglobine 100 %, erythrocyten 4.500.000, index 1. Het bilirubinegehalte van het bloed schommelde tusschen 7.8 E en 2.5 E, directe reactie positief. De duur van den icterus was 3 weken. In de maag werd vrij zoutzuur gevonden. De diagnose

werd gesteld op cholelithiasis. Bij de operatie werden twee groote steenen in den ductus choledochus gevonden. Patiënte verliet 26 dagen na den ingreep hersteld het ziekenhuis.

2. C. K., man, 48 jaar.

Diameter: 7.9 μ .

Na operatie: 7.9 μ .

Het betrof hier een ongecompliceerd geval van cholelithiasis.

In de urine was zoowel urobiline als bilirubine aan te toonen.

Bloedonderzoek: haemoglobine 95 %, erythrocyten 4.600.000, index 1.03. Het bilirubinegehalte van het bloed was 12.5 E, directe reactie positief. De duur van den icterus was 6 weken. In de maag werd vrij zoutzuur gevonden.

Operatie bevestigde de klinische diagnose. Er werd cholecystectomie verricht met hepaticusdrainage, waarbij eenige steenen in den ductus cysticus en de galblaas gevonden werden. Patiënt kon na 15 dagen het ziekenhuis hersteld verlaten.

3. L. J. P.—E., vrouw, 44 jaar.

Diameter: 8.2 μ .

Na operatie: 8.2 μ .

Patiënte had vijf weken vóór opname in de kliniek een gele kleur gekregen, nu en dan gepaard gaande met koortsaanvallen. Klinisch kon de diagnose niet met zekerheid gesteld worden.

In de urine werd urobiline en bilirubine aangetroffen.

Bloedonderzoek: haemoglobine 99 %, erythrocyten 4.970.000, index 0.91. Het bilirubinegehalte van het bloed was 11—21.2 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief.

Met het oog op de mogelijkheid van cholelithiasis werd patiënte geopereerd. De icterus had toen zeven weken bestaan. Bij de operatie, bestaande uit cholecystectomie met hepaticusdrainage, werden steenen gevonden in den ductus cysticus en bij de papilla Vateri. Patiënte kon de kliniek, 24 dagen na de operatie, hersteld verlaten.

4. B. V.—v. B., vrouw, 59 jaar.

Diameter: 8.2 μ .

Patiënte had reeds gedurende 13 jaar pijn aanvallen in den bovenbuik. Nooit had zij daarbij duidelijk icterisch gezien. Thans werd zij opgenomen met duidelijke cholelithiasis-aanvallen.

In de urine werd urobiline en bilirubine gevonden.

Bij binnenkomst was het bilirubinegehalte van het bloed 2.8 E, directe reactie positief. Tijdens een pijn aanval, dien zij in de kliniek doormaakte, is zij duidelijk icterisch geweest. Het bilirubinegehalte werd echter niet meer bepaald.

Bloedonderzoek: haemoglobine 93 %, erythrocyten 4.230.000, index 0.99.

Bij de operatie (cholecystectomie met hepaticusdrainage) werden steenen in den ductus choledochus en de galblaas gevonden. 15 dagen na den ingreep werd patiënte hersteld ontslagen.

5. J. M. v. G.—v. H., vrouw, 63 jaar. Diameter: 8.2 μ (14/3).
8.4 μ (21/3).

Patiënte had sinds 1½ jaar aanvallen van pijn in den bovenbuik. 8 weken vóór opname in het ziekenhuis was zij icterisch geworden. In de urine werd urobiline en bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 99 %, erythrocyten 4.290.000, index 1.04. Bilirubinegehalte van het bloed 8.4 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief.

Galactoseproef:

na ½ uur	0.39 $\frac{0}{100}$	} urine: 1 gram
na 1 uur	0.25 $\frac{0}{100}$	
na 1½ uur	0.02 $\frac{0}{100}$	
na 2½ uur	0.00 $\frac{0}{100}$	

Daar klinisch de diagnose niet met zekerheid te stellen was, maar de mogelijkheid van een galsteen niet was uit te sluiten, werd tot operatie besloten. Hierbij (cholecystectomie en hepaticusdrainage) werden in de galblaas steenen gevonden, terwijl er twee in den ductus choledochus ingeklemd waren.

11 dagen na de operatie is patiënte overleden. In het bloed werd 4 dagen voor den dood 3000 mgr ureum per liter gevonden.

Sectieverslag: de sectie werd ongeveer 16 uren na den dood verricht. In beide longen was een hypostatische pneumonie. De lever woog 1800 gram, was groot en wat korrelig; ook op doorsnede vertoonden zich kleine vlekjes en knobbeltjes. Het operatiegebied zag er goed uit. De ductus hepaticus en de ductus choledochus waren door-gankelijk. De nieren waren wat groot, wogen 160 en 170 gram, de schors was hier en daar wat troebel, de grens tusschen schors en merg was goed te zien.

Microscopie: microscopisch is in de nier de oorzaak van de uraemie niet duidelijk geworden. Enkele glomeruli zijn bloedrijk en ook op een enkele plaats is bloed in de kapsel van BOWMAN, doch van een glomerulonephritis mag men niet spreken. Sporadisch zijn er hyaliene glomeruli en hier en daar is tusschen de tubuli wat te veel bindweefsel. Vele tubuli bevatten een korrelig, rose neerslag, dat ook in enkele kapselruimten wordt gevonden.

De lever vertoont een vrij geringe woekering van bindweefsel, uitgaande van de periportale ruimten. In het bindweefsel zijn matig veel lymphocyten en enkele pseudogalgangen. Het leverparenchym ziet er in de peripherie van de eilandjes in het algemeen het beste uit. De meer centrale gedeelten vertoonen regressieve veranderingen in den vorm van dissociatie, zwelling, onscherpe begrenzing. Ook bevatten de centrale gedeelten vrij veel galpigment, gedeeltelijk in de levercellen, gedeeltelijk in de cellen van KUPFER en hier en daar, naar het schijnt, vrij liggend. De lever is in het algemeen nogal bloedrijk.

6. D. B.—M., vrouw, 45 jaar.

Diameter: 7.7 μ (19/6).
7.7 μ (21/9).

Patiënte was 11 jaar geleden, in aansluiting aan een partus, gaan klagen over aanvallen van pijn in den bovenbuik, die geheel het karakter droegen van galsteenaanvallen. Bij deze aanvallen was patiënte telkens icterisch geweest.

Wij hadden gelegenheid patiënte gedurende eenige maanden te vervolgen. Zij was intermitterend icterisch. Eénmaal is het bilirubinegehalte van het bloed bepaald, toen de icterus, die zeer duidelijk was geweest, weer aan het verdwijnen was (4.5 E, directe reactie positief).

In de urine werd urobiline en bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 80 %, erythrocyten 3.800.000, index 0.95. Er was vrij zuur in de maag aantoonbaar.

In de faeces werd tijdens haar verblijf in de kliniek een galsteen gevonden. Patiënte is daarna vrij van klachten gebleven en hersteld ontslagen.

7. M. S. v. W.—V., vrouw, 62 jaar.

Diameter: 7.6 μ .

Sinds 10 jaar klaagde patiënte over herhaalde aanvallen van pijn in den bovenbuik, gepaard gaande met icterus. 3 maanden vóór opname waren de aanvallen frequenter geworden.

Bij opname werd in de urine urobiline en bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 89 %, erythrocyten 3.180.000, index 1.27. Bilirubinegehalte van het bloed 3.1 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief.

Tijdens de observatie verdween de icterus, terwijl in de urine geen bilirubine meer werd gevonden.

Merkwaardig was, dat bij deze patiënte zoowel de lever als de milt duidelijk palpabel waren. Dit werd opgevat als teeken van het bestaan van een biliaire cirrhose.

Patiënte weigerde verdere observatie.

8. G., vrouw, 70 jaar.

Diameter: 8.5 μ .

Patiënte was sinds 15/7 1935 icterisch. De diagnose werd destijds gesteld op cholelithiasis, maar patiënte weigerde operatie. Het bilirubinegehalte in het bloed nam toen tijdens de observatie van 18/8 tot 2/9 af van 85 E tot 45 E, directe reactie positief. Bijna een jaar later (15/6 1936), nadat gedurende al dien tijd de icterus was blijven bestaan, stemde patiënte toe in operatie. Het bilirubinegehalte in het bloed was toen 22.5 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief.

Bij de operatie (cholecystectomie en hepaticusdrainage) werd een solitaire steen gevonden, die in den ductus choledochus ingeklemd was. Patiënte werd 18 dagen na den ingreep hersteld uit het ziekenhuis ontslagen.

Bij revisie, drie maanden na de operatie, was patiënte in goeden

algemeenen toestand. Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg 0.4 E, directe reactie negatief. De diameter was 8.0 μ .

Biopsie (Prof. NIEUWENHUYSE): in dit leverstukje is te veel bindweefsel rond de portale takken. Bovendien ziet men kleincellige infiltraten. De levercellen bevatten plaatselijk een bruin pigment. Enkele kernen hebben vacuolen.

9. H. L. A. v. d. H., man, 59 jaar. Diameter: 7.8 μ (16/II).
8.1 μ (23/II).

Sinds zijn 18e jaar klaagde patiënt over pijn aanvallen in den rechter bovenbuik. Voor vijf jaar zag patiënt voor het eerst geel. Bij één van de aanvallen werden steenen in de ontlasting gevonden. In de laatste elf maanden vóór de opname waren de aanvallen zeer in frequentie toegenomen. Bij binnenkomst werd in de urine geen bilirubine en slechts een spoor urobiline gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 95 %, erythrocyten 4.830.000, index 0.98. Denzelfden dag kreeg patiënt een pijnaanval. De urine bevatte daarna galkleurstof en urobiline. Het bilirubinegehalte was 6.25 E, directe reactie positief, de reactie van TAKATA negatief. Een week later kreeg patiënt weer een aanval, waarna het bilirubinegehalte tot 23.75 E, directe reactie positief, steeg. De temperatuur was verhoogd tot 39° C. In de faeces werd na den aanval een groote galsteen gevonden.

10. H. M. K.—S., vrouw, 23 jaar. Diameter: 7.9 μ .

Patiënte klaagde sinds twee jaren over pijnaanvallen, gelocaliseerd rechts in den bovenbuik. Een week vóór opname was zij, in aansluiting aan zoo'n aanval, geel geworden.

Bij onderzoek (19/II) bleek in de urine urobiline en bilirubine aanwezig te zijn.

Bloedonderzoek: haemoglobine 85 %, erythrocyten 5.300.000, kleurindex 0.72, volume-index 0.93. Het bilirubinegehalte van het bloed was op 18/II 20 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief. Op 21/II bedroeg het bilirubinegehalte van het bloed nog slechts 2.75 E. De diameter was nog 7.9 μ .

Bij operatie werden in de galblaas steenen gevonden. Er werd cholecystectomie en hepaticusdrainage verricht. Patiënte maakte nog een lichte pneumonie door, maar werd 19 dagen na de operatie hersteld ontslagen.

OBLITERATIE VAN DEN DUCTUS HEPATICUS.

11. F. R. N., man, 47 jaar. Diameter: 7.6 μ .

Patiënt klaagde sinds October 1935 over jeuk. In de laatste helft van Februari 1935 werd hij icterisch, waarna hij in de kliniek ter observatie werd opgenomen. Bij dit klinisch onderzoek werden de teekenen van een algeheele afsluiting van de galwegen gevonden.

De urine bevatte geen urobiline, wel veel bilirubine. De faeces waren acholisch. Het bilirubinegehalte van het bloed, dat, poliklinisch bepaald op 8 Februari 2.3 E, directe reactie positief, was, bleek op 27 Februari 17.5 E te bedragen. Bij duodenaalsondage werd geen gal verkregen. Daar patiënt nooit pijn had gehad, achtte men de waarschijnlijkheid van cholelithiasis niet groot. Bij Röntgenologisch onderzoek van de maag vond men een aantal nissen, op grond waarvan tot het bestaan van een ulcus ventriculi en een ulcus duodeni werd besloten. De mogelijkheid werd overwogen, dat ontstekingen in de buurt van deze ulcera aanleiding gegeven zouden hebben tot afsluiting van de galwegen. De hem voorgestelde (proef) laparotomie werd door patiënt geweigerd.

Bloedonderzoek: haemoglobine 100 %, erythrocyten 5.230.000, kleurindex 0.94. Op 11 Maart bedroeg het bilirubinegehalte 21 E, na op 5 Maart 22.5 E geweest te zijn. De faeces waren iets meer gekleurd geworden. De reactie van TAKATA was negatief. In de maag werd vrij zoutzuur gevonden.

Op 1 Mei stelde patiënt zich onder behandeling van Dr. A. W. VERHOEF. Deze was zoo vriendelijk mij de verdere gegevens ter beschikking te stellen.

Bij de operatie werd een obliteratie van den ductus hepaticus gevonden, welke afwijking zich tot in de porta hepatis voortzette. Toen patiënt geopereerd werd, had de icterus sinds de klinische observatie van patiënt 11 weken bestaan. De diameter was toen 7.6 μ . Er was geen palliatieve ingreep mogelijk. Zes dagen na de operatie overleed patiënt.

B. MALIGNE PROCESSEN.

12. A. v. H.—V., vrouw, 63 jaar.

Diameter: 8.4 μ .

Patiënte was twee jaar vóór opname last gaan krijgen van galsteen-aanvallen. Tijdens den aanval zag zij icterisch. Anderhalf jaar geleden waren bij de faeces steenen gevonden.

In verband met de in den laatsten tijd veelvuldiger optredende aanvallen, werd zij opgenomen. Gedurende 14 dagen was zij weer icterisch.

In de urine werd urobiline en bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 85 %, erythrocyten 4.200.000, kleurindex 0.91. Bilirubinegehalte van het bloed 16 E, directe reactie positief. In de maag was vrij zoutzuur.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.06 $\frac{0}{100}$	} urine: 1.9 gram
na 1 uur	0.35 $\frac{0}{100}$	
na 1 1/2 uur	0.53 $\frac{0}{100}$	
na 2 uur	0.39 $\frac{0}{100}$	

De diagnose was niet met zekerheid te stellen.

Bij de operatie werd een carcinoom van de galblaas gevonden, dat de galwegen had afgesloten. De tumor was op de lever overgegrepen. In dit orgaan waren verder geen belangrijke metastasen. Er was geen palliatieve ingreep mogelijk, zoodat de buik na exploratie gesloten werd. 13 dagen na de operatie werd patiënte in goeden algemeenen toestand ontslagen.

13. C. M. de K.—v. B., vrouw, 56 jaar.

Diameter: 22/7 8.2 μ 11/8 8.4 μ .
 24/7 8.3 μ 18/8 8.2 μ .
 3/8 8.1 μ 27/8 7.9 μ .

Drie weken vóór opname in de kliniek was patiënte icterisch geworden. Aanvankelijk werd de diagnose gesteld op carcinoom, doch tijdens de observatie ontstond omtrent deze diagnose twijfel, zoodat tot operatie besloten werd.

In de urine werd steeds urobiline en bilirubine aangetroffen.

Bloedonderzoek: haemoglobine 95 %, erythrocyten 3.950.000, kleur-index 1.09. Het bilirubinegehalte van het bloed, dat bij opname (22/7) 12 E, directe reactie positief, bedroeg, steeg aanvankelijk tot 14.4 E (11/8), om daarna tot 5.6 E (25/8) te dalen. De reactie van TAKATA was steeds negatief. In de maag was vrij zoutzuur aanwezig.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.42 $\frac{0}{100}$	} urine: 2.5 gram
na 1 uur	0.77 $\frac{0}{100}$	
na 2 uur	0.31 $\frac{0}{100}$	

Bij de operatie werd gevonden, dat de lever gaaf was. De galblaas en de galgangen waren sterk uitgezet. In den kop van het pancreas was een tumor te voelen, waarvan niet met zekerheid gezegd kon worden of deze op een infiltraat dan wel op een maligne woekering berustte. Er werden geen steenen gevonden. Er werd een cholecysto-gastrostomie verricht, waarna patiënte 14 dagen later in goeden toestand werd ontslagen. Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg toen 2 E, directe reactie positief, de diameter was 8.0 μ . Bij de contrôle, eenige maanden later, was patiënte in goeden toestand.

14. G. F. V., man, 52 jaar.

Diameter: 22/9 8.6 μ 13/10 8.2 μ .
 26/9 8.5 μ 15/10 8.3 μ .
 5/10 8.5 μ
 10/10 8.2 μ

Patiënt was zes weken voor de opname in het ziekenhuis geel gaan zien.

In de urine werd geen urobiline, wel veel bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 90 %, erythrocyten 4.230.000, kleur-

index 1.06. Het bilirubinegehalte van het bloed werd op verschillende data bepaald: (24/9) 54 E, (6/10) 54 E, (13/10) 39 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was evenzoo vele malen negatief. In de maag was vrij zoutzuur aanwezig.

Galactoseproef (29/9):

na 1/2 uur	0.64	0/100	} urine: 4.4 gram
na 1 uur	1.21	0/100	
na 1 1/2 uur	1.10	0/100	
na 2 uur	0.85	0/100	

Op 13/10 werd dezelfde proef herhaald met het volgende resultaat:

na 1/2 uur	0.20	0/100	} urine: 0.45 gram
na 1 uur	0.31	0/100	
na 1 1/2 uur	0.70	0/100	
na 2 uur	0.49	0/100	

Klinisch kon er geen zekere diagnose gesteld worden. Het vermoeden bestond echter, dat hier een afsluiting, waarschijnlijk van malignen aard, in het spel zou zijn.

Bij de operatie werd een retroperitoneaal liggende tumor gevonden, die juist de splitsing van de galgangen omwoekerd had. De lever was gaaf. Er was echter geen palliatieve ingreep mogelijk.

Patiënt verliet drie weken na de operatie het ziekenhuis. Zijn algemeene toestand was goed. De diameter was bij ontslag 8.2 μ .

15. H. K., man, 32 jaar.

Diameter: 8.0—8.3 μ .

Patiënt was zeven weken vóór zijn opname in het ziekenhuis gaan klagen over pijn in den bovenbuik. Elders werd de diagnose gesteld op ulcus duodeni. Daar de pijnen echter bleven aanhouden, liet patiënt zich voor klinische observatie opnemen. Het meest waarschijnlijk leek toen de diagnose cholelithiasis, hoewel de mogelijkheid van een tumor zeer sterk overwogen werd.

De urine, die aanvankelijk vrij van galkleurstof was, bevatte eenige dagen later rijkelijk urobiline en bilirubine.

Bloedonderzoek: haemoglobine 80 %, erythrocyten 3.850.000, kleur-index 1.06. Het bilirubinegehalte steeg in den loop van de observatie van 7.4 E tot 26.5 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was steeds negatief.

Bij operatie werd een tumor in den kop van het pancreas gevonden. Er werd een cholecystogastrostomie verricht.

Patiënt doorstond de operatie goed. De icterus verdween geheel. Het bleek echter, dat de tumor vrij snel in grootte toenam.

Patiënt werd cachectisch en overleed 6 weken na de operatie.

Bij de sectie werden, behalve de operatieve veranderingen, uitgebreide afwijkingen gevonden. Er waren tumoren en wel: 1°. een zeer groote in het pancreas, zoo uitgebreid, dat niet uit te maken was of dit een primaire of een metastatische tumor zou zijn; 2°. in den rechter hoofdbronchus, zich voortzettend langs de bronchiaal

vertakkingen in de onderkwab, een tumor, die den indruk maakte van een primair bronchiaal carcinoom; 3°. kennelijk metastatische tumoren in de lever, in beide bijnieren en in verschillende lymfklieren langs de aorta.

Microscopisch blijken de tumoren kleincellige carcinomen te zijn, alveolair groeiend, zooals dat dikwijls van primaire bronchiaal carcinoom wordt gezien. Ook de pancreastumor is naar alle waarschijnlijkheid metastatisch.

In de lever, die macroscopisch bruin van kleur was, is een sterke bloedstuwung, zoodat de centrale cellen van de acini klein en plat zijn. In de periphere gedeelten zijn de kernen der levercellen wat onregelmatig van grootte, maar de cellen zien er toch goed uit.

16. IJ. B., man, 68 jaar.

Diameter: 8.1 μ .

Een week vóór opname was patiënt gaan braken en had icterus gekregen. Er kon geen zekere diagnose gesteld worden.

In de urine werd geen urobiline, wel bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 88 %, erythrocyten 4.100.000, kleur-index 1.07. Het bilirubinegehalte van het bloed steeg in een maand van 13.5 E tot 92 E, directe reactie positief. Op het tijdstip, dat de diameter bepaald werd (8.1 μ), had de icterus 6 weken bestaan. Twee dagen later bleek het bilirubinegehalte 92 E te zijn. De reactie van TAKATA was negatief, in de maag werd vrij zoutzuur gevonden.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.03	0/100	} urine werd niet geloosd.
na 1 uur	0.11	0/100	
na 1 1/2 uur	0.25	0/100	
na 2 uur	0.12	0/100	

Patiënt overleed in een hepatisch coma.

Sectie 7 uren na den dood. Er was een knikkergroot gezwel, dat juist de papilla Vateri dichtdrukte. De galwegen waren zeer wijd en hadden een slijmerigen, etterigen inhoud. De lever was sterk icterisch en was een weinig hobbelig.

Microscopie: (Microfoto I) In deze lever is een vrij geringe toeneming van bindweefsel in de periportale gedeelten met sterke lymphocyteninfiltratie en geringe woekering van pseudo-galgangen. Er zijn enkele abscesjes omgeven door een necrotische zone, in een enkel abscesje is een stuk galgangepitheel te zien. De toestand van de levercellen is vrij goed te noemen. In de centrale gedeelten van de acini is echter een sterke galophooping, vooral tusschen de cellen en in de Kupfercellen. De levercellen zijn in het algemeen groot en hebben groote donkere kernen, meestal één, maar soms ook twee of drie.

17. T. O., man, 72 jaar.

Diameter: 9.0—9.4 μ .

14 dagen vóór opname in de kliniek was patiënt geel gaan zien. De galblaas was steeds duidelijk palpabel.

De urine bevatte urobiline en bilirubine.

Bloedonderzoek: haemoglobine 72 %, erythrocyten 4.350.000, kleur-index 0.82, volume-index 1.1. Het bilirubinegehalte van het bloed varieerde tusschen 32.4 E en 38 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was steeds negatief. In de maag werd vrij zoutzuur gevonden.

Galactoseproef:

23/7 na ½ uur	0.49 ⁰ / ₁₀₀	6/8 na ½ uur	0.54 ⁰ / ₁₀₀
na 1 uur	0.91 ⁰ / ₁₀₀	na 1 uur	1.28 ⁰ / ₁₀₀
na 1½ uur	0.91 ⁰ / ₁₀₀	na 1½ uur	1.58 ⁰ / ₁₀₀
na 2½ uur	0.53 ⁰ / ₁₀₀	na 2½ uur	1.10 ⁰ / ₁₀₀
Urine: 1.22 gram		Urine: 0.765 gram.	

Het sternumpunctaat gaf een normaal beeld te zien. Patiënt kreeg gedurende 18 dagen dagelijks 5 cc. pernaemon intramusculair. Er trad geen reticulocytenstoot op. Het haemoglobinegehalte steeg tot 82 %, het aantal erythrocyten tot 5.060.000. De diameter bleef ongewijzigd.

Aangezien klinisch de meest waarschijnlijke diagnose carcinoom van de papilla Vateri was, werd tot operatie besloten. Hierbij werd een tumor van den kop van het pancreas gevonden. Er werd een cholecystogastrostomie verricht. Patiënt overleed 3 dagen na den ingreep.

Bij de obductie, die 17 uren na den dood geschiedde, werd een zeer slap, gedilateerd hart gevonden met een lichte verkorting en verdikking van de peesdraden van de mitraalklep. In den kop van het pancreas bevond zich een carcinoom, dat doorgewoekerd was tot onder het slijmvlies van het duodenum. De papilla Vateri was niet aangetast, de galwegen waren zeer wijd en gemakkelijk te sondeeren.

In den ductus choledochus, vlak bij de papilla Vateri waren eenige knobbeltjes te zien, die samenhangen met den pancreastumor. Het was zeer wel mogelijk, dat in vivo toch een belemmering van den galafvoer had bestaan.

Microscopie: in deze lever is plaatselijk nogal veel gal in de capillairen, vooral in de centrale gedeelten van de acini. De driehoekjes zijn wat rijk aan jong bindweefsel, lymphocyten en galgangen. De gedeelten, waar geen gal in wordt aangetroffen, zien er goed uit. Lichte graad van biliaire cirrhose.

18. v. O.—T., vrouw, 53 jaar.

Diameter: 8.3—8.1 μ .

Na operatie: 7.6 μ .

Patiënte was in October 1935 gaan klagen over pijn aanvallen in de rechter zijde, welke gepaard gingen met icterus. Elders werd, wegens het vermoeden op galsteenen, operatie verricht, waarbij choledochussondage en cholecystectomie geschieden. Bij deze operatie werden echter geen steenen gevonden. Drie weken later werd

patiënte genezen ontslagen. Na eenige weken werd zij weer icterisch, terwijl eenige maanden na de operatie de pijnaanvallen weer optraden, zoodat patiënte in Maart 1936 werd opgenomen. Er had zich een duidelijke anaemie ontwikkeld, waarvoor patiënte behandeld werd met bloedtransfusie. Na haar ontslag bleef patiënte echter nog steeds icterisch, terwijl de algemeene toestand achteruit ging. Zij werd daarom in December 1936 in onze kliniek opgenomen. De icterus had toen dus bijna onafgebroken 14 maanden bestaan.

Bij opname werd in de urine urobiline en bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 62 %, erythrocyten 3.220.000, kleurindex 0.87. Het bilirubinegehalte bedroeg 6.38 E, directe reactie positief (15/12). De reactie van TAKATA was negatief. Tijdens de observatie was de icterus progressief, zoodat op 29/12 22 E bilirubine, directe reactie positief, werden gevonden. Er werd tot operatie besloten. Hierbij bleek, dat de galblaas ontbrak en de lever sterk vergroot was. Dit orgaan voelde cirrhotisch aan. De galgangen waren sterk uitgezet: de ductus choledochus was zoo dik als de pols van een kind. De galgangen bevatten „witte gal”. Er werd geen steen gevonden, maar de afsluiting bleek te wijten te zijn aan een tumor, waarschijnlijk uitgaande van de papilla Vateri. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek bleek dit een adeno-carcinoom te zijn. Er werd een choledochoduodenostomie gemaakt. Patiënte maakte het na de operatie redelijk goed. De icterus ging in belangrijke mate terug, zoodat het bilirubinegehalte van het bloed 18 dagen na de operatie nog slechts 1½ E, directe reactie positief, bedroeg. De diameter was toen 7.6 μ . Ten tijde van deze bepalingen werd patiënte gemobiliseerd. Een week later werd zij in goeden algemeenen toestand ontslagen.

19. G. S.—D., vrouw, 41 jaar.

Diameter: 10/11 8.5 μ .
 14/11 8.9 μ .
 17/11 8.8 μ .
 20/11 8.6 μ .
 16/12 8.5 μ

(cadaverbloed).

Patiënte werd 7 October 1936 opgenomen voor behandeling van het mammacarcinoom, waaraan zij sinds September 1935 leed. Bij opname bestond een dubbelzijdig mammacarcinoom met uitgebreide lymphkliermetastasen. De lever was twee vingers onder den ribbenboog te voelen. De vergrooing was waarschijnlijk te wijten aan carcinoommetastasen in dit orgaan. In de urine was veel urobiline en geen bilirubine.

Op 9/11 werd voor het eerst gemerkt, dat patiënte icterisch werd. Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg 8.5 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was positief. In de urine was toen zowel urobiline als bilirubine. Bij het onderzoek op 17/11

werden de volgende gegevens verkregen: in de urine was nog steeds urobiline en bilirubine aan te toonen. Bloed: haemoglobine 71 %, erythrocyten 3.910.000, kleurindex 0.82, volume-index 0.95, diameter 8.8 μ . Het bilirubinegehalte was 23.75 E.

Patiënte overleed op 14/12.

Bij de sectie, 20 uren na den dood, werd het volgende gevonden. Een dubbelzijdig mammacarcinoom, met metastasen in de omgevende huid, gedeeltelijk geulcereerd. Ook waren metastasen in de lymfklieren door vrijwel het geheele lichaam (infra- en supraclaviculair, hilusklieren, langs de aorta, bij het pancreas, bij de milt, in de leverhilus enz.). Ook waren er talrijke groote metastasen in de lever, vooral in de linker kwab. De galwegen waren door tumormassa omgeven en bleken niet doorgankelijk te zijn. In de darmen waren acholische faeces. Er werden geen beenmetastasen gevonden.

Microscopie: M(icrofoto II). Er worden in de lever de duidelijke teekenen van galstuwning gevonden: de galcapillairen zijn in het algemeen uitgezet, op vele plaatsen in belangrijke mate, meer in de centrale dan in de periphere gedeelten van de acini. Ook in de kleine galgangen worden galpropjes gevonden. Opvallend is, dat vele levercellen rondom deze galmassa's zich nog heel behoorlijk kleuren en nog een duidelijken kern hebben. Slechts op enkele plaatsen zijn in de centrale gedeelten der acini de celkernen minder goed gekleurd.

De diameter, bepaald met het bloed, dat tijdens de sectie genomen werd, bedroeg 8.5 μ .

N.B. In dit geval waren de verhoudingen wel zeer gecompliceerd. Terwijl er een totale afsluiting bestond, was de lever zelf toch ook in belangrijke mate aangedaan. Echter in zeer veel minderen graad dan in de gevallen, welke vermeld zijn onder „destructie door carcinoom”. De reden, waarom ik dit geval in deze groep onderbracht, is, dat men den indruk kreeg, dat, wanneer de mechanische afsluiting niet zou hebben bestaan, de lever nog in staat zou zijn geweest haar functie vrij behoorlijk te vervullen. Ik zou dit als een tusschengeval willen beschouwen.

Bij de bepalingen van den diameter in cadaverbloed bleek mij, dat daarbij dezelfde waarden worden gevonden als in het bloed, dat kort vóór den dood wordt genomen. Ik meen dan ook aan deze bepalingen dezelfde waarde te mogen hechten.

II. ICTERUS BIJ AANDOENING VAN HET LEVER-PARENCHYM.

C. LEVERATROPHIE.

20. H. L., man, 50 jaar.

Diameter: 9.4 μ .

In September 1935 was patiënt geel gaan zien, hetwelk gepaard

ging met algemeene malaise. Na ongeveer 7 weken waren de verschijnselen zoodanig teruggegaan, dat patiënt zijn werk weer hervatte. Na eenige weken openbaarden de verschijnselen zich echter opnieuw, zoodat patiënt ter observatie in de kliniek werd opgenomen.

In de urine werd geen urobiline, wel zeer veel bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 82 %, erythrocyten 6.750.000, kleurindex 0.6. Bilirubinegehalte van het bloed 37 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was sterk positief. De agglutinatie-reactie op de spirochaet van de ziekte van WEIL viel negatief uit, evenals de luesreacties. In de maag was vrij zoutzuur, na een injectie met histamine, aanwezig.

Bij de operatie werd geen afsluiting van de afvoerende galwegen gevonden. Patiënt overleed drie dagen later in een hepatisch coma.

Bij de sectie, die zes uur na den dood werd verricht, werd een lever gevonden, die vrij klein was, plat en zeer slap. De kleur was intensief okergeel, met iets donkerder tint in de centra der acini. Sommige gedeelten waren meer rood met grijze vlekjes.

Microscopie: 1°. een stukje uit een meer rood gedeelte. In dit stukje is in de eerste plaats opvallend een enorme ondergang van leverweefsel, waarbij in groote gebieden de kernkleuring geheel of nagenoeg geheel is verdwenen en de levercelbalkjes zijn gedissocieerd. Ook in het iets vermeerderde bindweefsel zijn necrotische gedeelten. Op enkele plaatsen is van leverstructuur niets meer te zien. Er is veel galpigment op een enkele plaats in de levercellen, maar meestal erbuiten in de sterzellen. Er is een vrij sterk infiltraat in de periportale ruimten; het bestaat zoowel uit lymphocyten en plasmacellen als uit leucocyten. Ook is er woekering van pseudo-galgangen in deze gebieden. Op een enkele plaats is een stukje van een leveracinus goed behouden gebleven. Enkele galcapillairen zijn daar sterk gevuld, de meeste niet. Een enkele cel van KUPFER in dit gebied is met gal beladen, de meeste echter niet. Onder de leverkapsel is een betrekkelijk dikke laag granulatieweefsel en daaronder is een zone van bindweefsel met veel pseudo-galgangen. (Microfoto III).

2°. een meer geel gedeelte. Hier is van normale levercellen in het geheel niets meer te vinden. Geheele gebieden van necrose wisselen af met eilanden van een soort granulatieweefsel met talrijke pseudo-galgangen.

21. A. H. S., man, 71 jaar.

Diameter: 9.0—9.2 μ .

Patiënt vertoonde gedurende zes weken vóór zijn opname in de kliniek een progressieven icterus. Tijdens de zeer korte observatie (2 dagen) was het niet mogelijk een zekere diagnose te stellen.

In de urine werd geen urobiline, wel bilirubine gevonden.

Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg 65 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.38	0/100	} urine: —
na 1 uur	0.74	0/100	
na 1 1/2 uur	1.25	0/100	
na 2 uur	0.04	0/100	

Patiënt overleed in een hepatisch coma.

De sectie geschiedde 23 uren na den dood. Er werd een zeer sterke arteriosclerose gevonden, o.a. van de coronairvaten, zoodat een aneurysma cordis was ontstaan. De buikaorta had een vuistgroot aneurysma ter hoogte van de nierarteriën. De galblaas was groot en slap. Met betrekkelijk lichten druk kwam uit de papilla Vateri donkere gal. In den ductus hepaticus scheen de gal onder groote spanning te staan. De ductus choledochus had een onregelmatig verdikt slijmvlies met een nauwe plek, waarboven het slijmvlies donkergroen was gekleurd, terwijl het daaronder bleek was. Blijkbaar was hier dus een belemmering van den galafvoer geweest. De lever had een eenigszins vlekke teekening, die gelijkmatig over de lever verspreid was. De aard van de vernauwing van den ductus choledochus is niet heelemaal duidelijk geworden. Er werden enkele onregelmatige klierbuizen gevonden, maar geen duidelijk carcinoom.

Microscopie: (Microfoto IV).

In deze lever verkeert een groot deel van de cellen in slechten toestand. Er is een sterke dissociatie van de celbalkjes. De levercellen zijn in het algemeen klein. Er is een sterke ophooping van gal; deze ligt gedeeltelijk in de galcapillairen en gedeeltelijk los tusschen de levercellen. Het lijkt alsof de levercellen om deze „gal-thrombi” zijn weggevallen. Kleinere gedeelten van de lever zijn vrij goed gebleven of vertoonen een matige vervetting. De soms tamelijk groote vetdruppels zijn ook in de aangrenzende, gedegeneerde gebieden nog te onderscheiden; waar de levercellen zijn ondergegaan, liggen de vetdruppels los in het weefsel. In weer andere gedeelten zijn de levercellen bleek en hebben slecht gekleurde kernen. Een systematische verdeeling van de regressieve veranderingen in de kwabjes is niet te zien. De werkelijk normaal uitzierende gedeelten zijn zeer sporadisch. Het periportale bindweefsel is wat vermeerdert en bevat lymphocyten en pseudo-galangen. Wij zien hier dus een veel sterkere regressie dan bij een biliare cirrhose regel is.

N.B. Hoewel dus in het midden gelaten moet worden of er primair al dan niet een afsluiting bestaan heeft, kan men uit het microscopisch beeld afleiden, dat hier een vergaande ondergang van het leverweefsel bestond. Vandaar, dat dit geval ook in deze groep werd ondergebracht.

22. P. F. K., man, 70 jaar.

Diameter: 8.9 μ .

Zes weken voor zijn opname in het ziekenhuis was patiënt icterisch geworden.

In de urine werd aanvankelijk zoowel urobiline als bilirubine gevonden; later kon geen urobiline meer worden aangetoond.

Bloedonderzoek: haemoglobine 83 %, erythrocyten 4.830.000, kleur-index 0.86. (Morphologisch beeld microfoto X.) Het bilirubinegehalte van het bloed was 65 E, directe reactie positief. In de maag was vrij zoutzuur niet met zekerheid aan te toonen.

De waarschijnlijkheidsdiagnose werd gesteld op carcinoom van de papilla Vateri. Vóórdat operatief kon worden ingegrepen, overleed patiënt.

De sectie vond plaats 20 uren na den dood. Er werd een croupeuze pneumonie van de rechter bovenkwab gevonden in het stadium van grijze hepatitis. In de buikholte was 1200 cc. helder vocht. De milt was normaal van grootte. De lever was wat met de omgeving vergroeid in de galblaasstreek. Het oppervlak was glad. Bij doorsnijden bleek de lever wat taai te zijn; de teekening was niet duidelijk. De galblaas had een gaven wand en bevatte zeer dikke, taaie gal, die niet uit de papilla Vateri was te drukken. De papil was wel goed te sondeeren, doch de galwegen waren wijd.

Microscopie: (Microfoto V).

In deze lever zijn slechts kleine stukjes leverweefsel behouden; het grootste deel wordt ingenomen door bindweefsel met wat infiltraatcellen, pseudo-galgangen en resten van levercellen. Sommige van deze pseudo-galgangen maken sterk den indruk resten van levercelbalkjes te zijn. De gedeelten, waar de leverstructuur nog min of meer duidelijk is, bestaan uit cellen, die veelal bleek en gezwollen zijn met soms vage grenzen en vaak een slechte kernkleuring hebben. Geheel normale levercelbalkjes worden in dit preparaat eigenlijk niet aangetroffen. Men kan zich afvragen in hoeverre of het juist zou zijn deze afwijking met den naam cirrhose te bestempelen. De beantwoording van deze vraag valt echter buiten het kader van deze beschrijving.

23. B. P., man, 59 jaar.

Diameter: 9.2—8.7 μ .

Patiënt was vier weken vóór opname in de kliniek ziek geworden. Ongeveer vijf dagen later voegde zich bij de algemeene malaise icterus. 4½ jaar geleden was patiënt ook ziek geweest, waarbij zijn huisarts bilirubine en urobiline in de urine had gevonden. Een half jaar later was patiënt gedurende drie weken duidelijk icterisch geweest. Bij de observatie werden geen teekenen gevonden, die op cholelithiasis of tumor zouden kunnen wijzen. Ziekte van WEIL kon worden uitgesloten. De diagnose werd gesteld op subacute leverdegeneratie.

In de urine werd bilirubine, echter nooit urobiline gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 82 %, erythrocyten 4.660.000, kleur-index 0.66, volume-index 1.28, diameter 9.2—9.0 μ . Het bilirubinegehalte van het bloed was aanvankelijk 57 E, steeg tot 63.75 E, om later tot 47.25 E, directe reactie positief, te dalen. De reactie van

TAKATA was negatief. In de maag werd vrij zuur gevonden.

Galactoseproef:

na ½ uur	0.40 $\frac{0}{100}$	} urine: 1.83 gram.
na 1 uur	0.95 $\frac{0}{100}$	
na 1½ uur	0.39 $\frac{0}{100}$	
na 2 uur	0.25 $\frac{0}{100}$	

Erythrocyten van een patiënt, die hersteld was van een lichte colitis, gebracht in het plasma van dezen patiënt, ondergingen, wat hun diameter betreft, geen veranderingen. Omgekeerd veranderden deze vergrootte erythrocyten niet van diameter in het normale plasma.

Patiënt overleed twee maanden later thuis in een hepatisch coma. Gedurende dien tijd schommelde de diameter tusschen 8.7—9.0 μ .

24. B. J.—R., vrouw, 52 jaar.

Diameter: 9.0 μ .

Patiënte was een week voor opname in het ziekenhuis gaan klagen over algemeene malaise. Eenige dagen later werd opgemerkt, dat zij icterisch was. De toestand was snel ernstiger geworden. Bij opname in de kliniek was patiënte soporeus.

In de urine werd veel urobiline en bilirubine gevonden. Leucine en tyrosine konden niet worden aangetoond.

Bloedonderzoek: haemoglobine 81 %, erythrocyten 4.780.000, kleur-index 0.76, volume-index 0.85. Het bilirubinegehalte van het bloed was 37 E directe reactie positief. De reactie van TAKATA was zwak positief. De hoeveelheid aminozuren in het bloed bedroeg 6½ mgr (normaal 4—6½ mgr) per 100 cc.; fibrinogeen 1.81 % (normaal 2.5—4 %), alkalireserve 50 vol %.

Patiënte overleed twee dagen na opname in een coma hepaticum. De ziekte droeg klinisch volkomen het beeld van acute leveratrofie. Ziekte van WEIL kon serologisch onwaarschijnlijk worden gemaakt.

Autopsie kon niet worden verricht.

25. E. v. O., vrouw, 66 jaar.

Diameter: 2/12 8.6 μ .

(cadaverbloed) 9.0 μ .

Patiënte werd op 23/11 '36 geopereerd met verdenking op een hernia cruralis incarcerata. De algemeene toestand vóór de operatie was redelijk goed. De narcose geschiedde met BILLROTH mengsel, waarvan gedurende 35 minuten 55 cc. gebruikt werd. Bij de operatie werd een sterk vergrootte en verharde lymfklier gevonden (carcinoom-metastase) en een praeperitoneaal lipoom.

Ruim 24 uur na de operatie werd opgemerkt, dat patiënte wat icterisch zag. Op 26/11 bevatte de urine nog geen bilirubine. Deze icterus is progressief geweest tot aan het overlijden op 10/12.

11 uur na den dood werd sectie verricht. Er werd een ovariaal-tumor gevonden ter grootte van een mandarijn. Bij microscopisch onderzoek bleek deze tumor een carcinoom te zijn. Er waren metastasen in diverse lymfklieren. De lever was zeer klein, woog slechts

800 gram. De kapsel was gerimpeld, het leverparenchym slap. De galwegen waren goed doorgankelijk.

Microscopisch ziet de lever er uit als een puinhoop. Er is een vrijwel totale necrose, zoodat van leverstructuur niets is overgebleven. Een enkel sporadisch celgroepje heeft nog een kern, maar er mag hier wel gesproken worden van een subtotaal levernecrose. (Microfoto VI).

N.B. Dit is het eenige geval uit deze groep, waarin het mogelijk is een eventuele oorzaak voor de sterke leverdegeneratie te vinden. Het lijkt mij aannemelijk, dat deze lever niet bestand is geweest tegen de narcose.

D. DESTRUCTIE DOOR CARCINOOM.

26. J. A.—D., vrouw, 69 jaar.

Diameter: 8.8—9.0 μ .

Patiënte was zes weken voor opname in het ziekenhuis icterisch geworden.

In de urine werd geen urobiline, wel bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 45 %, erythrocyten 2.790.000, kleurindex 0.72. Het bilirubinegehalte van het bloed werd niet bepaald. De icterus was echter zeer sterk.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.43	0/100	} urine werd niet geloosd.
na 1 uur	0.33	0/100	
na 1 1/2 uur	0.24	0/100	
na 2 uur	0.10	0/100	

De diagnose werd gesteld op galblaascarcinoom. De toestand was achteruitgaande. Patiënte is acht dagen na haar opname overleden.

De sectie werd 19 uren na den dood verricht. De lever was met galblaas, pylorus en duodenum vergroeid door een vuistgrooten, knobbeligen tumor, welke het duodenum geheel omsloot. De galblaas en de ductus cysticus werden geheel door necrotische tumor-massa ingenomen. Het lumen van de galblaas trad in open verbinding met het duodenum. De tumor was een eind in de lever ingegroeid. De lever was sterk icterisch, maar bevatte verder geen metastasen. De papilla Vateri was normaal, zoo ook de ductus choledochus tot aan de splitsing. Aan het oppervlak van de lever waren weeke zwellingen, die bij opspuiten van de galwegen met deze bleken samen te hangen.

Microscopie:

I. Het meest opvallend in dit preparaat is een enorme dissociatie. Alle levercellen liggen los van elkaar. Enkele vertoonen nog een behoorlijke kernkleuring, in de meeste is daarvan niet veel meer te bespeuren. Er is vrij veel bindweefsel in een bepaald gebied en ook veel groote holten, waarin wat leucocyten en stukjes galgangepitheel worden aangetroffen.

II. Omgeving van den galblaastumor. Er zijn enkele vrij goed

behouden levercellen, maar het meerendeel is slecht gekleurd of icterisch.

III. In dit gedeelte zijn in de peripherie van de acini de cellen behoorlijk gekleurd en gevormd, wel zijn de kernen zeer ongelijk van grootte en tinctie. Opvallend is het grootte aantal witte cellen in de capillairen, voornamelijk leucocyten. In de centra der acini bestaat een sterke icterus. De levercellen zijn slecht begrensd, de kernen niet gekleurd. Op één plaats, waarschijnlijk ook in het centrum van een acinus, is een holte, omgeven door wat necrotische, icterische, gedeeltelijk vervette cellen.

27. G. v. S.—K., vrouw, 55 jaar. Diameter: 8.8—9.1 μ .

Sinds ongeveer acht maanden klaagde patiënte over pijn aanvallen — ongeveer 6 maanden geleden had patiënte wat geel gezien.

Bij binnenkomst werd in de urine slechts urobiline, geen bilirubine gevonden. Het bilirubinegehalte van het bloed was 0.76 E, directe reactie negatief. Tijdens de observatie werd patiënte echter icterisch. Nu en dan traden pijn aanvallen op.

Het bilirubinegehalte van het bloed, dat op 22/2 nog 11 E, directe reactie positief, was, steeg geleidelijk. Op 10/3 werd een waarde van 54 E gevonden.

Op 7/3 werd de eerste bepaling van den diameter verricht. Deze was 8.9 μ . De reactie van TAKATA was negatief. In de maag was vrij zoutzuur.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.06 $\frac{0}{0}$	} urine: 0.94 gram.
na 1 uur	0.35 $\frac{0}{00}$	
na 1 1/2 uur	0.53 $\frac{0}{00}$	
na 2 uur	0.39 $\frac{0}{00}$	

Wegens verdenking op cholelithiasis werd patiënte geopereerd. Er werd een grootte tumor van de galblaas gevonden, die op de lever overgegrepen had. Er was geen palliatieve ingreep mogelijk. Patiënte overleed 17 dagen na de operatie.

De sectie kon eerst 30 uren na den dood geschieden. Het hart was slap. De galblaas bevatte een aantal steenen; de wand was veranderd in een vaste tumormassa, die om de galgangen en in de lever was gegroeid. Sondeeren van den ductus choledochus toonde een afsluiting door druk van den tumor aan. De galblaastumor bleek microscopisch een carcinoom te zijn.

Microscopie:

Lever met carcinoom, waarin nogal wat necrose. In het leverparenchym sterke dissociatie. In de centra der acini is de kernkleuring duidelijk slechter dan in de peripherie. Er is daar nogal wat galpigment, gedeeltelijk in de galcapillairen, gedeeltelijk erbuiten. Goed behouden leverweefsel is er nauwelijks te vinden; de regressieve veranderingen

zijn niet zoo sterk als zij bij eenige andere gevallen (bijv. geval 20 en 22) gezien werden.

28. B. C.—d. W., vrouw, 54 jaar.

Diameter: 9.1 μ .

6 weken vóór opname was patiënte gaan klagen over pijn aanvallen in den bovenbuik. Bij opname (11/10) bleek de lever sterk vergroot en hobbelig te zijn. In de urine was urobiline, geen bilirubine aan te toonen. Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg 1.9 E, directe reactie positief; de reactie van TAKATA was negatief.

Bloedonderzoek: haemoglobine 80 %, erythrocyten 4.330.000, kleurindex 0.83. (Morphologisch beeld microfoto XI.)

Tijdens de observatie werd de icterus steeds duidelijker. Op 5/11 bedroeg het bilirubinegehalte in het bloed 29 E, directe reactie positief. In de urine werd zoowel urobiline als bilirubine gevonden. De diameter was 9.1 μ . Patiënte overleed 5 dagen later.

Bij de sectie, 16 uren na den dood, werden talrijke tumoren gevonden, die den indruk maakten van metastasen. Een primaire tumor werd niet gevonden. De meeste metastasen bevonden zich in longen en lever. De lever woog 4750 gram. De galwegen waren goed door-gankelijk.

Microscopie: (Microfoto VII).

Lever met carcinoommetastasen. De levercellen zijn in het algemeen slecht gekleurd, gezwollen, veelal beladen met galpigment. De balkjes zijn gedissocieerd en in sommige gedeelten ontbreekt de kernkleuring volkomen. De regressieve veranderingen zijn in het algemeen het sterkst in de centrale gedeelten van de acini, maar ook de periphere cellen zijn weinig fraai. Er is niet de minste toeneming van bindweefsel en er is bijna geen enkele lymphocyt te zien. De aard van het carcinoom is in dit preparaat niet duidelijk, het maakt niet den indruk van een primair levercarcinoom.

29. N. J. v. B., man, 55 jaar.

Diameter: van 8.3 μ stijgend tot 8.8 μ .

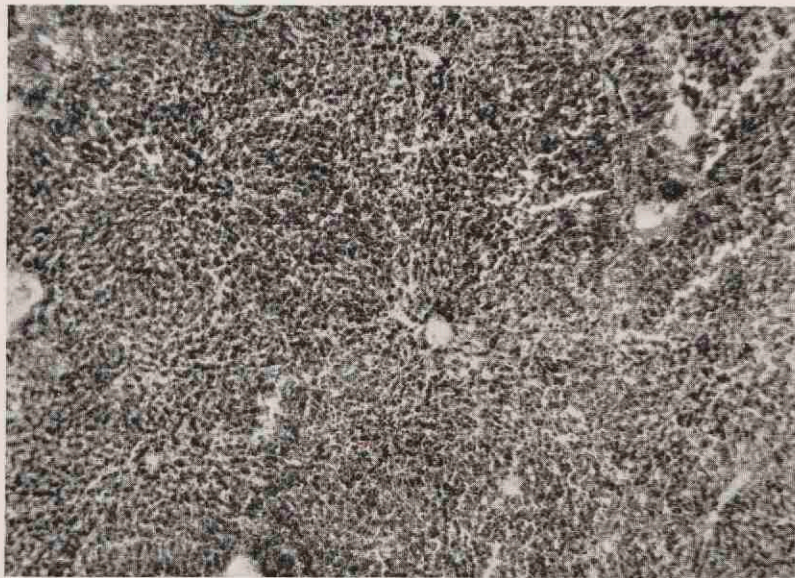
Patiënt was elf weken vóór opname geel geworden. Na drie weken geduurd te hebben, verdween de icterus weer, om echter vrij snel terug te keeren.

Bij opname was de leverschijn vast en niet heelemaal glad. Hij reikte tot ongeveer 1½ vinger onder den ribbenboog. De galblaas was duidelijk als een gespannen bewegelijke tumor te voelen.

In de urine werd zoowel urobiline als bilirubine gevonden.

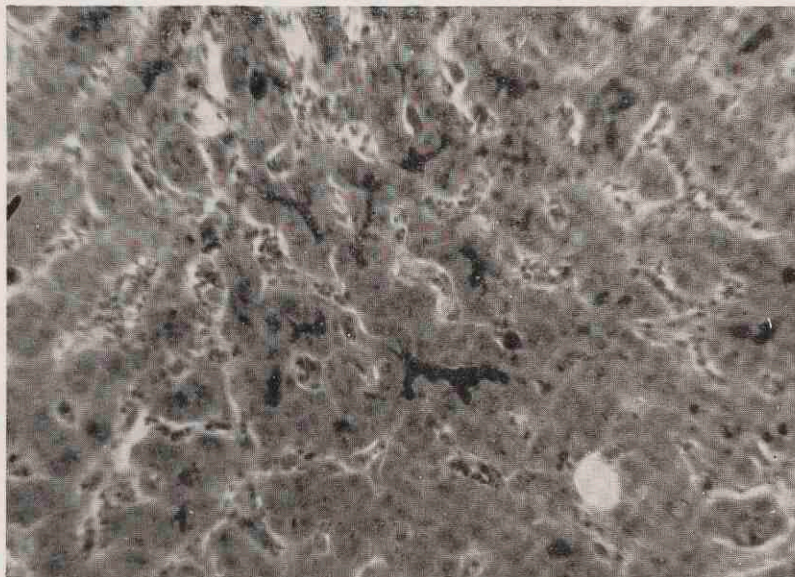
Bloedonderzoek (27/6): haemoglobine 60 %, erythrocyten 3.820.000, kleurindex 0.79, diameter 8.3 μ . Het bilirubinegehalte van het bloed was 11 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief. Het diastasegehalte van het bloed was 8 E, in de urine 128 E (nuchter bepaald). In de faeces werd steeds occult bloed aangetroffen. De maag bevatte vrij zoutzuur. Röntgenologisch waren er

Microfoto I.



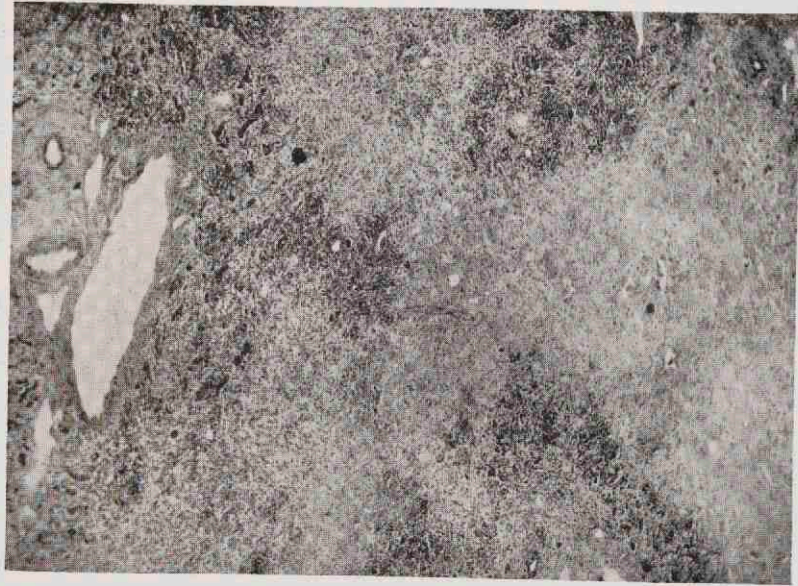
Y. B. geval 16. Diameter 8.1 μ .
De structuur van de lever is goed behouden gebleven.
De galstuwung is te zien.

Microfoto II.



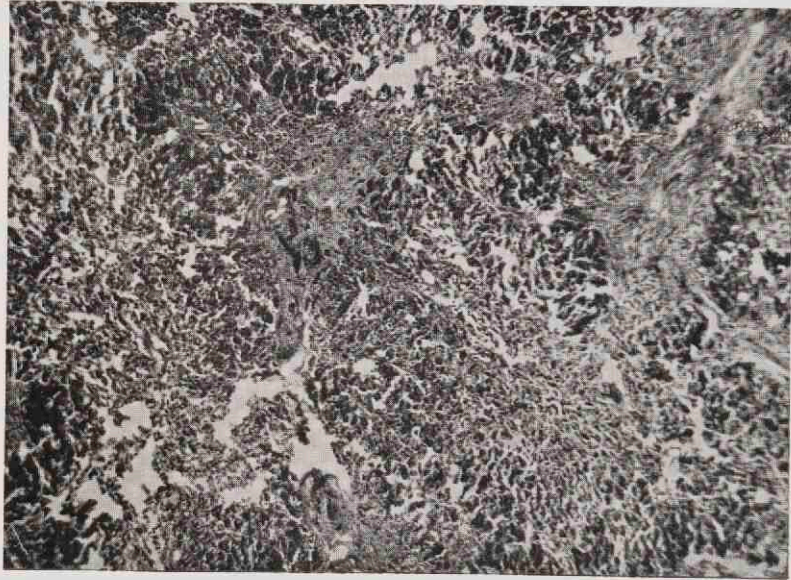
G. S.—D. geval 19. Diameter 8.5—8.8 μ .
Galstuwung bij carcinoom. Zie de uitgezette galcapil-
lairea. De levercellen zien er overigens goed uit.

Microfoto III.



H. L. geval 26. Diameter 9,4 μ .
Van de levercellen is in dit gebied niets overgebleven.

Microfoto IV.



A. H. S. geval 21. Diameter 9,0—9,2 μ .
De levercellen zijn in slechten toestand. Toeneming
van bindweefsel.

Microfoto V.



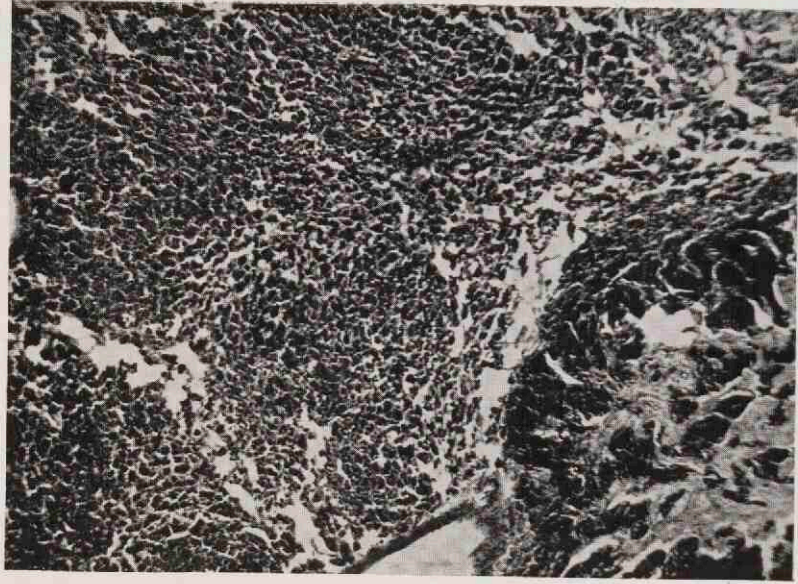
P. F. K. geval 22. Diameter 8,9 μ .
Vrijwel totale verwoesting van de leverstructuur.
Woekering van bindweefsel en pseudogalgangen.

Microfoto VI.



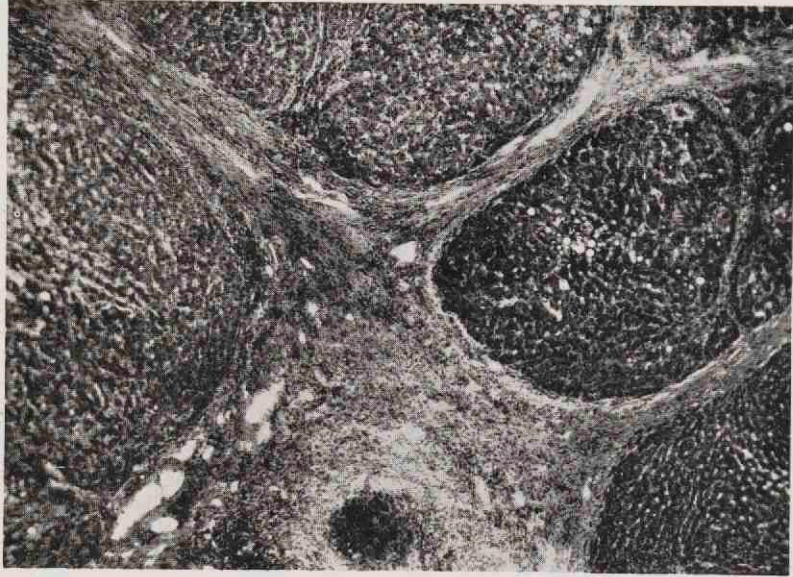
E.v. O. geval 25. Diameter 8,6—9,0 μ .
Vrijwel totale necrose van de levercellen.

Microfoto VII.



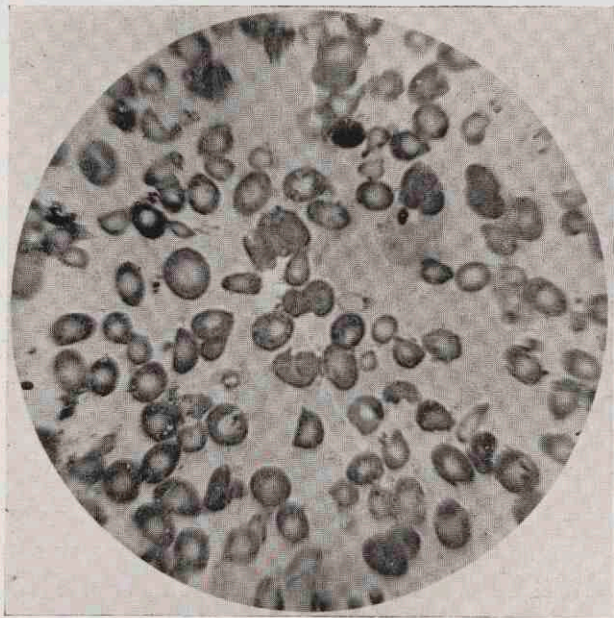
B. C.—d. W. geval 28. Diameter 9.1 μ .
Lever met carcinoommetastasen. Sterke dissociatie
van de levercelbalkjes.

Microfoto VIII.



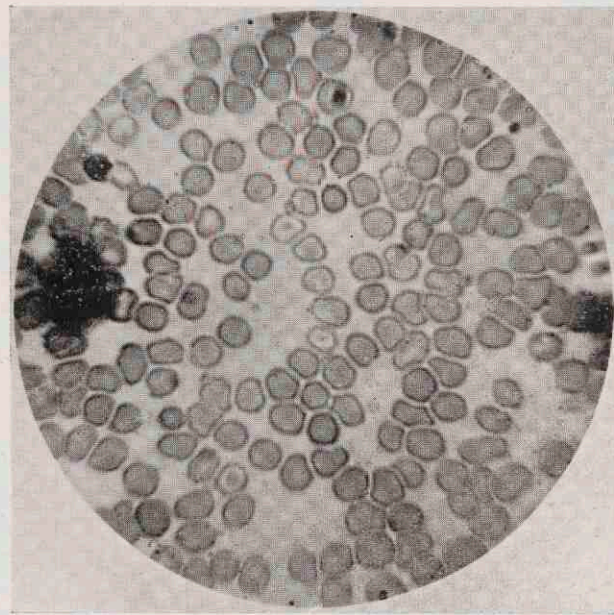
J. F. geval 37. Diameter 8.4—7.9 μ .
Levercirrhose. Ronde, mogelijk geregenereerde,
pseudo-acini, waarvan de cellen er goed uitzien.

Microfoto IX.



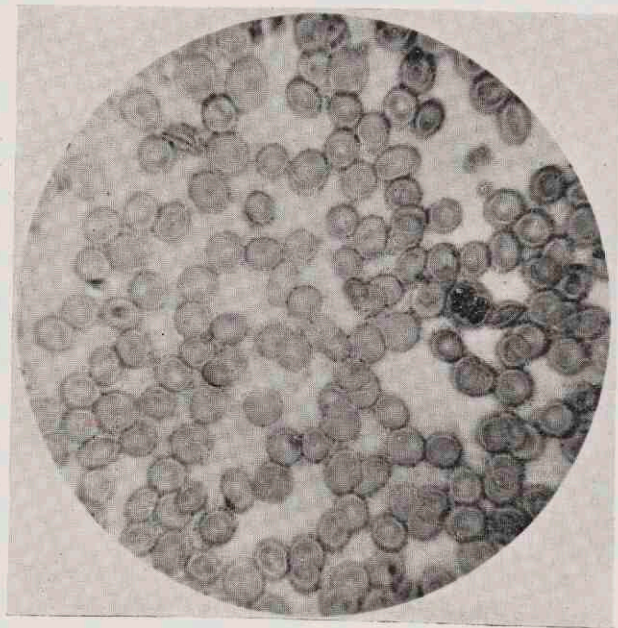
Perniciöse Anaemie.
Hb. 40%. Erythr. 1.610.000. Kleurindex 1.25.
Volume-index 1.56. Diameter 9.6 μ .

Microfoto X.



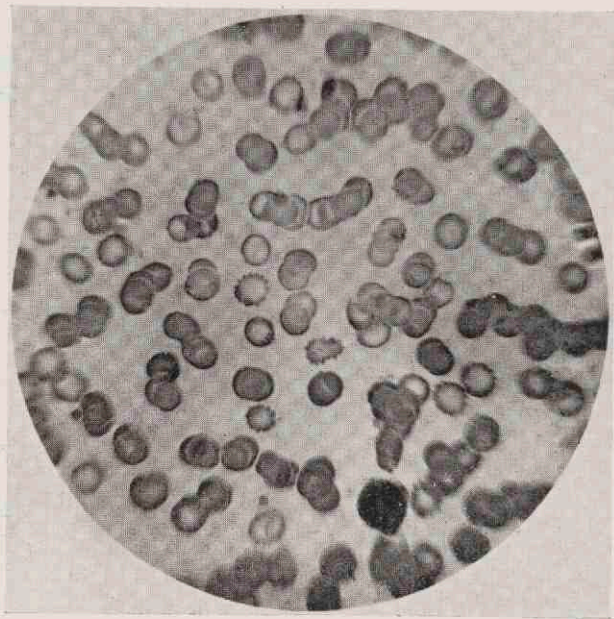
P. F. K. geval 22. Subacute Leveratrophie.
Hb. 83 $\frac{0}{0}$. Erythr. 4.830.000. Kleurindex 0.86.
Diameter 8.9 μ .

Microfoto XI.



B. C.—d. W. geval 28. Leverdestructie door carcinoma.
Hb. 80 $\frac{9}{10}$. Erythr. 4.330.000. Kleurindex 0.83.
Diameter 9,1 μ .

Microfoto XII.



P. J. v. d. B. geval 42. Levercirrhose met icterus.
Hb. 52 $\frac{9}{10}$. Erythr. 3.910.000. Kleurindex 0.66.
Volume-index 0.84. Diameter 9,1 μ .

geen aanknoopingspunten voor een carcinoma ventriculi. De diagnose werd gesteld op carcinoom van den pancreaskop. De onregelmatigheid van den leverrand was tijdens de observatie duidelijker geworden, zoodat aangenomen werd, dat er zich in de lever metastasen ontwikkelden. Er werd daarom ook van operatie afgezien. Patiënt werd uit de kliniek ontslagen (2/7). Ik kon hem echter gedurende 2 maanden poliklinisch blijven volgen.

Daarbij werden de volgende gegevens verkregen:

16/7	Bilirubinegehalte bloed	8.6 E	Diameter:	8.5 μ
6/8	"	" 8 E	"	8.6 μ
3/9	"	" 27.2 E	"	8.8 μ

De reactie van TAKATA was steeds negatief.

Bij elk onderzoek bleek, dat de lever zeer in grootte was toegenomen, zoodat zij bij het laatste onderzoek tot een groot knobbelig orgaan was geworden, waarvan de contouren door den buikwand heen te zien waren.

Patiënt heeft zich verder niet meer op de polikliniek aangemeld. Hij is eind November overleden.

N.B. Hoewel in dit geval het strikte bewijs niet geleverd kon worden, gelek het ziektebeeld aanvankelijk het meeste op dat van carcinoom van den pancreaskop. De diameter was toen 8.3 μ . Langzamerhand werd de diameter grooter, terwijl daarmede parallel ging een steeds duidelijker wordende uitbreiding van de carcinomateuze aandoening van de lever zelve. Daar nooit gebleken is, dat de diameter direct afhankelijk is van den duur van den icterus, meen ik deze vergrooting te mogen toeschrijven aan een progressieve destructie van het parenchym.

30. A. v. d. M.—v. d. V., vrouw, 56 jaar. Diameter: 8.1—8.4 μ .
8.8 μ .

In de laatste week van Februari was patiënte pijn gaan krijgen in de galblaasstreek. Een week later ongeveer werd zij icterisch. Op 15 Mei werd zij in de kliniek opgenomen, omdat de icterus nog steeds bestond.

Bij opname werd in de urine urobiline en bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 75 %, erythrocyten 3.320.000, kleurindex 1, diameter 8.4 μ . Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg 41 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief. In de maag was vrij zuur aanwezig. De faeces waren acholisch.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.26 $\frac{0}{100}$	} urine: 0.5 gram.
na 1 uur	0.48 $\frac{0}{100}$	
na 1 1/2 uur	0.31 $\frac{0}{100}$	
na 2 uur	0.07 $\frac{0}{100}$	

Klinisch kon geen zekere diagnose gesteld worden. Het meest waarschijnlijk was het bestaan van een tumor.

Tijdens de observatie werden nog de volgende gegevens verkregen:

22/5	Diameter 8.3 μ	Urobiline —	} Bilirubine bloed 30 E
3/6	Diameter 8.4 μ	Urobiline —	
6/6	Diameter 8.1 μ	Urobiline —	
15/6	Diameter 8.2 μ	Urobiline —	Bilirubine bloed 43 E
27/6	Diameter 8.8 μ	Urobiline —	Bilirubine bloed 33 E

Sinds 16/6 ging de algemeene toestand, die aanvankelijk goed was, snel achteruit. Patiënt overleed op 30/6.

Bij de sectie, 12 uren na den dood, werden in de galblaas steenen gevonden, terwijl de wand, speciaal van den fundus, hobbelig verdikt was door carcinoomweefsel. In de lever waren talrijke metastasen ter grootte van een knikker en kleiner. Bij druk op de galblaas kwam uit de papilla Vateri slijmerige, vrijwel kleurlooze, zoogenaamde „witte gal". Een belemmering voor den galafvloed werd niet gevonden.

Microscopie:

Leverparenchym met maximale dissociatie en enormen icterus. Op vele plaatsen groote galmeren. Van een kernkleuring is in de levercellen niets te zien, maar ook de cellen in het tusschengelegen bindweefsel zijn zeer slecht kleurbaar. De nadeelige invloed van de gal op de conserveering is hier onmiskenbaar. Daardoor is de toestand van het leverparenchym moeilijk te beoordeelen. Omtrent den aard van deze afwijking tasten wij in het duister.

N.B. Hoewel in dit ziektegeval zeer veel onduidelijk is, meen ik dit toch als een mislukking ten opzichte van de veronderstelde relatie tot den diameter te moeten beschouwen. Merkwaardig is, dat bij de autopsie „witte gal" werd gevonden, terwijl geen afsluiting van de galwegen kon worden aangetoond. Dit verschijnsel werd tot nu toe slechts gevonden bij stuwingsicterus (NUBOER).

Hoe het echter ook zij, wij moeten hier besluiten, dat het leverparenchym belangrijk geleden had, al of niet ten gevolge van of gepaard gaande met afsluiting. Het lijkt mij gewrongen aan te nemen, dat deze degeneratieve veranderingen eerst in de laatste weken zouden zijn ontstaan, toen patiënte ook klinisch zeer achteruitging, zoodat de toen gevonden sterk vergroote diameter uitdrukking zou zijn van deze eerst laat ontstane parenchymdestructie.

E. (REVERSIBELE) AANDOENINGEN VAN HET PARENCHYM.

ICTERUS CATARRHALIS.

31. T., vrouw, 11 jaar.

Diameter: 8.8 μ .

Na genezing: 7.9 μ .

Patiëntje was sinds een week ziek en had daarbij icterus gekregen. De diagnose werd poliklinisch gesteld op icterus catarrhalis.

In de urine werd zoowel urobiline als bilirubine gevonden.

Het bilirubinegehalte van het bloed was 8.2 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief. De gemiddelde grootte der erythrocyten was 8.8 μ .

Ruim drie weken later kwam patiëntje weer ter contrôle terug. Het verloop van de ziekte had de juistheid van de diagnose bevestigd. In de urine werd geen urobiline en bilirubine meer gevonden. Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg 0.1 E, directe reactie negatief. De diameter was teruggegaan tot 7.9 μ .

ZIEKTE VAN WEIL.

32. F. M., man, 18 jaar. Diameter: aanvang 8.7 μ .
hoogtepunt 9.5 μ .
genezing 7.9 μ .

Op Maandag 18 Mei was patiënt ziek geworden, nadat hij dien zelfden nacht gezond van zijn werk was gekomen. Vijf dagen later werd hij icterisch. Nog denzelfden dag werd hij in de kliniek opgenomen, waar de diagnose werd gesteld op ziekte van WEIL.

In de urine werd urobiline en bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 83 %, erythrocyten 3.850.000, kleur-index 1.08, diameter 8.7 μ . Het bilirubinegehalte van het bloed was, 2 dagen na opname, 59 E, directe reactie positief; de reactie van TAKATA was negatief.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.75 $\frac{0}{100}$	} urine: niet bepaald.
na 1 uur	0.14 $\frac{0}{100}$	
na 1 1/2 uur	0.05 $\frac{0}{100}$	
na 2 uur	0.01 $\frac{0}{100}$	

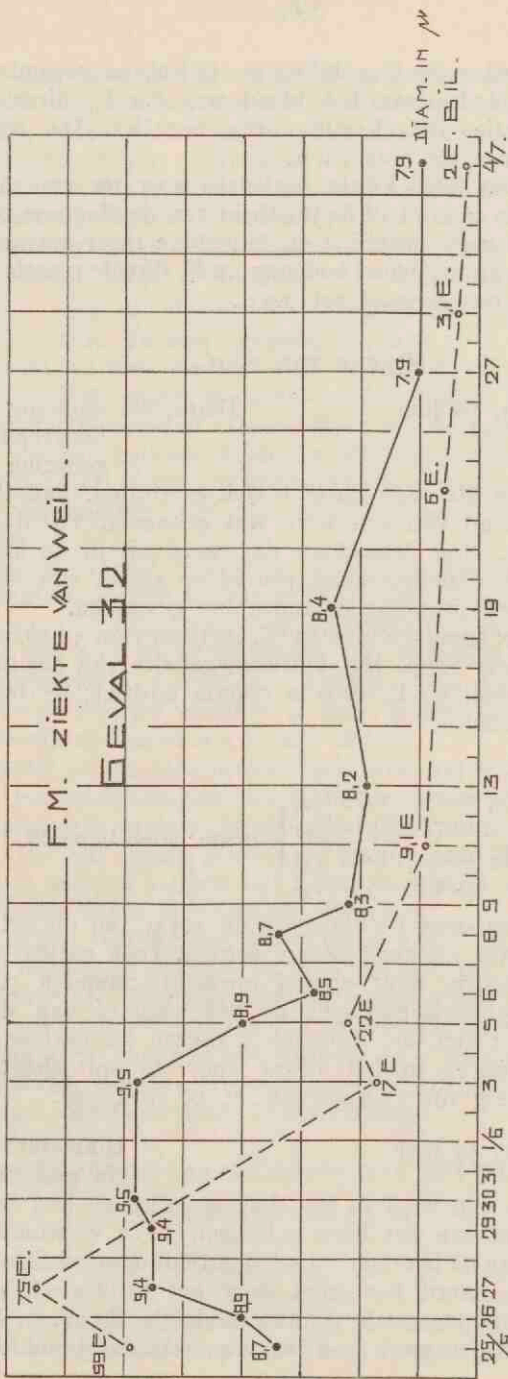
Tijdens de ziekte steeg de diameter tot 9.5 μ , om bij het intreden van het herstel weer kleiner te gaan worden. Toen patiënt ontslagen werd, was de waarde weer vrijwel normaal, namelijk 7.9 μ . Het verloop van deze veranderingen en het verloop van de hyperbilirubinaemie laat zich het duidelijkst aflezen uit grafiek I.

De agglutinatie-titer in het bloed voor de spirochaeta ictero-haemorrhagica steeg tot 1 : 1280 (Dr. v. D. HOEDEN).

33. G. S., man, 59 jaar. Diameter: 9.0 μ .
Na genezing: 7.9 μ .

Patiënt was bij zijn werk in een sloot gevallen en had daarbij een groote schaafwond aan het been gekregen. Deze verwonding genas vlot, maar 16 dagen na het ongeval werd patiënt icterisch. De diagnose, ziekte van WEIL, werd bevestigd door het serologisch onderzoek (agglutinatie-titer 1 : 320 zwak, 1 : 160 duidelijk, Dr. v. D. HOEDEN).

Toen de icterus een week had bestaan, was de gemiddelde door-



GRAFIEK I.

sneede der erythrocyten 9.0 μ . Het bilirubinegehalte van het bloed was 25 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief.

Toen patiënt hersteld was, bleek de diameter 7.9 μ te zijn. (Dr. FABIVS was zoo vriendelijk mij deze gegevens te verschaffen en mij in staat te stellen het bloed van patiënt te onderzoeken).

ICTERUS BIJ SEPSIS?

34. A. H. C.—S., vrouw, 59 jaar. Diameter: 9.5 μ .

Patiënte werd op 17/9'36 in zwaar zieken toestand in de gynaecologische kliniek opgenomen. Er werd een buitengewoon groot uterusmyoom gevonden. Patiënte had tevens duidelijke temperatuursverhoging, 39.5° C.

Bloedonderzoek: haemoglobine 140 %, erythrocyten 6.490.000, kleurindex 1.

Den volgenden dag begon patiënte bloed te braken, terwijl opgemerkt werd, dat zij duidelijk icterisch werd. De urine bevatte urobiline en bilirubine, het bilirubinegehalte van het bloed was op 19/9 21 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief. Gedurende de volgende dagen was de icterus progressief (20/9 34.5 E), het bloedbraken bleef bestaan. 4 dagen na opname overleed patiënte.

Bij de sectie, die reeds een uur na den dood geschiedde, werd een groot uterusmyoom gevonden (middellijn \pm 25 cm.) Er bleek een uitgebreide phlegmone te bestaan in de buurt van de linker vena ovarica, in welke vena microscopisch een thrombophlebitis werd gevonden.

De lever was wat groot (1900 gram), glad van oppervlak. Het sneevlak was iets vlekkelig, misschien ten gevolge van verschillen in bloedvulling. De galwegen waren goed doorgankelijk.

Microscopisch wordt in de lever een lichte bloedstuwung gevonden. De cellen van KUPFER zijn nogal groot en enkele vertoonen phagocytose, soms van erythrocyten. De levercellen zien er goed uit; de galcapillairen zijn niet uitgezet. Een verklaring voor den icterus wordt in het microscopisch onderzoek niet gegeven. Wellicht zal toch de septische toestand de oorzaak hiervan zijn.

HEPATITIS.

35. G. K.—d. R., vrouw, 64 jaar. Diameter: aanvang 7.9 μ .
 hoogtepunt 8.8 μ .
 genezing 7.7 μ .
 recidief 8.3 μ .
 genezing 7.7 μ .

Patiënte was reeds gedurende 20 jaar lijdende aan suikerziekte. Einde Augustus kreeg zij pijn in den bovenbuik en werd wat geel. Eenige dagen later liet de huisdokter, dien zij pas laat gewaarschuwd had, haar opnemen wegens een dreigend coma diabeticum, dat op de in onze kliniek gebruikelijke wijze behandeld werd.

Bij opname bleek echter, dat patiënte duidelijk icterisch was (11 E bilirubine, directe reactie positief), terwijl de temperatuur 40° C. bedroeg. De lever was duidelijk palpabel. Er was geen galblaas te voelen.

In den loop van de week, volgende op de opname, steeg het bilirubinegehalte van het bloed tot 36 E, om daarna in den loop van drie weken tot 2 E te dalen. De temperatuur daalde tot subfebriel. De palpatoire bevindingen van de lever wisselden sterk tijdens deze periode. Aanvankelijk was de lever zeer sterk vergroot. De rand reikte tot aan den navel, was stomp en over de geheele lengte uiterst pijnlijk bij betasten. Bij het teruggaan van de temperatuur en de hyperbilirubinaemie werd de lever belangrijk kleiner, de rand bij palpatie veel minder gevoelig.

Na eenige weken van volkomen welzijn, ging patiënte echter weer klagen over een langzamerhand erger wordende pijn. De temperatuur rees tot 39° C. Het bilirubinegehalte van het bloed steeg in den loop van vijf dagen tot 21.5 E. Gelijk met deze veranderingen nam de omvang van de lever weer toe, zoodanig, dat de rand weer reikte tot den navel. Wederom was palpatie over de geheele lengte uitermate pijnlijk. Na 11 dagen was de toestand weer aanmerkelijk verbeterd. Het bilirubinegehalte was 3.7 E geworden, de temperatuur was gedaald tot 37.4° C. Tegelijkertijd nam weer de grootte van de lever af.

Pat. is nog een maand in de kliniek gebleven. Bij ontslag was het bilirubinegehalte 0.68 E, directe reactie negatief, de temperatuur normaal. Tijdens deze maand is de lever steeds in omvang afgenomen. Twee weken vóór ontslag was het orgaan nog slechts met een scherp randje één vinger onder den ribbenboog palpabel. Deze palpatie was in het geheel niet pijnlijk, behalve een lichte gevoeligheid ter plaatse van de galblaas. De galblaas zelf was niet palpabel.

Het gedrag van de erythrocyten tijdens dit ziekteverloop blijkt het duidelijkst uit grafiek II.

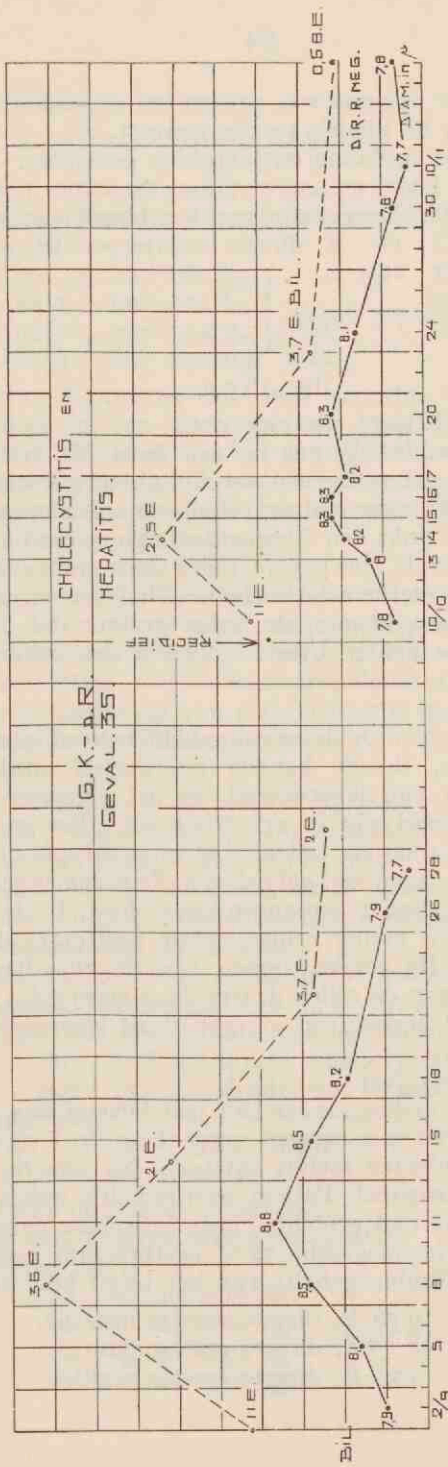
Ik heb dit opgevat als een hepatitis in aansluiting aan cholecystitis („hepatite satellite”). Of aan deze cholecystitis galsteenen ten grondslag lagen, durf ik niet uit te maken. Röntgenologisch konden deze nimmer worden aangetoond. Gedurende het geheele verloop was steeds urobiline in de urine aan te toonen. De reactie van TAKATA was steeds negatief.

III. LEVERCIRRHOSE.

36. S. E., man, 64 jaar.

7.7—8.5 μ .

Patiënt was reeds gedurende eenige jaren bekend als lijder aan diabetes en levercirrhose. Steeds bestond er een matige hyperbilirubinaemie (\pm 3.5 E, directe reactie positief) en een matige hypochrome anaemie.



GRAFIEK II.

Twee dagen vóór opname was patient suf geworden. Hij overleed na negen dagen in de kliniek te zijn geweest.

In de urine werd urobiline en bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 74 %, erythrocyten 4.580.000, kleur-index 0.81. Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg:

19/I 11 E, directe reactie positief.

23/I 21.3 E, " " " "

De diameter was:

19/I 7.7 μ

22/I 8.0 μ

26/I 8.5 μ .

De reactie van TAKATA was negatief.

De sectie geschiedde 8½ uur na den dood. Er bestond een vrij sterke ascites (2½ liter) en een zeer fraai ontwikkelde collaterale bloedsomloop. In de longen bestond een pneumonie met een beginnende carnificatie, terwijl links een fibrineus-etterige pleuritis bestond. De milt was groot en week. Het pancreas was sterk met vet doorwoekerd. Er bestond een vrij sterke arteriosclerose. De lever was zeer hobbelig, de rechter kwab was kleiner, de linker grooter dan normaal. Het sneevlak vertoonde echter overal ongeveer den zelfden hobbeligen bouw.

Microscopie:

In dit preparaat is van de oorspronkelijke kwabjesstructuur niet veel meer te zien. Breede banden bindweefsel omsluiten scherp begrensde eilanden van leverweefsel, in het algemeen van ronden vorm. Dit leverweefsel ziet er vrij frisch uit. Hier en daar zijn er echter plekken in, waar de cellen of klein en atrophisch zijn of juist groot en gezwollen, soms met gal beladen. Zelfs zijn er gedeelten, waar vrijwel alle leverweefsel is vervangen door bloed. In de bindweefselstrooken is een vrij gering lymphocytair infiltraat, slechts enkele pseudo-galgangen. De ronde vormen van de eilandjes en ook de onderlinge ligging van de cellen daarin doen vermoeden, dat zij voor een belangrijk deel bestaan uit geregenereerd leverweefsel.

37. J. F., man, 61 jaar.

8.4—7.9 μ .

Patient, die reeds gedurende een half jaar bekend was als lijder aan diabetes, werd opgenomen wegens verdenking op levercirrhose. Vrij acuut was een duidelijke ascites ontstaan. Na punctie waren lever en milt duidelijk palpabel. Patient overleed drie weken na opname.

In de urine werd veel urobiline, geen bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 72 %, erythrocyten 3.420.000, kleur-index 1.06. Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg:

9/3 0.76 E, directe reactie negatief.

17/3 2 E, directe reactie positief.

26/3 4.15 E, directe reactie positief.

De diameter was:

9/3	8.4 μ
19/3	8.1 μ
26/3	7.9 μ

De reactie van TAKATA was steeds negatief.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.42 $\frac{0}{100}$	} urine: 2.7 gram.
na 1 uur	0.74 $\frac{0}{100}$	
na 1 1/2 uur	0.44 $\frac{0}{100}$	
na 2 uur	0.30 $\frac{0}{100}$	

Bij de sectie, 8 uren na den dood verricht, werd een droge en vaste thrombus in een stam van de vena porta gevonden. De thrombose zette zich zoowel in het wortelgebied als in de lever voort als' een weke thrombus, die veel verscher was. Een bijbehorend darmstuk was haemorrhagisch geïnfarceerd. De lever was groot (2250 gram), vast en fijn hobbelig.

Microscopie: (Microfoto VIII).

Levercirrhose met in de bindweefselstrooken betrekkelijk weinig lymphocyten. Veel, min of meer ronde, scherp begrensde, zich goed kleurende, waarschijnlijk geregenereerde pseudo-acini. Hier en daar een geringe vervetting, hier en daar atrophische cellen (oogenschijnlijk drukatrophie in omgeving van geregenereerde gedeelten). Het leverparenchym ziet er heel behoorlijk uit.

38. G. G. v. d. L.—v. G., vrouw, 71 jaar. Diameter: 9.2 μ .

Patiënte werd opgenomen wegens ascites en icterus. Dit laatste symptoom bestond reeds ongeveer een jaar.

Klinisch was niet met zekerheid uit te maken of dit symptomencomplex moest worden toegeschreven aan cirrhose van de lever of aan een carcinomateuze aandoening.

In de urine was urobiline en bilirubine aantoonbaar.

Bloedonderzoek: haemoglobine 76 %, erythrocyten 3.460.000, kleurindex 0.97. Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg:

8/I	11.8 E, directe reactie positief.
29/I	13 E, directe reactie positief.

De diameter was:

14/I	9.2 μ
22/I	9.2 μ .

Sindsdien was de icterus progressief.

De reactie van TAKATA was sterk positief.

Galactoseproef (16/I):

na 1/2 uur	0.65 $\frac{0}{100}$	} urine: 2.4 gram.
na 1 uur	0.80 $\frac{0}{100}$	
na 1 1/2 uur	0.42 $\frac{0}{100}$	
na 2 uur	0.18 $\frac{0}{100}$	

Bij de sectie, 24 uren na den dood, werden talrijke afwijkingen gevonden, die echter met de leverfunctie niet in nauw verband kunnen worden gebracht. De mitraalkleppen waren verdikt; het hart was echter klein, woog slechts 170 gram. De nieren waren vrij klein (110 en 100 gram) en fijn-granulair. Er bestond een matige arteriosclerose. Er was een scoliose.

De lever was klein, woog slechts 940 gram, was hobbelig. De grootste knobbels waren iets grooter dan een kers. Op doorsnede waren er onregelmatige parenchymeilandjes, omgeven door veel bindweefsel. De milt was groot en week, woog 400 gram. De galblaas was groot, bevatte 400 cc. bruingroene, dun vloeibare gal. De galwegen waren goed doorgankelijk. Er bestond icterus. In de buikholte was 4½ liter intensief geel gekleurd vocht. Onder het slijmvlies van den oesophagus waren uitgezette venae te zien.

Microscopisch onderzoek van de lever werd niet verricht.

39. M. B.—N., vrouw, 51 jaar.

Diameter: 8.9 μ .

Patiënte werd opgenomen wegens ascites en icterus. De klinische waarschijnlijkheidsdiagnose luidde levercirrhose.

In de urine werd zoowel urobiline als bilirubine gevonden.

Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg 6.6 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was sterk positief.

Patiënte overleed vier dagen na opname.

De sectie geschiedde 10 uren na den dood. De buikholte bevatte 5 liter helder vocht. Er was een duidelijke verwijding van de collaterale venae. Er bestond een haemorrhagische pericarditis. De milt was groot en week, woog 560 gram. De lever was groot, woog 1800 gram en had een onregelmatig, hobbelig oppervlak. De consistentie was vast. Op het sneevlak vertoonden zich talrijke, geelgroene knobbeltjes. De galblaas was door een steen afgesloten en bevatte „witte gal". De ductus choledochus en ductus hepaticus waren goed doorgankelijk.

Microscopie:

Levercirrhose met wisselende hoeveelheden bindweefsel, waarin een zeer rijk infiltraat van lymphocyten, naast een aantal pseudo-galgangen. In de levercellen plaatselijk haarden van vervetting. Op andere plaatsen zijn ophooping van galpigment, voornamelijk in de galcapillairen. In het algemeen ziet het leverparenchym er vrij goed uit. Hier en daar krijgt men den indruk te doen te hebben met geregenereerde pseudo-acini. Necrotische of gedissocieerde of zeer sterk regressieve gedeelten zijn er niet.

40. A. L. d. R., man, 67 jaar.

Diameter: 8.5—8.8 μ .

Patiënt, die reeds gedurende twee maanden ziek was, werd in de kliniek ter observatie opgenomen. De diagnose werd gesteld op luetische levercirrhose. Er bestond een duidelijke ascites.

In de urine werd wel urobiline, geen bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek (5/5): haemoglobine 65 %, erythrocyten 3.920.000, kleurindex 0.83, diameter 8.5 μ . Het bilirubinegehalte van het bloed was 7.2 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was sterk positief.

Het bilirubinegehalte van het bloed was op 23/5 3.3 E, directe reactie twijfelachtig; de diameter was op 6/6 8.8 μ , op 13/6 8.6 μ .

Patiënt overleed op 17/6.

Obductie werd niet toegestaan.

41. E. t. B.—S., vrouw, 50 jaar.

Diameter: 8.8—9.0 μ .

Patiënte was lijdende aan een luetische levercirrhose en colitis.

In de urine werd urobiline gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 61 %, erythrocyten 3.710.000, kleurindex 0.74, diameter 8.9 μ . Het bilirubinegehalte van het bloed was 1.7 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was positief. Bij de ontlasting was bloed. In de maag was vrij zoutzuur aanwezig.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	1.16 $\frac{0}{100}$	} urine: 2.8 gram.
na 1 uur	1.50 $\frac{0}{100}$	
na 1 1/2 uur	0.88 $\frac{0}{100}$	
na 2 1/2 uur	0.40 $\frac{0}{100}$	

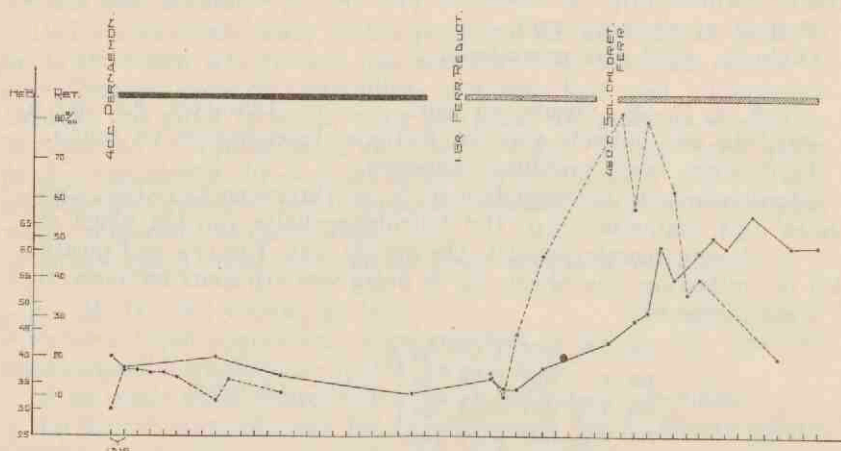
Vanaf 7/9'36 kreeg patiënte dagelijks joodkali, terwijl op 19/9 tevens met een smeerkuur begonnen werd.

Van 28/9 tot 21/10 kreeg patiënte elken dag 4 cc. pernaemon intramusculair, om te zien in hoeverre de macrocytose hierdoor beïnvloed zou worden. Het haemoglobinegehalte, dat inmiddels tot 40 % gedaald was, daalde tijdens de kuur tot 33 %. Het aantal erythrocyten, dat bij het begin van deze pernaemonkuur 2.630.000 was, daalde tot 2.060.000. Er trad geen reticulocytenstoot op. De diameter bleef 8.9 μ .

Hoewel eigenlijk niet in direct verband met dit onderwerp staande, lijkt mij het goede resultaat, dat met het toedienen van ijzer bereikt werd, te merkwaardig om niet te vermelden. De volgende gegevens werden uit de ziektegeschiedenis overgenomen: Vanaf 24/10 — dus drie dagen na het staken van de pernaemoninjecties — kreeg patiënte 1 gram ferrum reductum per dag. Zes dagen na het begin van deze behandeling was het aantal reticulocyten gestegen tot 45 $\frac{0}{100}$, twaalf dagen later tot 85 $\frac{0}{100}$. Ook het haemoglobinegehalte steeg regelmatig. Van 3/11 tot 19/11 kreeg patiënte solutio chloreti ferrosi. De diameter bleef sterk vergroot (9.0 μ). Hoewel de therapeutische verhoudingen hier dus niet eenvoudig zijn, lijkt het mij gewrongen de plotselinge verbetering alleen toe te schrijven aan de anti-luetische therapie. De vooruitgang volgde zoo na de toediening van ijzer, welke zelf toch weer bij de pernaemoninjecties aansloot, dat ik meen deze verbetering aan de toediening van het ijzer te mogen wijten. In hoeverre hier de

ijzertoediening het bloedverlies met de ontlasting deed compenseeren, is te overwegen. Merkwaardig blijft daarbij het sterk macrocytaire karakter.

De beschreven veranderingen zijn weergegeven in grafiek III.



GRAFIEK III. LUETISCHE LEVERCIRRHOSE.

42. P. J. v. d. B., man, 69 jaar.

Diameter: 9.1 μ .

Nadat patiënt van Februari tot Mei 1936 icterisch was geweest, werd hij, omdat hij vanaf September weer dezelfde afwijking was gaan vertoonen, in begin November in de kliniek ter observatie opgenomen. De meest waarschijnlijke diagnose was levercirrhose. Lever en milt waren duidelijk palpabel. In de urine werd urobiline en bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 52 %, erythrocyten 3.910.000, kleur-index 0.66, volume-index 0.84, diameter 9.1 μ . (Morphologisch beeld microfoto XII). Bilirubinegehalte bloed 8.2—9.2 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was sterk positief. In de maag was vrij zoutzuur aanwezig.

Om den invloed van pernaemon op een dergelijk bloedbeeld na te gaan, kreeg patiënt gedurende 22 dagen 2 cc. pernaemon intramusculair. Er trad geen reticulocytenstoot op. Het bloedonderzoek gaf aan het einde van deze serie injecties de volgende gegevens: haemoglobine 52 %, erythrocyten 3.890.000, kleurindex 0.66, volume-index 0.80, diameter 9.2 μ .

Daar patiënt temperatuursverhooging had, is het echter mogelijk, dat hierdoor het leverextract zijn werking niet heeft kunnen ontvouwen.

43. P. v. d. H., man, 36 jaar.

Diameter: 17/12 8.6 μ .

19/1 9.0 μ .

Sinds April 1935 was patiënt gaan klagen over opzetten van den buik. Vanaf Augustus werd dagelijks gepuncteerd, waarbij groote hoeveelheden ascitesvocht werden afgelaten.

Op 10 December 1935 werd patiënt in de kliniek opgenomen. De diagnose werd gesteld op atrophische levercirrhose. Er bestond sterke ascites. In de urine werd urobiline, geen bilirubine gevonden. Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg op 10/12 0.72 E, directe reactie negatief. De reactie van TAKATA was sterk positief.

Bloedonderzoek: haemoglobine 75 %, erythrocyten 3.290.000, kleur-index 1.15.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.42	0/100	} urine: 6 gram.
na 1 uur	0.62	0/100	
na 1 1/2 uur	0.27	0/100	
na 2 uur	0.10	0/100	

Op 24/12 was het bilirubinegehalte van het bloed 2.15 E, directe reactie positief.

Galactoseproef (16/1):

na 1/2 uur	0.24	0/100	} urine: 1.8 gram.
na 1 uur	0.60	0/100	
na 1 1/2 uur	0.42	0/100	
na 2 uur	0.35	0/100	

Patiënt overleed op 7 Februari 1936.

Bij de sectie, 7 uren post mortem, werd een atrophische lever gevonden (700 gram), die gelijkmatig fijn-hobbelig was, vast van consistentie, bruingeel van kleur. Er was ascites (6 liter helder vocht), geen icterus. De milt was groot, vrij vast, woog 480 gram.

Ook microscopisch vertoont de lever het beeld van een cirrhose: er is een matige hoeveelheid bindweefsel, waarin nogal veel lymfocyten. Het bindweefsel komt voor in compacte strooken, maar ook op vele plaatsen tusschen de afzonderlijke leverbalken en nestjes. Van de oorspronkelijke structuur der leveracini is slechts op enkele plaatsen nog iets te zien; over het algemeen is de opbouw van het leverweefsel geheel veranderd. Op vele plaatsen zijn min of meer ronde nestjes van levercellen, die er „gezond” uitzien en den indruk maken nieuw gevormd te zijn. Sterke regressieve veranderingen van de levercellen zijn er in het algemeen niet; toch zijn deze op vele plaatsen niet geheel normaal, we zien lichte vervetting, zwelling, ongelijkheid van grootte en kleurbaarheid, terwijl vooral opvalt, dat de levercelkernen zeer sterk uiteenloopen in grootte en kleurbaarheid: er zijn er, die de grootte van een normale levercel bereiken. Ook zijn er zeer veel levercellen met twee, drie of meer kernen.

IV. CARDIALE ICTERUS.

44. L. J. S.—de G., vrouw, 39 jaar.

Diameter: 8.4 μ .Genezen: 8.1 μ .

Patiënte was lijdende aan de ziekte van **BASEDOW**, gecompliceerd met atriumfibrilleren. Er bestond een zeer sterke decompensatio cordis, welke aanleiding had gegeven tot duidelijk oedeem van de beenen, ascites, gezwollen lever en milt.

In de urine werd urobiline en een spoor bilirubine gevonden.

Bloedonderzoek: haemoglobine 75 %, erythrocyten 3.130.000, kleurindex 1.07. Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg 7.6 E, directe reactie positief. De reactie van **TAKATA** was zwak positief.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.29 ^{0/100}	} urine: 2.67 gram.
na 1 uur	0.66 ^{0/100}	
na 1 1/2 uur	0.91 ^{0/100}	
na 2 uur	0.52 ^{0/100}	

De decompensatieverschijnselen verdwenen onder behandeling met bedrust en digitalis geheel. Het bilirubinegehalte van het bloed daalde tot 3.5 E, directe reactie positief.

Er werd strumectomie verricht. De genezing verliep voorspoedig. Zes weken later kwam zij ter contrôle op de polikliniek. Haar algemeene toestand was goed. Het bilirubinegehalte van het bloed was toen 0.4 E, directe reactie negatief. De diameter was 8.1 μ .

45. H. Z.—H., vrouw, 60 jaar.

Diameter: 7.9—8.3 μ .

Patiënte werd in de kliniek opgenomen wegens een zeer duidelijke decompensatio cordis. Tevens bestond er een dwarslaesie ten gevolge van een spondylitis tuberculosa, gecompliceerd door een chronische cystitis.

Eenige dagen vóór opname was het bilirubinegehalte van het bloed 5 E, directe reactie positief (Neurol. klin.). Er werd een digitalis therapie ingesteld, waarop de toestand zeer veel verbeterde. Op 6/7 en 20/7 was het bilirubinegehalte van het bloed 2.6 E, directe reactie positief. In de urine werd urobiline, geen bilirubine gevonden. De reactie van **TAKATA** was zwak positief.

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.20 ^{0/100}	} urine: 1.5 gram.
na 1 uur	0.38 ^{0/100}	
na 2 uur	0.13 ^{0/100}	

Op 28/7 bedroeg het bilirubinegehalte van het bloed 1 E, directe reactie positief, op 11/8 0.6 E, directe reactie negatief. De reactie van **TAKATA** was op 11/8 en 28/8 positief.

De diameter werd van 22/7 tot 21/9 gecontroleerd. De gevonden waarden varieerden tusschen 7.9 μ en 8.3 μ .

46. G. V., man, 58 jaar.

Diameter: 8.1—8.2 μ .

Patiënt werd opgenomen wegens een zeer sterke decompensatio cordis. De beenen waren zeer sterk oedemateus. Er was sterke ascites. In de urine werd urobiline, echter geen bilirubine gevonden. Het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg op 4/8 3.6 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA was negatief. De gemiddelde doorsnede der erythrocyten was 8.2 μ .

Galactoseproef:

na 1/2 uur	0.27 $\frac{0}{100}$	} urine: —
na 1 uur	0.03 $\frac{0}{100}$	
na 2 uur	0.02 $\frac{0}{100}$	

Patiënt werd behandeld met bedrust en digitalis. De verschijnselen gingen geheel terug.

Het bilirubinegehalte van het bloed was op 18/8 2.8 E, op 25/8 2 E, directe reactie positief. De reactie van TAKATA bleef negatief. De diameter was op 25/8 8.1 μ .

47. W. V., man, 36 jaar.

Diameter: 8.1 μ .

Patiënt werd in de kliniek opgenomen met een zeer sterke decompensatio cordis. De urine bevatte duidelijk urobiline, geen bilirubine. Het bilirubinegehalte van het bloed was 1.3 E, directe reactie twijfelachtig.

De verschijnselen gingen door behandeling met bedrust, ouabaine en digitalis belangrijk terug.

V. LEVERCARCINOOM ZONDER ICTERUS.

48. J. V., man, 69 jaar.

Diameter: 7.6 μ .

Patiënt werd opgenomen met een zeer grooten maagtumor, die gemetastaseerd was in de lever.

In de urine werd noch urobiline, noch bilirubine gevonden. Het bilirubinegehalte van het bloed werd niet bepaald, maar er bestond geen spoor van icterus.

De sectie geschiedde 31 uren na den dood. Het lijk vertoonde een zeer slechten voedingstoestand, depotvet ontbrak vrijwel geheel, het spierstelsel was atrophisch. Er bestond een zeer groot maagcarcinoom, dat doorgegroeid was in de omgeving. Er waren metastasen in buiklymphklieren, in de lever en in beide longen. Bovendien waren in beide onderkwabben pneumonische haarden. De galwegen waren goed doorgankelijk, de lever was groot.

Microscopisch zien we aan het leverweefsel vrij geringe veranderingen. Hier en daar bestaat er wat vervetting, de centrale cellen zijn klein en bevatten pigment (lipofuscine). In de periphere gedeelten van de acini zijn de kernen van de cellen wat ongelijk van grootte en op verschillende plaatsen wat blazig gezwollen (kernglycogeen?).

49. J. d. Z., man, 68 jaar.

Diameter: 7.8 μ .

Patiënt was lijdende aan carcinoma coli. Er waren duidelijke metastasen in de lever te voelen. Patiënt vertoonde geen spoor van icterus. In de urine werd geen urobiline en geen bilirubine gevonden. Na de observatie vertrok patiënt naar huis.

50. H. J., man, 56 jaar.

Diameter: 7.9 μ .

Bij patiënt werd een carcinoma ventriculi gevonden, dat tot uitgebreide metastasen in de lever aanleiding had gegeven. Ook rectaal waren metastasen te voelen. Er bestond geen icterus; het bilirubinegehalte van het bloed bedroeg 0.6 E, directe reactie negatief. In de urine werd geen urobiline en geen bilirubine gevonden. Obductie kon niet worden verricht.

51. J. P., man, 60 jaar.

Diameter: 8.1 μ .

Patiënt had een carcinoma ventriculi met uitgebreide metastasen in de lever. Er was geen icterus, in de urine werd noch urobiline, noch bilirubine gevonden.

Na observatie vertrok patiënt naar huis.

52. W. K., man, 62 jaar.

Diameter: 7.7—8.1 μ .

Bij patiënt werd een maagcarcinoom vastgesteld. Tijdens zijn verblijf in de kliniek ontwikkelden zich buitengewoon uitgebreide metastasen in de lever. Ook rectaal werden metastasen gevoeld. In de urine werd wel urobiline, nooit bilirubine gevonden.

Het bloedonderzoek gaf de volgende resultaten:

	Bilirubinegehalte:	Diameter:
8/9	0.48 E, directe reactie negatief	7.7 μ .
22/9	0.1 E, directe reactie negatief	8.1 μ .
3/10		8.0 μ .

Patiënt verliet na observatie de kliniek.

HOOFDSTUK IV.

CONCLUSIES UIT DE KLINISCHE GEGEVENS.

A. De bespreking van de klinische waarnemingen geschiedt het gemakkelijkst aan de hand van de hieronder weergegeven tabel. Daarin werden de belangrijkste gegevens van de in het vorige hoofdstuk beschreven ziektegevallen vermeld.

TABEL.

Geval No.	Diagnose	Diameter	Icterus	
			Sterkte	Duur
I. AFSLUITING.				
A. Benigne.				
1. J. E.—M.	Cholelithiasis	7.6 μ	7.8—2.5 E	3 wkn.
2. C. K.	„	7.9 „	12.5 E	6 wkn.
3. L. J. P.—E.	„	8.2 „	11—21.2 E	5 wkn.
4. B. V.—v. B.	„	8.2 „	2.8 E en veel sterker	\pm 2 wkn.
5. J. M. v. G.—M.	„	8.2—8.4 „	8.4 E	8 wkn.
6. D. B.—M.	„	7.7 „	4.5 E en sterker	intermitteerend
7. M. S. v. W.—V.	„	7.6 „	3.1 E	„
8. G.	„	„	85—45 E	„
9. H. L. A. v. d. H.	„	8.5 „	22.5 E	11 mndn.
10. H. M. K.—S. ...	„	7.8—8.1 „	6.25—23.75 E	1 wk.
11. F. R. N.	Obliteratie ductus hepaticus	7.9 „	20—2.75 E	1 wk.
		7.6 „	22.5 E	11 wkn.
B. Maligne.				
12. A. v. H.—V. ...	Carcinoom van de galblaas. Afsluiting van de galwegen ..	8.4 „	16 E	3 wkn.
13. C. M. de K.—v. B.	Tumor of ontstek- king van den kop van het pancreas .	8.2 „	12 E	3 wkn.
		8.4 „	14.4 E	6 wkn.
		7.9 „	5.6 E	8 wkn.

Geval No.	Diagnose	Diameter	Icterus	
			Sterkte	Duur
14. G. F. V.	Retroperitoneale tumor, die de galwegen had afgesloten.	8.6 μ	54 E	6 wkn.
		8.5 "	54 E	8 wkn.
		8.2 "	39 E	9 wkn.
15. H. K.	Tumor van het pancreas (metastatisch)	8.1 "	7.4 E	1 wk.
		8.0 "	13 E	11 dgn.
		8.2 "	19 E	18 dgn.
		8.3 "	26.5 E	23 dgn.
16. IJ. B.	Carcinoom van de papilla Vateri.	8.1 "	92 E	6 wkn.
17. T. O.	Carcinoom van den kop van het pancreas.	9.3 "	38 E	2 wkn.
		9.0 "	36 E	4 wkn.
		9.4 "	38 E	6 wkn.
18. v. O.—T.	Carcinoom van de papilla Vateri. (na operatie)	8.3 "	6.38E	14 mndn.
		8.1 "	22 E	
		7.6 "	1.5 E	
19. G. S.—D.	Carcinoma mammae. Afsluiting van de galwegen door metastasen. Uitgebreide metastasen in de lever.	8.5 "	8.5 E	1 dg.
		8.8 "	23.75E	18 dgn.
		8.5 "		5 wkn.
		(cadaverbloed)		

II. BESCHADIGING VAN HET LEVERPARENCHYM.

C.				
20. H. L.	Subacute leveratrophië.	9.4 "	37 E	
21. A. H. S.	Sterke leverdegeneratie. afsluiting?	9.0—9.2 "	65 E	6 wkn.

Geval No.	Diagnose	Diameter	Icterus	
			Sterkte	Duur
22. P. F. K.	Sterke leverdegeneratie (subacute atrophie?)	8.9 μ	65 E	7 wkn.
23. B. P.	Subacute leveratrophie	9.2 "	57 E	3 wkn.
		9.1 "	60 E	4 wkn.
		8.7 "		7 wkn.
		9.0 "	47.25E	11 wkn.
24. B. J.—R.....	Acute leveratrophie	9.0 "	37 E	5 dgn.
25. E. v. O.	Subtotale levernecrose.....	8.6 "	matig	7 dgn.
		9.0 "	sterk (cada- verbloed)	
D.				
26. J. A.—D.....	Carcinoom van de galblaas. Sterke degeneratie van het leverparenchym ...	8.8—9.0 "	sterk	6 wkn.
27. G. v. S.—K. ...	Carcinoom van de galblaas. Afsluiting van de galwegen. Sterke degeneratie van het leverparenchym	8.8—9.1 "	54 E	3 wkn.
28. B. C.—d. W. ...	Zeer uitgebreide carcinoommetastasen in de lever, galwegen doorgankelijk, leverparenchym sterk gedegeneerd	9.0 "	29 E	4 wkn.
29. N. J. v. B.	Zich uitbreidende carcinoommetastasen in de lever ...	8.3 "	11 E	7 wkn.
		8.5 "	8.8 E	10 wkn.
		8.6 "	8 E	13 wkn.
		8.8 "	27.2 E	17 wkn.
30. A. v. d. M.— v. d. V.	Carcinoom van de galblaas. Zeer sterke degeneratie van het leverparenchym	8.3 "		11 wkn.

Geval No.	Diagnose	Diameter	Icterus		
			Sterkte	Duur	
E.		8.4 μ	30	E	13 wkn.
		8.1 ..	43	E	15 wkn.
		8.8 ..	33	E	17 wkn.
31. T.	Icterus catarrhalis.	8.8 ..	8.2	E	1 wk.
32. F. M.	Ziekte van WEIL .	7.9 ..			
		(genezen)			
		8.7 ..	59	E	2 dgn.
		9.5 ..	75	E	7 dgn.
33. G. S.	Ziekte van WEIL .	7.9 ..	2	E	
		(genezen)			
		9.0 ..	25	E	1 wk.
34. A. H. C.—S.	Icterus (bij sepsis?)	7.9 ..			
		(genezen)			
35. G. K.—d. R. ...	Hepatitis (bij cholecystitis?)	9.5 ..	34.5	E	2 dgn.
		7.9 ..	11	E	3 dgn.
		8.8 ..	36	E	10 dgn.
		7.7 ..			
		(herstel)			
		8.3 ..	21.5	E	5 dgn.
		(recidief)			
7.7 ..					
(herstel)					
III. LEVERCIRRHOSE.					
36. S. E.	Redelijk goede toestand van het leverparenchym	7.7 μ	11	E	\pm 2 jr.
		8.0 ..	21.3	E	
		8.5 ..			
37. J. F.	Cirrhose + portathrombose. Goede toestand van het leverparenchym ...	8.4—7.9 ..	2—4.15	E	3 dgn.
38. G. G. v. d. L.—v. G.	Redelijk goede toestand van het leverparenchym	9.2 ..	11.8	E	\pm 1 jr.
		8.9 ..	6.6	E	
39. M. B.—N.	Redelijk goede toestand van het leverparenchym				

Geval No.	Diagnose	Diameter	Icterus	
			Sterkte	Duur
40. A. L. d. R.	Luetische levercirrhose	8.5—8.8 μ	7.2 E	± 2 mndn.
41. E. t. B.—S.	Luetische levercirrhose	8.8—9.0 „	1.7 E	3 mndn.
42. P. J. v. d. B.	9.1 „	8.2 E	
43. P. v. d. H.	Redelijk goede toestand van het leverparenchym	8.6—9.0 „	2.15E	± 4 wkn.

IV. CARDIALE ICTERUS.

44. L. J. S.—d. G..	8.4—8.1 „	7.6 E
45. H. Z.—H.	7.9—8.3 „	5 E
46. G. V.	8.1—8.2 „	3.6 E
47. W. V.	8.1 „	1.3 E

V. LEVERCARCINOOM ZONDER ICTERUS.

48. J. V.	7.6 „
49. J. d. Z.	7.8 „
50. H. J.	7.9 „
51. J. P.	8.1 „
52. W. K.	7.7—8.1 „

De verdeling van de gemiddelde doorsneden van de gevallen van groep I, II en III ten opzichte van elkaar, is graphisch weergegeven in nevenstaande figuur. Van elk geval werd daarbij de grootste diameter genomen, die tijdens de observatie gevonden werd.

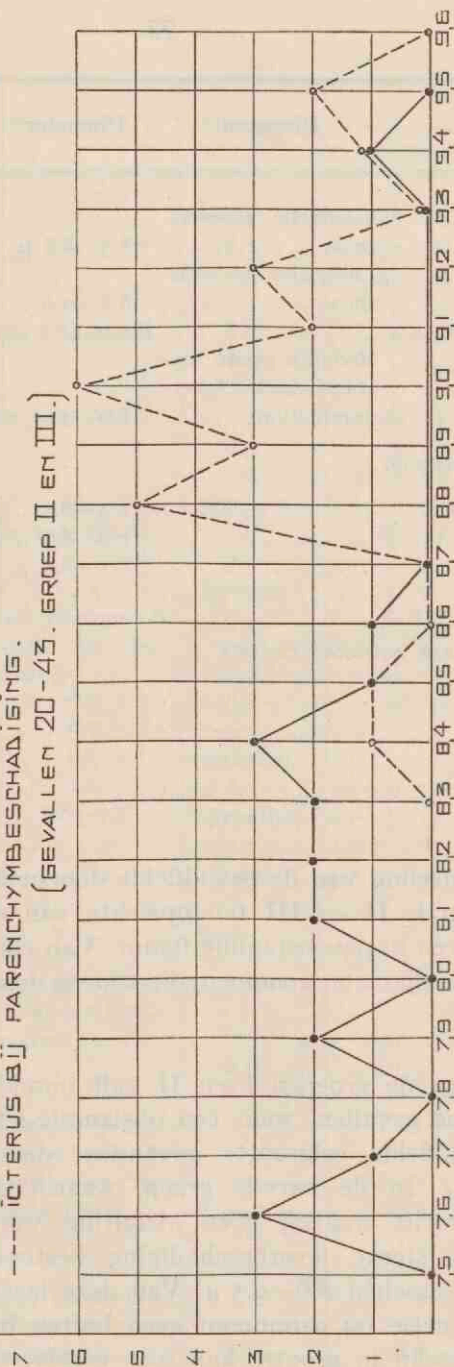
Tusschen de groepen I en II valt onmiddellijk een verschil op. Bij die gevallen, waar een obstructie-icterus bestond, werd een gemiddelde celgrootte gevonden, die varieerde tusschen 7.6—8.6 μ . In de tweede groep, waarin de gevallen werden ondergebracht waarbij geen afsluiting werd gevonden, maar waar een sterke leverbeschadiging bestond, varieerden deze waarden tusschen 8.6—9.5 μ . Van deze laatste groep wil ik de leverdestructie bij carcinoom even buiten beschouwing laten.

Dit verschil in grootte kan niet verklaard worden door ver-

VERDEELING VAN DE GEMIDDELTE DIAMETERS.

— OBSTRUCTIEICTERUS. (GEVALLEN I - 18. GROEP I.)

- - - ICTERUS BIJ PARENCHYMBESCHADIGING.
(GEVALLEN 20-43. GROEP II EN III.)



schil in sterkte van den icterus. Hoewel bij zeer sterken icterus de diameter in het algemeen wel wat grooter is dan bij minder sterke hyperbilirubinaemie, is zeer zeker de celgrootte niet direct afhankelijk van de bilirubineconcentratie in het bloed. Eenige duidelijke voorbeelden hiervan zijn geval 10, waarbij de diameter 7.9μ was bij een bilirubinegehalte van 20 E, en geval 18, waarbij deze waarden resp. waren $\pm 8.2 \mu$ en 22 E. Zeer sprekend is geval 16. Deze patiënt bleek een carcinoom van de papilla Vateri te hebben. De icterus was gedurende 6 weken progressief en op het tijdstip, dat de diameter (8.1μ) bepaald werd, was het bilirubinegehalte van het bloed 92 E. Bij dezelfde en lagere waarden voor het bilirubinegehalte van het bloed, vindt men in de tweede groep celmaten, die zeer veel grooter zijn.

Bij beschouwing van de tabel blijkt ook, dat niet de duur van den icterus de factor is, die de celgrootte beheerscht. Juist in de tweede groep is een aantal gevallen, waar de icterus slechts zeer kort bestond, terwijl de gemiddelde diameter een buitengewoon sterke vergrooting vertoonde (31—34). Daarentegen zijn in de groep van den stuwingsicterus twee gevallen, die aantonen, dat een buitengewoon lang bestaan van deze afwijking zeer goed gepaard kan gaan met een matig vergrooten diameter. In geval 8 bestond de icterus, veroorzaakt door een afsluiting door een steen, onafgebroken 11 maanden. De icterus was sterk (85—22.5 E). De diameter was 8.5μ . Zeer fraai in dit opzicht is ook geval 18, waar de icterus, veroorzaakt door een carcinoom van de papilla Vateri, onafgebroken ruim een jaar had bestaan. De diameter was hier $8.2—8.3 \mu$.

Het verschil in diameter kan dus niet verklaard worden door verschil in intensiteit van den icterus of door verschil in duur. De groepeerings van den diameter verloopt echter vrijwel evenwijdig met de groepeerings volgens de wijze van ontstaan van den icterus.

Van de tweede groep zijn de fraaiste voorbeelden de gevallen van leveratrophie en van ziekte van WEIL. Hier mag men immers als vaststaand aannemen, dat de oorzaak van den icterus gelegen is in den ondergang of tijdelijke belangrijke functiestoornis van het leverparenchym. Terwijl in deze gevallen de

afvoerwegen waarschijnlijk doorgankelijk zijn, ontstaat de icterus doordat de levercellen in zoo grooten getale zijn ten ondergegaan of dusdanig zijn beschadigd dat zij het bilirubine niet meer op de normale wijze kunnen verwerken. Bij een dergelijken toestand blijkt zich bijna steeds een belangrijke macrocytose te ontwikkelen. Uit de gegevens is af te lezen, dat de celgrootte dan 8.8μ of meer bereikt. Bij een ernstige leverbeschadiging gepaard gaande met icterus blijkt, wanneer deze beschadiging eenigen tijd bestaat, in het bloed een macrocytose te ontstaan, waarbij de diameter minstens 8.8μ bereikt. Omgekeerd mag men pas dan ertoe besluiten, *dat een icterus uitsluitend ten gevolge van parenchymbeschadiging is ontstaan, wanneer de gemiddelde diameter der erythrocyten minstens 8.8μ heeft bereikt.*

Bij een andere verhouding tusschen icterus en celgrootte mag men de geelzucht dus niet beschouwen als het gevolg van parenchymbeschadiging alléén. De mogelijkheid die dan overblijft is, dat de icterus ontstaan is doordat bij intact parenchym de afvoer belemmerd is. Deze laatste regel zal waarschijnlijk niet in alle, doch slechts in de meerderheid van de gevallen opgaan. Het lijkt mij namelijk mogelijk, dat zich bij lichte en kortdurende functiestoornissen van het leverparenchym, geen of slechts geringe macrocytose ontwikkelt. Deze gevallen zouden dan ten onrechte in de groep afsluitingsicterus ondergebracht worden.

Deze principieele en strenge scheiding is practisch natuurlijk niet zoo door te voeren. Het blijkt toch, dat ook bij icterus ten gevolge van afsluiting de diameter in vele gevallen niet normaal blijft, maar ook wel degelijk grooter wordt. Waarschijnlijk is dit het gevolg daarvan, dat het leverparenchym door dezen abnormalen toestand niet onbeïnvloed wordt gelaten, een meening, die trouwens algemeen wordt aangenomen. Wanneer men bedenkt dat pas bij een diameter van 8.8μ of grooter besloten mag worden tot het bestaan van een parenchymbeschadiging als éenige oorzaak van den icterus, dan is het duidelijk, dat men de meeste geringere vergrotingen kan beschouwen als de uiting van een minderen graad van beschadiging, die zich heeft ontwikkeld bij of ten gevolge van de stuwing. Deze beschadiging zou op zichzelf echter nog niet belangrijk genoeg geweest zijn

om icterus te geven, wanneer de belemmering van den afvoer zou worden opgeheven. Het duidelijkst kan dit wellicht gedemonstreerd worden aan die gevallen (3, 8, 13, 15, 18), waarbij inderdaad deze belemmering langs operatieven weg werd geëlimineerd. Bij deze patiënten werd een diameter gevonden, die, naar gelang van het geval, varieerde tusschen 8.2—8.5 μ . Nadat de obstructie was opgeheven of een andere afvoerweg was gemaakt, verdween de icterus geheel. De beschadiging, die hier gegaard was gegaan met een zeker niet onbelangrijke vergrooting van de cellen, was dus niet van zoodanigen aard of uitgebreidheid om op zichzelf tot icterus aanleiding te geven.

Denzelfden gedachtengang volgend kan men echter ook inzien, dat in die gevallen waarin zich bij een afsluiting een beschadiging van het parenchym voegt, die op zichzelf belangrijk genoeg zou zijn om icterus te veroorzaken, de diameter 8.8 μ of grooter zal zijn. Als voorbeelden zou ik de gevallen 26 en 27 willen noemen, waarbij de galwegen door een tumor van de galblaas geheel waren afgesloten. Bij microscopisch onderzoek bleek, dat het geheele leverparenchym sterk gedegeneerd was. Hoewel dus allerminst — zooals in geval 28 — de lever door carcinoomweefsel geheel verwoest was, bestond hier, wat ik zou willen noemen, een sympathische leverdegeneratie. Deze algemeene parenchymbeschadiging uitte zich in een vergrooting van de gemiddelde doorsnede met resp. 9.0 μ en 9.1 μ .

De eerstgenoemde regel kan meer algemeen aldus worden uitgedrukt:

Wanneer bij icterus de diameter 8.8 μ of meer bereikt, kan men daaruit besluiten, dat het leverparenchym zoo sterk beschadigd is, dat deze beschadiging alléén reeds aanleiding gegeven kan hebben tot het ontstaan van dezen icterus, onafhankelijk van het feit of ook nog een afsluiting zou bestaan. Klinisch volgt hier dus uit, dat men bij icterische patiënten, in wier bloed de gemiddelde doorsnede minstens 8.8 μ bereikt, een zeer sterke leverbeschadiging alleen of wel een zeer sterke leverbeschadiging en afsluiting mag aannemen. Wanneer dit laatste voorkwam, betrof het bij mijn materiaal steeds gevallen, waarbij de afsluiting van malignen aard was. Het is alsof soms betrekkelijk kleine carcinomen, die

slechts een gering deel van de lever verwoest hebben, aanleiding geven tot wat ik boven heb genoemd een sympathische leverdegeneratie, welke degeneratie zich in het geheele overblijvende parenchym uit.

Bij icterische patiënten echter, bij wie de diameter der roode cellen bovengenoemde waarde niet bereikt, zal men de oorzaak van den icterus niet primair in het parenchym moeten zoeken; met groote waarschijnlijkheid zal dan een afsluiting van de galwegen mogen worden aangenomen. Alvorens echter voor klinisch gebruik eenige waarde aan deze — schematisch opgezette — onderscheiding zal kunnen worden gehecht, zal moeten blijken, dat ondanks de gecompliceerdheid van elk klinisch beeld, deze onderscheiding toch de juiste richting aanwijst. Dit moet echter mogelijk zijn zonder dat men gedwongen wordt te veel restricties en uitzonderingsgevallen te gaan aannemen. Zou dit wel het geval zijn, dan is een dergelijk symptoom voor practisch gebruik natuurlijk waardeloos.

Wanneer wij nagaan hoe het in dit opzicht met het besproken materiaal gesteld is, blijkt, dat van de eerste groep (stuwingsicterus) slechts één geval (17) niet aan de te stellen eischen voldoet. Bij een icterus, die ontstaan was bij een carcinoom van den kop van het pancreas, dat aanleiding had gegeven tot stuwing, was de diameter gedurende eenige weken 9.0μ — 9.4μ . Hier zou dus een zeer uitgebreide degeneratie van het leverparenchym te verwachten zijn geweest. Bij microscopisch onderzoek van de lever bleek hiervan niets. Geval 19 is, zooals in het vorige hoofdstuk werd besproken, moeilijk te beoordeelen. Men kan hieruit m. i. geen conclusie, noch in positieven, noch in negatieven zin trekken.

Van de tweede groep voldoen alle gevallen aan de gestelde voorwaarden, behalve No. 30. Allereerst verdient geval 29 echter nog eenige toelichting. Bij dezen patiënt werd aanvankelijk de diagnose gesteld op carcinoom van den kop van het pancreas. De diameter was toen 8.3μ . Het bleek echter al spoedig, dat zich ook in de lever tumoren — dus waarschijnlijk metastasen — gingen ontwikkelen. Gedurende den tijd, dat patiënt zich nog ter contrôle meldde, namen de metastasen steeds in grootte toe. En ook regelmatig vergrootte zich de diameter. In de laatste maanden vóór zijn dood, dus juist gedurende

den tijd dat de afwijking zijn grootste uitbreiding zal hebben gehad, kwam patiënt niet meer ter contrôle. Ik meen, dat de verandering van den diameter als volgt verklaard moet worden: Aanvankelijk bestond een stuwing door een carcinoom van den kop van het pancreas; in overeenstemming daarmee was de diameter 8.3μ . Toen echter daarna een progressieve destructie van het leverweefsel door vorming van metastasen ontstond, uitte zich deze in stijgen van den diameter, welke dan ook op het laatst, eenige maanden vóór den dood, reeds tot 8.8μ was voortgeschreden.

In geval 30 werd een foutieve uitkomst verkregen. De celgrootte vertoonde gedurende de zes weken, dat patiënte in de kliniek geobserveerd is geworden, waarden, zooals die in het algemeen gezien worden bij stuwing. Pas drie dagen voor den dood was de diameter 8.8μ . Bij de sectie werd echter gevonden, dat het leverparenchym geheel gedegeneerd was.

Het fraaist ziet men het gepaard gaan van macrocytose aan leverbeschadiging bij de gevallen van groep E, omvattende functiestoornissen van de lever die ten deele reversibel waren. Bij icterus catarrhalis, ziekte van WEIL en hepatitis zag men op het hoogtepunt van de ziekte zeer uitgesproken macrocytose, die bij de genezing weer verdween. Geval 32 kon zelfs worden vervolgd in de periode, waarin de macrocytose nog bezig was haar vollen omvang te bereiken. In geval 29 en 32 zien wij voortschrijden van de parenchymbeschadiging en gelijktijdig daarmee ontstaan van macrocytose. In geval 31, 32 en 33 daarentegen het teruggaan van deze beschadiging en daarmee verdwijnen van de macrocytose. Bij een en denzelfden patiënt (geval 35) kon dit proces wel zeer fraai in zijn geheelen omvang tot twee maal toe worden waargenomen. De grafieken op pag. 60 en 63 demonstreeren dit alles duidelijk.

Een nadere bespreking verdient geval 34. Bij deze vrouw, die zwaar ziek in de gynaecologische kliniek werd opgenomen, ontstond in enkele dagen een snel progressieve icterus. Bij de autopsie werd behalve een zeer groot uterusmyoom, een uitgebreide phlegmone in de buurt van de linker vena ovarica gevonden, gepaard gaande met thrombophlebitis van die vene. Er werd niets gevonden dat er op zou kunnen wijzen, dat de

icterus zou zijn ontstaan tengevolge van afsluiting. De meest voor de hand liggende verklaring is dus, dat deze icterus het gevolg is van een leverbeschadiging door sepsis. Terwijl men dit m. i. wel als vaststaand mag aannemen, werd in het microscopisch preparaat niets gevonden, dat op een belangrijke destructie of degeneratie wees. Het leverparenchym zag er goed uit.

Het is te betreuren dat slechts één geval van icterus catarrhalis kon worden bestudeerd. Dit maakt het onmogelijk te beoordeelen of zich in alle gevallen van deze afwijking — en met name ook in de licht verlooperende en kortdurende ziektegevallen — sterke macrocytose ontwikkelt.

Tot een geheel andere groep van afwijkingen behoort de levercirrhose. Onder dezen naam wil ik die ziektegevallen rangschikken die men klinisch gewend is als levercirrhose te bestempelen: palpabele lever en milt, urobilinurie, ascites enz. In deze groep zijn de verhoudingen ten opzichte van de grootte van den diameter niet zoo duidelijk. Deze afwijking kan reeds met belangrijke macrocytose gepaard gaan, wanneer er geen bilirubine van directe reactie in het bloed aantoonbaar is of wanneer de hyperbilirubinaemie slechts zoo gering is, dat zij alleen chemisch is aan te toonen. Wanneer er evenwel klinisch duidelijk icterus bestond, bereikte de diameter steeds 8.8μ , behalve in geval 36. Op bovengenoemde klinische gronden was de diagnose levercirrhose daarbij echter reeds duidelijk. Het is dan ook zoo gesteld, dat bij de gevallen uit deze groep het meestal zonder meer duidelijk is, dat de icterus afhankelijk is van een cirrhose. De icterus doet zich dan dus niet voor als de afwijking, die in het centrum van de belangstelling staat en om verklaring vraagt, maar als een symptoom van een op andere gronden reeds duidelijk ziektebeeld.

Bij den icterus, die gezien werd bij patiënten met sterke decompensatio cordis, bleek de diameter licht vergroot te zijn. Ook hier is de icterus een slechts bijkomstig symptoom van een ziektebeeld, dat reeds door geheel andere verschijnselen duidelijk is. Wanneer echter gewemeld zou worden tusschen de diagnose sterke decompensatio cordis of levercirrhose, zooals dat voorkwam in de gevallen 44 en 45, dan lijkt het mij mogelijk, dat het

vinden van een zeer sterk vergrooten diameter (8.8 μ of meer) pleit vóór het bestaan van deze laatste afwijking. Bij de circulatiestoornissen werd immers een diameter gevonden, die een dergelijke waarde niet bereikte, hetgeen in overeenstemming was met wat MALAMOS bij zijn patiënten met deze afwijking waarnam. Het vinden van een diameter, die slechts matig vergroot is, zooals in bovengenoemde gevallen, laat natuurlijk geen enkele conclusie toe, omdat een dergelijke waarde bij beide afwijkingen gezien wordt.

Bij een aantal patiënten, bij wie carcinoommetastasen in de lever werden gevonden, zonder dat er icterus bestond, werd geen vergrooing aangetroffen.

In hoeverre werden de opgestelde hypothesen gesteund door de bevindingen van het pathologisch-anatomisch onderzoek?

In groep I was bij drie gevallen (5, 15 en 16) met kleinen diameter, die ter sectie kwamen en waarvan een microscopisch preparaat van de lever werd vervaardigd, de toestand van het leverparenchym veel beter dan bij zeven gevallen met sterk vergrooten diameter. In deze laatste groep was de destructie zeer duidelijk. Het verschil was zeer opvallend, hetgeen het beste kan worden aangetoond aan de hand van de gereproduceerde microfoto's. Niet in overeenstemming met de verwachtingen waren de microscopische beelden bij de gevallen 17, 30 en 34. Reeds is er op gewezen, dat in de gevallen 17 en 34 een sterk vergroote diameter werd gevonden, zonder dat in het microscopisch preparaat een duidelijke destructie of degeneratie van het leverparenchym werd gezien. In geval 30 was het omgekeerde het geval. In het algemeen gesproken gaf het pathologisch-anatomisch beeld, in gevallen, die gepaard gingen met een duidelijke macrocytose, een vergaande destructie van het leverparenchym te zien.

Bij de vier gevallen van levercirrhose, die ter sectie kwamen, gaat deze scheiding niet zoo fraai op. Steeds werd een redelijk goede toestand van het leverparenchym gevonden, waarbij in twee gevallen, 36, 37, de diameter slechts matig vergroot, terwijl deze in twee andere, 39, 43, sterk vergroot was.

In bovenstaande beschouwingen meen ik de door mij verdedigde opvatting aannemelijk te hebben kunnen maken.

Als praktische conclusie volgt daaruit, dat het mogelijk moet zijn om bij icterus, met behulp van den gemiddelden diameter der erythrocyten, een indruk te kunnen krijgen omtrent den aard van de aandoening — parenchymbeschadiging of obstructie — tengevolge waarvan deze icterus ontstaan is.

Het practisch gebruik van dit symptoom in de kliniek heeft mij echter nog enkele omstandigheden doen kennen, waarmede rekening gehouden moet worden om tot betrouwbare conclusies te kunnen komen. Een allereerste eisch is, dat men zich houdt aan de voorwaarden, die in het hoofdstuk betreffende de techniek aan de meting gesteld werden. Verder hoede men zich ervoor aan de eerste bepaling van den diameter direct een beslissende waarde toe te kennen, tenzij deze 8.8μ of grooter is. In dat geval heeft men met een ernstige parenchymaandoening te maken, waarvan zal blijken of deze al dan niet reversibel is. Anders is het echter gesteld, wanneer men bij de eerste bepaling een slechts matig vergrooten diameter vindt. Het is immers zeer goed mogelijk, dat in de volgende dagen de diameter zeer in grootte zal blijken toe te nemen, omdat men bij de eerste bepaling een moment trof, waarop een parenchymaandoening, bijvoorbeeld leveratrofie, ziekte van WEIL, hepatitis, nog in ontwikkeling was. Pas als gedurende eenigen tijd, een week is dan meestal voldoende, de diameter gelijk blijft, mag men een snel progressieve parenchymbeschadiging uitsluiten en is een afsluiting waarschijnlijk. Evenmin kan men enige waarde hechten aan de diameterbepaling, als de patiënt herstellende is. Onderzoekt men een patiënt, die een duidelijken icterus heeft gehad, pas in een stadium, waarin het herstel weer is ingetreden, dan kan men zeer goed een kleinen diameter vinden, hoewel de icterus te wijten is geweest aan een parenchymaandoening. Deze moeilijkheid wordt geschapen, doordat bij de reversibele parenchymaandoeningen de diameter zoo sterk aan verandering onderhevig is. De bedoeling van het bovenstaande wordt zonder meer duidelijk bij het beschouwen van de graphieken I en II.

Dat men in gevallen, waar twee aandoeningen gecombineerd voorkomen, bijvoorbeeld levercirrhose en cholelithiasis, bij een icterus tengevolge van een steenafsluiting een grooten diameter kan vinden, is zonder meer begrijpelijk. Een nauwkeurig klinisch

onderzoek behoedt echter voor het maken van foutieve gevolgtrekkingen.

Omdat het noodzakelijk is met duidelijke verschillen te werken, acht ik het raadzaam geen gevolgtrekkingen te maken in gevallen, waar de diameter blijft wisselen tusschen 8.5μ en 8.8μ . Een aantal malen zal daardoor de methode onbruikbaar zijn, hetgeen echter beter is dan dat zij aan betrouwbaarheid zou inboeten. Te meer is dit noodzakelijk, omdat de gemiddelde doorsnede, die bij normale menschen gevonden wordt, toch ook aan eenige — zij het vrij geringe — variatie onderhevig is. Deze variatie bedraagt enkele tienden van μ . Een gelijke vergrooting bij twee patiënten, die normaal 7.6μ en 7.9μ hebben, zal dus bij den eersten bijvoorbeeld aanleiding geven tot het ontstaan van een diameter van 8.3μ , bij den ander van 8.6μ . Door tusschen de waarden voor beide groepen eenige speling te houden, in welk gebied men zich van conclusies onthoudt, wordt dit bezwaar voor een belangrijk deel ondervangen.

Opvallend is nog het feit, dat alleen bij afsluitingsicterus tengevolge van cholelithiasis de diameter *gedurende de geheele observatie* beneden 8.1μ bleef. Of dit steeds opgaat, zal echter nog aan een grooter materiaal moeten worden nagegaan.

B. Alvorens de definitieve regels op te stellen, volgens welke dit symptoom voor klinisch gebruik geschikt is, dienen allereerst nog de resultaten van de operatie bij verschillende patiënten besproken te worden. Ook hier geschiedt dit weer het gemakkelijkst aan de hand van een tabel.

Van de 13 patiënten, die wegens een obstructie-icterus werden geopereerd en bij wie de diameter hoogstens 8.5μ was, doorstonden er 11 dezen ingreep. En bij 5 van deze 11 patiënten werd de afsluiting veroorzaakt door een tumor.

De drie patiënten, die geopereerd werden, terwijl de diameter 8.8μ of grooter was, overleden allen. Wanneer men bedenkt, dat aangenomen mag worden, dat een dusdanige vergrooting wijst op een algemeene beschadiging van het parenchym, dan ligt het voor de hand, dat juist deze patiënten een slechte kans maken de operatie te kunnen doorstaan. In deze groep kan men twee soorten aandoeningen verwachten: 1^o. die, waarbij

Geval	Patiënt	Diagnose	
		Klinisch	na operatie
20	H. L.	mechanische icterus?	dynamische icterus (subacute leveratrophie?)
27	G. v. S.—K.	cholelithiasis?	galblaascarcinoom, over- gegrepen op de lever ...
17	T. O.	Ca papilla Vateri	Ca papilla Vateri?
1	J. E.—M.	cholelithiasis	cholelithiasis
2	C. K.	cholelithiasis	cholelithiasis
3	L. J. P.—E.	cholelithiasis?	cholelithiasis
4	B. V.—v. B.	cholelithiasis of tumor? .	cholelithiasis
8	G.	cholelithiasis of tumor? .	cholelithiasis
10	H. M. K.—S. ...	cholelithiasis	cholelithiasis
12	A. v. H.—V.	cholelithiasis of tumor? .	carcinoom v. d. galblaas
13	C. M. d. K.—v. B.	metastatisch carcinoom?	carcinoom of ontstekings- kop van het pancreas ...
14	G. F. V.	tumor?	tumor, die galwegen afsloot
15	H. K.	cholelithiasis?	carcinoom kop van het pancreas
18	v. O.—T.	cholelithiasis?	carcinoom van de papilla Vateri
5	J. M. v. G.—M. ...	cholelithiasis	cholelithiasis
11	F. R. N.	cholelithiasis?	obliteratie van de ductus hepaticus

Path. anat.	Diameter	Resultaat van operatie
sterke leverdegeneratie... subacute atrophie	9.4 μ	exploratie. 3 dagen na operatie overleden.
galblaascarcinoom. Sterke leverdegeneratie. Afsluiting der galwegen	8.8—9.1 „	exploratie. 17 dagen na operatie overleden.
Carcinoom kop van het pancreas	9.0—9.4 „	cholecystogastrostomie. 3 dagen na operatie overleden.
	7.6 „	choledochotomie en hepaticusdrainage. Na 26 dagen hersteld vertrokken.
	7.9 „	cholecystectomy en hepaticusdrainage. Na 24 dagen hersteld vertrokken.
	8.2 „	cholecystectomy en hepaticusdrainage. Na 24 dagen hersteld ontslagen.
	8.2 „	cholecystectomy en hepaticusdrainage. Na 15 dagen hersteld ontslagen.
	8.5 „	cholecystectomy en hepaticusdrainage. Na 18 dagen hersteld ontslagen.
	7.9 „	cholecystectomy en hepaticusdrainage. Na 19 dagen hersteld ontslagen.
	8.4 „	exploratie. Na 13 dagen in goeden algemeenen toestand ontslagen.
	8.4—7.9 „	cholecystogastrostomie. Na 14 dagen in goeden algemeenen toestand ontslagen.
	8.6—8.2 „	exploratie. Na 21 dagen in goeden algemeenen toestand ontslagen.
primair bronchiaalcarci- noom met metastasen.	8.0—8.3 „	cholecystogastrostomie. De icterus is geheel verdwenen. Patiënt is 6 weken later overleden. De operatie op zichzelf doorstond patiënt goed.
	8.3—8.1 „	choledochoduodenostomie. De icterus was 18 dagen na de operatie praktisch verdwenen. Patiënte werd in goeden algemeenen toestand ontslagen.
dubbelzijdige hypostati- sche pneumonie. Matige beschadiging v. h. lever- parenchym	8.2—8.4 „	cholecystectomy en hepaticusdrainage. 11 dagen na de operatie overleden.
	7.6 „	exploratie. Patiënt overleed 6 dagen na de operatie.

de icterus is ontstaan tengevolge van een parenchymbeschadiging en door een foutieve diagnose (verdenking op afsluiting) tot operatie werd besloten (geval 20), 2^o. die, waarbij zich bij een bestaande afsluiting een zeer vergaande beschadiging van het parenchym heeft gevoegd (geval 27). Deze overweging noopt ons om het foutieve resultaat bij geval 17 nog eens nader te bezien. Hier toch werd bij het bestaan van een — volgens pathologisch-anatomisch onderzoek waarschijnlijke — afsluitings-icterus bij een carcinoom van den kop van het pancreas een diameter gevonden van 9.0 μ —9.4 μ . Het microscopisch beeld gaf geen degeneratie van het parenchym te zien. De vraag of de zeer sterk vergrootte diameter dan toch gewezen heeft op een minderen weerstand, zal wel alleen dan beantwoord kunnen worden, wanneer in de toekomst zal blijken, dat het juist is, dat patiënten met een zeer sterk vergrooten diameter een slechtere kans hebben een operatie te doorstaan.

Van de groep van 13 patiënten, die icterus hadden tengevolge van een obstructie van de galwegen en bij wie de diameter klein was, overleden er drie. Slechts twee daarvan (5, 11) overleden in aansluiting aan de operatie. In geval 15 werd een carcinoom van den kop van het pancreas gevonden. Er werd een cholecystogastrostomie verricht, waarna de icterus geheel verdween. Wegens sociale omstandigheden moest patiënt in de kliniek blijven, waar hij zes weken later overleed. De tumor was zeer in grootte toegenomen en bij de obductie bleek, dat men te doen had met een metastase van een primair bronchiaal-carcinoom. Ik meen dan ook, dat deze patiënt niet tengevolge van den ingreep is overleden. Dit is geheel vergelijkbaar met de gevallen 12, 14 en 18, wellicht ook 13, waar uit den aard der zaak de oorspronkelijke kwaal na korteren of langeren tijd tot den exitus zal leiden, hoewel de operatie goed werd doorstaan. In geval 5 overleed patiënte elf dagen na de operatie; eenige dagen voor den dood was het ureumgehalte van het bloed 3000 mgr. Wanneer wij aannemen, dat in geval 5 en 11 de patiënten tengevolge van de operatie als zoodanig zijn overleden, dan hebben dus van de 13 patiënten uit deze groep 11 den ingreep doorstaan.

Ook deze resultaten zijn zeer goed vereenigbaar met de op-

vatting, dat het leverparenchym ernstig beschadigd is, wanneer de diameter minstens 8.8μ bedraagt, terwijl bij een geringere gemiddelde doorsnede het parenchym in een veel beteren toestand verkeert. Dit vindt zijn bevestiging in het verdwijnen van den icterus, wanneer de obstructie is opgeheven geworden. Dit bewijst, dat het parenchym in staat was zijn functie te vervullen (geval 3, 8, 13, 15, 18).

Het is natuurlijk nog niet verantwoord uit deze enkele waarnemingen de conclusie te trekken, dat een sterk vergroote diameter een contra-indicatie is voor een operatie. Het lijkt mij echter wel gerechtvaardigd om met deze kennis gewapend voorloopig voorzichtig te zijn met het stellen van de diagnose „waarschijnlijke obstructie-icterus”, wanneer de celdiameter sterk vergroot is. Het lijkt mij dan ook noodig om de indicatie dubbel goed te overwegen, wanneer men in deze gevallen toch tot operatie zou besluiten. Men loopt waarschijnlijk de kans, dat de patiënt de operatie niet overleeft, of wel, dat men een aandoening vindt, die niet toegankelijk is voor operatieve therapie, zelfs al zou de patiënt den ingreep doorstaan. Een grootere ondervinding bij een aantal gevallen, waarbij op deze verhoudingen gelet is geworden, zal moeten uitmaken of de hier geuite veronderstelling op waarheid berust.

Het bleek, dat men de verschillen, die men met behulp van den diameter kon vinden, niet kon aantoonen door middel van de reactie van TAKATA of de galactoseproef. Alleen bij de cirrhosen was een zeker parallisme waar te nemen. Bij de twee gevallen, waarbij de diameter niet grooter was dan 8.5μ , was deze reactie negatief, in de gevallen met sterk vergrooten diameter was de reactie steeds duidelijk positief.

Conclusies.

Het vinden van een gemiddelde doorsnede van 8.8μ of meer bij een patiënt, die lijdende is aan icterus, wijst erop, dat er een zeer vergaande beschadiging van het leverparenchym bestaat. De beschadiging is dan van dusdanige uitbreiding of zoodanigen aard, dat zij alléén den icterus veroorzaakt kan hebben. Blijft bij een icterischen patiënt, gedurende den geheelen observatietijd, de diameter kleiner dan 8.6μ , dan kan in de meeste gevallen de icterus

niet door een parenchymbeschadiging alléén verklaard worden, maar mag een belemmering van den afvoer van de gal worden aangenomen. Of deze belemmering door een goedaardig of kwaadaardig proces wordt veroorzaakt, kan niet worden uitgemaakt.

Het lijkt mogelijk dat ook bij lichte en kortdurende parenchymbeschadigingen de diameter een waarde van 8.5μ niet overschrijdt. *In die gevallen echter waarin een duidelijke icterus eenige weken bestaat en waarin deze waarde voor den diameter niet wordt overschreden, is men vrijwel zeker van het bestaan van een, niet door een ernstige parenchymaandoening gecompliceerde, afsluiting.* Deze regel zal pas dan volle geldigheid hebben wanneer gebleken zal zijn dat bij een icterus catarrhalis die eenigen tijd bestaat, inderdaad de diameter steeds 8.5μ overschrijdt. Het was helaas niet mogelijk dit aan meer dan één geval te toetsen.

In gevallen waarin de diameter gedurende de geheele observatie wisselt tusschen 8.5μ en 8.8μ moet geen conclusie getrokken worden.

Wanneer bij de eerste bepaling een diameter wordt gevonden, die kleiner is dan 8.8μ , dan moet, voordat een conclusie wordt getrokken, nagegaan worden, of in de volgende dagen de diameter belangrijk grooter wordt. Dit is noodzakelijk om het ontstaan van een snel progressieve parenchymbeschadiging uit te kunnen sluiten. Wanneer de eerste bepaling geschiedt op een tijdstip, waarop de patiënt belangrijk op weg naar herstel is, dan laat de grootte van den diameter geen conclusies toe omtrent den aard van het proces, dat den icterus veroorzaakt had.

Deze methode vindt haar juiste toepassing in die gevallen, waarbij een klinisch duidelijke icterus bestaat en om verklaring vraagt. Wanneer de icterus te beschouwen is als een symptoom van een op andere gronden met zekerheid te diagnosticeeren afwijking (een deel der cirrhosen, cardiale icterus), heeft de toepassing van deze methode geen doel.

Als normale waarde voor de gemiddelde doorsnede der erythrocyten is hierbij aangenomen 7.8μ .

HOOFDSTUK V.

MECHANISME VAN DE CELVERGROOTING.

Het is niet te verwonderen, dat de meeste onderzoekers, die op het merkwaardige feit van de celvergrooting bij icterus stuitten, getracht hebben een verklaring voor het ontstaan van dit verschijnsel te vinden.

Aanvankelijk heeft men de oorzaak van de vergrooting gezocht in verandering van samenstelling van het plasma. Daardoor zou dan een vergrootende invloed op de roode cellen worden uitgeoefend.

GRAM, die het verschijnsel het eerst beschreef, meende dan ook op te merken, dat de cellen een weinig grooter werden, wanneer hij ze in icterisch serum bracht.

VON LIMBECK zocht de oorzaak van de vergrooting in een verminderd zoutgehalte van het bloed tezamen met de aanwezigheid van galzure zouten.

Ook VAQUEZ meende de vergrooting van de cellen te kunnen verklaren door aan te nemen, dat onbekende stoffen in de cellen zouden diffundeeren. Door bloedcellen van bekende doorsnede in het icterische serum te brengen van patiënten, die een duidelijke vergrooting van de roode cellen vertoonden, kon hij normale erythrocyten grooter doen worden. Letterlijk schreef hij: „Cette modification ne paraît être due à une altération de foie, qui pourrait être mise en cause dans l'ictère, car nous avons examiné le sang de sujets atteints de lésions dégénératrices profondes de foie sans ictère, au cours de certaines cirrhoses par exemples et nous l'avons trouvé normal.

Faut-il penser à une réaction spécifique du sang des sujets ictériques, pour un but encore indéterminé? Nous ne le pensons pas non plus. L'expérience suivante s'oppose à cette interprétation. Ayant mis au contact de serum ictérique des globules de sang normal, préalablement mesurés, nous avons toujours vu ces globules augmenter de volume”.

Bij zijn proeven met drie bloedmonsters vond hij, dat normale

erythrocyten, die een diameter van 7.6μ hadden, na 20 uur in deze sera van icterische patiënten geweest te zijn, respectievelijk een diameter gekregen hadden van 7.9μ , 8.23μ en 8.15μ .

Hij vervolgde:

„Il s'agit donc très vraisemblablement de phénomènes d'ordre physique, indépendants cependant de la tension osmotique, qui consistent dans la pénétration au sein des globules rouges de substances encore indéterminées”. „Ce qui confirme encore cette manière de voir, c'est que l'augmentation de volume nous a paru dépendre bien plutôt de l'ancienneté ou de l'intensité de l'ictère que de la gravité de la maladie. Nous n'affirmerions pas, cependant, qu'elle ne puisse être plus marquée dans les formes malignes de l'ictère”.

Tevens meende hij, dat de vergrooting zeer vroegtijdig zou optreden en wel zoodra er galpigment in het bloed was aan te toonen. Zelfs wanneer de urine weer normaal was, zou de vergrooting nog blijven bestaan totdat het serum vrij was van gal-kleurstof.

JÖRGENSEN en WARBURG ontkenden een directe relatie tusschen de grootte van de cellen en de sterkte van den icterus. In tegenstelling met hen hebben in der laatste tijd HOLLER en KUDELKA weer den directen invloed van de galbestanddeelen op de cellen verdedigd.

Ook GAMNA meende, dat de oorzaak van de macrocytose in het periphere bloed zou zijn te zoeken. Hij veronderstelde, dat de vermindering van de proteïnen in het plasma, door de ten gevolge daarvan optredende verandering van den osmotischen druk, niet zonder invloed op de bloedlichaampjes kon blijven.

Uit mijn eigen waarnemingen — en uit die van vele anderen — blijkt, dat de vergrooting van den diameter bij de verschillende patiënten onderling zeker niet parallel gaat met de bilirubineconcentratie in hun bloed. Er werd immers een aantal patiënten waargenomen, bij wie een uitgesproken icterus bestond, terwijl de cellen een normale doorsnede hadden. Evenzeer bleek, dat bij verschillende patiënten, in wier bloed een vrijwel gelijke bilirubineconcentratie gevonden werd, de waarden voor den gemiddelden celdiameter zeer sterk uiteen konden loopen.

Ook werd een aantal gevallen aangetroffen, waarbij, ondanks een zeer geringen graad van hyperbilirubinaemie, een excessieve vergrooting van den diameter bestond.

Evenmin bleek de mate van vergrooting van den diameter parallel te gaan met den duur van den icterus.

Bij sommige patiënten kon echter bij elk van hen tijdens het ziekteverloop een zeker verband tusschen de sterkte van den icterus en de celvergroting worden aangetroffen. Zeer fraai kon ik dat o.a. waarnemen bij de ziektegevallen met een voorbijgaande beschadiging van de lever. In de tabel van geval 32, ziekte van WEIL, blijkt, dat de curven van de bilirubineconcentratie en van de grootte van den diameter practisch aan elkaar evenwijdig loopen, in dien zin, dat bij een toenemen van de hyperbilirubinaemie ook de diameter grooter wordt en omgekeerd. De curve van den diameter is ten opzichte van die van de bilirubineconcentratie verschoven en loopt eenige dagen achter. Ik geloof, dat dit daardoor verklaard moet worden, dat beide verschijnselen te voorschijn geroepen worden door één en dezelfde oorzaak: de leverbeschadiging. Zoolang deze progressief is, ziet men de bilirubineconcentratie stijgen, terwijl deze beide grootheden afnemen, zoodra de leverbeschadiging weer minder gaat worden. Mogelijk is de meening van de schrijvers, die de vergrooting afhankelijk stellen van den graad van hyperbilirubinaemie, op dergelijke waarnemingen gebaseerd.

Men ziet echter wel, dat de diameter in grootte gaat toenemen, wanneer een stuwingsicterus langen tijd blijft bestaan. Wellicht is dit te wijten aan een, ten gevolge van de langdurige stuwung, opgetreden parenchymbeschadiging. Deze vergrooting gaat meestal niet verder dan tot 8.5μ , zooals de waarnemingen bij een aantal patiënten met langdurigen of herhaalden icterus door galstenen of tumor leerden.

De mogelijkheid bleef echter bestaan, dat bij icterus andere stoffen in het bloed zouden circuleeren, die, op waarschijnlijk physische wijze, een vergrootenden invloed op de cellen uitoefenen. De resultaten van de proeven van GRAM en van VAQUEZ zouden hierop kunnen wijzen.

Om te trachten zelf een indruk te krijgen in hoeverre het plasma een invloed op de grootte van de erythrocyten uitoefende, bracht

ik normale erythrocyten in plasma van patiënten, bij wie de icterus gepaard ging met een sterk vergrooten diameter. Omgekeerd werden deze groote erythrocyten gebracht in het plasma van het normale bloed.

Van patiënt T. O., geval 17, werd bloed opgevangen in heparin. Het betrof hier een geval van carcinoom van den kop van het pancreas. De bilirubineconcentratie in het bloed was 38 E. Van een normalen man werd op dezelfde wijze bloed afgenomen. De diameters van het opgevangen bloed waren respectievelijk 9.4μ en 7.7μ .

Na onmiddellijk afcentrifugeeren werden beide soorten erythrocyten in het plasma van het andere bloedmonster gebracht. Daarna werden beide mengsels in de broedstoom op 37° C. geplaatst. Gedurende de eerste uren na de vermenging werd geregeld de diameter bepaald, terwijl ook na 24 uur nog een bepaling mogelijk was. In geen van beide mengsels trad eenige verandering van den diameter op.

Precies hetzelfde werd gevonden, toen het bloed van een patiënt met subacute leveratrophie (pat. B. P., geval 23, 9.0μ) op gelijke manier behandeld werd met het bloed van een patiënt, die met zeer lichte colitisklachten in de kliniek werd opgenomen en die ten tijde van de proefneming hersteld was (8.0μ).

Met deze eenvoudige proef is dus niet uit te maken of het plasma door zijn mogelijk veranderde physische eigenschappen een vergrootenden invloed op de reeds in het bloed circuleerende — dus normaal te beschouwen — erythrocyten zal hebben.

VON BOROS meende te moeten ontkennen, dat de vergroting in het periphere bloed tot stand komt. Hij was van oordeel, dat deze verandering van het roode bloedbeeld haar oorsprong vond in het beenmerg. In hoeverre de mogelijkheid bestaat, dat één van de bestanddeelen van de gal den prikkel hiertoe op het beenmerg uitoefent, zal moeilijk te beoordeelen zijn.

Ook SCHULTEN en MALAMOS zijn de meening toegedaan, dat de vraag of de abnormaal groote cellen in het beenmerg zouden worden gevormd, dan wel of deze vergroting pas in het periphere bloed zou ontstaan, moeilijk te beantwoorden is. Voor de laatste veronderstelling zou volgens hen het dikwijls zeer

snelle optreden van de vergrooing pleiten, er tegen echter het dikwijls lang blijven bestaan van deze afwijking en het aanwezig zijn van een verhoogden kleurindex. Ook VON BOROS zag in den soms optredenden verhoogden kleurindex een argument vóór de veronderstelling, dat de vergrooing het gevolg zou zijn van een veranderde erythropoese.

Tegenover de groep van schrijvers, die de vergrooing willen verklaren door het optreden van icterus, staan die onderzoekers, welke het verschijnsel hebben bestudeerd nadat CASTLE zijn theorie over het ontstaan van de pernicieuze anaemie bekend had gemaakt. Daar bij deze ziekte de macrocytose één van de op den voorgrond tredende verschijnselen is, lag het voor de hand bij deze leverdegeneraties de verklaring voor de vergrooing te zoeken in het niet opstapelen of niet verwerken van het anti-pernicieuze principe.

Alvorens echter deze onderzoekingen te bespreken, zou ik de waarneming van den Franschman PERRIN willen vermelden, die de door hem in vele gevallen van levercirrhose gevonden anaemie — welke een enkele maal hyperchroom was — reeds in 1908 behandelde met toedienen van een leverpreparaat. Omdat hij in eenige gevallen hiervan resultaat zag, ontwikkelde hij de theorie, dat in de levercellen een stof zou voorkomen, die invloed zou hebben op den bloedaanmaak.

Van de onderzoekers uit lateren tijd wees VAN DUYN erop, dat zeer goed aangenomen kon worden, dat de oorzaak van de verandering van het bloedbeeld te zoeken zou zijn in de degeneratieve verandering van de lever, omdat duidelijk was geworden, welk een belangrijke rol de lever in het tot stand komen van de normale erythropoese speelt.

Ook WINTROBE en SHUMACKER huldigden deze opvatting. Zij ontkenden den invloed van het bilirubine op de grootte van de cellen. Als argumenten gaven zij daarvoor op, dat zij macrocytose hadden waargenomen in gevallen van leveraandoening waarbij geen hyperbilirubinaemie bestond, terwijl zij vele patiënten met icterus observeerden, welke niet het gevolg was van een leveraandoening als zoodanig, bij wie geen macrocytose bestond. Zij waren er daarentegen toe geneigd deze macrocytose op te vatten als het gevolg van het onvermogen

van de lever om het principe van CASTLE op te stapelen, althans doelmatig te verwerken. Ook meenden zij, dat het mogelijk was, dat de combinatie van een te kort schieten van de secretoire functie van de maag met een matige leverparenchym-beschadiging deze verandering van het bloed te voorschijn zou kunnen roepen.

Evenals de reeds genoemde schrijvers verklaarde BOCK de macrocytose door slechte opstapeling van het anti-anaemische principe. Hij achtte het bestaan van peripheer aangrijpende fysische factoren onwaarschijnlijk, omdat hij herhaaldelijk bij patiënten, die duidelijk icterisch waren ten gevolge van galstenen of cholangitis, geen vergrooting had gevonden.

Ook LUCKNER en TILGER meenden de vergrooting van de cellen te moeten verklaren door aan te nemen, dat bij de leverdysfunctie één of ander agens een prikkel op de erythropoese zou uitoefenen, hetgeen vorming van grootere cellen ten gevolge zou hebben.

Om te trachten meer licht in het vraagstuk te brengen, deden GOLDHAMER, ISAACS en STURGIS proeven, die in ons land wel niet gecontroleerd zullen worden. Van de lever van een patiënt, die overleden was ten gevolge van een atrophische cirrhose, en van één, die overleden was door acute gele leveratrophie, maakten zij extracten, die bij lijders aan pernicieuze anaemie werden ingespoten. Na inspuiting van het extract, gemaakt van de cirrhotische lever volgde geen reactie, terwijl dezelfde patiënt uitstekend reageerde op de inspuitingen van een bekend werkzaam leverextract. Na toediening van het extract van de acut geatrophieerde lever volgde bij een patiënt met pernicieuze anaemie prompt een reticulocytenstoot met stijging van het haemoglobinegehalte en aantal erythrocyten.

Verder konden zij waarnemen, dat bij twee patiënten die leden aan levercirrhose en die een bloedbeeld hadden dat volgens hen gelek op dat van pernicieuze anaemie, een reticulocytenstoot optrad na het toedienen van een bekend werkzaam leverextract. Zij concludeerden hieruit, dat in een cirrhotische lever het anti-anaemische principe geheel kan ontbreken en dat in een in korten tijd ernstig beschadigde lever — zooals bij acute leveratrophie — dit principe aanwezig kan zijn, zonder dat de lever het blijkbaar voor gebruik kan doorgeven of verder

verwerken. Uit de laatst genoemde proeven wilden zij besluiten, dat een lever zoodanig beschadigd kan zijn, dat zij het anti-anaemische principe òf niet kan opslaan òf adequaat verwerken.

Ook ROSENBERG meende, dat het onvoldoende opstapelen of verwerken van het anti-anaemische principe door de zieke lever als de meest waarschijnlijke verklaring voor het ontstaan van de macrocytaire anaemie moest worden beschouwd. Een verdere hypothese van hem komt later nog ter sprake.

Zelf behandelde ik drie van deze patiënten met dagelijksche pernaemoninjecties. Hoewel de toegediende hoeveelheid leverextract volgens de huidige opvattingen massaal is geweest — dagelijks 4 cc. — was er bij een patiënte (E. t. B.—S., geval 41) met een luetische cirrhose en anaemie (40 %) geen effect te bespeuren. Zoowel het haemoglobinegehalte als het aantal erythrocyten daalde eenigszins, er trad geen reticulocytenstoot op en de diameter bleef sterk vergroot (8.9 μ —9.0 μ). Patiënte werd tevens anti-luetisch behandeld.

Een patiënt (P. J. v. d. B., geval 42), lijdende aan een cirrhose, gepaard gaande met icterus (8.2—9.2 E, dir. reactie +) en anaemie (52 %), kreeg, eveneens dagelijksche, inspuitingen met 2 cc. pernaemon. Het haemoglobinegehalte, aantal erythrocyten en volume bleven gelijk, er trad geen reticulocytenstoot op en de diameter (9.1 μ) bleef onveranderd.

Ook een patiënt (T. O., geval 17), met een zeer duidelijken icterus ten gevolge van een carcinoom van den kop van het pancreas reageerde, althans wat de macrocytose betrof, niet op de injecties. Wel steeg het haemoglobinegehalte van 72 % tot 82 % en het aantal erythrocyten van 4.350.000 tot 5.060.000, maar de diameter handhaafde zich op \pm 9.2 μ .

WINTROBE en SHUMACKER zagen slechts bij één van de vier patiënten, die zij behandelden, resultaat van het toedienen van leverextract.

ROSENBERG kreeg, evenals GOODHART, in zijn gevallen alleen negatieve uitkomsten.

Bij de positieve resultaten, die WINTROBE en SHUMACKER, GOLDHAMER (1 geval) en GOLDHAMER, ISAACS en STURGIS vermeldden, werd de nadruk gelegd op den reticulocytenstoot. In slechts één geval van de laatst genoemde schrijvers werd

een overtuigende stijging van het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten gevonden.

Het lijkt mij daarom, dat men voorzichtig moet zijn met deze gevallen als bewijzend voor de theorie aan te halen. Als bewijs of de levertherapie al of niet een positief resultaat heeft gehad, moet men toch wel eischen, dat, afgezien van den reticulocytenstoot, het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten stijgt. De reticulocytenstoot is van dit proces van herstel slechts een vroeg optredende en merkwaardige uiting. Evenmin zegt het negatief uitvallen van deze proeven natuurlijk, dat het principe, dat bij de pernicieuze anaemie zoo'n groote rol speelt, ook in deze gevallen niet van beteekenis is. Het kan toch best mogelijk zijn, zooals bijvoorbeeld uit de proeven van GOLDHAMER, ISAACS en STURGIS zou blijken, dat het toedienen van dit principe niet voldoende is, maar dat een doelmatige verwerking in de lever moet voorafgaan aan het gebruik in het lichaam. Om dezelfde reden heeft het feit, dat bij vele gevallen van levermacrocytose vrij zoutzuur in de maag gevonden werd, geen absolute bewijskracht tegen de besproken opvatting.

Hoezeer bij de parenchymateuze leveraandoeningen de overeenkomst met de pernicieuze anaemie wat betreft de macrocytose ook in het oog springt, toch blijven er cardinale verschillen tusschen de beide bloedbeelden bestaan. Degene, die het microscopisch beeld van het bloed bij pernicieuze anaemie en dat bij leverziekten met vergrooting van den diameter heeft vergeleken, zal deze beide vormen niet verwarren. Het vrijwel ontbreken van poikilocytose, de minder belangrijke anisocytose, geven het roode beeld bij de leverdegeneratie een ander aspect dan bij pernicieuze anaemie. Enkele gevallen van levercirrhose vormen hier op wellicht een uitzondering. Dikwijls vindt men bij de macrocytose bij leverziekten slechts een geringen graad van anaemie, terwijl de graad van deze macrocytose die van het vergevorderde stadium van de pernicieuze anaemie evenaart. Bij verder onderzoek blijkt dan, dat noch de kleurindex, noch het volume in vele gevallen vergroot is. Voorwaar allemaal verschillen, die ons waarschuwen beide vormen van macrocytose aan elkaar gelijk te stellen.

Hieraan zou ik willen toevoegen, dat het beenmerg in deze

gevallen toch wel een totaal ander beeld te zien schijnt te geven dan dat, wat wij als zoo typisch bij de pernicieuze anaemie hebben leeren kennen.

SCHULTEN (2) wees er reeds op dat, waar het morphologisch beeld van het periphere bloed bij levercirrhose al zulke duidelijke verschillen te zien gaf met dat bij pernicieuze anaemie, dit verschil wel zeer opvallend was in het beenmerg. Zelf onderzocht ik het beenmerg van een patiënt, die icterisch was ten gevolge van een carcinoom van den kop van het pancreas en in wiens bloed de gemiddelde doorsnede der erythrocyten $\pm 9.2 \mu$ was (geval 17). Dit beenmerg was vrijwel normaal en vertoonde niet de minste gelijkenis met dat bij pernicieuze anaemie.

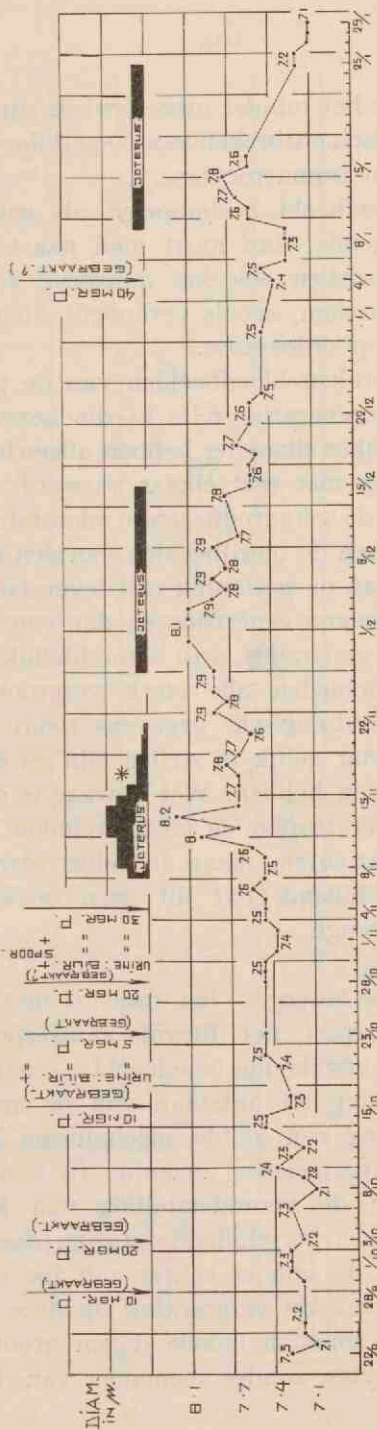
ROSIER daarentegen zou in het beenmerg van patiënten lijdende aan levercirrhose beelden hebben gevonden, die veel geleken op die bij pernicieuze anaemie.

Dat men in het algemeen zoo snel geneigd is een bloedbeeld dat macrocytair is „pernicioso-achtig” te noemen, zal wel daaraan te wijten zijn, dat dit symptoom juist in de diagnostiek van de pernicieuze anaemie een waren zegetocht heeft gehouden. Het is echter in de laatste jaren wel gebleken, dat de verhoudingen niet zou eenvoudig zijn als aanvankelijk verondersteld werd en dat een macrocytaire anaemie niet identiek is met ziekte van ADDISON-BIERMER. Zeer veel pathologische toestanden, al of niet gepaard gaande met anaemie, vertoonen vergrooting van den gemiddelden diameter. Maar ook de mate van vergrooting heeft beteekenis. Ik meen dat zij, die een bloedbeeld „pernicioso-achtig” noemen, omdat de gemiddelde celdiameter eenige tienden μ grooter is dan normaal, zich op dwaalwegen bevinden en verwarring stichten. Vooral de matige vergrooting van de cellen is een veel voorkomend verschijnsel bij ziekten die in geen enkele relatie staan tot de pernicieuze anaemie. Deze geringe vergrooting is zelfs een zeer frequent verschijnsel van vele zoogenaamde secundaire anaemieën. Het vinden van een dergelijk weinig uitgesproken afwijking geeft niet het recht om van „pernicioso-achtig” te spreken. Nu toch gebleken is dat deze vergrooting zoo veelvuldig voorkomt, is ook meteen dit symptoom niet meer als de karakteristieke trek van het bloedbeeld bij pernicieuze anaemie te beschouwen.

Spreekt men op grond van een al of niet belangrijke celvergrooting van „perniosa-achtig bloedbeeld”, dan houdt deze term meestal in dat men zich het ontstaan van deze macrocytose denkt op een wijze, zooals die van de pernicieuze anaemie waarschijnlijk is gemaakt. Dit valt te besluiten uit het feit, dat men zoo dikwijls de theorie van CASTLE en de op grond daarvan ontstane theorieën ziet aangehaald voor de verklaring van de macrocytose. Bij zeer vele matige vergrotingen die men vindt, is het echter zeer onwaarschijnlijk, dat bovengenoemd mechanisme in het spel is. Bij de meeste patiënten, die chronisch bloed verliezen, bijvoorbeeld door een bloedend ulcus ventriculi, vindt men een diameter van 8.0—8.2 μ . Ook bij hen, die het volledige beeld van de chlorosis tarda vertoonden en die geheel herstelden na het toedienen van ferrum reductum, vond ik herhaaldelijk dezelfde waarden. Dat men deze vormen van anaemie zoo dikwijls ziet rangschikken onder de microcytaire anaemieën, komt waarschijnlijk daardoor, dat aanvankelijk de tegenstelling hypochroom-microcytair en hyperchroom-macrocytair bij de verdeling van de anaemieën is gevonden. Vandaar waarschijnlijk, dat tot op heden de term hypochrome anaemie gelijk gesteld wordt met microcytaire anaemie en de term hyperchrome met macrocytaire anaemie. Het blijkt echter, dat deze grootheden allerminst onverbrekkelijk aan elkaar gekoppeld zijn. Bij de chlorosis tarda ziet men dikwijls een sterk hypochrome, doch matig macrocytaire anaemie, bij de leverparenchymbeschadiging is de anaemie meestal licht hypochroom en sterk macrocytair.

De gevolgtrekking die men hieruit m.i. kan maken is, dat niet bij elke vergrooting die men vindt, onmiddellijk aan het mechanisme van de pernicieuze anaemie gedacht moet worden. Het roode bloedbeeld bij pernicieuze anaemie vertoont met de bloedbeelden bij andere ziekten, waarbij een vergrooting gevonden wordt, dikwijls een aantal van zulke groote verschillen, dat ik deze vormen niet als gevolg van één oorzaak zou durven beschouwen.

O.a. MALAMOS, WINTROBE en SHUMACKER en BOCK (3) hebben er reeds op gewezen, dat het macrocytaire bloedbeeld bij leverziekten zich belangrijk onderscheidt van dat van pernicieuze



GRAFIEK IV. DOTERUS NA FOSFORVERGIFTIGING.
 * HOOGSTE BAND GEEFT STERKTE VAN DOTERUS NAAR SCHATTINGWEER.

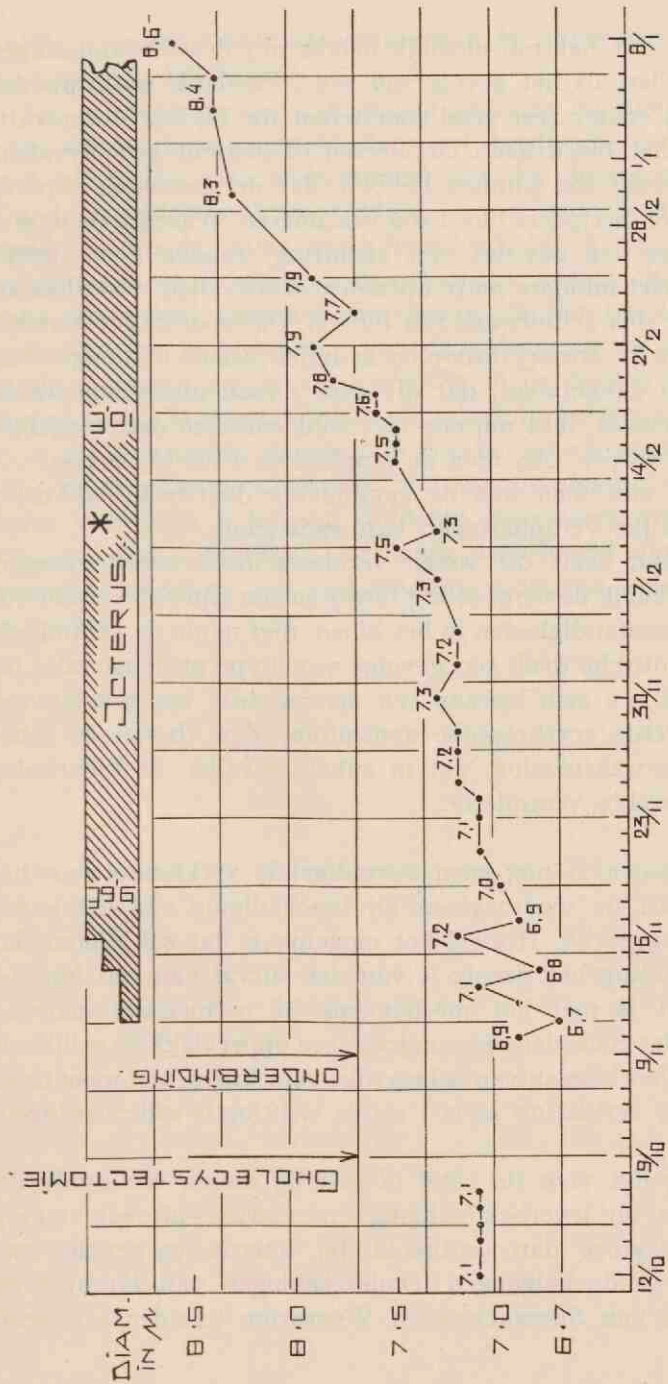
anaemie en wel door het minder uitgesproken zijn van de anisocytose en het practisch ontbreken van de poikilocytose. Bock (3) spreekt dan ook van isomacrocytose.

Wil men een bloedbeeld bestempelen als gelijkend op dat van pernicieuze anaemie, dan moet men naast een duidelijke vergrooting van de cellen ook het aanwezig zijn van enkele andere kenmerken eischen, zooals verhoogde kleurindex, duidelijke anisocytose en poikilocytose.

Dat de hier besproken bloedbeelden van de pernicieuze anaemie en bij leverdegeneratie, zelfs in die gevallen waarbij de cellen een vrijwel gelijken diameter hebben, alleen bij beschouwing onder het microscoop niet met elkaar verward zullen worden, blijkt duidelijk uit de gereproduceerde microfoto's (IX—XII).

Het verschil tusschen de bloedbeelden van den patiënt, lijdende aan cirrhose en van de patiënten met leveratrophie en leverdestructie door carcinoom eenerzijds en dat van den lijder aan pernicieuze anaemie anderzijds, valt onmiddellijk op. Toch zijn de gemiddelde doorsneden alle sterk vergroot. Vergelijking van de verdere haematologische gegevens toont aan, dat deze vormen niet aan elkaar gelijk te stellen zijn en eigenlijk alleen de macrocytose gemeen hebben. Wel is waar is de anaemie bij de patiënten met leveratrophie en levercarcinoom niet zoo sterk als bij de andere patiënten, maar de beide vormen lijken mij zoo principieel verschillend, dat dit geen bezwaar voor vergelijking met zich brengt.

De bovengenoemde feiten — het meestal niet reageeren op inspuiten van leverextract, het dikwijls aanwezig zijn van vrij zuur in de maag, het afwijkende bloedbeeld — manen tot groote voorzichtigheid om aan het ontstaan van de macrocytose bij parenchymbeschadiging een zelfde mechanisme ten grondslag te leggen als bij de pernicieuze anaemie. Ik kan mij dan ook geheel aansluiten bij de veronderstelling van MALAMOS, dat hier waarschijnlijk twee verschillende stoffen deze verandering te voorschijn roepen. Ik zou er echter aan toe willen voegen: indien het ontstaan van de vergrooting op deze wijze te verklaren zal zijn. Het soms in enkele dagen grooter of kleiner worden der erythrocyten zonder toenemen van de anisocytose



GRAFIEK V JOTERUS NA CHOLEDOCHUSONDERBINDING.

* HOOGSTE 1/8 BAND GEEFT STERKTE 1/8 JOTERUS MAAR SCHATTING WEER.

is een feit, dat het mij moeilijk maakt mij deze veranderingen voor te stellen als het gevolg van een veranderde erythropoese. Ik kan mij echter zeer goed voorstellen, dat bij leverdegeneratie stoffen in het bloed gaan circuleeren of daarentegen uitvallen, wat tot gevolg zou kunnen hebben, dat de doorsnede van de cellen in het periphere bloed zou veranderen. Wanneer de icterus zou ontstaan ten gevolge van afsluiting, zouden deze stoffen niet of in veel mindere mate optreden of uitvallen, waardoor de vergrooting dus achterwege zou blijven. Dat door middel van het simpele proefje om erythrocyten in ander plasma te brengen niet kan worden aangetoond, dat dit door directe inwerking van dit plasma geschiedt, lijkt mij nog niet voldoende om deze mogelijkheid te verwerpen. Als men de graphieken I en II op pag. ... beschouwt, ziet men hoe de gemiddelde doorsnede in korten tijd belangrijke veranderingen kan ondergaan.

ROSENBERG heeft dit willen verklaren door aan te nemen, dat aanvankelijk de vergrooting te wijten zou zijn aan veranderde physische omstandigheden in het bloed, met name de veranderde colloïd-osmotische druk ten gevolge van hyperproteinaemie. Na eenigen tijd zou zich hieraan een macrocytose ten gevolge van een veranderde erythropoese aansluiten. Zijn theorie is gebaseerd op de waarneming, dat in enkele gevallen de kleurindex tijdens de ziekte veranderde.

Tot op heden is nog geen bevredigende verklaring voor het ontstaan van de macrocytose bij beschadiging van het leverparenchym gegeven. Hoewel het mogelijk is dat zal blijken, dat deze vergrooting het gevolg is van den uitval van een functie, die verwant is met het mechanisme bij pernicieuze anaemie, geloof ik, dat men zich op grond van een oppervlakkige gelijkenis en met het voorbijgaan van belangrijke verschillen, niet moet laten verleiden de verklaring in een zelfde richting te willen dwingen.

De vraag ligt voor de hand of ook bij dieren een duidelijke macrocytose bij leverbeschadiging en icterus optreedt, terwijl deze macrocytose dan ontbreekt bij icterus ten gevolge van afsluiting van de galgangen. Onderzoekingen van HIGGINS en STASNEY en van SHUMACKER en WINTROBE toonden een veel-

vuldig optreden van macrocytose aan bij experimenteele leverbeschadiging bij dieren.

Ter oriëntteering deed ik eenige proeven bij honden: eenzijdig werd icterus verwekt door het toedienen van phosphor, anderzijds door het onderbinden van den ductus choledochus. Uit de graphieken IV en V blijkt hoe in beide gevallen de diameter der roode cellen werd beïnvloed. Bij de phosphorvergiftiging werd een stijgen van den diameter gezien, met terugkeer naar den norm, toen het dier genas. Bij den hond, die icterus vertoonde na onderbinding van de galgang, werd de diameter in de eerste 29 dagen 0.4μ grooter, in de daarop volgende 28 dagen 1.1μ . Waarschijnlijk is deze laatste vergrooing ontstaan door een belangrijke degeneratie van het leverweefsel ten gevolge van de langdurige afsluiting. Het microscopisch beeld van de lever vertoonde inderdaad duidelijk regressieve veranderingen. Of aan deze uitkomsten werkelijk waarde zal mogen worden gehecht, zal echter een veel grootere reeks van proeven moeten uitmaken.

SAMENVATTING.

De waarneming, dat bij icterische patiënten de gemiddelde grootte der erythrocyten van patiënt tot patiënt zeer wisselde, vestigde mijn aandacht op het gedrag der roode bloedcellen bij deze afwijking. Uit de eerste observaties leek het of dit verschil parallel ging met de ontstaanswijze van den icterus en wel in dien zin, dat bij icterus tengevolge van beschadiging van het leverparenchym de diameter zeer vergroot was in tegenstelling met een normalen of gering vergrooten diameter bij obstructie-icterus.

Bij het nagaan van de literatuur bleek, dat dit onderscheid nog niet doelbewust was aangegeven. Wel was de vergrooting van den diameter bij levercirrhose reeds uitvoerig bestudeerd, terwijl in later tijd het bloedbeeld, en daarmee de grootte der cellen, ook bij andere leveraandoeningen onderwerp van uitgebreide studie was geweest. Over het algemeen was men de meening toegedaan, dat bij diffuse en belangrijke beschadiging van het leverparenchym de erythrocyten grooter werden. Een aantal onderzoekingen werd ook gepubliceerd, die als uitgangspunt den celdiameter bij icterus hadden, zonder dat doelbewust bovengenoemd onderscheid naar voren werd gebracht. Alle vermelde waarden waren voor mijn onderzoek niet bruikbaar, omdat een aantal schrijvers slechts kleurindex of volume vermeldde. Kleurindex, volume en diameter gaan in hun veranderingen echter niet parallel; juist het bloedbeeld bij ernstige leverdegeneraties is dikwijls hypochroom-macrocytair, waarbij zich dan voegt, dat het volume der roode cellen in vele gevallen normaal blijft.

Voor vergelijking was het dus noodig uit de gepubliceerde feiten die te kiezen, welke meting van den diameter betroffen bij patiënten met icterus. De waarnemingen van MALAMOS en van BOCK geven dan steun aan mijn veronderstelling, die van VAQUEZ lijken ermede in tegenspraak te zijn, terwijl uit die van een aantal schrijvers geen conclusies zijn te trekken. Wel werden de belangrijkste vergrootingen practisch steeds gevonden

in gevallen, waarbij de icterus het gevolg was van diffuse parenchymbeschadiging.

In het door mij verrichte onderzoek werden de bepalingen gedaan volgens de diffractie-methode, zooals die werd beschreven door THOMAS YOUNG. Het door PIJPER aangegeven toestel werd ervoor gebruikt. Met dit toestel werd als waarde voor de gemiddelde doorsnede der erythrocyten van normale personen over het algemeen 7.8μ gevonden. Deze werkwijze volgde de bleek, dat de spectra, die door bloedpreparaten van verschillende icterische patiënten werden gevormd, zeer verschillend van grootte waren. Aangetoond kon worden, dat ook in deze gevallen dit verschil in grootte uitdrukking was van verschil in gemiddelden diameter van de erythrocyten.

Daar bij deze bepalingen conclusies werden getrokken uit de verkregen absolute maat voor den diameter en niet uit het al of niet vergroot zijn boven den norm, was het dus noodig na te gaan in hoeverre verschillende toestellen, die meting volgens de diffractie-methode mogelijk maken, betrouwbaar zijn. Het bleek, dat het meten ten opzichte van den rooden band van het spectrum in het algemeen wel uitsluitsel kon geven omtrent het al of niet vergroot zijn van de cellen, maar dat bij deze werkwijze het absoluut meten van den diameter niet betrouwbaar mogelijk was. Dit laatste werd aanmerkelijk beter verwezenlijkt, wanneer de meting geschiedde ten opzichte van den gelen band. Met het toestel van PIJPER wordt deze werkwijze gevolgd. Terwijl dus de absolute eisch gesteld moest worden, dat de meting geschiedde ten opzichte van den gelen band, bleek het ook noodig eenige bronnen van fouten die in het preparaat als zoodanig gelegen kunnen zijn, te trachten te elimineeren. Dit kon het beste geschieden door gelijktijdig van eenige preparaten op enkele plaatsen, die een duidelijk spectrum gaven, den diameter te bepalen en het gemiddelde van de gevonden waarden als de juiste aan te nemen. De verschillen in grootte van den diameter, waaruit dan conclusies getrokken worden, zijn van dusdanige orde, dat de geringe verandering in diameter van de cellen van de eerste of latere verkregen druppel bloed, geen rol spelen en dus verwaarloosd mogen worden.

De meting moet geschieden binnen 24 uur na het vervaardigen van de preparaten.

In 18 gevallen van stuwingsicterus varieerde de diameter behoudens één uitzondering tusschen 7.6μ en 8.6μ . De afsluiting werd in 10 gevallen veroorzaakt door een steen, in 1 geval door obliteratie van den ductus hepaticus en in 7 gevallen door een tumor. Daarentegen bereikte de diameter in 16 gevallen van uitgebreide beschadiging van het leverparenchym of van belangrijke functiestoornis (atrophie, necrose, destructie door carcinoom, hepatitis, ziekte van WEIL, icterus catarrhalis) met één uitzondering een waarde van 8.8μ of meer, zelfs stijgende tot 9.5μ . Bij de reversibele parenchymaandoeningen (b.v. WEIL, hepatitis) steeg de diameter vrij snel met het ernstiger worden van de aandoening, om bij het intreden van de genezing even snel weer naar den norm terug te keeren. In mijn materiaal kwamen ten opzichte van deze verdeeling dus twee uitzonderingen voor. Het microscopisch pathologisch-anatomisch onderzoek bracht in het meerendeel van de gevallen uit de tweede groep de veronderstelde parenchymbeschadiging aan het licht.

In de groep van de cirrhosen waren de verhoudingen minder duidelijk. Wanneer een levercirrhose echter gepaard ging met een klinisch duidelijken icterus, was de diameter op één uitzondering na steeds 8.8μ of grooter. Ook deze gevallen schaarden zich dan in de groep van de parenchymbeschadigingen.

Gedurende het jaar, dat ik het symptoom bij het onderzoek aan het ziekbed gebruikte, bleek het dat het voor klinisch gebruik geschikt is. De tijdens de observatie, op grond van den diameter, geuite veronderstelling over de oorzaak van den icterus, werd — uitgezonderd in de twee reeds vermelde gevallen — door klinisch verloop, operatie of autopsie, bevestigd. Daarbij bleek, dat de volgende voorwaarden bij het practisch gebruik in acht genomen moeten worden.

Wanneer bij de eerste bepaling een diameter wordt gevonden, die kleiner is dan 8.8μ , dan moet, om een in progressie zijnde diffuse parenchymbeschadiging uit te sluiten, nagegaan worden of in de eerstvolgende dagen de diameter niet belangrijk grooter wordt. Verder zegt de diameter niets omtrent den aard van het proces dat den icterus heeft verwekt, wanneer de eerste be-

paling geschiedt op een tijdstip, waarop de patiënt reeds belangrijk op weg naar herstel is. De methode vindt zijn juiste toepassing in die gevallen, waarin duidelijke icterus bestaat en om verklaring vraagt. Een deel der cirrhosen vertoont een betrekkelijk kleine diameter. De diagnose is dan meestal op andere gronden reeds duidelijk, zoodat geen behoefte aan de onderscheiding bestaat, waartoe het verschil in diameter in staat stelt. Dat dit symptoom slechts gebruikt mag worden als aanvulling van een volledig klinisch onderzoek, spreekt natuurlijk vanzelf.

Wanneer deze regels in het oog gehouden worden, dan mag men bij het bestaan van een diameter van 8.8μ of grooter — dus van een vergrooting van 1μ of meer — besluiten tot een algemeene belangrijke beschadiging van het parenchym van dusdanigen aard of uitbreiding, dat deze beschadiging alléén den icterus veroorzaakt kan hebben. De parenchymbeschadiging kan op zichzelf staan of gepaard gaan met een afsluiting. Wanneer gedurende de geheele observatie de diameter niet grooter wordt dan 8.5μ — de vergrooting dus maximaal 0.7μ bedraagt —, dan mag daaruit besloten worden dat waarschijnlijk een afsluiting van de galwegen oorzaak van den icterus is. Het lijkt mogelijk dat zich in deze groep ook gevallen voegen van aandoening van het parenchym van lichten aard en korten duur (bijv. bij icterus catarrhalis).

In die gevallen echter waarin een duidelijke icterus eenige weken bestaat en waarin deze waarde (8.5μ) voor den diameter niet wordt overschreden, is men vrijwel zeker van het bestaan van een, niet door een ernstige parenchymaandoening gecompliceerde, afsluiting. De waarde van deze regel wordt verminderd doordat niet kon worden nagegaan of inderdaad in alle gevallen van icterus catarrhalis van langeren duur de diameter 8.5μ overschrijdt.

In gevallen waarin de diameter gedurende de geheele observatie wisselt tusschen 8.5μ en 8.8μ moet geen conclusie getrokken worden.

In gevallen, waar de diagnose weifelt tusschen decompensatio cordis en levercirrhose, pleit een diameter van 8.8μ of grooter wellicht voor het bestaan van de laatste afwijking. Een kleine diameter laat geen conclusies voor de differentiaaldiagnose toe.

De resultaten van de operatie bij patiënten met gering en sterk vergrooten diameter doen vermoeden, dat de kansen op gunstig resultaat in de laatste groep kleiner zijn dan in de eerste. Eenerzijds, omdat de mogelijkheid bestaat dat inplaats van de vermoede afsluiting, een parenchymbeschadiging de oorzaak van den icterus is, een verkeerde diagnose dus, anderzijds, omdat bij patiënten, die een sterk vergrooten diameter vertoonen, het leverparenchym waarschijnlijk zoodanig beschadigd is, dat dit een geringere kans geeft om den ingreep te overleven. Dit behoeft echter, alvorens het met zekerheid te kunnen aannemen, nog nadere contrôle aan een grooter materiaal.

Al deze gevolgtrekkingen zijn gebaseerd op een aantal waarnemingen dat uit den aard der zaak vrij klein is. Alleen wanneer deze verhoudingen in breederen kring bestudeerd zullen worden aan de hand van een grooter aantal gevallen zal kunnen blijken in hoeverre de thans getrokken conclusies blijvende waarde hebben.

SUMMARY.

My attention has been drawn to the changes in the red blood cells of jaundiced patients, owing to the observation that the mean diameter of the erythrocytes is very varying and different in every single patient suffering from jaundice. At first I got the impression that this difference was corresponding with the origin of the jaundice, that is: that in cases of jaundice due to hepatic damage the diameter considerably increased, as in those of obstructive jaundice the diameter remained normal or only slightly increased.

Literature on the subject showed that this discrepancy has never been consciously dealt with. Nevertheless increase of the diameter in cirrhosis of the liver had been fully studied before and later on extensive studies dealt with the bloodpicture and consequently with the size of the red cells in other diseases of the liver as well. It was generally thought, that the erythrocytes increased when the hepatic parenchyma had been generally and seriously damaged. A few researches have been published, dealing with the cell diameter in jaundice, but the above mentioned discrepancy has not been consciously laid weight upon. The values given could not be used for this experiment, as several autors recorded colour-index or volume only. However, colour-index, volume and diameter do not change correspondingly; in serious degenerations of the liver the bloodpicture especially is frequently hypochromic-megalocytic and at the same time the volume of the red cells often stays normal.

For matters of comparison I consequently had to choose those data, selected from the publications, which were dealing with the diameter in jaundiced patients. Observations of MALAMOS and BOCK supported my supposition, those of VAQUEZ seemed to contradict it; from the observations of several autors no conclusion could be drawn.

However, the most considerable increases were always found in those cases, where jaundice was due to general hepatic damage.

For determination purposes I used the diffraction method, as described by THOMAS YOUNG. The apparatus, suggested by PIJPER, was used. With this apparatus the value of the average diameter of the erythrocytes in the normal person appeared to be 7.8μ . Using this method, the spectra, formed by bloodsmears of various jaundiced patients, appeared to be greatly varying in size.

It could be demonstrated, that also in these cases this difference in size indicated difference of the average red cell diameter.

As for these determinations, conclusions had been drawn from the absolute value found for the diameter, instead of from the eventual increase above the normal, it appeared to be necessary to make researches into the reliability of the instruments used for determinations along the diffraction method. Measurements with regard to the red band of the spectrum generally proved to indicate whether the cells were enlarged or not, but by this method the diameter could not be measured reliably. Measurements with regard to the yellow band proved to be much more successful. With the PIJPER apparatus this method was used.

Measuring as required, with regard to the yellow band, it also appeared to be necessary to eliminate several sources of failures, which might result from the preparation. The best way to do this, was to assess the diameter of several bloodsmears, giving a clear spectrum, simultaneously, and to take the average of the obtained values to be correct.

Differences in size of the diameter, from which conclusions have been drawn, are such, that the small change of cell diameter of the first and the last drop of blood is of no importance. They therefore can be neglected. Measurements should be done within 24 hours, after the preparation has been made.

In 18 cases of obstructive jaundice, the diameter varied between 7.6μ and 8.6μ . In 10 cases the obstruction was caused by a stone, in one case by obliteration of the hepatic duct and in 7 cases by a tumour.

On the other hand the diameter attained a value of 8.8μ , or even more, up to 9.5μ , in 16 cases of serious damage to the hepatic parenchyma or of important functional disturbances (atrophy, necrosis, destruction by carcinoma, hepatitis, WEIL'S

disease, and catarrhal jaundice). In cases of reversible affections of the parenchyma, (f. i. WEIL, hepatitis), the diameter increased rather quickly, corresponding with the increasing gravity of the affection. As soon as the patient recovered, the diameter rapidly became normal again. In my material only one exception occurred in each group. The microscopical, anatomical examination proved in most cases of the second group, that damage to the parenchyma existed.

In the group of the cirrheses the relations were less clear. If a cirrhosis of the liver involved a distinct clinical icterus, the diameter generally was 8.8μ or even larger. Consequently these cases could also be ranged in the group of injuries to the parenchyma.

During the year I used this symptom for the examination of patients, it appeared to be suitable for clinical application. The opinion on the presumable causation of the icterus, (referring to the diameter), which I expressed during the observation, was confirmed by clinical progress, operation or post-mortem examination, excepting the two above mentioned cases. For practical application attention must be paid to the following conditions:

If during the first determination the diameter is found to be smaller than 8.8μ , one has to assess whether the diameter doesn't increase during the days following, to make sure that it isn't a case of progressing general damage to the parenchyma. Besides, the diameter does not tell anything about the process which caused the jaundice, if the first determination is done about the time the patient is gradually recovering. This method must be applied in those cases, where a distinct clinical icterus exists and asks for explanation. Part of the cirrheses shows a relatively small diameter. Generally diagnosis is quite clear on other grounds, therefore the special distinction which can be made by the difference in diameter, is not needed. It goes without saying that this symptom has to be used in addition to the clinical examination only.

Keeping to these rules, we may conclude that in cases of jaundice a diameter of 8.8μ or larger, — i. e. an increase of 1μ or even more — an important, general damage to the parenchyma has been

brought about. This damage to the parenchyma can exist separately or connected with obstruction. If, throughout the observation, the diameter does not surpass 8.5μ , — i. e. the maximum increase being 0.7μ —, one may conclude that in all probability the icterus has been caused by obstruction of the bile ducts. However, it would seem to occur that also in brief and minor affections of the parenchyma the diameter does not increase to more than 8.5μ and therefore remains in this group. *But in this group in which the average diameter should not exceed 8.5μ , obstruction, without serious degeneration of the parenchyma, is therefore very probable in cases of distinct jaundice of some weeks duration.* No conclusion should be drawn in cases in which the average diameter varies constantly between 8.5μ and 8.8μ .

In those cases, where one hesitates to diagnose decompensatio cordis on one hand and cirrhosis of the liver on the other, a diameter of 8.8μ , or even larger, would seem to make for the latter anomaly. From a small diameter no conclusions can be drawn for differential diagnostic purposes.

The results of an operation on patients with a little, as well as on patients with a much increased diameter, suggests that a favourable issue can scarcely be expected in the latter group. On one hand one may find damage to the parenchyma having caused icterus, instead of the obstruction expected, which points to a faulty diagnosis, on the other hand the hepatic parenchyma probably has been so badly damaged in patients with an enlarged diameter, that they are not likely to survive the operation. However, before taking this for granted, the fact needs to be verified on a more extensive material.

Evidently these relations could be observed on a comparatively small number of patients only. If these observations could be made on a larger scale, one might be able to assess whether the opinions I expressed prove to be in accordance with the facts.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Beobachtung, dass bei ikterischen Patienten die mittlere Grösse der Erythrozyten von Patient zu Patient stark schwankte, lenkte meine Aufmerksamkeit auf das Verhalten dieser Zellen bei solchen Zuständen.

Die ersten Wahrnehmungen schienen die Auffassung zu rechtfertigen, dass dieser Unterschied mit der Entstehungsweise des Ikterus parrallel ging und zwar in dem Sinne, dass beim Ikterus, als Folge einer Leberparenchym-Beschädigung der Durchmesser, im Gegensatz zum Obstruktions-Ikterus, bei dem nur kleine Abweichungen gefunden wurden, sehr vergrössert war.

Beim Studium des Schrifttums konnten wir feststellen, dass auf den erwähnten Unterschied noch nicht bewusst hingewiesen worden war. Wohl wurde die Vergrösserung des Durchmessers bei Leberzirrhose ausführlich beschrieben, während einige Zeit später das Blutbild und gleichzeitig die Grösse der Zellen bei anderen Leberaffektionen einem ausführlichen Studium unterzogen wurden. Im grossen und ganzen neigte man zu der Auffassung, dass bei diffuser und deutlicher Beschädigung des Leberparenchyms die Grösse der Erythrozyten zunahm. Man findet dann auch im Schrifttum eine Anzahl von Untersuchungen, die den Zellendurchmesser bei Ikterus zum Ausgangspunkt nahmen, ohne jedoch zielvoll den obenerwähnten Unterschied herauszuschälen. Nicht alle angeführten Werte waren für die vorliegende Untersuchung zu verwenden, da eine grosse Anzahl der Autoren nur Farbe-index oder Volumen erwähnt. Farbe-index, Volumen und Durchmesser verlaufen jedoch in ihrer Veränderung nicht parallel zueinander. Gerade bei ernsten Leberdegenerationen ist das Blutbild vielfach hypochrom makrozytär, wobei hinzukommt, dass das Volumen der roten Zellen mehrmals normal bleibt.

Zum Vergleich musste man daher aus den veröffentlichten Ergebnissen die wählen, bei denen bei Patienten mit Ikterus der Durchmesser bestimmt wurde. Die Beobachtungen MALAMOS'

und BOCKS stützten meine Auffassung, die von VAQUEZ schienen ihr zu widersprechen, während schliesslich aus den Ergebnissen einer Anzahl anderer Autoren keinerlei Schlussfolgerung zu ziehen war. Wohl wurden in allen Fällen die stärksten Vergrösserungen dann gefunden, wenn ein Ikterus als Folge einer diffusen Leberparenchym-Beschädigung vorlag.

Meine sämtlichen Untersuchungen stützten sich auf die Diffraktions Methode, welche zuerst von THOMAS YOUNG beschrieben wurde, während zur Ausführung der Bestimmungen das von PIPPER konstruierte Instrument gebraucht wurde. Mit Hilfe dieses Apparates wurde für den mittleren Durchmesser der Erythrozyten gesunder Menschen ein Wert von $7,8 \mu$ gefunden. Beim Gebrauch dieser Methode ergab es sich, dass die Spektren, welche von Blutaussstrichen verschiedener Patienten mit Ikterus gebildet wurden, in ihrer Dispersion untereinander stark variierten. Es konnte gezeigt werden, dass auch in diesen Fällen der Unterschied in der Dispersion ein Mass für den Unterschied des mittleren Durchmessers der Erythrozyten war.

Wo bei diesen Bestimmungen eine Schlussfolgerung aus dem erhaltenen absoluten Mass für den Durchmesser gezogen wurde und nicht in Betracht gezogen wurde, ob die Grösse der Zellen im oder über dem normalen Bereich lagen, musste festgestellt werden, inwieweit die verschiedenen Apparate, die sich auf die Diffraktions-Methode stützten, zu zuverlässigen Resultaten führten. Es zeigte sich, dass die Messung der Dispersion des roten Spektralbandes im allgemeinen wohl darüber Auskunft geben konnte, ob die Zellen vergrössert waren oder nicht, dass aber bei Anwendung dieser Arbeitsmethode der Diameter nicht mit befriedigender Genauigkeit gemessen werden konnte. Bei Messung des gelben Bandes konnten dahingegen bedeutend bessere Resultate erhalten werden. Der Apparat von PIPPER eignet sich zu diesem Zwecke sehr gut. Während also streng gefordert werden musste, die Messung in Bezug auf das gelbe Band auszuführen, musste danach gesucht werden, Fehlerquellen, die im Präparat selbst liegen können, auszuschalten.

Dies konnte am besten so geschehen, dass man gleichzeitig an mehreren Stellen einiger Präparate, die ein deutliches Spektrum

gaben, den Durchmesser bestimmte und den mittleren Wert aller Bestimmungen als richtig ansah.

Die Unterschiede, welche man in der Grösse des Durchmessers findet und woraus man Folgerungen zieht, sind derart, dass die geringe Änderung des Diameters der Zellen beim ersten oder danach erhaltenen Blutstropfen keine Rolle spielt und daher vernachlässigt werden darf. Die Bestimmungen müssen innerhalb von 24 Stunden nach dem Ausstreichen der Präparate ausgeführt werden.

In 18 Fällen von Stauungsikterus schwankte der Durchmesser zwischen 7,6 und 8,6 μ . Der Verschluss wurde in 10 Fällen durch einen Stein verursacht, in einem Falle durch Obliteration des ductus hepaticus und in 7 Fällen durch einen Tumor. Dagegen erreichte die Durchmessergrösse in 16 Fällen, bei ausgebreiteter Beschädigung des Leberparenchyms oder bemerkenswerter Funktionsstörung (Atrophie, Nekrose, Destruktion durch Karzinom, Hepatitis, WEIL'scher Krankheit, katarrhalem Ikterus) einen Wert von 8,8 μ oder mehr, sogar ansteigend bis zu 9,5 μ .

Bei reversiblen Parenchymschädigungen (z. B. WEIL, Hepatitis), stieg der Diameter bei Verschlimmerung des Zustandes sehr schnell, um dann bei beginnender Besserung ebenschnell zur Norm zurückzukehren. Bei meinem Material kam in jeder Gruppe eine Ausnahmen vor. Bei den meisten Fällen der zweiten Gruppe konnte auf Grund der mikroskopisch, pathologisch-anatomischen Untersuchung, die angenommene Parenchymschädigung bestätigt werden.

In der Gruppe der Zirrhosen waren die Verhältnisse weniger deutlich. Wenn jedoch eine Leberzirrhose von einem Ikterus begleitet wurde, der klinisch einwandfrei festgestellt werden konnte, war der Durchmesser fast immer 8,8 μ oder grösser. Auch diese Fälle konnte man dann in die Gruppe der Parenchymschädigungen einbeziehen.

Während des Zeitraumes von einem Jahre gebrauchte ich die Bestimmung dieses Symptoms bei der Untersuchung am Krankenlager und kam zu der Feststellung, dass sie zum klinischen Gebrauch durchaus anzuwenden war.

Die auf Grund der Diametermessung während der Beob-

achtungszeit basierte Annahme über die Ursache des Ikterus, konnte — ausser bei zwei Fällen, die weiter oben schon erwähnt sind — durch den klinischen Verlauf, Operation oder Sektion bestätigt werden.

Hierbei ergab sich, dass beim praktischen Gebrauche unter den folgenden Kautelen vorgegangen werden musste.

Wenn bei der ersten Bestimmung ein Durchmesser gefunden wird, der kleiner als $8,8 \mu$ ist, muss, um eine fortschreitende diffuse Parenchym-Beschädigung auszuschliessen, untersucht werden, ob in den nächstfolgenden Tagen der Durchmesser nicht merkbar grösser wird. Aus der Grösse des Durchmessers kann man nichts über die Art des Prozesses bei einem Ikterus lesen, wenn zufällig die erste Bestimmung zu einem Zeitpunkt geschah, in dem der Patient schon deutlich auf dem Wege der Besserung ist. Die Methode hat erst dann ihren vollen Wert, wenn ein deutlicher Ikterus vorliegt und man dann eine Erklärung für dessen Ursache sucht. Ein Teil der Zirrhosen zeigt einen verhältnismässig kleinen Durchmesser der Zellen. Die Diagnose wird dann meistens auf Grund anderer Wahrnehmungen deutlich, so dass man kein Bedürfnis für eine Differenzierung durch Messung der Grösse des Durchmessers empfindet. Es braucht darum nicht besonders erwähnt zu werden, dass man dieses Symptom nur als Anfüllung neben der klinischen Untersuchungen ansehen darf. *Wenn man sich hiervon bewusst ist, darf man, bei Vorliegen eines Diameters von der Grösse $8,8 \mu$ oder mehr — also bei einer Vergrösserung um 1μ oder mehr — die Schlussfolgerung ziehen, dass eine Beschädigung des Parenchyms von solcher Art oder Ausbreitung vorliegt, die ausschliesslich den Ikterus verursacht haben kann.* Wenn während der gesamten Beobachtungsdauer der Diameter nicht grösser als $8,5 \mu$ — die Zunahme also maximal $0,7 \mu$ beträgt — wird, darf man dann daraus mit aller Wahrscheinlichkeit folgern, dass der Ikterus durch einen Verschluss der Gallenwege verursacht wurde. Es besteht die Möglichkeit, dass auch bei einer Krankheit mit kurzdauernder leichter Parenchymschädigung der Durchmesser einen Wert von $8,5 \mu$ nicht überschreitet. *Jedoch in Fällen, bei denen ein deutlicher Ikterus während einiger Wochen vorliegt,*

während der Durchmesser der Erythrozyten diesen Wert nicht überschreitet, kann man wahrscheinlich das Vorhandensein eines Verschlusses, ohne schwere Beschädigung des Parenchyms, annehmen.

Man muss jedoch bei Fällen, bei denen der Diameter während der ganzen Beobachtungszeit zwischen 8.5μ und 8.8μ schwankt keine Schlussfolgerung ziehen.

In Fällen, bei denen man, auf Grund klinischer Beobachtungen, zwischen Herzdekompensation und Leberzirrhose im Zweifel ist, spricht ein Diameter von der Grösse von $8,8 \mu$ oder mehr wahrscheinlich für die letztere Abweichung. Aus einem kleinen Diameter darf man keinen Schluss für die Differentialdiagnose ziehen. Die Ergebnisse der Operationen von Patienten mit wenig und stark vergrössertem Diameter geben zu der Auffassung Anlass, dass in der letzterwähnten Gruppe die Aussichten auf ein günstiges Resultat klein zu nennen sind. Einerseits, da in der letzten Gruppe die Möglichkeit besteht, dass anstelle des vermuteten Verschlusses der Gallenwege eine Leberparenchym-Beschädigung vorliegt (falsche Diagnose), andererseits die Gefahr nicht zu leugnen ist, dass bei Patienten, die eine starke Vergrösserung des Diameters zeigen, die Parenchym-Beschädigung so fortgeschritten ist, dass sie einen derartigen operativen Eingriff nicht immer überleben. Diese Auffassung muss, bevor man Sicherheit in dieser Richtung hat, natürlich noch durch Untersuchungen an mehr ausbreitetem Material gefestigt werden. Infolge Materialmangels konnten die erwähnten Verhältnisse natürlich nur an einer verhältnismässig kleinen Anzahl von Patienten untersucht werden. Erst durch Untersuchungen auf grösserer Basis kann man zu dem endgültigen Ergebnis kommen, ob die hier angeführten Auffassungen zu recht bestehen.

RÉSUMÉ.

La constatation du fait que la grandeur moyenne des érythrocytes chez les malades ictériques est très variable d'individu à individu, m'avait incité à étudier d'un peu plus près le comportement des globules rouges dans ces cas.

Déjà dès nos premières recherches nous avons nettement l'impression que cette variation était en relation étroite avec l'étiologie même de l'ictère; ainsi, nous pouvions remarquer que dans les cas d'ictère, faisant suite à une altération du parenchyme hépatique, le diamètre des globules rouges était fortement augmenté; au contraire, dans les cas d'ictère mécanique ces dimensions restaient normales ou ne présentaient qu'une augmentation fort peu prononcée. En feuilletant la littérature à ce sujet, nous avons pu nous rendre compte que de très bonne heure déjà ce problème a préoccupé nos prédécesseurs; ainsi, l'augmentation du diamètre erythrocytaire dans les cas de cirrhose hépatique, aussi bien que l'étude de la formule sanguine — et ipso facto des dimensions des éléments sanguins — dans des affections du foie autres que la cirrhose, ont-elles été l'objet de recherches très détaillées et approfondies. Dès lors, rien d'étonnant de ce que nous étions témoins de la publication d'un grand nombre d'articles consacrés à l'étude du diamètre globulaire chez les ictériques.

L'opinion universellement régnante était que dans les cas de lésions étendues et diffuses du parenchyme hépatique les globules rouges augmentent de volume.

A plus forte raison nous avons été bien surpris de constater que, malgré ces nombreuses explorations, faites jusqu'à l'heure actuelle, l'on n'ait jamais songé à mettre bien vivement en relief la différence de dimension des érythrocytes dans les cas d'ictère mécanique et d'ictère parenchymateux, telle que nous venons de l'énoncer plus haut.

Beaucoup de données, résultant des recherches antérieures, ne

nous étaient d'aucune utilité, vu que plusieurs de ces auteurs ne mentionnent que l'index colorimétrique des erythrocytes ou leur volume; or, il n'existe aucun parallélisme entre les variations de volume, du diamètre et de l'index colorimétrique; en effet, c'est précisément dans les cas de très profonde dégénérescence hépatique que la formule sanguine se révèle souvent macrocytaire et hypochrome, sans qu'on puisse mettre en évidence un changement appréciable du volume même des cellules. Force nous était donc, si nous voulions confronter nos résultats à ceux de nos prédécesseurs, de choisir parmi les faits publiés ceux qui ont trait à l'étude du diamètre des erythrocytes chez les ictériques. Dans ces conditions, abstraction faite d'un certain nombre d'auteurs dont les observations ne permettent de tirer aucune conclusion, celles de MALAMOS et de BOCK viennent confirmer notre hypothèse, tandis que celles de VAQUEZ semblent la contredire. Ça n'empêche que tous les auteurs sont unanimes à reconnaître que c'est toujours dans les cas où l'ictère était la résultante d'altérations diffuses du parenchyme, que se rencontrent les plus notables augmentations de volume.

Nous avons utilisé pour nos recherches la méthode de diffraction, telle qu'elle a été décrite par THOMAS YOUNG, et dans ce but nous nous sommes servis de l'appareil de PIJPER.

La valeur moyenne normale du diamètre des erythrocytes que l'on obtient avec cet appareil, est en général de l'ordre de grandeur de $7,8 \mu$ environ.

Nous avons examiné les spectres des frottis sanguins de plusieurs malades ictériques, et nous avons pu nous rendre compte que, bien qu'utilisant toujours la même technique, la largeur des bandes spectrales présentait néanmoins de notables différences; il nous a été possible également de montrer que cette variation de largeur était fonction de la variation du diamètre moyen des globules rouges. Vu qu'à notre avis seule la valeur absolue du diamètre permet de tirer des conclusions cliniques et qu'il n'est pas légitime à cet effet de se borner à contrôler si oui ou non les dimensions des erythrocytes dépassent la normale, il était de rigueur de vérifier jusqu'à quel point les résultats, qu'on obtenait avec différents appareils, conçus suivant le même principe de la méthode de diffraction, concordaient entr'eux.

C'est ainsi que nous découvrons que la mensuration de la bande spectrale rouge suffisait en général à nous renseigner du fait si oui ou non les cellules sanguines avaient augmentées de diamètre, mais que cette façon de faire n'offrait aucun gage de certitude dès qu'il s'agissait de connaître la valeur absolue et précise du diamètre en question. La mensuration de la bande spectrale jaune au contraire nous permet de parer en grande partie à cet inconvénient; c'est pourquoi aussi nous avons par la suite délaissé complètement la bande rouge, en nous bornant désormais à mesurer exclusivement la bande spectrale jaune.

A part cela, il fallait en outre obvier à bien d'autres difficultés. En effet, il fallait éliminer en plus toutes les sources d'erreurs qui pouvaient trouver leur origine dans les frottis sanguins comme tels. Dans ce but, voici comment nous procédions: nous faisons quelques frottis et à plusieurs endroits, qui présentaient un spectre bien net, nous mesurons le diamètre de la bande jaune; la moyenne des valeurs ainsi obtenues, fut considérée comme étant la bonne.

En procédant de la sorte, les différences de grandeur du diamètre que l'on obtient, sont tellement minimes que pratiquement elles n'influencent nullement les conclusions cliniques à tirer, et que du fait même elles peuvent être totalement négligées. Il faut que la mensuration se fasse endéans les 24 heures qui suivent la préparation du frottis.

Dans 18 cas d'ictère par stase, le diamètre oscillait entre 7.6 μ et 8.6 μ . Dans 10 cas l'occlusion était de nature calculeuse; dans 1 cas elle fut causée par l'oblitération du canal hépatique; dans 7 cas il fallait l'attribuer à une compression tumorale.

Au contraire, dans 16 cas de graves troubles fonctionnels du foie (atrophie, nécrose, destruction par carcinome, hépatite maladie de WEIL, ictère catarrhal) ou d'altérations profondes du parenchyme hépatique, le diamètre atteint au moins une valeur de 8.8 μ ; parfois même il monta à 9.5 μ . Dans les cas d'affections parenchymateuses à caractère réversible (p. e. WEIL, hépatite) le diamètre monta assez vite en même que la maladie elle-même s'aggrava; il redescendait tout aussi vite à la normale dès que la guérison se fit jour. Dans chacune des deux classes d'ictère (ictère mécanique et ictère parenchymateux) nous n'avons

rencontré qu'une seule exception. Dans la plupart des cas du deuxième groupe l'examen anatomo-pathologique microscopique est venu confirmer l'hypothèse de l'existence de lésions parenchymateuses.

Pour les cirrhoses, les rapports étaient moins évidents. Seulement, le plus souvent qu'une cirrhose hépatique s'accompagnait d'un ictère, cliniquement décelable, le diamètre atteignait des valeurs de 8.8μ ou même plus. Ces cas donc également sont à ranger par le fait même dans le groupe des lésions parenchymateuses. Durant toute une année nous nous sommes appliqués à essayer d'intégrer ce symptôme à l'arsenal des moyens cliniques d'investigation dont on dispose au chevet du malade, et chaque fois nous avons pu apprécier la valeur clinique de ce symptôme. Hors mis les deux cas exceptionnels que nous avons relatés, nous avons toujours remarqué que la véracité de l'hypothèse que nous avons émise, en vertu du diamètre erythrocytaire, au sujet de l'origine d'un ictère, a toujours été attestée par après, soit par l'évolution clinique, soit par l'opération ou l'autopsie.

Au cours de nos recherches il nous a semblé qu'en pratique certaines conditions doivent être mises en évidence.

Si la première mensuration s'est faite à un moment où le malade était déjà en voie de guérison, le diamètre ne nous apprend absolument rien au sujet de la nature du procès qui a causé l'ictère. D'autre part, la méthode réclame de nouveau tous ses droits dans les cas où cliniquement il existe un ictère incontestable, sans que l'on soit déjà parvenu à lui trouver une interprétation suffisante. Certaines cirrhoses présentent un diamètre relativement petit. D'ordinaire le diagnostic est alors déjà certain de par ailleurs, en sorte qu'il n'y a plus grand intérêt à connaître le diamètre pour résoudre la question du diagnostic différentiel. Il va sans dire que ce symptôme n'a cependant de valeur qu'en tant que complément d'un examen clinique complet. *Tenant compte des règles que nous venons d'énoncer, il nous semble légitime, en présence d'un diamètre de 8.8μ ou davantage (représentant donc une augmentation de 1μ ou plus) de conclure à une altération parenchymateuse qui est de telle nature ou de telle étendue qu'à elle seule déjà elle peut*

expliquer l'apparition de l'ictère. La lésion parenchymateuse peut exister toute seule, mais elle peut aussi se compliquer d'une occlusion. Si, à aucun moment de l'observation, le diamètre ne dépasse 8.5μ (et que donc l'augmentation maximale est de l'ordre de 0.7μ) il y a beaucoup de chance que l'ictère soit dû à une occlusion des voies biliaires. Il importe cependant de faire remarquer que même dans ces cas une certaine circonspection s'impose et qu'on ne peut pas conclure d'une façon trop catégorique; en effet, il nous semble possible que lors d'une légère affection transitoire du parenchyme le diamètre ne dépasse pas non plus 8.5μ . *Cependant, dans les cas où il existe déjà pendant quelques semaines un ictère franc, sans que le diamètre ne soit monté à une valeur supérieure à 8.5μ , il est permis d'admettre probablement l'existence d'une occlusion, sans dégénération profonde du parenchyme.*

Si, pendant toute la durée de l'observation, le diamètre a oscillé entre 8.5μ et 8.8μ , l'expérience nous a appris qu'il vaut mieux de s'abstenir de toute conclusion.

Il peut arriver que cliniquement il soit très difficile d'établir le diagnostic différentiel entre une décompensation cardiaque et une cirrhose hépatique. Dans ces circonstances, un diamètre de 8.8μ ou davantage plaidera peut-être plutôt en faveur de cette dernière anomalie. Par contre un petit diamètre n'autorise pas de trancher la question avec certitude.

Les dimensions du diamètre nous mettent peut-être dans la possibilité de prévoir plus ou moins quelles seront les suites opératoires chez un malade donné. En général, le pronostic sera d'autant plus réservé que le diamètre sera plus élevé. En effet, dans ce dernier cas il reste toujours possible qu'on ait posé un diagnostic fautif, et que l'ictère doive être attribué à une lésion parenchymateuse au lieu d'être dû à une occlusion présumée quelconque. D'autre part, le parenchyme des individus à diamètre erythrocytaire élevé risque toujours d'être altéré à tel point que la chance de survie après une intervention chirurgicale devienne extrêmement problématique. Ça n'empêche qu'il faille se mettre en garde contre tout emballement, et avant de pouvoir attacher une valeur absolue à ces observations un contrôle plus serré s'impose.

Vu la nature même de la question, nos observations ont été forcément limitées à un nombre très restreint de malades. C'est dire que, pour résoudre définitivement la question, il est de rigueur d'étendre l'étude à un matériel plus considérable. C'est seulement par après qu'on sera à même de juger avec compétence si oui ou non notre hypothèse s'harmonise avec la réalité.

<i>Carrs (1923)</i>	<i>directe meting en volume-index</i>	<i>ict. catarrhalis</i>	<i>3 weken (matig)</i>	<i>0,98</i>	<i>7,05 μ</i>
2.	" "	" "	5 "	0,96	
3.	" "	" "	2 "	0,99	
4.	" "	" "	3 "	1,00	7,7 μ
5.	" "	" "	4 "	1,00	7,65 "
6.	" "	" "	3 "	0,98	
7.	cholelithiasis	" "	6 "	0,91	7,0 "
8.	" "	" "	4 "	0,87	
9.	" "	" "	3 "	0,95	7,72 "
10.	" "	" "	6 "	0,99	
11.	" "	" "	6 "	1,01	7,62 "
12.	" "	" "	7 "	0,97	
13.	levercarcinoom	" "	8 mnden	1,05	7,66 "
14.	" "	" "	4 "	0,96	7,6 "
15.	" "	" "	5 "	0,95	7,58 "
16.	" "	" "	2 "	0,94	7,45 "
17.	" "	" "	10 "	1,10	7,85 "
18.	carcinoom pancreas	" "	6 "	1,00	7,63 "
	" icterus "				vergrooot
	levercirrhose				1,55
	icterus gravis				8,5 μ
1.	icterus na salversan				8,26 "
	na verbetering				7,88 "
	icterus na salversan				7,64 "
2.	" "	" "			7,85 "
3.	" "	" "			7,97 "
4.	" "	" "			8,24 "
5.	" "	" "			7,85 "
6.	icterus catarrhalis				8,1 "
7.	" "	" "			7,98 "
8.	" "	" "			8,4 "
9.	levercirrhose				8,5 "
10.	" "				7,9 "
11.	" "				8,32 "
12.	" "				8,36 "
13.	cholelithiasis				
14.	galblaascarcinoom				
15.	icterus melas				

CHAUFFARD (1907)

ROTH (1913)

SEGENBEEK v. HEUKE-

LOM (1923)

v. BOROS (1927)

directe meting

kleurindex

diffractie (Pijper)

directe meting

vergrooot

1,55

8,5 μ

8,26 "

7,88 "

7,64 "

7,85 "

7,97 "

8,24 "

7,85 "

8,1 "

7,98 "

8,4 "

8,5 "

7,9 "

8,32 "

8,36 "

NAAM	WIJZE VAN BEPALING	DIAGNOSE	ICTERUS	MAAT	NORMAAL
JÖRGENSEN en WARBURG (1927)	directe meting	1. cholelithiasis	zwak + + + + + + + + + + +	7.4 μ	7.65 μ
		2. carcinoom pancreas		7.9 "	
		3. "		7.7 "	
		4. " na neosalvarsan		7.6 "	
		5. ict. na neosalvarsan		7.9 "	
		6. gele leveratrophië		7.6 "	
		7. ict. catarrhalis		7.8 "	
		8. "		7.6 "	
		9. "		7.5 "	
		10. "		7.5 "	
		11. "		8.2 "	
		12. "		8.3 "	
HIJMANS v. d. BERGH (1928)	kleurindex	levercirrhose	+ (1 1/2 J.)	1.37	7.63 μ
		1. ict. catarrhalis		8.45 "	
		2. levercirrhose		7.95 "	
		3. splenomegale cirrhose		8.92 "	
		4. "		9.03 "	
		5. biliaire cirrhose		8.66 "	
SCHULTEN (1931)	directe meting en volume	1. ict. catarrhalis	licht sterk sterk	8.62 "	diam. vol. 7.33 μ 101.8 μ
		2. lymphogramuloom + ict.		diam. μ 7.58 μ	
		3. levercirrhose		7.54 "	
SCHULTEN en MALAMOS (1932)	directe meting en volume	zie Malamos.		7.45 "	116 "
				8.63 "	
MALAMOS (1932)	directe meting en volume	1. A % stuwingsalgebra		8.28—8.35 μ	7.48 " 92.9 μ bovengrens norm.

Autoren	Clinische gegevens	Macrosytose	Vol. (c μ)	Diam. (μ)
MALAMOR (1932)	3. cholelithiase	—	—	—
	4. 4 × ict. catarrhalis (genezing)	+	—	—
	5. ziekte van Weil	+	—	—
	6. cholangitis lenta	+	—	—
GOODHART (1932)	7. levercirrhose?	—	—	—
	8. hepatitis na haemorrhagische pneumonie	+	—	—
	9. hepatitis scarlatinosa	+	—	—
	1. levercirrhose na leveratrofie? 2. lymphosarcoom met levermetastasen	+	—	—
VAN DUYN (1933)	1. diffuse, chronische en acute hepatitis	+	—	—
	2. chronische hepatitis of cirrhose	+	—	—
	3. levercirrhose met diffuse hepatitis	+	—	—
	directe meting	—	—	—
WINTROBE en SHUMACKER (1933)	1. levercirrhose	+	—	—
	2. zelfde patiënt later	+	—	—
	3. primair levercarcinoom	+	—	—
	4. ict. catarrhalis	+	—	—
	5. zelfde patiënt	+	—	—
BOCK en GRIESBACH (1933)	1. hepatomegalie	+	—	—
	2. biliaire cirrhose?	+	—	—
	3. carcinoom staart pancreas en levermetastasen	+	—	—
	4. „no liver disorder”	+	—	—
	1. luetische icterus	+	—	—
2. acute gele leveratrofie	+	—	—	
diffRACTIE (BOCK)	—	—	—	—
MALAMOR (1932)	3. cholelithiase	—	—	—
	4. 4 × ict. catarrhalis (genezing)	+	—	—
GOODHART (1932)	8. hepatitis na haemorrhagische pneumonie	+	—	—
	9. hepatitis scarlatinosa	+	—	—
WINTROBE en SHUMACKER (1933)	3. primair levercarcinoom	+	—	—
	4. ict. catarrhalis	+	—	—
	5. zelfde patiënt	+	—	—
	6. carcinoom staart pancreas en levermetastasen	+	—	—
BOCK en GRIESBACH (1933)	3. carcinoom staart pancreas en levermetastasen	+	—	—
	4. „no liver disorder”	+	—	—
	1. luetische icterus	+	—	—
	2. acute gele leveratrofie	+	—	—
MALAMOR (1932)	4. 4 × ict. catarrhalis (genezing)	+	—	—
	5. ziekte van Weil	+	—	—
	6. cholangitis lenta	+	—	—
	7. levercirrhose?	+	—	—
WINTROBE en SHUMACKER (1933)	1. levercirrhose	+	—	—
	2. zelfde patiënt later	+	—	—
	3. primair levercarcinoom	+	—	—
	4. ict. catarrhalis	+	—	—
	5. zelfde patiënt	+	—	—
	6. hepatomegalie	+	—	—
	7. biliaire cirrhose?	+	—	—
	8. carcinoom staart pancreas en levermetastasen	+	—	—
	9. „no liver disorder”	+	—	—
	10. luetische icterus	+	—	—
BOCK en GRIESBACH (1933)	1. luetische icterus	+	—	—
	2. acute gele leveratrofie	+	—	—
MALAMOR (1932)	4. 4 × ict. catarrhalis (genezing)	+	—	—
	5. ziekte van Weil	+	—	—
	6. cholangitis lenta	+	—	—
	7. levercirrhose?	+	—	—
WINTROBE en SHUMACKER (1933)	1. levercirrhose	+	—	—
	2. zelfde patiënt later	+	—	—
	3. primair levercarcinoom	+	—	—
	4. ict. catarrhalis	+	—	—
	5. zelfde patiënt	+	—	—
	6. hepatomegalie	+	—	—
	7. biliaire cirrhose?	+	—	—
	8. carcinoom staart pancreas en levermetastasen	+	—	—
	9. „no liver disorder”	+	—	—
	10. luetische icterus	+	—	—
BOCK en GRIESBACH (1933)	1. luetische icterus	+	—	—
	2. acute gele leveratrofie	+	—	—
MALAMOR (1932)	4. 4 × ict. catarrhalis (genezing)	+	—	—
	5. ziekte van Weil	+	—	—
	6. cholangitis lenta	+	—	—
	7. levercirrhose?	+	—	—
WINTROBE en SHUMACKER (1933)	1. levercirrhose	+	—	—
	2. zelfde patiënt later	+	—	—
	3. primair levercarcinoom	+	—	—
	4. ict. catarrhalis	+	—	—
	5. zelfde patiënt	+	—	—
	6. hepatomegalie	+	—	—
	7. biliaire cirrhose?	+	—	—
	8. carcinoom staart pancreas en levermetastasen	+	—	—
	9. „no liver disorder”	+	—	—
	10. luetische icterus	+	—	—
BOCK en GRIESBACH (1933)	1. luetische icterus	+	—	—
	2. acute gele leveratrofie	+	—	—

NAAM	WIJZE VAN BEPALING	DIAGNOSE	ICTERUS	MAAT	NORMAAL
Bock en GRIESBACH (1933)					
Du Bois (1934)	diffRACTIE (Bock) kleurindex	3. ernstige icterus 4. ernstige icterus		8.27 μ 7.73 "	<i>kleurindex</i> 1.9
Bock (1934)	diffRACTIE (Bock)	1. levercirrhose 2. levercirrhose 1. parenchymbeschadiging	4.4 E direct	8.4 "	7.4 μ ?
		2. cholelithiasis of cholangitis van korten duur			7.4 "
HIJMANS V. D. BERGH en KAMERLING (1935)	diffRACTIE (Piper)	levercirrhose	+ ? (17 maanden)	8.5 μ	7.8 "
KELLER (1935)	diffRACTIE (Bock)	subacute gele leveratrofie	+	8.5 "	7.6 "
WINTROBE (1936)	volume	6 x acute gele atrofie	+	81-93 c μ	85 c μ
ROSENBERG (1936)	volume	1. 30 x hypertrophische cirrhose	+	75.4-142.5 c μ gemiddeld 113.2 "	87 "
		2. atrophische cirrhose	+	106 "	
		3. 6 x toxische hepatitis	+	100.5-107.8 "	
		4. } zelfde patient, ict. afgenomen	+	107.8 "	
		5. carcinoom pancreas	+	89.7 "	
		6. " "	+	111.5 "	
		7. " "	+	105.4 "	
		8. diffuus levercarcinoom	+	95.4 "	
		9. " "	+	126 "	
		10. groot "	+	115.2 "	
		11. acute gele atrofie	+	103.5 "	
		<i>Cirrhose</i>	+	108 "	
LUCKNER en THLGER (1936)	directe meting	1. } tertiaire lues } poortaderthrombose		7.98 μ	7.46 μ
		2. tertiaire lues		8.21 "	
		3. beginnende cirrhose na Bang		8.27-8.84 "	
		4. beginnende cirrhose		7.75 "	
		5. cirrhose na Bang		8.61-8.84 "	
		6. } cirrhose } na bloeding		7.92-8.03 "	
		7. } cirrhose		8.6 "	
				8.32 "	
				8.58 "	

8.	{ Ca van galgangen na operatie	8.21
9.	{ Ca van galgangen na operatie	7.69
10.	levercarcinoom	8.15
11.	galblaascarcinoom	7.03
12.	{ cholelithiasis na operatie	8.67
13.	cholelithiasis	8.27
		8.67—8.56
		8.27
		7.98
		8.67—9.13
14.	<i>Icterus catarrhalis</i> acute leverdystrophië	8.27
15.	icterus catarrhalis	8.67—8.50
16.	" "	8.32—8.67
17.	" "	8.56
18.	" "	8.4
19.	" "	8.44
20.	" "	8.03
21.	" "	8.96
22.	" "	8.44
23.	{ lichte icterus snelle verbetering	7.28
24.	icterus catarrhalis	8.09
25.	{ icterus catarrhalis snelle verbetering	8.09
	<i>stuwingslever bij harinsuff.</i>	7.63
26.		8.03
27.		8.50
28.		7.92

LITERATUUR.

- AUB Medizinsche Klinik, pag. 779, (1933 I).
- BERGANSIUS Pflüger's Arch. ges. Physiol. 192, 118 (1921).
- BIERENS DE HAAN Arch. Verdauungskrankh. 4, 4 (1898).
- BOCK { (1) Klin. Wochschr., pag. 1141 (1933).
 (2) Klin. Wochschr., pag. 335 (1934).
 (3) Münch. med. Wochschr., pag. 1646 en 1686
 (1934).
- BOCK en GRIESBACH Klin. Wochschr., pag. 782 (1933).
- DU BOIS Le Sang 4, 422 (1934).
- VON BOROS Wiener Arch. inn. Med. 14, 219 (1927).
- CAPPS { (1) J. Med. Research 10, 367 (1903).
 (2) bij HADEN, J. Am. Med. Assoc. pag. 671
 (1924).
- CHAUFFARD La Semaine médicale, pag. 25 (1907).
- CHENEY en NIEMAND Am. J. Med. Sci. 184, 314 (1932).
- VAN DUYN Arch. Internal Med. 52, 839 (1933).
- EMMONS Quart. J. Med. 21, 89 (1927).
- EVE { (1) Lancet, pag. 1070 (1928).
 (2) Brit. Med. J., pag. 48 (1929).
- FELLINGER en KLIMA Wiener klin. Wochschr., pag. 1191 (1933).
- FIESSINGER en LAURENT Ann. méd. 2, 129 (1914).
- GAMNA Klin. Wochschr. 12, 348 (1933).
- GOLDHAMER Arch. Internal Med. 53, 54 (1934).
- GOLDHAMER, ISAACS en
 STURGIS Am. J. Med. Sci. 188, 193 (1934).
- GOODHART Proc. Roy. Soc. Med. 25, 1716 (1932).
- GRAM Fortschritte Medizin 2, 33 (1883).
- HARKINK Academisch Proefschrift 1925.
- HARNAPP en MÖBIUS Pflüger's Arch. ges. Physiol. 236, 261 (1935).
- HAYEM Du Sang et de ses altérations anatomiques,
 pag. 931 (1889).
- HEATH Folia Haematol. 51, 391 (1934).
- HIGGINS en STASNEY Folia Haematol. 54, 129 (1936).
- HOLLER en KUDELKA Folia Haematol. 35, 97 (1928).
- HIJMANS VAN DEN BERGH . Feestbundel van Syllaba, Praag 1928.
- HIJMANS VAN DEN BERGH
 en KAMERLING Ann. méd. 38, 309 (1935).
 Nederl. Tijdschr. Geneeskunde pag. 4432
 (1934).

- JÖRGENSEN en WARBURG .. Acta Med. Scand. 66, 109 (1927).
- KELLER Z. klin. Med., pag. 132 (1936).
- KRÜGER Deut. med. Wochschr., pag. 1855 (1933).
- LEVY en JAUSION Bull. soc. méd. des Hôpitaux de Paris 49, 1400 (1925).
- VON LIMBECK Centr. inn. Med., pag. 833 (1896).
- LUCKNER en TILGER Z. ges. exptl. Med. 99, 126 (1936).
- MALAMOS } (1) Proefschrift Hamburg 1932.
 } (2) Deut. Arch. klin. Med. 177, 209 (1934).
- MASEL en EINHORN Deut. Arch. klin. Med. 167, 288 (1930).
- MASINA Folia Haematol. 46, 335 (1932).
- MILLAR Proc. Roy. Soc. 49 B, 264 (1926).
- NAEGELI Differentialdiagnose in der Inneren Medizin, 1936.
- NUBOER Nederl. Tijdschr. Geneeskunde, pag. 774 (1933).
- PERRIN Arch. gén. méd., pag. 145 (1908).
- PONDER en MILLAR Quart. J. Exptl. Physiol. 15, 1 (1925).
- PRICE-JONES } (1) Brit. Med. J., pag. 1418 (1910).
 } (2) J. Path. Bact. 15, 4 (1911).
 } (3) Red cell diameters, Oxford Medical Publications, 1933.
- PRYCE Lancet, pag. 275 (1929).
- (1) Folia Haematol. 38, 320 (1929).
- (2) Brit. Med. J., pag. 635 (1929).
- (3) South African Med. J. 23 Maart 1935.
- PIJPER } (4) Lancet, pag. 1152 (1935).
 } (5) Med. J. South Africa, pag. 472 (1919).
 } (6) Lancet, pag. 367 (1924).
 } (7) J. Path. Bact. 34, 771 (1931).
 } (8) Klin. Wochschr., pag. 62 (1934).
- ROSENBERG Am. J. Med. Sci. 192, 86 (1936).
- ROSIER Ann. Anat. Path. 9, 245 (1932).
- ROTH Z. klin. Med. 79, 273 (1913).
- SALOMONSON Arch. Anat. Physiol., Physiol. Abt., pag. 187 (1898).
- SCHULTEN } (1) Deut. Arch. klin. Med. 172, 28 (1931).
 } (2) Die Sternalpunktion als diagnostische Methode, 1936.
- SCHULTEN en MALAMOS Klin. Wochschr., pag. 1338 (1932).
- SHUMACKER en WINTROBE . Bull. John's Hopkins Hospital 58, 343, (1936)
- SIEGENBEEK VAN HEUKELOM Nederl. Tijdschr. Geneeskunde, pag. 2818 (1925).
- STEWART Proc. Roy. Soc. Med. 10, 10 (1917).

- TALLEY J. Am. Med. Assoc. 51, 1143 (1908).
 VAQUEZ Compt. rend. soc. biol. 54, 975 (1902).
 WIECHMANN en SCHÜRMEYER Deut. Arch. klin. 146, 362 (1925).
 WINTROBE Arch. Internal Med. 57, 289 (1936).
 WINTROBE en SHUMACKER . Bull. John's Hopkins Hospital 52, 387 (1933)
 YOUNG Miscellaneous Works Vol. I, pag. 343 (1855).
 ZIEGLER Deut. Arch. klin. Med. 99, 431 (1910).
-

STELLINGEN.

I

Bij de behandeling van het acute longabces wachte men zoo lang mogelijk de spontane genezing af.

II

Sternumpunctie is een belangrijk diagnostisch hulpmiddel bij multipele myelomen.

III

In tegenstelling met de veronderstelling van Discombe, veroorzaakt p. aminobenzolsulfonamide (prontosil), wanneer het niet tegelijk met sulphaten wordt gegeven, geen sulfhaemoglobinaemie.

IV

Bij het peritonsillair abces verrichte men bij voorkeur tonsillectomie „à tiède”.

V

Bij de diagnose „ischias” schenke men in het bijzonder aandacht aan de articulatio sacro-iliaca.

VI

De doorzichtigheid van de media van het oog is afhankelijk van hun watergehalte.

VII

De prognose der eclampsie is des te ongunstiger naarmate de patiënte in de zwangerschap meer zout heeft gebruikt.

VIII

Bij het bestudeeren van microscopische preparaten van de lever bij icterus hoede men zich er voor, om bij slechte kleurbaarheid van de levercellen, te groote waarde aan de inwerking der gal toe te schrijven.

IX

Een psycho-analytische behandeling volgens Freud mag alleen worden uitgevoerd door iemand, die daartoe speciaal is opgeleid en zelf een leeraanlyse heeft doorgemaakt.

X

De operatie volgens Beck zal operatieve behandeling van angina pectoris wellicht mogelijk maken.

XI

De behandeling met haematoporphyrine (photodyn), zooals die wordt toegepast bij endogene depressies, is gevaarlijk.

XII

Het erythema nodosum wordt — althans bij volwassenen — slechts in de minderheid der gevallen veroorzaakt door den tuberkelbacil.

