



Experimenteele thrombose bij den hond

<https://hdl.handle.net/1874/323763>

A. g. w. 192, 1938.

EXPERIMENTEELE THROMBOSE
BIJ DEN HOND

J. D. ERDMAN SCHMIDT

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

1.

A. qu.
192

EXPERIMENTELE THROMBOSE BIJ DEN HOND.

DE ERVEN VAN
DE WETENSCHAPPELIJKE
BOEKHANDEL

EXPERIMENTEELE THROMBOSE BIJ DEN HOND

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE VEEARTSENIJKUN-
DE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE
UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN REC-
TOR-MAGNIFICUS Dr. J. BOEKE, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER GE-
NEESKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN
DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER VEEARTSENIJKUNDE TE VERDE-
DIGEN OP DONDERDAG 13 JANUARI 1938,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JAN DAVID ERDMAN SCHMIDT
GEBOREN TE ENSCHEDE,

KEMINK EN ZOON, UTRECHT.
1938

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN ALLEN DIE MIJ DIERBAAR ZIJN,
MIJNE OUDERS EN MIJNE VROUW IN
HET BIJZONDER.

Het is mij een behoefte op deze plaats te kunnen getuigen van den grooten dank, die ik verschuldigd ben aan allen, die mij geholpen hebben bij het tot stand komen van dit geschrift.

Dit geldt in de eerste plaats, U, Hooggeleerde Schornagel, Hooggeachte promotor. Ik ben zeer erkentelijk, dat gij mij de volledige vrijheid gegeven hebt, om dit door mij zelf gekozen onderwerp, geheel volgens mijn eigen inzichten te hebben mogen bewerken.

U Geleerde ten Thije, ben ik dank verschuldigd voor het verrichten der secties.

Zeer geleerde Kok, reeds in mijn studiejaren, toen ik het voorrecht had, om in Uw kliniek onder Uwe leiding te mogen werken, ontstond er bij mij een groote vriendschap voor U en tevens een groote bewondering voor Uw kunde en veelzijdigheid. Uw kritische denkwijze heeft op mij een grooten invloed gehad. Zonder Uwen steun, raadgevingen en aanmoediging zoude dit proefschrift nooit geschreven zijn. Ik kan dan ook niet nalaten, U ook op deze plaats mijn grooten dank te betuigen.

Zeer geleerde Hirschfeld, zeer ervaren van Voolen, Gij beiden zijdt mij tot grooten steun geweest en ik hoop, dat Gij mijn erkentelijkheid daarvoor zult willen aanvaarden.

Dat ik het voorrecht heb, dit proefschrift aan mijne Ouders te kunnen opdragen, vervult mij met groote dankbaarheid.

Hilversum, Kerstmaand 1937.

INHOUD.

| | Pag. |
|--|------|
| HOOFDSTUK I | 1 |
| Inleiding. | |
| HOOFDSTUK II | 6 |
| Literatuuroverzicht en bespreking over het ontstaan, de oorzaken en prophylaxe van postoperatieve en puerperale thrombose. | |
| HOOFDSTUK III | 26 |
| Literatuuroverzicht en bespreking van de experimenteele thrombose. | |
| HOOFDSTUK IV | 34 |
| Eigen inzichten en opvattingen over een der oorzaken der thrombose. | |
| HOOFDSTUK V | 39 |
| Eigen onderzoek. | |
| HOOFDSTUK VI | 78 |
| Conclusies en bespreking. | |
| SAMENVATTING | 84 |
| GERAADPLEEGDE LITERATUUR | 95 |

HOOFDSTUK I.

INLEIDING.

De veterinaire literatuur is arm aan gegevens over thrombose; met name is eene postoperatieve- of eene post-partem, zooals die bij den mensch frequent voorkomt, zelden beschreven.

Pallaske (97) is de meening toegedaan, dat een thrombose op afstand in een der groote venen, zonder locale samenhang met een wondgebied, in aansluiting met goed verlopen operatieve ingrepen, in casu geboorten, in de diergeneeskunde volkomen onbekend is.

Deze uitspraak houdt echter geen stand, hetgeen blijkt uit de gegevens, die wij vinden in de sectieverslagen over honden van het Pathologisch Instituut der Veterinaire Faculteit te Utrecht van de laatste tien jaren.

Totaal aantal verrichte secties: 2369.

| Thrombose in: | Gevonden: | post-operatief na: | Thrombose in: | Gevonden |
|---------------|-----------|------------------------|---------------|----------|
| Vena porta | 3 × | mamma carcinoom | longen | 1 × |
| Longen | 15 × | uterus ex- tirpatie | milt | 1 × |
| Milt | 2 × | | | |
| Nieren | 2 × | | | |
| Aorta | 1 × | | | |
| Hart | 1 × | | | |
| Cerebrum | 1 × | | | |
| Art. subling | 1 × | | | |
| Uterus | 1 × | | | |
| Totaal: | 27 × | | 2 × = | 29 × |

Wij zien hieruit wel duidelijk de uiterst groote zeldzaamheid van het vinden eener thrombose bij honden n.l. in een tijdsverloop van 10 jaren slechts 1.2% van het totaal aantal secties

zonder nader aangegeven pathologisch anatomische diagnose. Slechts 2 × op de 2369 secties werd eene postoperatieve thrombose pathologisch anatomisch gevonden d.i. in 0.8%. Uit bovenstaande gegevens blijkt echter niet, of een thrombose na een meer of minder gunstig verlopen operatie of partus den dood veroorzaakt heeft. Van fundamenteel belang is alleen, dat de meening van Pallaske door de weergegeven statistiek weerlegd is.

Al speelt dan het thrombose probleem in de veterinaire pathologie tot nog toe een eenigszins ondergeschikte rol, toch lijkt ons eene nadere bestudeering van dit vraagstuk alleszins gerechtvaardigd.

Prophylaxe en oorzaken der thrombose staan immers reeds driekwart eeuw in het brandpunt der medische wetenschap en gezien de analogiën, welke er tusschen tallooze ziekten van mensch en dier bestaan, en het waarnemingsfeit, dat juist de postoperatieve en puerperale thrombose bijna uitsluitend bij den mensch voorkomen, maken eene mogelijke aanvulling, wat de veterinaire pathologie betreft, aantrekkelijk. Zouden wij er in slagen dit markante verschil in frequentie van thrombose tusschen mensch en dier te kunnen opsporen en verklaren, dan was daarmede een fundament gelegd voor een juister inzicht in het thrombosevraagstuk in het algemeen.

Maar ook het onverklaarbare verschijnsel, dat de thrombose op afstand, experimenteel slechts op uiterst primitieve wijze bij dieren was na te bootsen, en het tot nog toe niet gelukte eene experimenteele thrombose op te wekken, overeenkomende met de klinische thrombose bij den mensch, wettigt eene belichting van het vraagstuk van veterinaire zijde.

Bij de bestudeering der literatuur blijkt, dat elke onderzoeker, die het probleem experimenteel tracht te benaderen, nergens steun vindt voor het stellen van eene klinische diagnose bij zijn proefdieren; hij wordt hierdoor totaal afhankelijk van zijne eigen waarneming en interpretatie.

Wil men derhalve klinisch de diagnose thrombose bij zijn proefdieren stellen, dan kan men dit niet anders doen, dan door een analogie te zoeken met het symptomencomplex, waarop de medicus bij den mensch zijn diagnose thrombose baseert.

De medicus echter stuit bij het stellen der diagnose: thrombose op groote moeilijkheden; ook daar is de diagnose, volgens de Vries (98) veelal onmogelijk. Zetelt de thrombus in één of

meer bloedvaten der ledematen of in de longen, of een enkele maal op andere plaatsen, waar de thrombus aanleiding gegeven heeft tot waarneembare oedemen, dan is de diagnose mogelijk. Heeft men het geluk bij proefdieren een thrombose experimenteel op te wekken, en ontstaat deze op een zoodanige plaats, dat zij waarneembaar is, waarbij de verschijnselen, die zij veroorzaakt overeenkomen met het symptomencomplex, dat men bij den mensch kent, dan eerst kan een verlegenheidsdiagnose voor eene klinische wijken. Maar niet altijd geeft een thrombus aanleiding tot het ontstaan van een oedeem, zooals ons de ervaring bij den mensch leert; veelal vindt men bij secties op den mensch uitgebreide thromben, die toch geen aanleiding gaven tot oedeemvorming.

Een beschrijving van een symptomencomplex, waarop men eene klinische diagnose kan fundeeren, ontbreekt meestal. H a m m e r (43) vermeldt dat slechts 20% van de gevonden pathologisch anatomische thrombosen klinisch gediagnostiseerd waren. D e V r i e s (98) geeft aan, dat zelfs uitgebreide thrombi in de groote venen veelal klinisch niet worden waargenomen, daar elk symptoom van een oedeem ontbreekt, eene waarneming die door uitvoerige onderzoekingen van N u b o e r (70-71-72) bevestigd wordt. De kans om bij een proefdier klinisch de diagnose thrombose te stellen, is dus wel buitengewoon gering, maar de mogelijkheid bestaat. Wij verkregen n.l. een enkele maal door eene later uitvoerig te beschrijven sensibilisatiemethode bij onze proefdieren een oedeem van grooten omvang aan een der extremiteiten. Deze oedemen gaven nooit aanleiding tot een doorbraak, evenmin traden er ontstekingsverschijnselen op.

Wij meenen in zulk een oedemateus gezwollen extremiteit eene overeenkomst te zien met het bij den mensch zoo veelvuldig voorkomende kraambeen. Het was ons niet mogelijk eene andere verklaring te vinden voor deze oedemateus gezwollen ledematen onzer proefdieren, daarbij nog steunende op onze klinisch-veterinaire routine, een ervaringsvoordeel boven den menschelijk medisch geschoolden experimentator. Genoemde oedemen zijn dan vermoedelijk ook toe te schrijven aan een thrombus, zetelende in een of meer der bloedvaten van de betrokken extremiteit, of haar naaste omgeving.

De diagnose thrombose is echter pathologisch anatomisch eveneens moeilijk te stellen. Men kan dit alleen doen, als men een thrombus vindt; een niet kunnen vinden van een thrombus behoeft

de aanwezigheid van een thrombus in een cadaver niet uit te sluiten. Immers, het is onmogelijk om al de bloedvaten van een cadaver zoodanig vrij te praepareeren, dat men na kan gaan, of deze al of niet een thrombus bevatten. Een eenvoudige methode, bijv. door het inspuiten in de bloedbaan van een bepaalde stof, die speciaal een thrombus duidelijk zichtbaar maakt, of die een thrombus zoodanig zou impregneeren, dat deze röntgenologisch waarneembaar zou zijn, ontbreekt nog. Wij zijn dus bij het zoeken van een thrombus in een cadaver aangewezen op ons oog, al of niet versterkt door het microscoop. Het grootste deel der bloedvaten blijft bij een sectie aan ons oog onttrokken, ook al verrichten wij deze met uiterste voorzichtigheid en pijnlijke nauwkeurigheid. Morphologisch zijn de, bij dieren gevonden thrombi, identiek met die, welke men bij den mensch vindt. Alleen stuiten wij, evenals bij den mensch, op de groote moeilijkheid om uit te maken, of een gevonden stolsel post- of praemortaal is ontstaan. J a c o b y (47) komt tot de conclusie, dat er nagenoeg geen verschillen zijn tusschen een thrombus en een lijkenstolsel. Er zijn wel gevallen, waarbij eene positieve scheiding mogelijk is, maar het percentage der grensgevallen is onrustbarend groot. Tromben zijn meestal droog, brokkelig en ruw aan de oppervlakte en hechten zich meestal op één plaats aan de vaatwand. Lijkenstolsels zijn glad, elastisch en vochtig, liggen los in de bloedvaten. Veelal echter zijn er nagenoeg geen verschillen tusschen een thrombus en een lijkenstolsel; daarom hebben wij bij de door ons gevonden thrombi alleen die vermeld, waarbij twijfel uitgesloten kon worden.

Wij hebben nu beproefd experimenteel bij den hond thrombose op te wekken, op eene analoge wijze als wij denken, dat bij den mensch thrombose zou kunnen zijn ontstaan, zonder hiermede alle andere ontstaansmogelijkheden bij den mensch uit te sluiten. De mogelijkheid bij den hond thrombose op te wekken, op eene zoodanige wijze, als deze bij den mensch zou kunnen zijn ontstaan, hebben wij getracht te bereiken met een lichaamseigen stof, n.l. bloed.

Daar in de literatuur geen enkel „reagens” beschreven staat, waarmede men eenigermate na kan gaan, of er een toestand van „Thrombosebereitschaft” bestond en wij wisten, dat het buitengewoon moeilijk zou zijn, klinisch of pathologisch anatomisch deze te bepalen, hebben wij getracht een methode uit te werken, die op den toestand eener „Bereitschaft” zoude wijzen. In de bepaling

der bezinkingssnelheid der roode bloedlichaampjes meenden wij een reagens als boven bedoeld te hebben gevonden. Onze aanvankelijk hoog gespannen verwachting werd teleurgesteld; toch meenen wij, dat deze bepaling als zeer ruw reagens, althans bij de experimenteele thrombose, waarde heeft. Een sterke aanwijzing, dat het postoperatief doormaken van eene infectie, in den vorm van eene etterende draadhechting op thrombose een remmenden invloed uitoefent, bleek uit de later uitvoerig te beschrijven experimenten in Hoofdstuk V.

Wij willen nu trachten door middel van het dierexperiment met den hond als proefdier de volgende punten aannemelijk te maken.

1. dat door eene door ons uitgedachte sensibilisatiemethode door middel van lichaamseigen stof, thromben zijn op te wekken, die èn morphologisch èn wat hunne ontstaanswijze betreft, identiek zijn aan de postoperatieve of puerperale thrombi van den mensch.
 2. dat de, in verband met onze in het dierexperiment gevonden feiten, die in velerlei opzicht gesteund worden door de in de literatuur over de thrombose bij den mensch verkondigde opvattingen, aanleiding geven tot het opstellen van eene eigene visie omtrent één der ontstaansoorzaken der thrombose in het algemeen.
 3. dat de bepaling der bezinkingssnelheid der roode bloedlichaampjes als ruw „reagens” bruikbaar is bij de experimenteele thrombose bij den hond.
 4. dat er een sterke aanwijzing bestaat, dat het postoperatieve ontstaan van eene etterende draadhechting een thrombose remmenden invloed op het organisme uitoefent.
 5. dat eene etterende draadhechting het onmogelijk maakt eene versnelling der bezinkingstijd der roode bloedlichaampjes op te wekken door middel van een nader te omschrijven sensibilisatiemethode.
-

HOOFDSTUK II.

LITERATUUROVERZICHT EN BESPREKING OVER HET ONTSTAAN, DE OORZAKEN EN PROPHYLAXE VAN POST-OPERATIEVE EN PUERPERALE THROMBOSE.

A. Het ontstaan van thrombose en de factoren die hieraan medewerken.

Definitie:

Onder thrombose verstaat men eene stolling van het bloed in het gesloten bloedvatstelsel, tijdens het leven ontstaan. Thrombose is het proces, dat als resultante de stolling van het bloed in het gesloten bloedvatstelsel veroorzaakt, terwijl een thrombus het product van deze stolling is.

Voor het tot stand komen van een bloedstolling zijn minstens 4 componenten noodig, n.l. fibrinogeen, prothrombine, calciumionen en het in lichaamsweefsels en lichaamsvloeistoffen voorhanden zijnde thrombokinase of cytozym, hetwelk uit de bloedplaatjes, maar ook uit de roode en witte bloedlichaampjes onder bepaalde omstandigheden vrijkomt. Hoewel de thrombokinase voor de stolling een belangrijke factor schijnt, blijft het een open vraag, waarom bij een „Thrombosebereidschaft” de bloedplaatjes eerder uiteenvallen dan normaal, want ten slotte berust de stolling in een bloedvat op een vrijkomen van thrombokinase, dat normaler wijze niet vrij binnen de bloedbaan voorkomt. Mogelijk zoude kunnen zijn, dat celafvalproducten het endotheel van de vaten beschadigen en daardoor de bloedplaatjes in de bloedbaan uiteenvallen. Zulks is echter niet meer dan een hypothese, evenals het aannemen van colloïd-osmotische veranderingen in het bloed.

Welke opvatting van het mechanisme der bloedstolling de juiste is, kan buiten beschouwing gelaten worden; wij weten zeker, dat voor het tot stand komen van een thrombus intravasculair celverval, of endotheelbeschadigingen noodig zijn.

Uit de omvangrijke literatuur, die er in den loop der jaren, zoowel op klinisch, pathologisch-anatomisch, als experimenteel gebied verschenen is, blijkt duidelijk, dat het thrombose-probleem aan actualiteit niets heeft verloren. Deze belangstelling

moeten wij eensdeels toeschrijven aan het feit, dat er nog steeds geen bevredigende verklaring gevonden is voor het thrombose vraagstuk, anderdeels, dat volgens velen het aantal thrombose patiënten bij den mensch steeds toegenomen is. (Mayer 63, Hammer 43, Welcker 101).

Nuboer (71) komt echter tot de conclusie, dat de laatste jaren het aantal patiënten met doodelijke longembolie niet toegenomen is. De thrombose en haar zoo gevreesde complicatie longembolie, is nog steeds het schrikbeeld der chirurgen en der gynaecologen gebleven. Volgens Rupp (85) kunnen wij door het steeds dreigend gevaar der postoperatieve en puerperale thrombose, bij geen enkelen chirurgischen ingreep of verlossing de prognose voor 100% gunstig stellen. Veraart (96) schat, dat er dagelijks 2 patiënten in ons land aan postoperatieve en puerperale thrombose sterven.

De literatuur, handelende over de mesenteriaalthrombosen, die men bij levercirrhose, levercarcinoom, uterine infecties, abortus, rectum-carcinoom, Douglas absces, appendicitis, ileus, ingeklemde breuk vindt, is buiten beschouwing gelaten. Wij beperken ons tot de literatuur over de postoperatieve en puerperale thrombose.

De thrombosen, die men vindt bij arteriosclerotische vaatveranderingen, klepgebreken, endocarditis, en de thromben, die door druk van een tumor ontstaan zijn, benevens de thromben, die men bij allerlei ontstekingsprocessen in de omgeving dezer ontstekingen vindt, zijn geen van allen in de bespreking betrokken.

Het morphologische ontstaan van een thrombus stelt men zich als volgt voor:

Men veronderstelt, dat de bloedstroomvertraging de belangrijkste factor is, waardoor de vorming van den thrombus wordt bevorderd, en stelt zich daarbij voor, dat de bloedplaatjes uit de sneller stroomende aszône door de bloedstroomvertraging in de randzône zouden komen, en dan tegen den wand stagneeren.

Von Recklinghausen (79) betoogt, dat overal, waar de bloedbaan plotseling wijder en dus de bloedstroom vertraagd wordt, in het bloed wervelvorming optreedt; het bloed niet meer in rechte lijn vooruit zal stroomen, en daardoor een stagneeren der bloedplaatjes tegen den vaatwand plaats heeft. Zahn (107) schrijft aan den golfvormigen bloedstroom eene belangrijke rol toe, evenals aan de intima, daar elke verhevenheid een stagnee-

ren der bloedplaatjes mogelijk maakt. Zijn de bloedplaatjes tegen den wand gestagneerd, dan is als het ware het fundament voor den thrombus gelegd; de andere bloedbestanddeelen, de witte en de roode bloedlichaampjes bevorderen de vorming van den thrombus, evenals het fibrine. Het bloed voert steeds nieuwe bouwstoffen aan en zoo wordt de thrombus steeds grooter en grooter. Door den bloedstroom kunnen er deeltjes van dezen thrombus door het lichaam meegevoerd worden en op andere plaatsen stagneeren: embolie. Veraart (96) beschouwt de embolie als een versleepte bloedkoek, doordat er een krimping van den thrombus heeft plaats gehad.

Hoe grooter de embolus is, des te meer kans is er, dat deze hier of daar stagneert in een voor het leven noodzakelijk bloedvat. Het gevaar van een embolus voor het organisme hangt dus af van de plaats, waar deze zich bevindt. Zoolang de thrombus wandstandig is, en het bloedvatlumen nog niet geheel opvult, steekt zijn vrije einde in den bloedstroom. Tegen dit vrije deel stagneeren weer bloedbestanddeelen, waardoor de thrombus steeds aangroeit. Direct levensgevaar brengt de thrombus alleen, als deze zetelt in een voor het leven zeer belangrijk bloedvat. Indirect gevaar voor het leven brengt de thrombus door mogelijke afgifte van een embolus.

Door het geleidelijk aangroeien van den thrombus ontstaat het gelaagd aspect. Van de snelheid van vorming en van den ouderdom hangt het af, of de thrombus wit, rood of gemengd van kleur zal zijn. Hoe langzamer de thrombus ontstaat, hoe blanker de kleur zal zijn, het hoofdbestanddeel van den thrombus wordt gevormd door de bloedplaatjes en de witte bloedlichaampjes, maar bij sneller ontstaan worden tevens veel roode bloedlichaampjes ingesloten. Door de ruwe oppervlakte van den thrombus ontstaan er wervelstroomen in het bloed en hierdoor verlaten steeds meer bloedlichaampjes en bloedplaatjes de aszône om in de randzône te stagneeren: de voortdurende groei maakt de wandstandige thrombus tot een obtureerende, die het bloedvat totaal afsluit.

De algemeen heerschende meening, die men overal in de literatuur terug vindt, geeft aan, dat er drie belangrijke factoren zijn, die samen tot het ontstaan van thrombose kunnen voeren, n. l.:

1. Belemmering van den bloedstroom.
2. Beschadiging van den vaatwand.

3. Veranderingen van het bloed.

Geen dezer drie factoren kan zelfstandig thrombose veroorzaken, alleen een noodlottig samengaan van meerdere factoren kan tot het ontstaan van thrombose aanleiding geven.

1. Belemmering van den bloedstroom.

Bloedstroomvertraging, beter: verzwakking van den drijfkracht van het hart of van de elasticiteit van de vaten, geldt bij vele auteurs als een der belangrijkste factoren en inderdaad wordt deze visie gesteund door verschillende feiten, welke o.a. door Aschoff (4), Recklinghausen (79) en Zahn (107) naar voren gebracht worden.

Volgens Pietersen (76) en Behr (9) neemt thrombosegevaar toe met het stijgen der jaren. Men ziet veel thrombose bij lijders aan varices en aneurysmata. Veel thromben bij den mensch werden vooral aan het linkerbeen waargenomen. Pietersen zag een tweemaal zoo groote frequentie van een thrombe aan het linker been optreden dan aan het rechter been en inderdaad is de veneuze bloedafvoer aan het linker been iets minder gunstig, dan aan het rechter.

Dietrich (23—24—25—26—27) en Zschau (111) hebben experimenteel thrombose opgewekt door kunstmatig bloedstroombelemmeringen aan te brengen. Anderen, hoewel zij het belang van de bloedstroomvertraging als oorzakelijk moment niet weg wilden cijferen, konden hieraan toch geen domineerende invloed toekennen. Als argument voor hunne opvatting brengen zij naar voren, dat hartlijders, die weken en maanden lang met alle duidelijke teekenen van stuwing en insufficiëntie van het hart het bed moesten houden, zeer zelden hun ziektebeeld door een optredende thrombose gecompliceerd zagen. Heuszer (44) en Pietersen (76) geven aan, dat bij 191 vrouwen met ernstige hartgebreken niet meer thrombose voorkwam dan bij vrouwen zonder hartgebreken.

Heuszer (44) nam waar, dat gezonde, krachtige, jeugdige personen, na een gering trauma of eenvoudige operatie, voor wie slechts eenige dagen of in het geheel geen bedrust voorgeschreven was, toch thrombose en embolie kregen.

Nuboer (70—71—72) heeft waargenomen, dat in het gebied van variceus uitgezette aderen, waarin het bloed zeer langzaam stroomt, of zelfs stilstaat, de thrombose bijna steeds beperkt blijft tot een gedeelte van het uitgezette bloedvat, of tot

een uitbochtig, bijv. bij een klep. In aseptische amputatiestompen vormt zich bij onderbinding slechts eene plaatselijke wondthrombose en blijft de zuil van stilstaand bloed er boven vloeibaar.

Thrombose treedt niet altijd bij voorkeur op in gebieden, waarin de bloedstrooming bijzonder langzaam is.

Baumgarten (7) toonde experimenteel aan, dat het bloed in een dubbel onderbonden bloedvat dagen lang vloeibaar blijft. Aschoff (4) brengt naar voren, dat het niet aankomt op de bloedstroomverlangzaming, maar op de geaardheid hiervan. Bij het samenvloeien van langzaam stroomde bloedmassa's ontstaan wervelstromingen, vooral achter de, als barrière werkende kleppen.

2. Beschadiging van den vaatwand.

Het spreekt vanzelf, dat in een bloedvat, welks binnenvlakte niet glad meer is, maar onregelmatig, ruw, gekloofd, zich veel eerder bloedplaatjes zullen opstapelen, of zich een stolsel zal hechten, dan op een gladden binnenwand. Toch staat hier lijnrecht tegenover, dat aan sterk veranderde vaatendothelien niet het kleinste stolsel te vinden is, terwijl dikwijls bij secties in bloedvaten met een gaven endotheelwand de grootste thrombi aanwezig zijn. (Rupp 85).

Hiertegen is echter aan te voeren, dat deze groote thrombi ontstaan kunnen zijn uit emboli, welke afkomstig zijn uit een primairen thrombus op een andere plaats van het lichaam, waar misschien een vaatwandverandering aanwezig geweest was.

Aschoff (4) meent, dat thromben in de venen driemaal zoo veel voorkomen als in de arterien. Bij veelvuldig voorkomende arteriosclerose ziet men uitgebreide vaatwandveranderingen, die maar uiterst zelden aanleiding geven tot de vorming van thromben. Experimenteel kan men door het aanbrengen van vaatwandbeschadigingen op eenvoudige wijze thromben opwekken. (zie Hoofdstuk III).

3. Veranderingen van het bloed.

De laatste jaren staat deze derde factor in het brandpunt der belangstelling van vele onderzoekers. Men is begonnen met systematisch de veranderingen te onderzoeken, die het bloed na een operatie ondergaat. Zoowel het gedrag der bloedlichaampjes als van het bloedserum werden nauwkeurig bestudeert. Wirth

(106) geeft hiervoor drie methoden aan n.l.:

- a. Bacteriologisch-serologisch
- b. Fysisch-chemisch
- c. Morphologisch-biologisch.

Elk dezer methoden geeft een dieper inzicht in de veranderingen, die het bloed na een operatie of na een partus ondergaat. Ideaal zou het zijn, om het bloed minutieus volgens elk der drie genoemde methoden te onderzoeken. Dit stuit echter op onoverkomelijke bezwaren, daar het practisch onmogelijk is, om aan mensch en dier postoperatief de voor deze onderzoekingen benodigde bloedhoeveelheden te onttrekken.

Wij zullen nu de verkregen resultaten van deze drie methoden van onderzoek bespreken:

a. Bacteriologisch-serologische methode van bloedonderzoek:

Vele onderzoekers vonden, dat de vóór de operatie reeds aanwezige bacterien, ook na de operatie in het bloed te vinden zijn, en dat de bacterien, die vóór de operatie latent waren, daarna in virulentie toenamen, en dat er bovendien steeds postoperatief kiemen exogeen in de bloedbaan kwamen. Dit laatste geschiedde echter lang niet altijd en het is de vraag, of dit binnendringen van kiemen tijdens de operatie een constant gebeuren is. Bloed werkt bactericide.

Over het serologisch bloedonderzoek is nog weinig bekend. Heuszer (44) citeert Deuber, die gevonden heeft, dat het agglutinatievermogen van het bloed voor verschillende bacteriën na een operatie stijgen kan. Vorschütz bevestigde deze waarneming voor wat betreft de zwangerschap; terwijl Löhner het agglutinatievermogen na injecties van proteïne corpora verhoogd vond.

b. Fysisch-chemisch bloedonderzoek.

Voor deze wijze van onderzoek zijn het vooral de bloedeiwitten die van groot belang zijn.

Bij vele aandoeningen vindt men typische verschuivingen in de verhoudingen der verschillende bloedeiwitten. Zoo vond Windfeld (105) na operaties de viscositeit van het bloed verhoogd.

Verder zagen velen postoperatief en postpartem groote veranderingen in de samenstelling van het bloedplasma. Hoe meer de genezing vordert, hoe meer de normale verhoudingen weer benaderd worden. De veranderingen bestaan o.a. uit verschuivingen van de bloedeiwit-colloïden naar de grof-disperse zijde doordat de

globulinen afnemen en het fibrinogeen toeneemt.

G y o e r g y (97) toonde aan, dat normaal navelbloed van den mensch 90% albumine bevat, terwijl bij congenitale lues 80% tot de globulinefibrinogeen fractie behoort. Hierop komen wij later terug.

Nu heeft F a h r a e u s (81) een verband gevonden tusschen bovengenoemde veranderingen in het bloedplasma en een verschijnsel, dat reeds eeuwen bekend was, n.l. de bezinkingssnelheid der roode bloedlichaampjes. Zijn boekje: „The suspension-stability of the blood” is een standaardwerk, dat met één slag de aandacht op dit zoo belangrijke verschijnsel heeft geworpen.

Reeds vroeger had men ontdekt, dat bij een aantal ziekten het bloed een z.g.n. crusta phlogistica, bij zwangerschap een crusta gravidarum, enz. vormde. (door de Engelschen vaak buffy-coat genoemd.)

F a h r a e u s heeft nu op wetenschappelijke wijze dit probleem aangevat. In verband met de beteekenis in dit proefschrift aan de bezinkingssnelheid der erythrocyten toegekend moet hier iets nader op de theorie der bloedbezinkingssnelheid (B.Z.S.) worden ingegaan.

Het bloed kan men beschouwen als een vloeistof, waarin zich vaste deeltjes bevinden. De snelheid, waarmede deze deeltjes nu naar beneden vallen wordt aangegeven door de volgende formule, bekend als de Wet van S t o k e s :

$$v = \frac{2}{9} g \frac{s - s_1}{u} \cdot r^2.$$

Daarin is: g = versnelling van de zwaartekracht

s = S. G. van het deeltje

s_1 = S. G. van de vloeistof

u = viscositeit

r = straal van het deeltje.

F a h r a e u s heeft zich nu allereerst afgevraagd of men deze formule wel op het bloed mag toepassen. Bij benadering schijnt dit wel het geval te zijn. Daarna heeft hij onderzocht, wat er in het bloed moet veranderen, opdat een deeltje sneller valt.

Hiervoor zijn de volgende mogelijkheden:

1. S. G. der deeltjes neemt toe.
2. S. G. van het bloedplasma neemt af.
3. de viscositeit van het plasma neemt af.

4. de grootte van het deeltje neemt toe; agglutinatie der deeltjes. F a h r a e u s heeft nu nagegaan, wat er bij een verhoogde B.Z.S. in werkelijkheid in het bloed verandert.

Het S. G. van deeltjes en plasma verandert slechts in geringe mate, terwijl F a h r a e u s het opmerkelijke feit ontdekte, dat de B.Z.S. *niet het minste te maken had met de viscositeit van het plasma.*

Daarmede kan men het vreemde waarnemingsfeit verklaren, dat bij verschuivingen in het plasma van de bloedeiwitcolloïden naar de grof disperse zijde, de viscositeit *toeneemt* en de B.Z.S. *toch groter* wordt. Dit is door velen bevestigd.

Tenslotte blijft nog het vierde punt over, n.m.l. het groter worden der deeltjes of het samenklonteren hiervan. Het verschijnsel van het samenklonteren der erythrocyten was reeds eerder bekend o.a. als auto-agglutinatie van Landsteiner of z.g.n. „Geldrollenvorming”. Inderdaad vond F a h r a e u s een verband tusschen auto-agglutinatie en verhoogde B.Z.S. Het belangrijkste deel van het onderzoek van F a h r a e u s is echter geweest, dat hij zocht naar de oorzaken der verhoogde auto-agglutinatie. Hij vond nu dat: „the chief cause of this phenomenon (increased agglutination and rouleaux formation) is an increase in amount of the easily precipitated protein-fractions, the serum globulin and the fibrinogen or both, called in one term: globulin increase.” Later is nu gebleken, dat de toename der albuminefractie een verandering in de negatieve lading der erythrocyten teweeg brengt, de z.g.n. ζ potentiaal ervan vermindert. Dit is ook door kataphoreseproeven bewezen. Door de negatieve lading stooten normalerwijze de erythrocyten elkaar af; vermindert deze lading, dan is de agglutinatiekans groter.

Het spreekt vanzelf, dat met het bovenstaande slechts een klein en zeer oppervlakkig overzicht gegeven is van de theorie der B.Z.S.-reactie.

We mogen volgens het bovenstaande echter aannemen, dat de bezinkingssnelheid een aanduiding is voor de verandering der bloedeiwitcolloïden in het plasma.

Hoe staat het nu met de B.Z.S. in die toestanden, waarbij men wel eens thromboses ziet, dus postoperatief of postpartem.

Inderdaad vonden een aantal onderzoekers een verhoogde B.Z.S. na operaties. Zoo vindt H e u s z e r (44) na operaties een verhoogde B.Z.S., welke soms pas weer na weken of maanden de

waarde van voor de operatie bereikt. Ook *Fahraeus* heeft zich met vraagstuk van het verband tusschen verhoogde B.Z.S. en thrombusvorming beziggehouden. Hij komt tot de volgende belangrijke conclusie: „The most common and important fact leading to the origin of fibrine coagula in the corpse is the reduced suspension stability of the blood, i. e. the increased agglutination of the red corpuscles.

Toch mogen wij wel opmerken, dat *Fahraeus* zich door een te groot enthousiasme, laat verleiden dit vraagstuk zoo simpel op te vatten. Er zijn waarschijnlijk nog veel meer factoren, die hierbij een rol spelen.

Volgens *Gram* (38—39) is het aantal erythrocyten van ondergeschikt belang in vergelijking met het partieele volume der roode bloedlichaampjes. Deze onderzoeker stelde tevens vast, dat de kortere bezinkingstijd, die men bij vrouwen vindt, in vergelijking met de bezinkingssnelheid bij den man, verklaard kan worden door een geringer volume der roode bloedlichaampjes bij de vrouw. *Gram* slaagde er in een formule te vinden om de bezinkingssnelheid der roode bloedlichaampjes zoodanig te corrigeren, dat de fouten, ontstaan door de ongelijke grootte der roode bloedlichaampjes, geëlimineerd worden.

c. Het morphologisch biologisch bloedonderzoek bracht de volgende wijzigingen aan het licht:

De roode bloedlichaampjes ondergaan postoperatief noch in aantal, noch morphologisch eenige verandering, mits er geen ernstig bloedverlies is opgetreden. Is zulks wel het geval, dan treedt een vermindering van het aantal roode bloedlichaampjes op. De witte bloedlichaampjes zijn meestal na enkele uren in aantal vermeerderd. Als oorzaak hiervoor wordt aangegeven: de wondprikkeling, het hechtmateriaal, of een, de operatie begeleidende infectie, of wel een parenterale eiwitresorptie. Na enkele dagen is het aantal der witte bloedlichaampjes weer normaal; morphologisch treden postoperationem geen wijzigingen op.

Het aantal thrombocyten wisselt postoperationem zeer sterk. *Windfeld* (105) deelt daaromtrent mede, dat er op den eersten en tweeden dag postoperationem een tendens tot daling bestaat, die echter slechts in een vierde der gevallen beneden de physiologische normen komt. Daarna volgt een stijging die eerst tusschen den 10en en 15en dag zijn maximum bereikt. Deze wisselingen van het aantal thrombocyten treden na alle

operaties op; de grootte der wisselingen is afhankelijk van den ernst der operatie, tenminste in zooverre, dat hoe meer weefselbeschadigingen en bloedingen er ontstaan zijn, des te grooter de wisselingen zijn. Bij groote operaties met veel celverval door weefselbeschadiging, vond Windfeld (105) soms stijgingen tot 130% toe van het aantal, dat vóór de operatie vastgesteld was. Direct verband tusschen bloedverlies en aantal thrombocyten werd niet waargenomen. De stijging van het aantal thrombocyten is dus niet als een regeneratieverschijnsel te beschouwen. Bij fracturen treedt weinig bloedverlies op, en toch zijn de wisselingen van het aantal thrombocyten zeer groot. De resorptie van bloedextravasaten en afvalproducten van weefseltraumata veroorzaken een vermeerdering van het aantal thrombocyten. Waar en hoe deze weefselafbraakproducten inwerken is evenmin als de chemische structuur bekend. Bij eenzelfde operatie, die bij twee verschillende menschen verricht wordt, varieeren de aantallen bloedplaatjes postoperationem zeer veel. Dit is echter wel te verklaren, daar elke operatie verschillende hoeveelheden weefselafbraakproducten en bloedextravasaten te resorbeeren geeft. Heuszer (44) vermeldt, dat na een operatie niet alleen het aantal thrombocyten wisselt, maar dat eveneens het agglutinatievermogen der thrombocyten stijgt.

Windfeld (105) bestrijdt deze waarneming en meent dat de thrombocyten zeer weinig resistent zijn, daar ondanks pijnlijk nauwkeurige voorzorgen toch soms nog een agglutinatie plaats vindt. Zelfs een te snelle bloedonttrekking met de recordspuit, waarin zich een citraatoplossing bevindt, kan reeds agglutinatie veroorzaken, evenals een geringe verontreiniging van glas of telkamer. Hieruit volgt echter, dat Windfeld alleen de methode van onderzoek, die Heuszer toepaste, becritiseert, terwijl hij de door Heuszer getrokken conclusie onaangetast laat. De waarneming van Heuszer, dat het agglutinatievermogen der thrombocyten postoperationem verhoogd blijft, is van groot belang, daar immers sinds de ontdekking der bloedplaatjes door Dekhuyzen en Bizzoro gebleken is, dat zij bij den primairen aanleg van een thrombus zulk een groote rol spelen. De bij een langzame bloedstroom ontstane witte thrombus bestaat voor een groot deel uit kleurloze leucocyten en bloedplaatjes; de primaire thrombus wordt ingeleid door eene samenkleefing van bloedplaatjes en eene verkleefing ervan met den vaatwand, waarop zich

eerst een dun vliesje, het z.g.n. vliesje van Laker, gevormd heeft. Op deze samengekleefde bloedplaatjes hechten zich nu de in de bloedbaan aanwezige leucocyten en thrombocyten en ten slotte vlokt het fibrine uit, als een fijnmazig net, waarin de bloedlichaampjes omsloten liggen. De roode bloedlichaampjes treden eerst secundair met den thrombus in verbinding, door zich aan het apicale einde op te stapelen. Het is dus begrijpelijk, dat hoe grooter het agglutinatievermogen van de bloedplaatjes is, zich des te gemakkelijker een thrombus kan vormen.

B. Oorzaken en prophylaxe der postoperatieve- en puerperale thrombose.

In de vorige eeuw stonden twee groepen tegenover elkaar: diegenen, die de zuiver mechanische oorzaken als ontstaansmogelijkheid van thrombose konden aanvaarden, en zij, die veronderstelden dat door een bepaalde oorzaak plotseling het fibrineferment vrij zou komen, hetwelk een stolling van het bloed ten gevolge zoude hebben.

Op het eind der negentiende eeuw bleek echter, dat alleen mechanische belemmeringen van den bloedstroom, hoewel ook heden ten dage de belangrijkheid van dezen factor voor de aetiologie der thrombose niet ontkend wordt, niet uitsluitend als de oorzaak der thrombose konden beschouwd worden. Daarom zal het duidelijk zijn, dat de prophylactische maatregelen en ook de therapeutische, die op deze theorie steunen, weinig succes konden hebben. Deze waren bovendien zeer primitief en bestonden hoofdzakelijk in het geven van hartstimulantia en het voorschrijven van beweging aan operatieve en puerperale patienten.

De tweede groep voorstanders van de theorie, dat in het vrijkomen van het fibrine de oorzaak der postoperatieve en puerperale thrombose verborgen lag, trachtten door het geven van kalkzoutenbindende middelen als citras natricus (dat inderdaad in vitro de stolling van het bloed tegengaat) en kalkvrije diëten, resultaten te verkrijgen. Even scheen het, toen men ontdekt had, dat een extract der mondklieren van den bloedzuiger, de *Hirudo officinalis*, het hirudine, een groot bloedstollingsremmend vermogen bezat, dat het lang gezochte prophylactische en therapeutische middel gevonden zoude zijn. Spoedig gingen R i m a n n en W o l f (80) er toe over hirudine intraveneus te injecteren. Experimenteel vond men dat 1 mgr. hirudine per 5 cc bloed, intraveneus geïnji-

ceerd, het bloed 4½ uur onstolbaar maakte. Deze prophylaxe had echter de volgende bezwaren:

Hirudine bleek erg duur te zijn. Hoe lang men de injecties na de verkregen onstolbaarheid van het bloed zou moeten doorzetten, bleef een open vraag. Daarbij kwam de moeilijkheid om de noodige steriliteit bij zoo talloze intraveneuze injecties te handhaven en bovendien, de niet absolute zekerheid dat de talrijke injecties onschadelijk voor de gezondheid van den mensch zijn.

De theorie, dat bij thrombose het fibrine plotseling vrij zou komen, kon zich niet handhaven toen bleek, dat het fibrine bij den primairen aanleg van een thrombus een ondergeschikte rol speelde. Bovendien frappeert bij het aanschouwen van een thrombus de overheerschende hoeveelheid bloedplaatjes en de hiermede in verhouding geringe hoeveelheid fibrine.

De Infectietheorie.

Iets langer hebben wij stil te staan bij de infectietheorie, welke in het begin der 20e eeuw ontstond. Het groote aantal aanhangers van deze theorie, onder wie F r a e n k e l (34) een voorname plaats inneemt, gelooft dat thrombose door een infectie wordt veroorzaakt. In de postoperatieve en puerperale thrombose ziet F r a e n k e l een later optredend teeken van een plaatsgevonden hebbende infectie en vergelijkt de postoperatieve en puerperale thrombose met de postoperatieve parotitis, daarbij als argument aanvoerende, dat ook de infectieuze parotitis veelal voorkomt na operaties, vooral na laparotomiën en gynaecologische ingrepen. F r a e n k e l beschouwt derhalve de postoperatieve en puerperale thrombose als een bacterieele metastase, wier porte d'entrée de operatiewond of de baarmoeder is. De theorie wordt bekrachtigd door te verwijzen naar het samengaan van osteomyelitis en angina en staphylostreptomycose der huid. Dit zijn alle ziekten waarvan bekend is, dat er weken verlopen tusschen de primaire ziekte, het intreden door de porte d'entrée en de secundaire metastatische manifestatie.

Na een clinisch nauwelijks merkbaar latent stadium van bacteriaemie, treden dan door een of andere oorzaak, de secundaire verschijnselen op. Er is een symptoomloos en klachteloos stadium tusschen de primaire infectie en de secundair optredende metastase. Volgens F r a e n k e l zijn deze ziektebeelden analoog met

de postoperatieve en puerperale thrombose. Ook hier treden de secundaire verschijnselen op een plaats op ver van het operatiegebied of de baarmoeder verwijderd; maar toch zetelt in de operatiewond of de uterus de porte d'entrée.

Wij mogen echter niet vergeten, dat, al verkrijgt men een volkomen wondgenezing per primam, toch de operatiewond of uterus pathogene bacteriën kan bevatten. De werking dezer bacteriën ziet men pas later geopenbaard, op een plaats, die ver verwijderd is van het operatieterrein of de baarmoeder. Het is te begrijpen, dat dit proces zeer mild verloopt, want dringen de bacteriën direct in de bloedvaten bij een infectie, dan treden heftige verschijnselen op. Bij een metastase is het echter anders: daar is de smetstof eerst het filter van de lymphklieren gepasseerd en daardoor verzwakt, om pas daarna in de bloedbaan te komen, waar ze door de bactericide kracht van het bloed nogmaals verzwakt wordt. Deze dubbele verzwakking der smetstof maakt dat de verschijnselen weinig heftig zijn.

Men mag niet uit het oog verliezen, dat er slechts gradueele verschillen bestaan tusschen een genezing per primam en per secundam van een wond en dat het vooropgezette doel werkelijk kiemvrij te opereeren nog lang niet bereikt is. Zeker is het bovendien dat de postoperatieve meteorismus myogenes of paralyticus een direct gevolg is van de operatie, dus onmiddellijk aansluit aan de buiksnede. Wordt om een of andere reden een relaparotomie verricht, dan ziet men veelal in dit stadium vrij vlug na de eerste laparotomie een geringe of groote hoeveelheid transsudaat in de buikholte en bovendien dat de serosae op menige plaats troebel zijn; hier en daar bedekt met een dun fibrinelaagje. Zou men dergelijke gevallen bacteriologisch gaan onderzoeken, dan zou men zonder eenigen twijfel lagere organismen afkomstig uit de darmflora kunnen kweeken uit dit transsudaat. Het is juist dat deze verschijnselen nog niet wijzen op een peritonitis, maar wel zijn er door de operatie traumatisch-septische toestanden ontstaan. Bovendien ziet men bij algemeene septische infecties, die extra-abdominaal zijn ontstaan, ook meteorismus myogenes en paralyticus optreden.

Dat bij een bestaande meteorismus myogenes en paralyticus na een laparotomie gemakkelijk bacteriën en toxinen door de bloedvaten geresorbeerd kunnen worden, spreekt van zelf. Frankel meent nu alle grond te hebben, om in de direct na een laparotomie

optredende infectieuze darmverlamming, het uitgangspunt van pas later optredende storingen te mogen zien. In de sectieverslagen van aan postoperatieve thrombose overleden menschen wordt inderdaad dikwijls het verschijnsel der meteorismus myogenes en paralyticus vermeld.

De voorstanders dezer theorie streven er naar om hunne operatie techniek steeds te verbeteren en om steeds nauwkeuriger de regelen der aseptiek toe te passen, daar zij in elk geval van postoperatieve en puerperale thrombose, een bewijs zien voor een mislukte steriliteit bij de operatie of bij de verlossing. Diegenen, die aan de postoperatieve en puerperale meteorismus myogenes en paralyticus groote beteekenis toeschrijven, trachten ook door clysmas of physostigmine injecties de peristaltiek te herstellen.

De S n o o (91) neemt aan, dat het vooral bepaalde bacteriën zijn die bijzondere sterke affiniteit voor de vaatendotheliën zouden bezitten, welke de postoperatieve en puerperale thrombose zouden veroorzaken. De porte d'entrée voor deze bacteriën zou òf in het operatie terrein òf in de baarmoeder schuilen. Deze bacteriën zouden invloed hebben op het endotheel; het wordt mogelijk geacht dat de bacteriën de samenstelling van het bloed zouden wijzigen, waardoor dan het ontstaan van thrombose mogelijk zou zijn. Bovendien zouden deze bacteriën andere patienten door onmiddellijke of middellijke aanraking kunnen besmetten; De S n o o raadt aan, om alle patienten, ook die een gering verschijnsel van thrombose vertoonen, te isoleeren.

Engelhard (29) vindt De S n o o's uitspraak te scherp en zegt hierover: „De S n o o meent, dat er bepaalde thrombococci zijn, welke niet alleen het bloed doen stollen, maar bovendien de merkwaardige eigenschap bezitten, zich met voorliefde te nestelen in de bekken- en beenaderen. Hoe zij er uit zien, vermeldt hij niet, evenmin spreekt hij van kweekproeven.”

Andere argumenten, die vóór de infectietheorie pleiten, zijn de optredende temperatuursverhooging en het verschijnsel, dat men in ca. 10 % der gevonden thromben bacteriën kan aantoonen.

De voorstanders der infectie theorie voeren verder aan, dat er bepaalde bacteriën zijn, die een stollingsbevorderend vermogen bezitten. De door Dietrich (zie hoofdstuk III) beschreven intima afwijkingen bij het konijn, verkregen door intraveneuze injecties met bacteriën, welke identiek bleken te zijn aan die endotheel veranderingen, gevonden na sommige infectieziekten bij

den mensch, o.a. roodvonk, worden als argument voor de infectie theorie beschouwd.

De S n o o meent voor zijn theorie een steun te hebben gevonden door de waarneming, dat men in klinieken soms plotseling meerdere thrombosepatiënten ziet. Hier tegenover staan echter vele contra argumenten. Het is toch o.a. een bekend feit, dat ondanks toename der kennis van de aseptiek, de thrombose in frequentie is toegenomen. De puerperale thrombose wordt minder frequent gezien op het platteland dan in de steden, terwijl men toch moeilijk aan kan nemen, dat de besmettingskansen in de steden grooter zullen zijn, waar de gynaecologen er eerder in zullen slagen om een partus steriel te laten verlopen. Puerperale thrombose komt meer voor in de klinieken dan thuis en men krijgt veelal den indruk, dat de thrombosekans bij een genezing per primam grooter is, dan bij een genezing per secundam. Bovendien pleit het afebriële verloop der ziekte, vóór het plotseling optreden der thrombose, tegen een infectie. Dat thrombose en embolie vaak optreden bij niet gecompliceerde beenbreuken, of na een eenvoudige verstuiking of kneuzing is bekend. Een der krachtigste argumenten tegen de infectietheorie is, dat de ervaring leert, dat men juist bij heftige infecties na een operatie of partus ontstaan, zoo uiterst zelden thrombose ziet optreden. De infectietheorie geeft geen bevredigende verklaring voor het verschijnsel, dat de thrombenvorming meestal in bepaalde bloedvaten gevonden wordt, want als er bacteriën in de bloedbaan aanwezig zijn, dan zouden deze toch alle bloedvaten op dezelfde wijze moeten beïnvloeden.

De anaphylactische thrombose theorie.

Grondlegger dezer theorie was Cramer (19—20—21), die thrombose als een intoxicatie van het organisme beschouwde, tengevolge van een plaatsgevonden hebbende resorptie van eiwitstoffen en hunne splitsingsproducten, die afkomstig zijn van de wondvlakte en haar omgeving. De patiënten zouden op deze intoxicatie met een individueele gevoeligheid reageeren. Hij bepaalt zich in deze publicatie uitsluitend tot het thrombophlebitisch symptomencomplex der onderste extremiteiten, de phlegmasia alba dolens, zooals men die veelvuldig waarneemt na operaties en verlossingen bij den mensch, en vergelijkt dit ziekte-

beeld met de experimenteele anaphylaxie, waarbij men drie phases kan onderscheiden, n.l.:

- 1e. De resorptie van eiwitten en afbraakproducten daarvan uit de wondvlakte en haar omgeving.
- 2e. Het ontstaan van een conflict tusschen antilichaam en antigeen, doordat er door het lichaam opnieuw eiwitten en afbraakproducten daarvan opgenomen worden, zich uitende in een uitvlokking, een evenwichtsverstoring der colloïdale eiwitcomplexen in de aderwanden en het bloed, met als gevolg trombose.
Het ontstaan van antilichamen in de endothelien der vaatwand, eene phase waarin de patiënt gesensibiliseerd wordt.

Een op den voorgrond tredend verschijnsel bij de thrombophlebitis is de incubatietijd, die er verloopt tusschen het inbrengen van het antigeen en het conflict, dit is de tijd, die er verloopt tusschen den partus en het optreden der thrombophlebitis. Na verlossingen bedraagt deze 9 tot 14 dagen, wat in overeenstemming is met den incubatietijd die men bij de experimenteele anaphylaxie vindt. Soms echter ontstaat de thrombophlebitis direct, of eenige dagen na de verlossing en dit pleit oogenschijnlijk tegen de theorie. Dit komt echter overeen met het verschijnsel, dat sommige menschen, die voor de eerste maal ingespoten worden met een serum, door een aangeboren overgevoeligheid voor dit serum onmiddellijk een reactie vertoonen, een verschijnsel, dat een analogie vertoont met de kraamvrouw, die vlak na den partus een kraambeen krijgt. Het is bovendien mogelijk, dat een dergelijke patiente een verkregen sensibiliteit bezit tengevolge van een bloedverlies, dat bij placenta praevia nog al eens voorkomt.

Maar ook een proefdier, waaraan vóór de injectie met antigeen, veel bloed is onttrokken, wordt hierdoor overgevoelig voor het antigeen. C r a m e r geeft nog een andere verklaring. Korteren of langeren tijd vóór de verlossing kan de patiente een bloeding gehad hebben en een dergelijke bloeding kan de patiente op 2 wijzen beïnvloeden:

- a. Door vermindering van het bloedvolume kan de patiente gesensibiliseerd zijn geworden.
- b. Door de resorptie van het bloed kan de patiente overgevoelig

gemaakt zijn voor die stoffen, die ook na de bevalling geresorbeerd worden uit de wondvlakte en haar omgeving.

Cramer resumeert dan:

„De thrombophlebitis op afstand in het puerperium ontstaat door samenwerking van verschillende factoren, waarbij in de meerderheid der gevallen besmetting geen rol speelt. Naast de persoonlijke overgevoeligheid als eerste oorzaak moet de grootste betekenis toegeschreven worden aan de resorptie van splitsingsproducten van eigen eiwit afkomstig uit de wondvlakte en haar omgeving. De thrombophlebitis is dus een allergische ziekte, waarbij de patiente overgevoelig is voor stoffen van endogenen oorsprong. De afbraakproducten bezitten een organotrope affiniteit, waardoor verschillende shockverschijnselen ontstaan, en laten wat de symptomatologie betreft, een vergelijking toe met de anaphylaxie. Beide processen zijn vermoedelijk aan elkaar verwant.”

De voorstanders van deze theorie trachten door zoo veel mogelijk weefselsparend te opereeren, en alle bloedingen nauwkeurig te stelpen, het gevaar van thrombose te voorkomen.

Vele onderzoekers meenen, dat de oorzaak van thrombose moet verscholen liggen in de operatie of verlossing. Enkelen stellen de narcose hiervoor verantwoordelijk, maar daar de thrombose ook na operaties, die onder locaalanaesthesie worden verricht, voorkomt en bovendien thrombose optreedt in het reconvalescentiestadium, dus in een periode, dat er van een beschadiging van het organisme door de narcose geen sprake meer kan zijn, is deze theorie waarschijnlijk niet de juiste.

Gedwongen bedrust na een operatie of bevalling kan niet de oorzaak van thrombose zijn, daar invaliden, die een jarenlange bedrust doormaken, toch slechts zelden thrombose krijgen.

Welcker (101) stelt het gebruik van catgut verantwoordelijk, anderen schrijven de toename der thrombose toe aan den langeren duur der operaties en aan eene eventueele mindere kwaliteit der gebruikte narcotica. De afkoeling der bloedvaten en weefsels tijdens de operaties is volgens velen niet onschuldig. Payer (75) trachtte bij dieren bij laparotomieën, door mechanische en thermische prikkels, kunstmatige bloedvatbeschadigingen aan te brengen en zoo thrombose op te wekken, welke proeven steeds negatief uitvielen. Mayer (63) en Morawitz (97) brengen de alimentaire en klimatologische invloeden naar voren.

De invloed van den overgang van slechte voeding in de oorlogsjaren naar de overvloedige in de na-oorlogsche jaren, zoude een toename der thrombose veroorzaakt hebben. Zoo zouden de moderne rauwkostvoeding en het klimaat de frequentie van het voorkomen der thrombose beïnvloeden. Bij Oosterlingen komt thrombose veel minder voor dan bij Europeanen; in de warme streken echter krijgen deze laatsten wel thrombose, maar zij voeden zich voor een deel ook europeesch. (A s c h o f f (4)).

R o e g h o l t (82) vestigt in dit verband de aandacht op het rasverschil en zegt, dat het in de warme streken onmogelijk is de patienten geïmmobiliseerd te houden door het hevige transpireren en betoogt verder, dat zoowel doktoren als verpleegsters minder onderhevig zijn aan storingen van de voorste luchtwegen, als verkoudheden en angina's, dan in Europa het geval is.

M e l z n e r (65) geeft als thrombose bevorderende oorzaken o.a. de sport aan. Deze veroorzaakt veelal hart- en vaatziekten, maar heeft ook veel kneuzingen tengevolge, wat weer aanleiding geeft tot de resorptie van cel- of weefselafvalproducten. Tevens meent hij dat infectieziekten wijzigingen in het endotheel der vaatwanden zouden veroorzaken, die tot een verhoogde „Thrombosebereitschaft" zouden voeren. Vooral W e l c k e r (101) schrijft aan de influenza grooten invloed toe.

Alle onderzoekers zijn het er over eens dat thrombose bij corpulente menschen meer voorkomt dan bij magere menschen en meenen in vetzucht een praedisponerende factor te zien.

Velen ook achten intraveneuze injecties, vooral die van vreemd eiwit en van colloïdale metaaloplossingen van hooge concentratie, zeer gevaarlijk, terwijl de inademing van giftige gassen in de groote steden eveneens als thrombose bevorderend beschouwd wordt. Toename van thrombose zou met de toename der maligne tumoren gelijken tred houden. N u b o e r (72) geeft in dit verband aan dat het zeer eigenaardig is, dat, als men er bij een patient niet in slaagt een tumor totaliter te extirperen, de kans voor het postoperatief optreden van thrombose veel grooter is, dan wel redelijker wijze zou verwacht mogen worden.

De toename van operaties op hoogen leeftijd zou de toename van thrombose bevorderen, terwijl kunstmatige levensverlenging door de moderne harttherapie, bij enkelen als oorzaak der toename der thrombose geldt.

Wat de psychische invloeden aangaat, zoo wordt „Kummer-

herz" als praedisponerende oorzaak aangezien.

Veranderingen in het endocriene-systeem en veranderingen in de functies van het autonome zenuwstelsel, worden mede als oorzaak der thrombose beschouwd.

Wij zullen deze laatste twee oorzaken aan een nadere bespreking onderwerpen.

Sommige auteurs zien in de storingen van het endocriene-systeem de oorzaak der thrombose en trachten die door het geven van schildklier praeparaten te voorkomen o.a. Mayer (63) en Bankow (6).

Anderen verklaren zich tegen deze theorie en waarschuwen tegen het geven van schildklierpraeparaten als prophylacticum, zooals Nuboeer (72) en Boshamer (13-14).

De voorstanders der schildkliertheorie voeren als argument aan, dat na de operaties voor struma zoo uiterst zelden thrombose voorkomt en dat, indien er een verhoogde functie der schildklier bestaat, bijv. bij de ziekte van Basedow, longembolie nooit wordt waargenomen, eene opvatting, welke door Nuboeer (72) wordt tegengesproken. Enkele schrijvers meenen, dat bij patienten die door een doodelijke longembolie getroffen worden, duidelijk verminderde schildklierfunctie kan worden vastgesteld. Op grond van bovenstaande feiten gingen velen er toe over om een prophylactische behandeling met schildklier-paeparaten voor te stellen en toe te passen. Spoedig werden naast gunstige, ook slechte resultaten vermeld. Een nader onderzoek leerde bovendien dat slechts bij een kleine minderheid van de thromboselidgers, een verminderde schildklierfunctie kon worden vastgesteld. Toch is op theoretische gronden een verband tusschen de thrombose en de schildklier niet onaannemelijk. Het is waarschijnlijk, dat zowel de bloedsomloop, als de bloedsamenstelling invloed van de schildklier ondervinden; door de inwerking van schildklierpraeparaten kan men den polsslag sneller en den bloeddruk hooger maken. Bekend is dat een duidelijk verlangzaamde bloedstolling optreedt bij Basedowsche ziekte, en dat bij hypothyreoidici de bloedstolling sneller dan normaal is. Bij dieren kan men experimenteel door het geven van jodothyrene de stollingstijd van het bloed verlengen. Men mag derhalve aannemen, dat de schildklier op de samenstelling van het bloed een zoodanigen invloed heeft, dat de neiging tot stolling afneemt. Nuboeer (72) trachtte den invloed van de schildklier experimenteel te toetsen bij het konijn

en de geit, en bewees met deze experimenten, dat bij dieren, waarbij de schildklier verwijderd was, een grootere kans op thrombose bestond dan bij de contrôledieren, die deze bewerking niet hadden ondergaan. De invloed van de schildklier bleek echter zeer gering te zijn en op deze gronden hechtte N u b o e r aan de schildklier praeparaten in verband met de thrombose geen waarde.

S h o c k - t h e o r i e .

B o s h a m e r (13-14) beschouwt evenals C r a m e r, thrombose tot op zekere hoogte, als het gevolg van een shock, maar beschouwt deze shock niet als gevolg van een overgevoeligheid tegenover eiwitten, maar van de traumata door de operatie en de chemische prikkel van het postoperatieve cel- of weefselverval. Het hoofdsymptoom van deze shock is een geheele of gedeeltelijke verlamming van het vaatsysteem; de bloedcirculatie is immers onderhevig aan de werking van de autonome zenuwcentra. Door den operatieven ingreep, gepaard gaande met een trauma en de daarop volgende resorptie van parenteraal eiwit, ontstaan door het postoperatieve cel- of weefselverval, wordt een tijdelijke omschakeling van het autonome zenuwstelsel veroorzaakt, zich uitende in een irritatie der vasomotoren. De verstoring van het autonome zenuwstelsel heeft invloed op den bloedstroom en werkt thrombose bevorderend. B o s h a m e r trachtte zijn theorie experimenteel te bevestigen bij honden, maar kwam tot de conclusie dat het onmogelijk was, om een uitgesproken para-sympaticotonische hypertonie en circulatiezwakte bij deze dieren op te wekken.

HOOFDSTUK III.

LITERATUUR OVERZICHT EN BESPREKING DER EXPERIMENTEELE THROMBOSE.

A. Experimenteele thrombose, waarbij de vaatwand van een bloedvat beschadigd wordt.

De meest eenvoudige methodiek om in het dierexperiment thrombose op te wekken, bestaat hierin, dat een bepaald gekozen bloedvat langeren of korteren tijd geprikkeld wordt.

Deze prikkels kunnen van mechanischen, chemischen of physischen aard zijn en als reactie treedt dan lokaal, op de plaats waar de prikkel ingewerkt heeft, een thrombus op. Langs biochemischen weg lukt het opwekken van thrombi sneller, n.l. door het intraveneus injiceeren van chemicalien, van vreemdsoortig of eigeneiwit, van ferment-bloed of van bloedvat-extracten. Boven genoemde methoden hadden het resultaat, dat men een nauwkeuriger inzicht kreeg in het ontstaan, de ontwikkeling en den bouw van een thrombus. Tevens geven genoemde methoden een beter inzicht in de veranderingen, die het bloed vertoont bij het ontstaan en aanwezig zijn van een thrombus.

Behr (9) ging na, hoe de bloedplaatjes zich gedroegen na biochemische prikkeling der vaten. Aangaande de factoren, die het ontstaan van een thrombus bij den mensch tengevolge hebben, na eene operatie of na een partus, brachten genoemde experimenteele methoden geen licht, immers tot nog toe gaven deze noch aanleiding tot de vorming van een thrombus in het lichaam, ver verwijderd van het geprikkelde bloedvat, noch tot eene metastase, waarvan als uitgangspunt in aanmerking zou kunnen komen de na prikkeling ontstane primaire thrombus. De biochemische methodiek geeft geen steun aan de opvatting, dat een lokaal op een bepaald bloedvat in het operatieveld of de uterus inwerkende prikkel, de directe oorzaak van een postoperatieve of puerperale thrombose zou kunnen zijn.

Bij vele experimenten werd een zoodanig insult op het bloedvat uitgeoefend, dat dit tot groote beschadiging van den vaatwand aanleiding gaf, welke men zeer zeker bij een operatie of

bij een partus niet aanbrengt en daarom ook later niet kan waarnemen.

Aannemende, dat dit laatste toch voor zou kunnen komen, in omvang en intensiteit vergelijkbaar met een experimenteel aangebrachte beschadiging van den vaatwand, dan zou men immers uitsluitend een lokalen thrombus moeten vinden in het operatie gebied i.c. de uterus. Bij een groot aantal verrichte secties van aan postoperatieve of puerperale thrombose overleden menschen vond men echter geen locale trombus in het operatiegebied of in de baarmoeder en haar omgeving.

B. Het opwekken van experimenteele thrombose, waarbij de vaatwand niet beschadigd wordt.

Op groote schaal experimenteerde *Dietrich* (23-24-25-26-27) zonder het gekozen bloedvat te beschadigen. Deze onderzoeker sensibiliseerde konijnen, door in een tijdsverloop van 11 weken $16 \times$ een hoeveelheid coli-vaccin, varierende van 0.1—1.5 cc intraveneus in een oorvene te injecteeren; 8 dagen na de laatste injectie volgde de onderbinding van de linker en rechter vena jugularis. Direct daarop werden in de oorvene 2 ösen coli-bacterien geïnjecteerd.

Het bloedserum van het konijn agglutineerde coli bacterien 1 : 800. In beide venae jugulares nam hij waar: vermeerdering van endotheelkernen; uittreden van leucocyten uit den vaatwand en homogene afscheidingen uit het endotheel, welke laatsten in slingervorm afstroomen. Deze slingers geven aanleiding tot wervelstroomen in de bloedbaan en dit heeft het stagneeren der roode bloedlichaampjes ten gevolge. De slingers bestaan uit bloedplaatjes, leucocyten en een weinig fibrine en hierin zijn nog de resten der veranderde bacterien aantoonbaar.

De zoo ontstane thrombi vertoonen microscopisch en morphologisch hetzelfde beeld als de thrombi, die men vindt bij aan postoperatieve en puerperale thrombose overleden menschen. Deze sensibiliseering van het endotheel is geen specifieke, want die treedt ook op wanneer met staphylococcen voorbehandeld is. De proefdieren zijn eveneens te sensibiliseeren door intraveneus indifferent eiwit, als caseosan, in te brengen. Worden dan na onderbinding der venae jugulares, intraveneus bacterien ingespoten, dan ontstaan er eveneens duidelijke thrombi. Endotheel ver-

anderingen, zooals *Dietrich* experimenteel bij konijnen opwekte, vond men echter nooit aan de endothelien van aan post-operatieve of puerperale thrombose overleden menschen, maar men meende dit te moeten toeschrijven aan het ervaringsfeit dat kort na den dood deze veranderingen spoedig niet meer zijn waar te nemen. Bovendien zijn deze abnormaal geworden endotheel gedeelten zeer moeilijk te vinden, daar deze afgewisseld worden door groote stukken, die bekleed zijn met een volkomen normaal endotheel. Wel worden er bij menschen, die geleden hebben aan bepaalde infectie ziekten, dezelfde endotheelveranderingen gevonden, die *Dietrich* experimenteel bij konijnen verkreeg.

In navolging van *Dietrich* experimenteerde *Zschau* (111) bij konijnen, waarbij vooraf de normale waarden van het aantal bloedplaatjes en van de bloedserumbestanddeelen waren bepaald. Als normale waarden geeft *Zschau*:

Gezamenlijk eiwitserum 6.39%
Serumglobuline 31%
Viscositeit 1.55.

De dieren werden 9 à 10 weken om de twee dagen intramusculair ingespoten met 0.5—3 cc caseosan. Gedurende de intervaldagen werd het aantal thrombocyten, het gezamenlijk eiwitpercentage, serum-globuline percentage en de viscositeit bepaald.

De regelmatige caseosan-toediening om de twee dagen duurde 5 weken, gevolgd door een rustperiode van 10 dagen; daarna werden in 10 dagen nogmaals 4 injecties van 3 cc caseosan gegeven. Na 9 tot 15 dagen ondergingen de dieren een chirurgischen ingreep.

De femoraalvaten werden door middel van een vooraf vrij geprepareerde spierfasciebundel voorzichtig verlegd. De endothelien der femoraalvaten werden op deze wijze zeker niet noemenswaardig beschadigd; 3 à 8 uur na deze operatie vond de autopsie plaats. Direct na het verleggen der femoraalvaten werd in de oorvene een suspensie van mesentericus bacteriën geïnjecteerd.

Zschau heeft o.a. een konijn 10½ week voorbehandeld met caseosan-injecties op de wijze als boven beschreven; 15 dagen na de laatste injectie onderging het proefdier de volgende bewerkingen:

1. Afbinden van een deel der oorvenen, waarna injectie van een suspensie van bact. mesentericus.

2. Omleggen der femoraalvaten aan een der extremititeiten.
3. Intraveneuze injectie in een der niet onderbonden oorvenen met een bact. mesentericus suspensie.

Zes uren na deze ingrepen werd het dier gedood en volgde de sectie.

Uit het bloedonderzoek dat tijdens de interval dagen is verricht, bleek dat het aantal thrombocyten (normaal 800.000) in de eerste 4 dagen daalde, om daarna te stijgen tot 1.100.000, en langzaam terug te keeren tot zijn normale waarde.

Het serum-eiwit percentage steeg van 6.39% tot 7.8% maar bereikte snel na de laatste injectie zijn normale waarde.

Het serum-globuline percentage onderging eene geringe daling, op den 13en dag was het weer gestegen van 31% tot 58%. Ondanks de voortgezette caseosan-injecties wordt een daling tot 17% opgeteekend na 36 dagen behandelen. Eene rustperiode van 10 dagen en eene hernieuwde caseosan-injectie gaf wederom eene stijging tot 43%, terwijl de viscositeit steeg van 1.55 tot 1.70. De sectiebevindingen waren als volgt:

Het endotheel der omgelegde art. femoralis toonde plaatsen met volkomen normale cellen, maar ook abnormale plekken, waarin de endotheelcellen knopvormig in het lumen uitstaken; de cellichamen waren blazig gezwollen en kregen hierdoor een kubisch aspect. De endotheelkernen waren rond en vergroot, met verlies van het z.g. „Spindelkern”-karakter. Het endotheel der niet omgelegde vena femoralis, was nauwelijks veranderd. De afgebonden oorvene en hare omgeving gaven het beeld eener uitgebreide ontsteking. De lever vertoonde eene geringe leververvetting. In de longen waren broncho-pneumonische haarden aanwezig.

Bij zes konijnen werd, met dezelfde methodiek, het experiment herhaald. Twee maal werd een witte thrombus, zoowel in de vena femoralis als in haar zijtakken waargenomen. Alle zes dieren vertoonden veranderingen in de lever. Bij twee konijnen was het aspect der Kupfersche stercellen gewijzigd; deze waren met vet beladen. De Glissonsche kapsel was met vet overvuld, met bindweefselvermeerdering, evenals in de leverbalken, waardoor een duidelijk waarneembare atrophie der levercellen bleek. In een der zes gevallen ontstond een haemosiderose der milt. In een tweede reeks experimenten werd een andere methodiek gevolgd. Bij deze proefdieren werd een stuk lendenmusculatuur ter grootte van 1—2½ cm. weggesneden en dit spierstukje werd onmid-

dellijk op de plaats van wegname weer geïmplanteerd. Hier werd verwacht, dat dit stukje spierweefsel zou necrotiseeren en zoo een vrij sterke langdurende resorptie van weefselverval producten zoude geven. Na 14 dagen volgde het omleggen der femoraalvaten op dezelfde wijze als reeds bij de eerste reeks experimenten beschreven is, eveneens gevolgd door eene injectie van bact. mesentericus. Ook bij deze dieren werd vóór de eerste operatie het thrombocytenaantal, serumeiwit-percentages, serum-globuline percentages en de viscositeit bepaald. De resultaten der ingrepen weerspiegelden zich in de volgende bevindingen: het aantal thrombocyten daalde, om daarna 50% te stijgen, waarop weer een langzame daling volgde. Het serum-eiwit percentage daalde tijdelijk na de eerste operatie, liep op tot 8 en bedroeg den 14en dag 6.66; kwam derhalve het normale percentage van 6.39 weer nabij. Het serum-globuline steeg na 7 à 8 dagen van 31% tot 52%. De viscositeit gaf 12 dagen na de operatie een waarde van 1.60 en kwam daarmee weinig boven de normale waarde van 1.55 uit.

Bij geen der 4 konijnen, waarbij deze werkwijze werd toegepast, ontstond een thrombus. Een geringe leververvetting werd bij 2 der konijnen geconstateerd. Aan de andere organen werden geen afwijkingen gevonden. Uit de tweede reeks experimenten van Zschau blijkt duidelijk, dat er door de resorptie van lichaamseigenstof veranderingen optreden in het bloed, die identiek zijn met de bij de thromboselidiers gevonden veranderingen. (Zie Hoofdstuk II).

Onder de proeven met onbeschadigde vaatwand vraagt de opvatting van König (52-53) speciale aandacht. Deze onderzoeker gaat direct in op de hypothese, dat een der voornaamste oorzaken der thrombose celverval producten zouden zijn, en wel afkomstig van beschadigd en afgestorven weefsel. De bij den mensch optredende thrombose in het dierexperiment zoodanig na te bootzen, dat deze vergelijkbaar i.c. identisch zou zijn, acht hij onuitvoerbaar; m.a.w. hij ontkent in zekeren zin een experimenteel opgewekte thrombose en embolie, die het ontstaan van een thrombose bij den mensch zouden kunnen verklaren, of wel den weg wijzen deze prophylactisch te beheerschen. König stelt zich er mede tevreden, om de drie der voornaamste factoren, welke thrombosevorming bij den mensch beïnvloeden, experimenteel op te wekken. Deze drie factoren zijn:

1. Beschadiging van den bloedsomloop.
2. Bloedveranderingen.
3. Vaatveranderingen.

Hij bewijst nu dat door de celvervalproducten deze drie factoren opgewekt worden en verwijst in zijn betoog naar de proeven van *Dietrich* en die van *Zschau*. Tevens geeft hij aan, dat men bij maligne tumoren, beenbreuken en infectieziekten, dus bij drie ziekten, waarbij veel resorptie van celverval producten plaats vindt, ook veel thrombose ziet optreden. *König* heeft getracht de werking der celvervalproducten na operaties te voorkomen en te vermijden. Hij geeft aan dat na extirpatie der milt, of na blokkeering van het reticulo-endotheliale systeem door kleurstoffen en door middelen die een contraheeren der milt veroorzaken, zooals adrenaline of sympatol, de typische invloed der celvervalproducten op de bloedplaatjes wordt verhinderd. Op deze gegevens berust de door *König* gepropageerde thromboseprophylaxe door middel van sympatol. Interessant vooral is zijn mededeeling, dat door meltextirpatie de werking der celvervalproducten verminderd wordt. Hierop komen wij na de bespreking van onze eigen experimenten terug.

Boshamer (13-14), die bij honden experimenteerde, trachtte in navolging van *Zschau*, langs operatieven weg eene langzame resorptie van vervallen weefsel te verkrijgen. Deze onderzoeker injecteerde intramusculair of subcutaan een met gummi arabicum en olijfolie gemengd spierautolysaat, waardoor een eiwitdepôt werd verkregen dat slechts langzaam resorbeerde. Het lukte echter niet op deze wijze sterke verschuivingen der afzonderlijke eiwitfracties in het bloedplasma waar te nemen. Bij een tweede reeks proefhonden werd een geheele schildklierlap onder zorgvuldige sparing van de bijschildklier geëxtirpeerd, daarna een spier autolysaat geïnjecteerd en de bloedveranderingen werden bestudeerd. Het bloed vertoonde sterke wijzigingen, doch benaderde niet de intensiteit der bloedveranderingen, die bij menschen gevonden worden ten tijde van thrombenvorming.

Bij een derde reeks proefhonden werd getracht door orale kalomel giften, soms door subcutane injecties van physostigmine de pathologische resorptie uit den darm, zoomede den vagustonus te verhoogen. Hoewel de dan ontstane bloedveranderingen eene grootere intensiteit gaven dan bij de in de 1e en 2e reeks gevondene,

was een parallel met de bij den mensch gevonden bloedafwijkingen ten tijde van het ontstaan van een thrombe, niet te trekken. Het gelukte niet na dubbele onderbinding der vena femoralis thromben op te wekken.

Uit de experimenten van Dietrich, Zschau en Boshamer blijkt duidelijk, dat het buitengewoon moeilijk is experimenteel, zonder directe grove beschadiging van een bepaald bloedvat, thrombose op te wekken. Uit de onderzoekingen van Dietrich en Zschau blijkt tevens, dat de experimenteel opgewekte thromben wel morphologisch identiek zijn aan de thromben die men vindt bij den mensch, maar dat de primaire oorzaken die deze in het dierexperiment deden ontstaan, in geen enkel opzicht, wat hun aetiologie betreft, overeenkomst vertoonen met datgene wat zich bij den mensch afspeelt na eene operatie of een partus.

In 1923 deed London (58) bij honden de waarneming dat een angiostomie beter doorstaan werd, wanneer een andere chirurgische ingreep voorafging; daar anders bijna altijd de operatie door den dood gevolgd werd. Deze vóóroperatie bestond uit een eenvoudige visceraal operatie, bijv. een onderbinding van een mesenteriaalbloedvat. Budd en Kurtén (17), die de experimenten van London herhaalden, konden diens uitkomsten bij konijnen bevestigen. Bij hunne experimenten werden volwassen gezonde dieren gebruikt. De eene helft der proefdieren onderging een vóór-operatie, bestaande uit eene onderbinding van een der miltvaten; in enkele proeven werd een mesenteriaal bloedvat genomen in de omgeving van dunne of dikke darm. Na 10 à 12 dagen werd door mediale laparotomie een draad door de vena porta gevoerd en onder lichte spanning zijdelings aan den buikwand gefixeerd op zoodanige wijze, dat er een lichte knik in de vena porta ontstond. Bij de andere helft der proefdieren werd zonder voorafgegane operatie de vena porta als boven beschreven geknikt.

Gelijktijdig met de operatieve ingrepen werden bloedings- en stollingstijden bepaald. Het bleek nu dat de dieren, waarbij geen vóóroperatie geschiedde, allen stierven. De sectie leerde dat in de vena porta en in haar zijtakken thromben van verschillende grootte aanwezig waren. Daarentegen doorstonden de vóórgeopereerde dieren de ingreep relatief zeer goed; zij werden na eenige dagen gedood. De autopsie liet zien, dat alleen op de insteekopeningen kleine, dikwijls nauwelijks waarneembare trom-

bi aanwezig waren en dat zowel de vena porta als de andere bloedvaten in deze omgeving, goed doorstroombaar waren. De bloedstollings- en de bloedingstijden waren bij de vóórgeopereerde dieren aanmerkelijk korter, dan bij de niet-voorbehandelde dieren. B u d d e en K u r t e n meenen de conclusie te mogen trekken in deze vóóroperatie een prophylaxe te hebben gevonden en propageeren de idee, dit bij menschen in praktische toepassing te brengen.

B e h r (9) herhaalde eenige jaren later de experimenten van L o n d e n, B u d d e en K u r t e n en kwam tot de conclusie, dat bij streng steriel opereeren de uitkomsten in tegengestelden zin uitvielen.

HOOFDSTUK IV.

EIGEN INZICHTEN EN OPVATTINGEN OVER EEN DER OORZAKEN DER THROMBOSE.

Theoretische overwegingen:

Wanneer men systematisch het thrombosevraagstuk nagaat, dan treft men verschillende duistere punten aan, die tot op heden nog niet opgehelderd zijn. Er doen zich dan o.a. de volgende vragen voor:

- 1e. Waarom krijgt de eene mensch na eene operatie of een partus thrombose en de andere niet?
- 2e. Zijn er, als men thromboselijders met elkander vergelijkt, overeenkomstige factoren, m.a.w. vertoonen zij in een of meer opzichten eigenschappen, welke in het oog springen en die men bij andere menschen niet vindt?
- 3e. Waarom vinden wij bij onze huisdieren bijna nooit postoperatieve of puerperale thrombose, terwijl deze dieren toch ook veelvuldig partus en operaties ondergaan?

De beantwoording dezer drie vragen is niet eenvoudig, er zijn twee mogelijkheden: òf de neiging tot thrombose is vóór de operatie al aanwezig, òf deze ontstaat eerst tijdens of na de operatie of partus. Neemt men aan, dat de neiging tot thrombose tijdens of na de operatie ontstaat, waarom treedt de thrombose dan wel bij den eenen mensch op en niet bij den anderen?

Twee menschen ondergaan dezelfde operatie, waarbij de techniek en de omstandigheden precies hetzelfde zijn, zoo mede de duur der operatie, de nabehandeling en de bedrust en dan bestaat toch de mogelijkheid, dat de eene patient thrombose krijgt en de andere niet. Theoretisch beschouwd zijn er, bij elken operatieven ingreep of partus, altijd verschillen, maar deze zullen in vergelijking met de individueele verschillen reeds vóór de operatie of partus aanwezig, in verhouding zeer gering zijn. De verschillen tijdens en na de operatie ontstaan, zullen steeds aanmerkelijk geringer zijn dan de individueele constitutieverschillen reeds voor

de operatie aanwezig. Op bovengenoemde motieven berust onze overtuiging, dat de neiging voor thrombose reeds vóór de operatie aanwezig moet zijn. Maar door deze conclusie te trekken, zijn de vragen nog niet beantwoord, alleen wordt de moeilijkheid verschoven en beperkt.

Constitutioneële verschillen kunnen aangeboren zijn of verkregen, en waar de literatuur aangeeft, dat men de neiging tot thrombose veelal in bepaalde families vindt, zou een erfelijke factor een der oorzaken kunnen zijn. Laten wij echter aannemen, dat dit niet het geval is, dan rest ons nog de mogelijkheid der verkregen constitutioneële verschillen. Hoe deze nu te verklaren, waarmede tevens het antwoord gegeven zou zijn op de 2 laatste vragen, welke in het begin van dit hoofdstuk gesteld werden. Men kan alleen de verklaring vinden door aan te nemen, dat de constitutieverschillen mogelijk door uitwendige invloeden ontstaan zijn. Zijn er verkregen constitutie-overeenkomsten tusschen menschen die een zekeren aanleg voor thrombose hebben?

Inderdaad vermeldt de literatuur, dat het thrombosegevaar voor zwaarlijvige menschen grooter is dan voor magere. Volgens Pietersen en Stroink (77) geldt dit niet voor het door hen bewerkte materiaal. Of de zwaarlijvigheid alléén een neiging tot thrombose kan veroorzaken is nooit bewezen. Dat bij zwaarlijvige menschen door vetrijkere subcutis een langzamere resorptie van celvervalproducten, tengevolge van een doorgemaakt trauma, zal optreden, is aannemelijk. Juist in eene resorptie van celvervalproducten zien immers verschillende auteurs (Zschau, König, Cramer) een aanleidende oorzaak voor thrombose.

Wanneer wij nu eens veronderstellen dat inderdaad de traumata der huid in het algemeen eene primaire oorzaak der thrombose zouden kunnen zijn, dan zou in de huid de factor verscholen kunnen liggen, die het bijna nooit voorkomen van postoperatieve of puerperale thrombose bij dieren verklaart. In hoofdstuk V wordt dan ook deze veronderstelling de grondslag voor een werkhypothese.

Waar in onze onderzoekingen de hond als proefdier gebruikt wordt, is het wenschelijk, het verschil tusschen de huid van den mensch en den hond vergelijkend naar voren te brengen:

| | |
|---------|----------------|
| mensch: | hond: |
| dun | dikker |
| — | meer elastisch |

| | |
|-----------------------|------------------------|
| — | meer plooibaar |
| weinig behaard | dik behaard |
| subcutis meestal zeer | subcutis armer aan vet |
| vetrijk | |

Uitdrukkelijk willen wij hier wijzen op algemeene verschillen zoowel bij den mensch als bij den hond. Bij beide categoriën zijn er immers vele factoren o.a. ras, voeding, milieu, die invloed op de vetrijksdom der subcutis kunnen hebben, welke laatste juist voor onze hypothese van zulk een groot belang is, in verband met de meer of mindere snelle resorptie der celvervalproducten na traumata. Wij meenen te mogen aannemen, dat door de grootere vetrijksdom van het subcutane weefsel bij den mensch, de resorptie van weefselafvalproducten langzamer geschieden zal dan bij den hond.

Om bovenstaande redenen zien wij in de huidtraumata en in de hiermede vergezeld gaande cutane en subcutane bloedingen evenals in de bloeduitstortingen op andere plaatsen van het lichaam de primaire oorzaak der thrombose.

Wij stellen ons voor dat door de herhaalde traumata en de daarmede gepaard gaande resorptie van bloedextravasaten het lichaam gesensibiliseerd wordt, waardoor een toestand van „Thrombosebereidschaft” ontstaat. Eene operatie, een partus of eene ziekte kan dan de toestand van „Thrombosebereidschaft” doen omslaan in thrombose. Wij denken dat deze sensibilisatie overeenkomt met die welke Dietrich en Zschau beschreven. De sensibilisatie methoden hebben deze overeenkomst, allen een resorptie van eiwit te geven.

Critische beschouwing en vergelijking der eigen opvattingen met de gangbare meeningen, die men in de literatuur vermeld vindt.

Wij zagen reeds, dat vele onderzoekers aan de resorptie van weefselafbraakproducten eene hooge waarde toeschreven bij het ontstaan der thrombose. Dat er bij de aanwezigheid van traumata in den vorm van subcutane kleine bloedingen en bij bloedingen op andere plaatsen van het lichaam, een resorptie van weefselafbraakproducten plaats vindt, spreekt vanzelf. De waarneming der clinici en patholoog-anatomen, dat thrombose bij zwaarlijvige menschen meer voorkomt dan bij magere, is het fundament

waarop onze eigen opvatting steunt. Eveneens het feit, dat thrombose meer voorkomt bij vrouwen dan bij mannen, zouden wij met onze theorie kunnen verklaren, door te wijzen op het verschijnsel, dat door de dunnere huid en vetrijkere subcutis de inwerking van een trauma bij vrouwen heviger zal zijn, dan bij mannen. Evengoed kunnen magere vrouwen door invloed van traumata in de huid of door opname van afbraakproducten op andere plaatsen in het lichaam gesensibiliseerd worden. Deze traumata geven dus niet alleen aanleiding tot eene grootere resorptie, maar ook door de vetrijkere subcutis tot eene langzamere resorptie der weefselaafbraakproducten dan bij den man zal geschieden. Algemeen bekend en verontrustend is de ervaring, dat de gevallen van thrombose in frequentie de laatste jaren toenemen.

De veelvuldige sportbeoefening, het tempo van dezen tijd en de vele verkeersongevallen zijn oorzaken die maken, dat de tegenwoordige mensch meer bloot staat aan traumata dan vroeger en zouden factoren kunnen zijn, die invloed op de toename der frequentie hebben.

De neiging tot thrombose neemt volgens statistische gegevens met het stijgen der jaren toe. Wij meenen dit verschijnsel op twee wijzen te kunnen verklaren: immers met het ouder worden neemt veelal de vetrijksdom der subcutis toe, terwijl wij de meening van vele auteurs deelen, dat bloedstroomverlangzaming ten gevolge van circulatie stoornissen en circulatiezwakte, de vorming van een thrombus bevorderen. Dat thrombose in enkele families veelvuldig voorkomt, is misschien te verklaren door aan te nemen, dat niet de neiging tot thrombose erfelijk is, maar wel de aanleg voor zwaarlijvigheid.

Prophylactische perspectieven welke uit de eigen opvattingen voortvloeien.

Wanneer in kleine traumata de oorzaak der thrombose ligt verscholen, dan zou de chirurg, alvorens tot een operatie over te gaan, eerst na moeten gaan, of de patiënt de laatste weken aan traumata onderhevig is geweest, door er zich van te overtuigen, of er nog traumata of sporen er van op de huid aanwezig zijn. Indien zulks het geval is, dient de operatie, mits deze niet acuut geschieden moet, uitgesteld te worden. Bij kraamvrouwen zou men met het voorschrijven van eene uiterst voorzichtige levens-

wijze de gevaren van op te loopen traumata zoo al niet voorkomen, dan toch zeker tot een minimum kunnen beperken. Oogen-schijnlijk lijkt deze opvatting in strijd met de waarneming dat een vóóroperatie bij den mensch, gevolgd door een groveren ingreep eenigen tijd daarna, zelden thrombose geeft. Wij meenen dit te kunnen verklaren. Indien de patiënt de kleine vóóroperatie doorstaan heeft zonder thrombose te krijgen, dan mogen wij daar de conclusie uit trekken, dat de patiënt op het moment der vóóroperatie n i e t gesensibiliseerd was. De chirurgische ingreep alleen kan geen sensibilisatie veroorzaken, daar hiervoor immers een reeks van traumata vereischt is. De kans om tijdens de periode, liggende tusschen de vóóroperatie en de definitieve operatie, gesensibiliseerd te worden, is gering, daar het tijdsbestek liggende tusschen de 1e en 2e ingreep meestal kortstondig is en bovendien veelal de levenswijze van de patiënt in deze tusschenperiode weinig gelegenheid geeft om traumata te verkrijgen. In hoofdstuk V zullen wij nog aan de hand van eigen onderzoekingen nagaan, of de hypothese om traumata en resorptie van celafval-producten op andere plaatsen van het lichaam, als de primaire oorzaak voor het optreden van thrombose verantwoordelijk te stellen, steun vindt.

HOOFDSTUK V.

EIGEN ONDERZOEK.

Tot steun onzer hypothese in het vorige hoofdstuk beschreven, zou experimenteel een thrombose i.c. een „Thrombosebereitschaft” bij honden, moeten ontstaan, o.a. na het aanbrengen van huidtraumata of door het opwekken van subcutane bloeditstoringen of intraperitoneale bloedingen, waardoor de dieren na korteren of langeren tijd „gesensibiliseerd” worden *).

Zooals reeds in de inleiding vermeld werd, waren wij ons bij den aanvang der experimenten reeds bewust van de groote moeilijkheden betreffende het stellen van eene eventueele klinische- of pathologisch-anatomische diagnose. Allereerst diende daarom een eenvoudige methode uitgewerkt te worden om een toestand van „Thrombosebereitschaft” bij onze proefdieren te kunnen vaststellen. Wij meenden een goede keuze te doen door de bepaling der bezinkingssnelheid der roode bloedlichaampjes. Deze bepaling, voortaan aangeduid als B.Z.S., duidt immers, zooals in Hoofdstuk I reeds beschreven is, verschillende factoren aan, die voor het ontstaan van thrombose noodzakelijk zijn. Ideaal zoude dan zijn in de bepaling der B.Z.S. een reagens, een hulpmiddel te hebben gevonden, om een eventueele „Thrombosebereitschaft” i.c. thrombose te kunnen constateeren. Het is echter bekend, dat een verhoogde B.Z.S. nog geen „Thrombosebereitschaft” behoeft in te sluiten, want bij t.b.c., tumoren, graviditeit, chronische eczemen, en fracturen vindt men o.a. ook een versnelde B.Z.S.

Ziet men echter bij volkomen klinisch gezonde proefdieren, waarbij men door herhaalde B.Z.S. bepalingen een inzicht heeft gekregen in de, voor die honden, normale waarde der B.Z.S. een verhooging na herhaalde bloedinjecties optreden, dan nemen wij aan deze versnellingen op het conto van deze ingrepen te mogen boeken.

De bepaling der normale B.Z.S. bij klinisch gezonde honden.

Hoewel de veterinaire literatuur schaarsch is op dit gebied, komt Z i p p e l (109) de verdienste toe een groote tekortkoming

*) Voor de methodiek wordt naar de protocollen verwezen.

te hebben aangevuld. Bij de door Z i p p e l aangegeven methodiek worden pipetten gebruikt van 30 cm. lengte en $2\frac{1}{2}$ mm. doorsnede, met een schaalverdeling van 0 tot 200 en een inhoud van 1 cm^3 . Het getal 200 wordt als eindpunt der pipet genomen. Het bloed wordt uit de vena saphena opgezogen met een 2 cc recordspuitje, waarin van te voren 0.4 cc citras natricus sol. 3.8% is opgenomen. Het 2 cc citraatbloedmengsel, wordt eerst in de spuit goed gemengd, en vervolgens gespoten in een kleine reageerbuis en daarna opgezogen in de pipet, tot precies de deelstreep 0. De pipet wordt daarna loodrecht in een standaard geplaatst.

Z i p p e l vond bij klinisch gezonde honden de volgende waarden:

| uren | 1 uur | 2 uur | 3 uur | 5 uur | 7 uur | 24 uur |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| minimum | 0.2 | 0.5 | 0.7 | 1.0 | 1.4 | 2.9 |
| gemiddeld | 0.4 | 0.9 | 1.3 | 2.0 | 2.5 | 4.8 |
| maximum | 0.7 | 1.5 | 2.1 | 3.2 | 3.8 | 6.9 |

Hoewel onze eigen contrôle-onderzoekingen de B.Z.S. betreffende bij klinisch gezonde honden als getallen-materiaal aanmerkelijk kleiner is dan dat van Z i p p e l, komen onze gemiddelde gevonden waarden toch nauwkeurig overeen.

Als proefdier werden klinisch gezonde dieren gekozen. Deze werden onder constante diëten gehouden en verkeerden onder gelijke milieu invloeden. Van alle dieren werden de gemiddelden bepaald van temperatuur, pols en ademhaling en wel door het gemiddelde te nemen van de opname in den middag vóór het voederen, en in den avond. De dieren werden eenmaal daags gevoed en wel in den namiddag. Het benodigde bloed werd steeds in den middag vóór het voeren afgenomen, dus bij de nog nuchtere dieren.

Methodiek der bloedafname en der daarop volgende injectie.

Na scheren en desinfectie met een 2% alcoholische picrinezuuroplossing van het rechter *) tarsaalgebied, werd door middel van

*) In alle experimenten werd de rechter achterextremititeit voor punctie gekozen.

een elastische ligatuur gestuwd en gepuncteerd met een steriele droge canule in de vena saphena. Het uitdruppelende bloed werd tot een bepaald quantum opgevangen in een steriel kolfje, waarin 2 cc van een gesteriliseerde oplossing van citras natricus sol. 3.8%. Na menging werd onder de gebruikelijke aseptische cautelen het mengsel of subcutaan in de borst- of halsstreek, of intraperitoneaal 10 cm. boven de linea alba in het achterste derde deel der buikholte aan de rechter zijde geïnjecteerd. Ten einde niet onnoodig in herhalingen te vervallen, volgen hier eenige opmerkingen aangaande de bij de experimenten verrichte operaties.

Wanneer de operatie onder lokaal anaesthesie plaats had, werd steeds als anaestheticum een waterige oplossing van $\frac{1}{2}$ % tucocaine gebruikt. De inhalatie-narcose bij operaties onder algemeene narcose, na voorafgaande subcutane toediening van 5 mgr. hydrochlor. morph. per KG. lichaamsgewicht, werd verricht met een verwarmd narcoticum mengsel bestaande uit chloroform puriss en aether in de verhouding 1 : 2. In de protocollen wordt kort vermeld de duur der narcose en de hoeveelheid verbruikt narcoticum in cc's; eventueele operatietechniek alleen dan wanneer deze van de gebruikelijke afwijkt. Verschillende malen werden ook huidtraumata onder lokaal anaesthesie aangebracht, door een strook huid op den borstwand van 8 cm. lengte gedurende 10 minuten met een groote tang te kneuzen. In een drietal experimenten werden aan het rechter achterbeen haematomen opgewekt, door het voorzichtig omsteken, met een dunne metaaldraad van een der femoraalvaten, waarna met deze draadligatuur het vat doorgezaagd werd. Op de beide insteekopeningen der huid werd een klem gezet.

Onderstaand overzichtsschema geeft aan op welke wijze en door welke ingrepen de B.Z.S. een eventueelen invloed ondergaat, waarvan de uitkomsten in de te volgen protocollen zijn vermeld.

B.Z.S. al of niet beïnvloed door:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| inhalatie narcose. | | | | |
| locaal anaesthesie. | | | | |
| kleine quanta | } | eigen citraatbloed | } | subcutaan of intraperi- toneaal ingespoten |
| en | | | | |
| grootere quanta | | | | |
| kleine quanta | } | van een citraat of physiologisch | } | subcutaan of intraperi- toneaal ingespoten |
| en | | | | |
| grootere quanta | | Na Cl. mengsel | | |
| een chirurgischen ingreep | } | (tumor extirpatie, temporaire miltstu- wing, laparotomie uterus extirpatie milt extirpatie) | } | al of niet na een bepaald sensibilisatie tijdperk. |
| een trauma (tangkneuzing) | | | | |
| een haematoom (subcutaan bloedvat doorzagen) | | | | |
| | | | | |

PROTOCOLLEN.

Experiment: 1.

Tijdsduur: 162 dagen.

Doelstelling: Sensibilisatie door kleinere en grootere quanta eigen citraatbloed.

Protocol van den 12en Juni 1935 t/m. 21sten November 1935.

Proefdier: A — Bastaard Herder „Hertha” — teef — 8 jaar, lich.gewicht 20 K.G. Uit de voorgeschiedenis is aangaande doorgemaakte ziekten of aantal partus niets bekend. Het dier is klinisch gezond. De urine vertoont geen afwijkingen. De normale lich. temp. is gemiddeld 38.3. De B.Z.S. geeft de volgende waarden. (de door Zippel aangegeven waarden staan in de tweede kolom. — Tabel 1).

Tabel 1

| Data | 1 uur | | 4 uur | | 7 uur | | 19 uur | | 24 uur | |
|---------|-------|-----|-------|---|-------|-----|--------|---|--------|-----|
| 12 Juni | 0.2 | 0.2 | 2.0 | — | 2.8 | 1.4 | 3.5 | — | 3.9 | 2.9 |
| 15 Juni | 0.3 | 0.2 | 2.2 | — | 3.0 | 1.4 | 3.7 | — | 4.1 | 2.9 |
| 16 Juni | 0.2 | 0.2 | 2.1 | — | 2.8 | 1.4 | 3.6 | — | 3.8 | 2.9 |

Wijze van inspuiting: Intraperitoneaal.

Ingespoten werden de in Tabel 2 vermelde hoeveelheden citraatbloed. Elke citraatbloed-injectie bevatte 1 cc citras natricus sol. 3.8%.

Tabel 2

| Data | totaal quantum | temp. | alg. welzijn |
|---------|----------------|-------|--------------|
| 17 Juni | 4.5 cc | 38.3 | ongestoord |
| 2 Juli | 10.0 cc | 38.4 | " |
| 5 Juli | 5.0 cc | 38.3 | " |
| 9 Juli | 5.0 cc | 38.3 | " |
| 11 Juli | 21.0 cc | 38.2 | " |
| 20 Juli | 10.0 cc | 38.2 | " |
| 23 Juli | 19.0 cc | 38.3 | " |

De B.Z.S. waarden werden 8 dagen na de laatste injectie bepaald, waarvan tabel 3 een overzicht geeft.

Tabel 3

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|---------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 2 Juli | 0.3 | 1.5 | 2.0 | 3.0 | 3.9 |
| 5 Juli | 0.3 | 1.7 | 2.5 | 4.5 | 4.7 |
| 9 Juli | 0.6 | 1.8 | 2.5 | 4.5 | 5.0 |
| 20 Juli | 2.0 | 4.0 | — | 7.5 | 12.5 |
| 30 Juli | 0.9 | 1.7 | — | 4.0 | 5.0 |

Uit Tabel 2 en 3 blijkt dat de eerste injectie van 17 Juni geen invloed op de B.Z.S. heeft uitgeoefend, maar dat de derde injectie die 3 dagen na de tweede gegeven werd, een geringe verhooging gaf. De injectie van 11 Juli, (21 cc) had op 20 Juli, d.i. 9 dagen na de injectie, een vrij sterke B.Z.S. tengevolge, terwijl op 30 Juli de B.Z.S., alhoewel weer aanmerkelijk lager dan op 20 Juli, toch nog verhoogd bleek te zijn. In totaal waren in het tijdsverloop van 17 Juni tot 28 Juli, gerekend vanaf de eerste injectie, in 7 injecties 74.5 cc citraatbloed geïnjecteerd. Het dier werd nu 57 dagen niet behandeld om een eventuele „sensibilisatie” te kunnen voltooien. De na deze rustperiode geïnjecteerde hoeveelheden citraatbloed bevatten alle 5 cc citras natricus sol. 3.8%, waarvan tabel 4 een overzicht geeft.

Tabel 4

| Data | totaal | temp. | alg. welzijn |
|----------|--------|-------|----------------------|
| 27 Sept. | 55 cc | 38.4 | ongestoord |
| 15 Oct. | 45 cc | 38.4 | ongestoord |
| 22 Oct. | 50 cc | 39.0 | verhoogd dorstgevoel |
| 1 Nov. | 50 cc | 39.0 | verhoogd dorstgevoel |

De gevonden B.Z.S. waarden vermeldt tabel 5.

Tabel 5

| Data | 1 uur | 4 uur | 19 uur | 24 uur |
|---------|-------|-------|--------|--------|
| 14 Oct. | 0.8 | 1.6 | 4.0 | 5.0 |
| 29 Oct. | 2.0 | 4.0 | 7.0 | 9.0 |
| 10 Nov. | 3.0 | 5.0 | 9.0 | 12.0 |

Tabel 4 en 5 toonen aan, dat grootere hoeveelheden geïnjecteerd citraatbloed een duidelijke stijging der B.Z.S. ten gevolge heeft. 22 October was voor het eerst het algemeen welzijn van den hond eenige dagen gestoord, de eetlust werd spoedig weer normaal, alleen de urine bevatte veel eiwit. Den 1sten November, direct na de laatste citraatbloed injectie, kreeg het dier polydipsie en anorexie, de temperatuur schommelde tusschen de 39.0 en 39.5.

Den 3en November herstelde het dier zich, maar behield een verhoogd dorstgevoel. Den 13en November verergerde de toestand aanmerkelijk en het dier overleed onder uraemische verschijnselen op den 21sten November, d.i. 20 dagen na de laatste injectie van 50 cc citraatbloed. De sectie werd verricht in het Pathologisch Instituut te Utrecht. Uit het sectieprotocol blijkt dat de pathologisch-anatomische diagnose op uraemie gesteld moest worden; aanwezig waren schrompelnieren, maar het belangrijkste was de vondst van een thrombose der vena porta en vena lienalis.

Samenvattend kan men dus zeggen dat herhaalde hoeveelheden ingespoten citraatbloed als nabootsingen van bloeduitstortingen in de buikholte, wanneer deze binnen een tijdsverloop van

3 dagen gegeven werden, de B.Z.S. althans bij dit proefdier deden stijgen. Onder eenige reserve zou men kunnen aannemen dat er inderdaad aanwijzingen zijn, dat de thrombose der vena porta en vena lienalis door de gegeven citraatbloedinjecties zijn veroorzaakt, nadat het dier daarvóór een „Thrombosebereitschaft” verkregen had.

Bespreking.

Uit de gemiddelde gevonden B.Z.S. waarden vóór het experiment blijkt wel, dat deze om de gemiddelden als door Zippel gevonden, hoewel wat geflatteerd, schommelen. Tevens blijkt wel heel duidelijk uit de tabellen, dat de in dit experiment gevonden B.Z.S. waarden, na de injectie van betrekkelijk geringe citraatbloed hoeveelheden, een reversibiliteit vertoonen naar de voor dit proefdier z.g. normale waarden, maar dat hoeveelheden citraatbloed boven de 10 cc ook na 14 dagen nog een duidelijke stijging der B.Z.S. veroorzaken.

Al geeft de literatuur nergens aan, dat de B.Z.S. waarden bij schrompelnieren verhoogd zijn, toch mogen wij zonder dit te hebben nagegaan, niet zonder meer aannemen, dat de B.Z.S. verhooging alléén door de citraatbloedinjecties veroorzaakt werd. *)

Experiment: 2.

Tijdsduur: 93 dagen.

Doelstelling: Het nagaan van den invloed, welke een ingreep, die trauma met zich brengt, op de B.Z.S. zoude hebben, nadat vooraf het dier in een toestand van „Thrombosebereitschaft” gebracht werd. Het verrichten binnen een betrekkelijk korten tijdsduur, van twee ingrepen n.l.:

Een tumorextirpatie onder lokaal anaesthesie.

Een extirpatie van de uterus onder algemeene narcose.

Protocol van den 9den December 1935 t/m. den 12en Maart 1936.

Proefhond: D. Herder „Juno” — teef — 12 jaar — lich.gew. 22 KG. Het dier is klinisch gezond. Uit de voorgeschiedenis aangaande doorgemaakte ziekten is alleen bekend een doorgemaakte sepsis 3 jaar geleden tengevolge van een beetwond aan

*) Uit de aan mij verstrekte gegevens van het Instituut voor Anatomische Pathologie der V.K. Faculteit der Rijks Universiteit te Utrecht blijkt nooit bij uraemie eene thrombose gevonden te zijn.

den hals. Het dier heeft op 3-jarigen en op 5-jarigen leeftijd normaal geworpen. Het heeft in de reg. umbilic. een klein pendel fibroma. De urine vertoont geen afwijkingen. De normale gemiddelde lich. temp. is 38.4. De gevonden B.Z.S. waarden vóór het experiment vindt men in tabel 6 eerste kolom; de gemiddelde waarden van Zippel in tabel 6, 2de kolom.

Tabel 6

| Data | 1 uur | | 4 uur | | 7 uur | | 19 uur | | 24 uur | |
|---------|-------|-----|-------|---|-------|-----|--------|---|--------|-----|
| 10 Dec. | 0.5 | 0.4 | 3.5 | — | 5.0 | 2.5 | 6.5 | — | 8.0 | 4.8 |
| 11 Dec. | 0.5 | 0.4 | 3.7 | — | 5.3 | 2.5 | 6.5 | — | 8.0 | 4.8 |
| 12 Dec. | 0.5 | 0.4 | 3.4 | — | 4.9 | 2.5 | 6.4 | — | 8.1 | 4.8 |

Ter verkrijging van een „Thrombosebereitschaft” werden de in Tabel 7 vermelde hoeveelheden citraatbloed intraperitoneaal ingespoten.

Tabel 7

| Data | totaal quantum | temp. | alg. welzijn |
|---------|----------------|-------|--------------|
| 12 Dec. | 20 cc | 38.2 | ongestoord |
| 16 Dec. | 25 cc | 38.2 | „ |
| 21 Dec. | 25 cc | 38.3 | „ |
| 28 Dec. | 30 cc | 38.3 | „ |

Opgemerkt dient te worden, dat deze hoeveelheden citraatbloed alle 2 cc citras natricus sol. 3.8% bevatten. In een tijdsverloop van 16 dagen werd totaal 100 cc citraatbloed geïnjiceerd. De B.Z.S. was zooals uit tabel 8 blijkt zeer verhoogd.

Tabel 8

| Datum | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|---------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 28 Dec. | 3.0 | 22.0 | 33.0 | 42.0 | 46.0 |

3 Januari werd opnieuw 22 cc citraatbloed geïnjiceerd en op 7

Januari de B.Z.S. bepaald, die nu zooals tabel 10 aangeeft, iets minder verhoogd is. 5 Januari werd onder lokaal anaesthesie het pendel fibroma verwijderd. Invloed op temp. en algemeen welzijn had deze ingreep niet.

Tabel 9

| Data | totaal quantum | temp. | alg. welzijn |
|---------|----------------|-------|--------------|
| 3 Jan. | 22 cc | 38.3 | ongestoord |
| 7 Jan. | 40 cc | 38.2 | " |
| 9 Jan. | 27 cc | 38.2 | " |
| 11 Jan. | 32 cc | 38.3 | " |
| 18 Jan. | 35 cc | 38.3 | " |
| 21 Jan. | 63 cc | 38.2 | " |

Tabel 10 geeft de gevonden B.Z.S. waarden weer.

Tabel 10

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|---------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 2 Jan. | 2.0 | 13.0 | 18.0 | 22.0 | 26.0 |
| 7 Jan. | 0.5 | 3.5 | 4.0 | 6.0 | 8.0 |
| 9 Jan. | 1.5 | 4.5 | 6.0 | 10.5 | 12.0 |
| 11 Jan. | 0.5 | 4.0 | 6.5 | 7.5 | 9.5 |
| 18 Jan. | 2.5 | 5.0 | 16.0 | 24.0 | 27.0 |
| 21 Jan. | 0.5 | 4.0 | 5.0 | 6.5 | 8.5 |
| 25 Jan. | 0.5 | 4.0 | 7.0 | 8.0 | 10.0 |

Den 26sten Januari werd onder algemeene narcose lege artis de uterus geëxtirpeerd. De duur der narcose bedroeg 55 min., verbruikt werd 24 cc narcosemengsel. De algemeene toestand was postoperatief zeer goed te noemen en de temperatuur schommelde om de 39.0. Den vierden dag na de operatie trad aan het linker achterbeen in de omgeving van het spronggewicht een oedeem op, het dier kreupelde, de temperatuur bleef 39.0. Het algemeen welzijn was iets gestoord, zich uitende door minder appetent zijn en verminderden eetlust. Uit tabel 11 blijkt dat de B.Z.S. waarden zeer verhoogd waren. Na 2 dagen liep het oedeem terug zonder dat het tot eene doorbraak kwam; de tarsaalstreek voelde

minder warm aan, de lichaamstemperatuur daalde. Vier dagen na de eerste verschijnselen was klinisch geen afwijking aan de extremititeit meer vast te stellen. 1 Februari werd opnieuw 25 cc citraatbloed geïnjiceerd. De B.Z.S. waarden na de operatie en ten tijde van de thrombophlebitis worden in tabel 11 vermeld.

Tabel 11

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|---------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 27 Jan. | 3.0 | 22.0 | 29.0 | 32.0 | 34.0 |
| 30 Jan. | 17.0 | 34.0 | 53.0 | 61.0 | 64.0 |
| 1 Febr. | 14.0 | 15.0 | 21.0 | 42.0 | 48.0 |

5 Februari, d.i. 11 dagen na de operatie, was de huidwond genezen en werd 60 cc citraatbloed geïnjiceerd. De B.Z.S. waarden worden weergegeven in tabel 12.

Tabel 12

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. |
|----------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|
| 5 Febr. | 5.0 | 26.0 | 31.0 | 34.0 | 35.0 | 39.2 | 104 | 20 |
| 14 Febr. | 2.0 | 15.0 | 22.0 | 24.0 | 25.0 | 39.0 | 98 | 20 |

De hond maakt een zieken indruk, eet een dag niet en drinkt veel, geeft enkele malen over en is erg apathisch. Bij het onderzoek van de urine blijkt deze veel eiwit te bevatten. Na twee dagen is de hond weer vrolijk, eet goed, de gemiddelde temperatuur is 38.4, er blijft echter verhoogd dorstgevoel aanwezig, de urine is eiwithoudend. Klinisch is de toestand van het dier gunstig te noemen. De gevonden gemiddelden B.Z.S. waarden worden in tabel 13 weergegeven.

Tabel 13.

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols. | ademh. |
|----------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|
| 24 Febr. | 1.0 | 5.0 | 9.0 | 21.0 | 23.0 | 38.4 | 81 | 20 |
| 25 Febr. | 0.7 | 2.0 | 5.0 | 10.0 | 11.0 | 38.8 | 98 | 20 |
| 26 Febr. | 0.8 | 3.0 | 5.5 | 8.0 | 10.0 | 39.0 | 100 | 19 |
| 27 Febr. | 2.0 | 18.0 | 28.0 | 38.0 | 40.0 | 39.0 | 103 | 19 |
| 3 Mrt. | 1.0 | 2.5 | 5.0 | 10.0 | 14.0 | 39.0 | 104 | 21 |

Den 6en Maart werd uit de vena jugularis 96 cc bloed onttrokken, dat gemengd werd met 4 cc 3.8% citras natricus en hiervan 50 cc ingespoten. *) Den 7en Maart was de toestand van den hond zeer slecht: temperatuur 39.5, pols 110, ademhaling 22, verhoogd dorstgevoel, overgeven, enteritis, voedsel weigeren. Den 8en Maart traden uraemische verschijnselen op en den 12en Maart succombeerde het dier. De dood trad derhalve zes dagen na de laatste citraatbloed injectie van 50 cc in. Uit het sectieverslag **) blijkt, dat de pathologisch-anatomische diagnose luidt: schrompelnieren, uraemie, endocarditis verrucosa van de mitralis, *thrombose van de vena portae en van een der hoofdtakken van de vena lienalis*. Zeer belangrijk voor dit experiment zijn de gevonden thrombosen van de vena portae en een der takken der vena lienalis; tevens frappeerden de vaste witte stolsels, die men in het hart en in diverse groote vaten gevonden heeft. Deze stolsels waren van zeer vaste consistentie en vertoonden een overwegend wit aspect. Samenvattend kan men dus zeggen, dat, evenals bij experiment 1, de citraatbloed injecties bij dit proefdier „Thrombosebereitschaft” en een thrombose opgewekt hebben. Er blijkt uit dit experiment, dat na het opwekken der „Thrombosebereitschaft” en 2 operationele ingrepen kort na elkander, er postoperatief na de tweede operatie en wel na 4 dagen, een klinisch aantoonbare thrombophlebitis is ontstaan, die zich echter na 4 dagen weer hersteld had. Vermoedelijk moet dit snelle herstel worden toegeschreven aan de vele beweging, die het dier toegestaan werd; dit laatste in tegenstelling met de thrombophlebitis patienten bij den mensch, aan wie alle beweging verboden wordt. Uit de B.Z.S. tabellen blijkt, dat de gevonden waarden aanzienlijk hooger zijn dan vóór den aanvang der citraatbloed injecties.

Bespreking.

Niet ontkend mag worden, dat dit experiment herhaling noodig heeft. Direct bleek, dat de gemiddelde B.Z.S. waarden voor het experiment aanzienlijk hooger waren, dan de waarden door Z i p p e l en ook door ons gevonden voor klinisch gezonde dieren. Het zou mogelijk zijn om aan de aanwezigheid van het pendel-

*) Door een ongelukje ging 46 cc. bloed verloren.

**) De sectie werd verricht aan het Pathologisch Instituut der Veterinaire Fakulteit der Rijks Universiteit te Utrecht.

fibroma de verhooging der B.Z.S. waarden toe te schrijven, misschien dat de schrompelnieren hierop invloed gehad hebben. Het lijkt ons onjuist om bovengenoemde redenen aan de gevonden B.Z.S. waarden in dit experiment groote waarde te hechten. (Zie hoofdstuk VI: Conclusies en bespreking).

Experiment: 3

Tijdsduur: 27 dagen

Doelstelling: Na te gaan of groote quanta citraatbloed-injecties sneller een z.g. „Thrombosebereitschaft” geven dan kleinere hoeveelheden.

Protocol van den 24sten Februari t/m 22sten Maart 1936.

Proefdier: C — Bastaardhondje „Jeanette” — 12 jaar — teef lich. gew. 8½ K.G. De hond is klinisch gezond. Van de voorgeschiedenis is niets bekend. De voedingstoestand is goed te noemen. De urine vertoont bij onderzoek geen afwijkingen. Tabel 14 geeft de B.Z.S. waarden en de gemiddelde waarden van temperatuur, pols en ademhaling weer.

Tabel 14

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols. | ademh. |
|----------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|
| 24 Febr. | 0.8 | 6.0 | 9.0 | 14.0 | 15.0 | 38.4 | 81 | 18 |
| 25 Febr. | 3.0 | 12.0 | 22.0 | 39.0 | 43.0 | 38.5 | 78 | 19 |
| 26 Febr. | 0.7 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 7.0 | 38.5 | 83 | 17 |
| 27 Febr. | 1.0 | 11.0 | 18.0 | 32.0 | 34.0 | 38.8 | 85 | 19 |

Al dadelijk valt in tabel 14 op, dat de hier gevonden B.Z.S. waarden bij dezen hond beduidend hooger zijn dan de door Zippel aangegeven gemiddelden. Clinisch is hier geen oorzaak voor aan te wijzen, misschien dat een beginnende zwangerschap of een reeds bestaande „Thrombosebereitschaft” de oorzaak dezer verhoogde B.Z.S. waarden is. 4 Maart werd uit de vena jugularis 100 cc bloed onttrokken en met 4 cc 3.8% citras natrius gemengd. Dit citraatbloed werd intraperitoneaal direct na de onttrekking weer ingespoten. Na de citraatbloed injectie gaf de hond verschillende malen over, den volgenden dag was de hond weer klinisch normaal, temperatuur 38.4, pols 82, ademhaling 18. Van 5 tot 12 Maart was de toestand zelfs uitstekend.

12 Maart werd 90 cc citraatbloed, bevattende 10 cc citras natrix 3.8% intraperitoneaal ingespoten. Direct na de injectie verloor de hond uit de scheede een geringe hoeveelheid bloederig vocht. In het tijdsbestek van 13 tot 20 Maart maakte zij een normalen indruk, de temperatuur varieerde tusschen 38.4 en 38.6, de gemiddelden van pols en ademhaling waren respectievelijk 84 en 20.

20 Maart werd opnieuw 125 cc citraatbloed, bevattende 5 cc citras natrix 3.8% intraperitoneaal ingespoten. Even na de injectie verloor de hond ten tweede male een kleine hoeveelheid bloederig vocht uit de scheede.

Tabel 15 geeft de gevonden B.Z.S. waarden op de genoemde data aan.

Tabel 15

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|---------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 7 Mrt. | 1.0 | 10.0 | 17.0 | 32.0 | 35.0 |
| 14 Mrt. | 50.0 | 100.0 | 125.0 | 130.0 | 132.0 |
| 16 Mrt. | 55.0 | 100.0 | 120.0 | 122.0 | 124.0 |
| 18 Mrt. | 18.0 | 48.0 | 68.0 | 98.0 | 102.0 |
| 20 Mrt. | 55.0 | 115.0 | 127.0 | 128.0 | 129.0 |

De eerste citraatbloed injectie had evenmin als dit het geval was bij proefdier A een merkbaren invloed op de B.Z.S. waarden. De tweede citraatbloed injectie van 12 Maart had echter een zeer sterke stijging der B.Z.S. tengevolge. Den 22en Maart werd den hond 50 mgr. hydrochloras-morphini subcutaan toegediend, met de bedoeling om een laparotomie te verrichten; na uitbinden op de operatietafel trad bij het inleiden der algemeene narcose een mors subita op. *)

Uit het sectieverslag blijkt, dat de pathologisch anatomische diagnose luidde:

Paralysis cordis. Deze kan ontstaan zijn tengevolge van de narcose. Thrombosen werden niet gevonden, terwijl de frappante vaste witte stolsels ontbraken. Aan het hoofd waren alle venen overvuld. De vrije randen der mitralis vertoonden sclerose. In de uterus waren 5 foeten van circa 4 weken oud aanwezig. Voor de bespreking zie Hoofdstuk VI.

*) Sectie — Pathologisch Instituut Utrecht.

Experiment: 4

Tijdsduur: 435 dagen

Doelstelling: Als in experiment 3

Protocol van den 3en December 1935 t/m. den 12den Febr. 1937.

Proefdier: D — Bastaard herder „Bob” — teef — 6 jaar lich. gew. 16.5 K.G. Het dier is klinisch gezond. Van de voorgeschiedenis en aantal partus is niets bekend. Gemiddelde temp. is 38.3, de gemiddelde pols 94 en de gemiddelde ademhaling 18. In de urine worden geen afwijkingen gevonden. De B.Z.S. waarden zijn:

Tabel 16

| 1 uur | | 4 uur | | 7 uur | | 19 uur | | 24 uur | |
|-------|-----|-------|---|-------|-----|--------|---|--------|-----|
| 0.2 | 0.4 | 2.0 | — | 2.2 | 2.5 | 2.5 | — | 2.9 | 4.8 |

Dit zijn de gemiddelde waarden van 3 bepalingen gedaan op den 3en, 4en en 5en December. De in de tweede kolom aangegeven gemiddelde waarden zijn die van Zippel.

De intraperitoneale en subcutane injecties hadden op de gebruikelijke wijze plaats, waarvan tabel 17 een overzicht geeft. Elke injectie bevatte 2 cc citras natricus 3.8%.

Tabel 17

| Data | totaal | temp. | alg. welzijn |
|----------|--------|-------|--------------|
| 5 Dec. | 28 cc | 38.3 | ongestoord |
| 9 Dec. | 20 cc | 38.3 | „ |
| 16 Dec. | 53 cc | 38.3 | „ |
| 28 Dec. | 35 cc | 38.4 | „ |
| 3 Jan. | 45 cc | 38.4 | „ |
| 7 Jan. | 40 cc | 38.3 | overgegeven |
| 13 Jan. | 13 cc | 38.4 | ongestoord |
| 18 Jan. | 23 cc | 38.3 | „ |
| 21 Jan. | 23 cc | 38.4 | „ |
| 27 Jan. | 39 cc | 38.5 | „ |
| 1 Febr. | 40 cc | 38.4 | „ |
| 5 Febr. | 24 cc | 38.8 | „ |
| 16 Febr. | 19 cc | 38.7 | „ |

De B.Z.S. waarden werden bepaald op onderstaande data en worden vermeld in tabel 18.

Tabel 18

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|----------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 9 Dec. | 0.2 | 0.5 | 2.0 | 2.9 | 3.5 |
| 28 Dec. | 1.0 | 5.0 | 8.0 | 12.0 | 14.0 |
| 3 Jan. | 1.0 | 2.5 | 5.5 | 5.0 | 6.5 |
| 7 Jan. | 1.0 | 2.5 | — | 10.0 | 12.0 |
| 13 Jan. | — | 2.5 | 6.0 | 10.0 | 12.0 |
| 21 Jan. | — | 5.0 | 13.0 | 22.0 | 24.0 |
| 27 Jan. | 1.5 | 5.0 | 11.0 | 20.0 | 23.0 |
| 1 Febr. | 2.0 | 6.0 | 12.0 | 22.0 | 28.0 |
| 5 Febr. | 1.0 | 3.0 | 5.0 | 8.0 | 9.0 |
| 16 Febr. | 1.5 | 4.0 | 6.0 | 9.0 | 10.5 |
| 20 Febr. | 1.5 | — | 7.0 | 11.0 | 14.0 |

Begin Januari was een zwangerschap klinisch aantoonbaar. Of de verhoogde B.Z.S. waarden in dit experiment toegeschreven moeten worden aan de injecties of aan de zwangerschap is moeilijk uit te maken. (Machts (97) vond bij honden tijdens de zwangerschap een verhoogde B.Z.S., vooral vlak voor den partus.) Het dier wierp den 27sten Januari 8 levende en 2 doode jongen. Daar de vrees bestond dat de intraperitoneale injecties eenig gevaar zouden opleveren, gezien de zwangerschap der teef, werd 18, 21 en 27 Januari de methodiek van eene intraperitoneale in eene subcutane gewijzigd. In het tijdsbestek van 5 December 1935 tot en met 16 Februari 1936 werd dus 13 maal citraatbloed geïnjecteerd en wel 10 maal intraperitoneaal en 3 maal subcutaan. Totaal werd dus 402 cc citraatbloed, bevattende 13 maal 2 cc citras natricus 3.8% geïnjecteerd. Den 27sten Februari werd de uterus, d.i. een maand na den partus, onder algemeene narcose lege artis geëxtirpeerd. De duur der narcose bedroeg 1 uur 5 min., verbruikt werd; 30 cc van het voorverwarmde narcoticum. De algemeene toestand was na de operatie goed te noemen, de temperatuur schommelde om de 39.0.

Uit den staat der B.Z.S. bepalingen blijkt, dat de B.Z.S. zoowel na den partus als na de hysterectomie, verhoogd waren.

Zoowel de partus als de operatie hadden bij dit proefdier geen klinisch aantoonbare thrombose ten gevolge.

Getracht werd vervolgens door grootere hoeveelheden citraat-

bloed bij dezen hond (D) te injecteeren, een verhoogde B.Z.S. op te wekken, al of niet vergezeld van een clinisch of pathologisch-anatomisch aantoonbare thrombose. Gedurende eenige dagen werden de B.Z.S. waarden en de temperatuur, evenals de pols en ademhaling bepaald, waarvan de gemiddelde waarden weergegeven zijn in tabel 19.

Tabel 19

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. |
|----------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|
| 24 Febr. | 0.5 | 2.0 | 4.0 | 6.0 | 7.0 | 38.9 | 95 | 23 |
| 25 Febr. | 0.5 | 2.0 | 3.5 | 5.0 | 6.0 | 39.0 | 97 | 19 |
| 26 Febr. | 0.5 | 2.5 | 4.0 | 5.5 | 7.5 | 38.9 | 101 | 19 |
| 27 Febr. | 0.5 | 2.5 | 4.0 | 6.0 | 7.0 | 39.0 | 103 | 19 |
| 3 Mrt. | 0.5 | 1.5 | 3.0 | 6.0 | 7.0 | 39.1 | 106 | 20 |

Daar het opzuigen van bloed uit de vena jugularis eenige moeite opleverde, gelukte het eerst 12 Maart 180 cc citraatbloed bevattende, 10 cc citras natricus 3.8%, intraperitoneaal te injecteeren. Direct na de injectie braakte het dier, na eenige uren maakte het weer een volkomen normalen indruk. Uit tabel 20 blijkt, dat de injectie na 2 dagen een zeer verhoogde B.Z.S. veroorzaakte. Het kwam ons belangrijk voor om bij dit proefdier na te gaan in hoeveel dagen de B.Z.S. dezelfde waarde zou hebben, als vóór het groote quantum citraatbloed.

Tabel 20

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. |
|----------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|
| 14 Maart | 3.0 | 22.0 | 35.0 | 60.0 | 65.0 | 38.9 | 124 | 18 |
| 16 Maart | 3.0 | 12.0 | 16.0 | 24.0 | 26.0 | 38.6 | 108 | 20 |
| 18 Maart | 2.0 | 6.0 | 12.0 | 19.0 | 21.0 | 38.6 | 108 | 20 |
| 20 Maart | 1.0 | 3.0 | 5.0 | 7.0 | 7.5 | 38.6 | 102 | 18 |

Na 8 dagen kreeg de B.Z.S. de gevonden waarde van vóór de groote citraatbloedinjectie terug.

Den 21sten Maart werd wederom 280 cc citraatbloed bevattende 30 cc citras natricus 3.8% intraperitoneaal geïnjecteerd;

20 uur na dit tweede groote quantum werd de B.Z.S. bepaald, die volgens tabel 21 weer aanmerkelijk verhoogd bleek te zijn.

Tabel 21

| Datum | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. |
|----------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|
| 22 Maart | 1.5 | 5.0 | 7.0 | 12.0 | 15.0 | 39.4 | 138 | 22 |

Den 27sten Maart werd 290 cc citraatbloed geïnjecteerd, bevattende 40 cc citras natricus 3.8%.

Tabel 22

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. |
|----------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|
| 23 Maart | 1.0 | 2.0 | 4.5 | 6.0 | 7.0 | 38.6 | 124 | 22 |
| 24 Maart | 1.0 | 4.0 | 6.0 | 12.0 | 15.0 | 38.6 | 124 | 22 |
| 27 Maart | 1.0 | 3.0 | 4.5 | 6.0 | 7.0 | 38.3 | 120 | 24 |
| 30 Maart | 1.0 | 4.0 | 6.5 | 9.0 | 10.0 | 38.6 | 98 | 18 |
| 3 April | 1.0 | 2.5 | 3.5 | 5.0 | 6.0 | 38.6 | 124 | 20 |

Den 3en April, d.i. 40 dagen na de eerste laparotomie, werd eene tweede laparotomie verricht, narcoseduur 65 minuten, verbruikt narcotium 28 cc. In tabel 23 wordt het temperatuur-, pols- en ademhalingsverloop weergegeven.

Tabel 23

| Data | temp. | pols | ademh. |
|---------|-------|------|--------|
| 4 April | 38.3 | 86 | 18 |
| 5 April | 38.6 | 94 | 20 |
| 6 April | 39.2 | 98 | 18 |
| 8 April | 38.8 | 108 | 20 |

De B.Z.S. op 8 April bedroeg:

Tabel 24

| 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|-------|-------|-------|--------|--------|
| 12.0 | 29.0 | 34.0 | 44.0 | 49.0 |

Den 9en Mei werd het experiment voortgezet. Getracht werd met kleine hoeveelheden en later met zeer groote hoeveelheden een thrombose op te wekken.

In tabel 25 worden de quanta en de gevonden B.Z.S. waarden vermeld.

Tabel 25

| Data | hoeveelh. citr. bloed | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|--------|-----------------------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 9 Mei | 20 cc | 1.0 | 3.0 | 4.5 | 7.0 | 8.0 |
| 12 Mei | 25 cc | 1.0 | 3.5 | 5.0 | 7.0 | 8.0 |
| 13 Mei | 30 cc | 1.0 | 3.0 | 4.0 | 4.5 | 6.0 |
| 14 Mei | 40 cc | 3.0 | 7.0 | 12.0 | 18.0 | 25.0 |
| 15 Mei | — | 5.0 | 26.0 | 29.0 | 32.0 | 33.0 |

Uit de getallen van tabel 25 blijkt, dat de geringe hoeveelheden geïnjecteerd citraatbloed een verhoogde B.Z.S. veroorzaakt hebben. De B.Z.S. waarden na het achtereenvolgens geven van groote hoeveelheden citraatbloed zijn in tabel 26 verwerkt.

Tabel 26

| Data | hoeveelh. citr. bloed | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|--------|-----------------------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 16 Mei | 360 cc | 5.0 | 22.0 | 30.0 | 40.0 | 45.0 |
| 20 Mei | 200 cc | 1.5 | 5.0 | 8.0 | 15.0 | 22.0 |
| 22 Mei | 380 cc | 2.5 | 8.0 | 11.0 | 15.0 | 17.0 |
| 23 Mei | — | 1.0 | 3.0 | 5.0 | 7.0 | 8.0 |
| 25 Mei | 38 cc | 2.0 | 6.0 | 8.0 | 11.0 | 12.0 |
| 26 Mei | 30 cc | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 7.0 |
| 27 Mei | 340 cc | — | — | — | — | — |
| 2 Juni | 200 cc | 0.5 | 1.5 | 3.0 | 3.5 | 5.0 |
| 5 Juni | 100 cc | 1.0 | 2.5 | 4.0 | 5.0 | 7.0 |
| 9 Juni | 10 cc | 1.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 |

Bovenstaande tabel toont aan, dat het geven van groote hoeveelheden citraatbloed in dit geval weinig invloed op de B.Z.S. waarde uitoefent. Het werd daarom wenschelijk geacht met het geregeld geven van kleine hoeveelheden hogere B.Z.S. waarden te verkrijgen. Eigenaardig is het, dat de temperatuur vlak na een intraperitoneale bloedinjectie, onverschillig of deze groot of klein is, stijgt.

5 Juni was de temperatuur voor de injectie 38.5, 10 minuten na de injectie was deze 40.2, 8 uur na de injectie 38.7.

9 Juni was de temperatuur vóór de injectie 38.8, pols 120, ademhaling 20; direct na een injectie van 10 cc citraatbloed was de temperatuur 39.7, de ademhaling 104 en de pols 128.

Deze ademnood trad direct na de injectie van het citraatbloed op, 2½ uur na de citraatbloed injectie was de temperatuur 38.8; 5½ uur na de injectie 38.8, terwijl deze 10 Juni weer 38.6 was.

De ademnood verdween na een uur.

In het tijdvak van 16 Juni tot 30 Juni werd 12 × subcutaan citraatbloed geïnjecteerd, waarvan tabel 27 een overzicht geeft.

Tabel 27

| Data | hoev. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | algm. welzijn |
|---------|-----------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|---------------|
| 16 Juni | 25 cc | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 3.5 | 4.0 | 38.3 | 118 | 20 | ongestoord |
| 17 Juni | 20 cc | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 38.5 | 102 | 24 | geen eetlust |
| 19 Juni | 14 cc | 1.0 | 4.0 | 6.0 | 10.0 | 12.0 | 38.9 | 104 | 22 | idem |
| 20 Juni | 20 cc | 1.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 | 38.5 | 104 | 20 | idem |
| 22 Juni | 42 cc | 1.0 | 4.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 | 38.5 | 106 | 22 | idem |
| 23 Juni | 25 cc | 1.0 | 2.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 38.5 | 106 | 22 | idem |
| 24 Juni | 34 cc | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 39.3 | 110 | 22 | idem |
| 25 Juni | 24 cc | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 39.0 | 108 | 20 | idem |
| 26 Juni | 40 cc | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 38.8 | 104 | 18 | eet goed |
| 27 Juni | 62 cc | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | 38.8 | 104 | 18 | idem |
| 29 Juni | 44 cc | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 38.8 | 106 | 18 | idem |
| 30 Juni | 25 cc | 1.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 39.2 | 110 | 20 | idem |

Na den 30sten Juni werd steeds het bloed intra-peritoneaal geïnjecteerd.

Tabel 28

| Data | hoev. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | algm. welzijn |
|---------|-----------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|---------------|
| 1 Juli | 50 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | eet goed |
| 2 Juli | 20 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | idem |
| 3 Juli | 16 cc | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | — | — | — | idem |
| 10 Juli | 20 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | idem |
| 11 Juli | 30 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | idem |
| 15 Juli | 20 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | idem |
| 16 Juli | 20 cc | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | — | — | — | idem |
| 17 Juli | 25 cc | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | — | — | — | idem |
| 18 Juli | 20 cc | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | — | — | — | idem |
| 20 Juli | 20 cc | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | — | — | — | idem |
| 23 Juli | 45 cc | 0.5 | 2.0 | — | 7.0 | 8.0 | — | — | — | idem |
| 24 Juli | 80 cc | 0.5 | — | — | 5.0 | 6.0 | — | — | — | idem |
| 5 Aug. | 42 cc | 1.0 | — | — | 10.0 | 12.0 | 39.0 | 118 | 22 | idem |
| 7 Aug. | 16 cc | 1.0 | 3.0 | 4.0 | 7.0 | 8.0 | — | — | — | idem |
| 12 Aug. | 60 cc | 2.0 | 5.0 | — | 9.0 | 10.0 | 38.7 | 118 | 22 | idem |

Den 24sten Juni werden eenige etterende draadhechtingen gevonden, welke den 6en, 7en, 10en en 29en Juli werden verwijderd. Den 12en Augustus was de buikwond weer genezen.

Uit de tabellen 27 en 28 blijkt, dat ondanks herhaalde subcutane en intraperitoneale citraatbloed injecties, de B.Z.S. niet tot een aanmerkelijke versnelling is te brengen. Tabel 29 geeft duidelijk aan, dat de B.Z.S. waarden na genezing der buikwond, derhalve na het ophouden der superatie, zijn gaan stijgen.

Tabel 29

| Data | hoev. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | algm. welzijn |
|---------|-----------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|---------------|
| 15 Aug. | 75 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | ongestoord |
| 18 Aug. | 40 cc | 15.0 | 35.0 | 45.0 | 50.0 | 55.0 | 38.6 | 118 | 20 | " |
| 19 Aug. | 40 cc | — | 5.0 | 7.0 | 10.0 | 12.0 | 38.5 | 118 | 20 | " |
| 21 Aug. | 76 cc | 10.0 | 25.0 | — | 35.0 | 40.0 | 38.2 | 110 | 18 | " |
| 22 Aug. | 24 cc | — | 25.0 | — | 30.0 | 33.0 | 38.3 | 110 | 18 | " |

Een derde laparotomie, waarbij de milt lage artis geëxtirpeerd werd, vond den 24sten Augustus plaats, d.i. 138 dagen na de tweede operatie. Operatieduur 1 uur, verbruikt narcoticum 24 cc. In tabel 30 vindt men de gevonden B.Z.S. waarden.

Tabel 30

| Data | hoev. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | algm. welzijn |
|----------|---|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|---------------|
| 25 Aug. | 30 cc | — | — | 50.0 | 60.0 | 62.0 | 38.5 | — | — | ongestoord |
| 26 Aug. | 10 cc | — | 25.0 | 40.0 | 45.0 | 50.0 | 38.9 | — | — | " |
| 27 Aug. | 36 cc | 10.0 | 20.0 | — | 45.0 | 48.0 | 38.6 | — | — | " |
| 28 Aug. | 18 cc | — | 15.0 | 20.0 | 30.0 | 33.0 | 38.5 | — | — | " |
| 29 Aug. | 60 cc | 35.0 | 70.0 | 80.0 | 82.0 | 83.0 | 39.0 | — | — | " |
| 31 Aug. | 60 cc | 15.0 | 30.0 | 35.0 | 45.0 | 47.0 | 38.7 | — | — | " |
| 1 Sept. | 30 cc | — | 35.0 | — | — | 55.0 | 38.8 | — | — | " |
| 2 Sept. | 38 cc | — | 15.0 | — | 30.0 | 32.0 | 38.7 | — | — | " |
| 3 Sept. | 18 cc | — | 18.0 | 23.0 | 28.0 | 30.0 | 38.9 | — | — | " |
| 5 Sept. | 48 cc | — | 30.0 | 35.0 | 40.0 | 45.0 | — | — | — | " |
| 7 Sept. | 15 cc | 15.0 | 36.0 | 50.0 | 60.0 | 62.0 | — | — | — | " |
| 9 Sept. | 60 cc | 10.0 | 28.0 | 30.0 | 50.0 | 55.0 | — | — | — | " |
| 10 Sept. | Een der takken der vena femoralis met Cu-draad doorgezaagd. | | | | | | | | | |
| 12 Sept. | 8 cc | 35.0 | 70.0 | — | 80.0 | 85.0 | 39.0 | — | — | ongestoord |
| 14 Sept. | — | 25.0 | — | — | 65.0 | 70.0 | 38.3 | — | — | " |

Gedurende een maand werd geen enkelen ingreep verricht. Het dier kreeg geen klinisch aantoonbare thrombose. Na de miltextr-

patie is het dier mager gebleven en ook de rustperiode heeft ondanks de goede voeding en den grooten eetlust van dezen hond geen gewichtsvermeerdering gebracht. Van af den 15en October werd het toedienen van kleine hoeveelheden bloed herhaald, waarvan de gevonden waarden in tabel 31 zijn opgeteekend.

Tabel 31

| Data | hoev. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | algm. welzijn |
|---------|-----------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|---------------|
| 15 Oct. | 40 cc | 2.0 | — | 16.0 | 23.0 | 26.0 | 38.4 | 100 | 20 | ongestoord |
| 20 Oct. | 22 cc | 0.5 | 3.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 | 38.3 | 100 | 20 | " |
| 21 Oct. | 30 cc | — | — | — | — | — | 38.3 | 104 | 18 | " |
| 22 Oct. | 40 cc | — | — | — | — | — | 38.6 | 104 | 20 | " |
| 26 Oct. | 30 cc | — | — | — | — | — | 38.7 | 108 | 20 | " |
| 29 Oct. | 20 cc | — | — | — | — | — | 38.6 | 110 | 20 | " |
| 5 Nov. | 60 cc | 0.5 | 3.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 | 38.7 | 106 | 20 | " |
| 16 Nov. | 68 cc | — | — | — | — | — | 38.8 | 110 | 20 | " |
| 24 Nov. | 50 cc | — | — | — | — | — | 38.7 | 100 | 20 | " |
| 30 Nov. | 40 cc | 12.0 | — | 44.0 | 60.0 | 64.0 | 38.7 | 90 | 20 | " |
| 1 Dec. | 30 cc | 13.0 | — | — | 85.0 | 93.0 | 38.9 | 90 | 20 | " |
| 4 Dec. | 54 cc | 5.0 | 17.0 | — | 38.0 | 40.0 | 38.8 | 96 | 20 | " |

Den 12en December werd de huid 10 minuten met een tang geklemd onder lokaal anaesthesie; 6 dagen na dit trauma waren de B.Z.S. waarden als in Tabel 32 vermeld.

Tabel 32

| Data | hoev. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | algm. welzijn |
|---------|-----------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|---------------|
| 18 Dec. | 20 cc | 10.0 | 21.0 | 38.0 | 31.0 | 33.0 | 38.5 | 86 | 20 | van |
| 22 Dec. | 40 cc | 11.0 | — | 34.0 | 50.0 | 56.0 | 39.0 | 98 | 20 | 2-7 |
| 14 Jan. | 28 cc | 1.0 | 4.0 | 7.0 | 11.0 | 12.0 | 38.2 | 118 | 22 | Jan. |
| 16 Jan. | 10 cc | 2.0 | 9.0 | 18.0 | 26.0 | 28.0 | 38.3 | 110 | 22 | ge- |
| 18 Jan. | 25 cc | — | — | — | — | — | 38.6 | 124 | 22 | stoord |
| 24 Jan. | 40 cc | 3.0 | 11.0 | 20.0 | 28.0 | 30.0 | 38.4 | 100 | 20 | |
| 27 Jan. | — | 1.0 | 6.0 | 12.0 | 19.0 | 22.0 | 38.4 | 110 | 18 | |

9 Februari werd een koperdraad gevoerd onder een der zijtakken der arteria femoralis, via een eerst aangebrachte canule. Door het heen en weer bewegen van de koperdraad werd dit bloedvat doorgezaagd. Op de beide insteekopeningen, door de canule veroorzaakt, werd een arteriekleem gezet. Zoo werd aan de binnenvlakte van het rechter achterbeen een haematoom opgewekt.

12 Februari werd het dier door een intracardiale pernocton injectie gedood.

Bij de sectie (Pathol. Instituut Utrecht) werden geen thrombi gevonden.

Bespreking.

In dit langdurige experiment over een tijdsverloop van 14 maanden zijn wij er niet in geslaagd, ondanks herhaalde citraatbloed injecties, om een klinisch of pathologisch-anatomisch aantoonbare thrombose op te wekken. Dat er na de milt-extirpatie geen aantoonbare thrombose meer ontstond, geeft steun aan de visie van König (52—53), die beweert dat een milt-extirpatie een blokkeering van het reticulo-endotheliale systeem met kleurstoffen of door toediening van de milt contraheerende middelen, het verval der bloedplaatjes wordt verhinderd en daardoor het thrombosegevaar zou verminderen.

Experiment: 5

Tijdsduur: 9 dagen

Doelstelling: der experimenten 5 en 6

Het verkrijgen van een inzicht of een chirurgischen ingreep een verschil in reversibiliteit zoude vertoonen in de B.Z.S. waarden, wanneer niet vóórgesensibiliseerd werd.

Protocol van den 12en Februari 1936 t/m. 20 Februari 1936.

Proefdier: E — Bastaard pincher „Timmy” — reu 1½ jaar, lich. gew. 6.5 K.G. Uit de voorgeschiedenis blijkt, dat het dier een fractuur van den rad. ulna heeft doorgemaakt. Er bestaat een oude ankylose van het carpaal gewricht. Het dier is klinisch gezond. De gevonden B.Z.S. waarden geven tabel 33.

Tabel 33

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. |
|----------|--------------|------------|--------------|----------|--------------|-----------|---------|---------|
| 12 Febr. | 0.2 | 1.0 | 3.0 | 4.0 | 4.5 | 38.2 | 94 | 18 |
| 13 Febr. | 0.2 (0.4) | 1.0 (—) | 3.1 (2.5) | 4.0 — | 4.6 (4.8) | 38.3 — | 96 — | 20 — |

Den 13en Februari werd onder algemeene narcose het gewricht geopend en de contractuur opgeheven. Narcoseduur 65 minuten, verbruikt narcoticum 7 cc.

Tabel 34 geeft de B.Z.S. waarden na de operatie aan.

Tabel 34

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|----------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| 15 Febr. | 35.0 | 80.0 | 95.0 | 101.0 | 103.0 |
| 17 Febr. | 0.2 | 3.0 | 4.0 | 4.5 | 5.0 |
| 20 Febr. | 0.2 (0.4) | 3.0 (—) | 4.0 (2.5) | 4.5 (—) | 5.1 (4.8) |

Wij zien derhalve, dat bij dezen hond, 2 dagen na de operatie de B.Z.S. waarde steeg en na 2×24 uur weer normaal werd.

Experiment: 6

Tijdsduur: 9 dagen

Doelstelling: als experiment 5

Protocol van den 30sten Januari 1936 t/m. 8sten Februari 1936.

Proefdier: F — Bastaard pincher „Tommy” — teef — 11 jaar lich. gew. 8 K.G. Indicatie voor den operatieven ingreep was een partus prolongatus met doode vrucht.

Tabel 35 geeft de B.Z.S. waarden vóór de operatie aan.

Tabel 35

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. |
|---------|--------------|----------|---------------|-----------|---------------|-----------|----------|---------|
| 30 Jan. | 2.5 (0.4) | 7.0 — | 12.0 (2.5) | 19.0 — | 22.0 (4.8) | 39.0 — | 110 — | 24 — |

Den 30sten Januari werd onder algemeene narcose de uterus lege artis geëxtirpeerd. Narcoseduur 55 minuten; verbruikt narcoticum 26 cc. De uterus bleek gevuld te zijn met een groenachtig gemacereerd jong.

Tabel 36 geeft de B.Z.S. waarden weer na de operatie op de aangegeven data.

Tabel 36

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. |
|---------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|-----------|
| 31 Jan. | 1.5 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 38.2 |
| 3 Febr. | 30.0 | 89.9 | 118.0 | 120.0 | 124.0 | 38.2 |
| 8 Febr. | 0.3 (0.4) | 0.9 (—) | 1.5 (2.5) | 2.5 (—) | 3.0 (4.8) | 38.2 — |

Bij de experimenten 5 en 6 zien wij na de operatie een aanmerkelijke stijging der B.Z.S. optreden, die echter in eenige dagen weer tot de normale waarde terugkeert. Dit is in tegenstelling met de waarneming bij de vooraf gesensibiliseerde proefdieren, waarbij de B.Z.S. lang verhoogd blijft.

Experiment: 7

Tijdsduur: 110 dagen

Doelstelling: Het opwekken van een klinisch aantoonbare thrombose.

Protocol van den 25sten Mei 1936 t/m. 11 September 1936.

Proefdier: G — Bastaard Schnauzer „Ada” — teef — 8 jaar lich. gew. 17 K.G. Het dier is klinisch gezond. Van de voorgeschiedenis en aantal partus is niets bekend. Gemiddelde temperatuur is 38.3, gemiddelde pols is 104, gemiddelde ademhaling 18. In de urine zijn geen afwijkingen.

De B.Z.S. waarden geeft tabel 37.

Tabel 37

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|--------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 26 Mei | 1.0 | 4.0 | 6.0 | 9.0 | 10.0 |
| 27 Mei | 0.5 | 2.0 | 2.5 | 3.5 | 4.0 |
| 28 Mei | 1.0 | 4.0 | 6.0 | 10.0 | 12.0 |
| 29 Mei | 1.0 | 16.0 | 19.0 | 22.0 | 24.0 |
| 30 Mei | 2.0 | 14.0 | 16.0 | 20.0 | 21.0 |
| 4 Juni | 1.0 | 4.5 | 8.0 | 9.0 | 11.0 |

Den 28sten, 29sten en 30sten Mei leed de hond aan een lichte enteritis, welke tot den 4en Juni aanhield.

Vanaf den 8sten Juni blijft 16 dagen lang de eetlust zeer slecht, gedurende 4 dagen vomeerde het dier van tijd tot tijd. Eigenaardig is het stijgen van de polsfrequentie en de daling van de ademhaling. Den 30sten Juni begon het dier weer te eten en maakte een beteren indruk; ook de apathie, die van 8 Juni af aanwezig was, is verdwenen. Wel blijft het dier, alhoewel het groote hoeveelheden voedsel opneemt, mager en het heeft zijn normale gewicht van 17 K.G. niet teruggekregen. Den 1sten Juli werden de citraatbloed injecties hervat. In Tabel 39 wordt het verloop van temperatuur, pols en ademhaling na kleine injecties met citraatbloed weergegeven.

Tabel 38

| Data | hoevh. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | alg. welzijn |
|---------|---------------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|------------------------------|
| 4 Juni | 10 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5 Juni | 20 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 6 Juni | 20 cc | 10.0 | 18.0 | 25.0 | 32.0 | 35.0 | — | — | — | — |
| 8 Juni | 32 cc | 18.0 | 58.0 | 68.0 | 78.0 | 80.0 | — | — | — | — |
| 9 Juni | 32 cc | 20.0 | 80.0 | 95.0 | 100.0 | 102.0 | — | — | — | — |
| 10 Juni | 30 cc | 10.0 | 30.0 | 40.0 | 41.0 | 43.0 | — | — | — | — |
| 11 Juni | 10 cc | 10.0 | 25.0 | 30.0 | 36.0 | 38.0 | — | — | — | — |
| 12 Juni | 40 cc | 15.0 | 45.0 | 50.0 | 51.0 | 60.0 | — | — | — | — |
| 13 Juni | 22 cc | 20.0 | 70.0 | 75.0 | 80.0 | 82.0 | — | — | — | — |
| 15 Juni | 50 cc | 15.0 | 40.0 | 48.0 | 51.0 | 53.0 | — | — | — | — |
| 16 Juni | 40 cc | 10.0 | 30.0 | 35.0 | 40.0 | 43.0 | 38.7 | 116 | 18 | apath. eet heel weinig |
| 17 Juni | 35 cc | 15.0 | 37.0 | 45.0 | 47.0 | 49.0 | 38.9 | 120 | 16 | " |
| 18 Juni | 43 cc | 35.0 | 65.0 | 70.0 | 72.0 | 75.0 | 39.0 | 120 | 18 | " |
| 19 Juni | 26 cc | 25.0 | 55.0 | 65.0 | 72.0 | 75.0 | 38.9 | 120 | 18 | " |
| 20 Juni | 20 cc | 25.0 | 60.0 | 80.0 | 85.0 | 87.0 | 38.9 | 124 | 18 | " |
| 22 Juni | 12 cc | 20.0 | 30.0 | 40.0 | 45.0 | 48.0 | 38.5 | 128 | 16 | " |
| 24 Juni | 16 cc | 10.0 | 15.0 | 20.0 | 25.0 | 30.0 | 38.8 | 130 | 16 | " |
| 25 Juni | 14 cc | 1.0 | 7.0 | 10.0 | 15.0 | 16.0 | 38.5 | 140 | 16 | eet niet eet weer |
| 30 Juni | — | — | 18.0 | 25.0 | 30.0 | 35.0 | 38.8 | 120 | 22 | |

Den 7en Juli werd met het geven van kleine quanta bloed-

Tabel 39

| Data | hoevh. citr. bl. | temp. | pols | ademh. |
|--------|---------------------|-------|------|--------|
| 1 Juli | 12 cc | 39.0 | 120 | 22 |
| 2 Juli | 18 cc | 39.0 | 124 | 22 |
| 3 Juli | 25 cc | 39.0 | 120 | 20 |
| 4 Juli | — | 39.0 | 113 | 20 |
| 5 Juli | — | 38.7 | 120 | 20 |
| 6 Juli | 8 cc | 38.7 | 118 | 20 |

injecties doorgegaan, in tabel 40 zijn de uitkomsten der B.Z.S. waarden weergegeven.

18—20 Juli en 4 Augustus werd onder lokaal-anaesthesie een huidplooi gedurende 10 minuten gekneusd. (Tangkneuzing).

10 September werd onder morphine-verdooving de vena femoralis en een tak der arteria femoralis doorgezaagd. Het dier succombeerde 24 uur na dezen laatsten ingreep. Bij dezen hond was het noch klinisch, noch pathologisch-anatomisch *) mogelijk de diagnose thrombose te stellen. Wel brengt dit experiment het

*) Sectie Pathol. Instituut Utrecht.

Tabel 40

| Data | hoevh. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | alg. welzijn |
|----------|---------------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|-----------------|
| 7 Juli | 6 cc | 10.0 | 25.0 | 32.0 | 35.0 | 40.0 | 38.7 | 120 | 20 | goed |
| 8 Juli | 20 cc | 3.0 | — | 10.0 | 17.0 | 20.0 | 38.6 | 118 | 20 | " |
| 9 Juli | — | 1.0 | 5.0 | 7.0 | 10.0 | 12.0 | 38.7 | 120 | 20 | " |
| 10 Juli | 20 cc | 1.0 | 6.0 | 10.0 | 15.0 | 17.0 | 38.8 | 122 | 20 | " |
| 11 Juli | 15 cc | 5.0 | 12.0 | 25.0 | 30.0 | 38.0 | 38.8 | 120 | 20 | " |
| 13 Juli | 33 cc | 5.0 | 10.0 | 12.0 | 20.0 | 23.0 | 38.9 | 122 | 20 | " |
| 14 Juli | 30 cc | 4.0 | 36.0 | — | 66.0 | 72.0 | 39.0 | 120 | 20 | " |
| 15 Juli | 20 cc | 3.0 | 9.0 | 15.0 | 21.0 | 25.0 | 38.4 | 116 | 18 | " |
| 16 Juli | 48 cc | — | — | — | 17.0 | 20.0 | 38.5 | 114 | 18 | " |
| 17 Juli | 18 cc | 5.0 | 45.0 | 55.0 | 65.0 | 70.0 | 38.6 | 112 | 18 | " |
| 18 Juli | 38 cc | 4.0 | 20.0 | 30.0 | 35.0 | 40.0 | 38.5 | 110 | 18 | " |
| 20 Juli | 18 cc | 4.0 | 20.0 | 30.0 | 40.0 | 45.0 | 38.5 | — | — | " |
| 21 Juli | 19 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | " |
| 22 Juli | 20 cc | 4.0 | 20.0 | 25.0 | 30.0 | 34.0 | 38.6 | 108 | 18 | " |
| 23 Juli | 28 cc | 25.0 | 60.0 | 80.0 | 85.0 | 87.0 | 38.5 | 106 | 18 | " |
| 24 Juli | 8 cc | 25.0 | 60.0 | — | 85.0 | 87.0 | 38.3 | 106 | 18 | " |
| 25 Juli | 14 cc | — | 22.0 | 30.0 | 47.0 | 51.0 | 38.3 | 106 | 18 | " |
| 29 Juli | 12 cc | 5.0 | 27.0 | 41.0 | 55.0 | 60.0 | 38.4 | 110 | 18 | " |
| 30 Juli | 24 cc | 10.0 | 32.0 | — | 64.0 | 67.0 | 38.0 | 110 | 18 | " |
| 31 Juli | 54 cc | 5.0 | 10.0 | 21.0 | 31.0 | 35.0 | 38.0 | — | — | " |
| 1 Aug. | 12 cc | 2.0 | 5.0 | 9.0 | 25.0 | 30.0 | 38.4 | 116 | 18 | " |
| 3 Aug. | 40 cc | 2.0 | 10.0 | — | 22.0 | 25.0 | 38.7 | — | — | " |
| 5 Aug. | 20 cc | — | 27.0 | — | 67.0 | 70.0 | 38.4 | 110 | 18 | " |
| 7 Aug. | 16 cc | 1.0 | 4.0 | 7.0 | 10.0 | 12.0 | 38.4 | 108 | 18 | " |
| 10 Aug. | 12 cc | 10.0 | 20.0 | — | 35.0 | 40.0 | 38.4 | 106 | 18 | " |
| 14 Aug. | 16 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | " |
| 18 Aug. | 16 cc | 5.0 | 10.0 | 12.0 | 17.0 | 20.0 | 38.5 | 110 | 18 | " |
| 19 Aug. | — | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 7.0 | 38.4 | — | — | " |
| 25 Aug. | 15 cc | 5.0 | — | 20.0 | 25.0 | 28.0 | 38.6 | 106 | 18 | " |
| 26 Aug. | 30 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | " |
| | 10 cc | 0.5 | 5.0 | 9.0 | 14.0 | 16.0 | — | — | — | " |
| 2 Sept. | 31 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | " |
| 31 Sept. | — | — | — | — | — | — | — | — | — | " |
| 7 Sept. | 20 cc | 0.5 | 5.0 | 8.0 | 15.0 | 17.0 | 38.0 | 104 | 18 | " |
| 9 Sept. | 26 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | " |

sterke vermoeden naar voren, dat de apathie en uiterst geringe eetlust, die van 8 Juni tot 25 Juni bestonden, de totale voedselweigeren van 25 Juni tot 30 Juni en de gevonden zeer hoge B.Z.S. waarden in deze periode, dat deze verschijnselen wijzen op een voor het klinisch oog verborgen thrombus. Te meer, daar wij geen enkele oorzaak voor de genoemde symptomen, ondanks dagelijks nauwkeurig klinisch onderzoek, hebben kunnen vinden. Pathologisch-anatomisch waren er geen aanwijzingen om de genoemde verschijnselen te verklaren.

Experiment: 8

Tijdsduur: 57 dagen

Doelstelling: Het opwekken van een klinisch waarneembare thrombose.

Protocol van den 20sten Mei t/m. den 16en Juli 1936.

Proefdier: H — Bastaard hondje „Bruintje” — reu — 3½ jaar, lich. gew. 12½ K.G. Het dier is klinisch gezond. Van de voor-geschiedenis is niets bekend. De hond is bij onderzoek zeer nerveus. Gemiddelde temperatuur is 38.9; gemiddelde pols is 124; ademhaling 22. In de urine worden geen afwijkingen ge-vonden. De gevonden B.Z.S. waarden zijn in tabel 41 weer-gegeven.

Tabel 41

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|--------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 20 Mei | 0.5 | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 4.0 |
| 22 Mei | 1.0 | 5.0 | 6.0 | 9.0 | 10.0 |
| 25 Mei | 1.0 | 3.0 | 5.0 | 8.0 | 8.5 |
| 26 Mei | 1.0 | 5.0 | 7.0 | 9.0 | 10.0 |

Bij dit proefdier werd het citraatbloed steeds subcutaan ge-injiceerd.

Tabel 42

| Data | hoevh. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|---------|------------------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 26 Mei | 30 cc | | | | | |
| 2 Juni | 25 cc | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 3.5 |
| 5 Juni | 75 cc | 0.5 | 2.0 | 4.0 | 4.5 | 5.0 |
| 9 Juni | 20 cc | 2.0 | 6.0 | 18.0 | 35.0 | 41.0 |
| 10 Juni | 20 cc | 1.0 | 6.0 | 10.0 | 15.0 | 16.0 |
| 11 Juni | 10 cc | 1.0 | 6.0 | 9.0 | 11.0 | 13.0 |
| 13 Juni | 30 cc | 1.0 | 6.0 | 8.0 | 10.0 | 13.0 |
| 15 Juni | 25 cc | 1.0 | 10.0 | 11.0 | 14.0 | 16.0 |
| 16 Juni | 30 cc | 1.0 | 4.0 | 2.0 | 11.0 | 12.0 |
| 17 Juni | 16 cc | 1.0 | 5.0 | 10.0 | 17.0 | 19.0 |
| 18 Juni | 20 cc | 5.0 | 10.0 | 15.0 | 21.0 | 25.0 |
| 19 Juni | 20 cc | 5.0 | 6.0 | 15.0 | 20.0 | 23.0 |
| 20 Juni | 34 cc | 5.0 | 7.0 | 15.0 | 22.0 | 24.0 |
| 22 Juni | — | 4.0 | 8.0 | 10.0 | 20.0 | 22.0 |
| 23 Juni | 20 cc | 1.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 |
| 24 Juni | 25 cc | 1.0 | 5.0 | 7.0 | 10.0 | 12.0 |
| 25 Juni | 24 cc | 1.5 | 5.0 | 8.0 | 11.0 | 12.0 |
| 26 Juni | 26 cc | 1.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 |
| 27 Juni | 30 cc | 2.0 | 15.0 | 20.0 | 25.0 | 26.0 |
| 29 Juni | 20 cc | 4.0 | 15.0 | 20.0 | 22.0 | 24.0 |

Na een sensibilisatie van 19 citraatbloed-injecties trad 30 Juni een thrombose op aan het linker voorbeen, beginnende bij het schoudergewricht (regio axillaris). De geheele extremiteit was tot aan den voet gezwollen en voelde in zijn geheel een weinig warmer aan dan het normale rechter voorbeen. De omvang van het thrombosebeen was bij het schoudergewricht $4\frac{1}{2}$ cM. grooter dan op dezelfde plaats gemeten bij het gezonde rechterbeen. Er bestond geen claudicatio. De lichaamstemperatuur, die 's middags 38.8 bedroeg, steeg tot 39.8 om na 6 uren weer te dalen tot 39.0. 4 Juli was de thrombose van het linker voorbeen klinisch niet meer waar te nemen. De injecties werden niet onderbroken, zooals uit tabel 43 blijkt.

Tabel 43

| Data | hoevh. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|---------|---------------------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 30 Juni | 25 cc | 3.0 | 10.0 | — | 15.0 | 18.0 |
| 1 Juli | 32 cc | 1.0 | 2.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 |
| 2 Juli | 20 cc | — | — | — | — | — |
| 3 Juli | 36 cc | 2.0 | 4.0 | 6.0 | 14.0 | 18.0 |
| 6 Juli | — | 10.0 | 15.0 | 20.0 | 25.0 | 30.0 |
| 7 Juli | 20 cc | 30.0 | 40.0 | 82.0 | 85.0 | 86.0 |
| 8 Juli | 32 cc | 25.0 | 70.0 | 85.0 | 90.0 | 92.0 |
| 10 Juli | 25 cc | 25.0 | 45.0 | 55.0 | 60.0 | 62.0 |
| 11 Juli | 32 cc | 35.0 | 75.0 | 95.0 | 100.0 | 105.0 |
| 13 Juli | 20 cc | 10.0 | 20.0 | 30.0 | 55.0 | 56.0 |
| 14 Juli | 18 cc | 10.0 | 30.0 | — | 64.0 | 67.0 |

5 Juli werd onder aseptische cautelen en algemeene narcose door middel van een flanksnede de milt uit het abdomen gehaald. Na stompe en voorzichtige vrijpraepareering van den hilus werd deze afgeklemd met een korte gearmeerde darmklem. Daarna werd de milt gereponeerd en met een tampon intra-abdominaal afgedekt, vervolgens werd de buikwand temporair met een catgutligatuur gesloten. Operatieduur 14 minuten; 3 uur later werd de darmklem weer van den hilus der milt verwijderd. De milt bleek sterk gestuwd te zijn, behalve in het orale gedeelte; na hechting der buikspieren en huid een ingreep, welke 21 minuten tijd in beslag nam. Het wondverloop was ongestoord.

Den 8sten Juli, d.i. 3×24 uur na den ingreep, trad aan het linker achterbeen een duidelijke thrombose op, die zich uitstreckte van het heupgewricht tot aan den voet. De omvang van het rechter achterbeen om het spronggewricht bedroeg $11\frac{1}{2}$ cM., terwijl

op dezelfde plaats gemeten bij het linker achterbeen de omvang $13\frac{1}{2}$ cM. bleek te zijn. Het dier kreupelde niet. 10 Juli werd een post-operatieve hernia gediagnostiseerd. *)

Gedurende het geheele experiment was het algemeen welzijn niet gestoord. Den 16en Juli, d.i. 11 dagen na den ingreep werd de hond door morphine-chloroform-narcose gedood.

Experiment: 9

Tijdsduur: 142 dagen

Doelstelling: als in experiment 8

Protocol van den 1sten Juli t/m. den 19 November 1936.

Proefdier: K — Bastaard herder „Bobje” — teef — 5 jaar, lich. gew. 18 K.G. Het dier is klinisch gezond, heeft pas geworpen; de voedingstoestand is slecht. Zij lijdt aan scabies. Aan de urine worden geen afwijkingen gevonden en van de voorgeschiedenis is niets bekend. De gevonden B.Z.S. waarden zijn in tabel 44 weergegeven. De gemiddelde temperatuur bedraagt 39.0 — pols 120 — ademhaling 20.

Tabel 44

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|--------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 1 Juli | 6.0 | 10.0 | 15.0 | 25.0 | 30.0 |
| 2 Juli | 1.0 | 4.0 | 7.0 | 10.0 | 11.0 |
| 3 Juli | 1.0 | 4.0 | 5.0 | 7.0 | 8.0 |

Bij dit proefdier werd het citraatbloed steeds subcutaan geïnjecteerd.

27 Juli werd onder morphine-atropine-verdooving en lokaal anaesthesie een laparotomie verricht. Duur der operatie 17 minuten.

31 Juli, dus 4 dagen post operationem, vertoonde de onderborst tusschen de beide voorbeenen een oedeem van geringen omvang, dat 3 Augustus weer verdwenen was zonder dat er een doorbraak optrad.

*) Vermoedelijk te wijten aan het gebruik van ondeugdelijk catgut.

Tabel 45

| Data | hoevh. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | algm. welzijn |
|---------|---------------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|------------------|
| 6 Juli | 20 cc | | | | | | | | | ongestoord |
| 7 Juli | 30 cc | | | | | | | | | " |
| 8 Juli | 40 cc | 10.0 | 25.0 | 30.0 | 35.0 | 40.0 | 39.0 | 120 | 20 | " |
| 10 Juli | 38 cc | 10.0 | 26.0 | 45.0 | 52.0 | 56.0 | 39.1 | 122 | 22 | " |
| 11 Juli | 30 cc | 2.0 | 9.0 | 14.0 | 18.0 | 26.0 | 38.9 | 118 | 20 | " |
| 14 Juli | 22 cc | 2.0 | 7.0 | 14.0 | 19.0 | 21.0 | 38.6 | 116 | 20 | " |
| 15 Juli | 20 cc | 2.0 | 6.0 | 9.0 | 15.0 | 17.0 | 39.0 | 120 | 22 | " |
| 16 Juli | 24 cc | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 39.0 | 120 | 22 | " |
| 17 Juli | 8 cc | 2.0 | 12.0 | 17.0 | 25.0 | 28.0 | 39.0 | 118 | 20 | " |
| 18 Juli | 25 cc | 3.0 | 15.0 | 20.0 | 25.0 | 30.0 | 39.0 | 120 | 20 | " |
| 20 Juli | 20 cc | 0.5 | 2.0 | 4.0 | 7.0 | 8.0 | 39.1 | 122 | 22 | " |
| 22 Juli | 20 cc | — | — | — | — | — | — | — | — | " |
| 23 Juli | 40 cc | 2.0 | 7.0 | 14.0 | 18.0 | 19.0 | 39.1 | 122 | 22 | " |
| 24 Juli | 25 cc | 2.0 | 7.0 | 14.0 | 18.0 | 20.0 | 39.0 | 120 | 22 | " |
| 25 Juli | 20 cc | 0.5 | 2.0 | 5.0 | 12.0 | 14.0 | 39.0 | 120 | 22 | " |

5 en 15 Augustus werd een etterende draadhechting uit de laparotomiewond verwijderd. Wondgenezing 18 Augustus.

10 September werd een tak van de vena femoralis doorgezaagd, waardoor een uitgebreid haematoom ontstond aan het rechter

Tabel 46

| Data | hoevh. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | algm. welzijn |
|---------|---------------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|------------------|
| 28 Juli | 18 cc | — | — | — | 40.0 | 45.0 | 39.0 | 120 | 22 | ongestoord |
| 29 Juli | 40 cc | 20.0 | 48.0 | 60.0 | 80.0 | 84.0 | 39.4 | 124 | 22 | " |
| 30 Juli | 40 cc | 15.0 | 25.0 | — | 45.0 | 50.0 | 39.2 | 122 | 22 | " |
| 31 Juli | 16 cc | 5.0 | 17.0 | 28.0 | 40.0 | 43.0 | 38.9 | 120 | 20 | " |
| 1 Aug. | 12 cc | 1.0 | 6.0 | 9.0 | 15.0 | 16.0 | 38.8 | 118 | 20 | " |
| 2 Aug. | 12 cc | 0.5 | 2.0 | 4.0 | 7.0 | 9.0 | 38.8 | 118 | 20 | " |
| 4 Aug. | 36 cc | 0.5 | 2.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 39.0 | 120 | 20 | " |
| 5 Aug. | 18 cc | — | — | — | — | — | 39.0 | 120 | 20 | " |
| 7 Aug. | 28 cc | 1.0 | 4.0 | 5.0 | 7.0 | 9.0 | 39.0 | 128 | 22 | " |
| 12 Aug. | — | 1.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 39.0 | 120 | 20 | " |
| 15 Aug. | 40 cc | 1.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 39.0 | 124 | 22 | " |
| 18 Aug. | 28 cc | 1.0 | 4.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 | 39.1 | 122 | 22 | " |

achterbeen in de femoraalstreek. 15 September werd een huidplooi op de rechter borstwand onder lokaal anaesthesie 10 minuten met een tang gekneusd. Gedurende de rustperiode van 17 Sept. tot 19 October van dit proefdier is de voedingstoestand zeer verbeterd.

Tabel 47

| Data | hoevh. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | algm. welzijn |
|----------|---------------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|------------------|
| 20 Aug. | 20 cc | 2.0 | 4.0 | 6.0 | 9.0 | 10.0 | 38.9 | 120 | 20 | ongestoord |
| 25 Aug. | 12 cc | 2.0 | 4.0 | 6.0 | 10.0 | 12.0 | 38.6 | 118 | 20 | " |
| 27 Aug. | 32 cc | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | 38.6 | 118 | 20 | " |
| 28 Aug. | 23 cc | 2.0 | 12.0 | 16.0 | 21.0 | 23.0 | 38.8 | 120 | 20 | " |
| 29 Aug. | 20 cc | 2.0 | 20.0 | 22.0 | 26.0 | 28.0 | — | — | — | " |
| 1 Sept. | 20 cc | 2.0 | 20.0 | 22.0 | 26.0 | 28.0 | 38.4 | 118 | 20 | " |
| 2 Sept. | 20 cc | 2.0 | 13.0 | 16.0 | 20.0 | 21.0 | 39.0 | 120 | 20 | " |
| 9 Sept. | 20 cc | 0.5 | 2.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 39.0 | 122 | 20 | " |
| 12 Sept. | — | 0.5 | 3.0 | 6.0 | 9.0 | 10.0 | — | — | — | " |
| 14 Sept. | 17 cc | 15.0 | 25.0 | 38.0 | 45.0 | 50.0 | 39.0 | 122 | 20 | " |

Den 13en November ontstond er een klinisch aantoonbare thrombophlebitis aan het rechter achterbeen. De femoraalstreek van dit been was gezwollen, terwijl het dier kreupelde. Den 15en November werd eene laparotomie verricht, d.i. 110 dagen na de eerste, operatieduur 30 minuten, verbruikt narcotium 10 cc, hierbij werd een stukje van het mesenterium geëxtirpeerd. Den 19en

Tabel 48

| Data | hoevh. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. | algm. welzijn |
|---------|---------------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|------------------|
| 19 Oct | 30 cc | 0.2 | 1.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 38.3 | 114 | 18 | ongestoord |
| 22 Oct. | 40 cc | 0.2 | 1.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 38.4 | 112 | 18 | " |
| 29 Oct. | 23 cc | — | — | — | — | — | 38.4 | 112 | 18 | " |
| 5 Nov. | 20 cc | — | — | — | — | — | 39.1 | 120 | 20 | " |
| 9 Nov. | 20 cc | — | — | — | — | — | 38.9 | 120 | 20 | " |
| 10 Nov | 16 cc | 5.0 | 12.0 | 18.0 | 21.0 | 24.0 | 39.5 | 122 | 22 | " |
| 13 Nov. | 20 cc | 5.0 | 12.0 | 20.0 | 24.0 | 26.0 | 39.0 | 120 | 20 | " |

November was de thrombophlebitis nog duidelijk aanwezig, deze tweede chirurgische ingreep veroorzaakte geen thrombophlebitis aan een der andere extremiteiten. Het dier werd den 19en November met chloroform gedood. In tegenstelling met de reeds genoemde experimenten was de thrombophlebitis na zes dagen bij dit dier nog aanwezig, terwijl bij de andere experimenten de phlebitis zich veel eerder herstelde. Uit dit experiment blijkt, evenals uit experiment 3, proefdier C, dat de B.Z.S. tijdens het aanwezig zijn van een of meer etterende draadhechtingen, on-

danks herhaalde citraatbloed-injecties, om de normale gemiddelde waarden bleef schommelen.

Bij de sectie werden geen waarneembare thromben gevonden.

Experiment: 10

Tijdsduur: 169 dagen

Doelstelling: als in experiment 9.

Protocol van den 18en Augustus 1936 t/m. 17en Februari 1937.

Proefdier: L — Bastaard herder „Boubou” — reu — 5½ jaar, lich.gew. 10 KG. — castraat. Het dier heeft een lichte struma; is overigens klinisch gezond.

Van zijn voorgeschiedenis is niets bekend.

Gemiddelde temperatuur 38.5; puls 116; ademhaling 20. De gevonden B.Z.S. waarden zijn in tabel 49 weergegeven.

Tabel 49

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|---------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 18 Aug. | 2.0 | 7.0 | 8.0 | 10.0 | 11.0 |
| 19 Aug. | 3.0 | 14.0 | 20.0 | 25.0 | 26.0 |
| 20 Aug. | 10.0 | 25.0 | 50.0 | 60.0 | 65.0 |
| 21 Aug. | 7.0 | 14.0 | 20.0 | 25.0 | 27.0 |
| 29 Aug. | 5.0 | 20.0 | 25.0 | 30.0 | 34.0 |
| 31 Aug. | 3.0 | 8.0 | 18.0 | 19.0 | 24.0 |

Den 4en en 12en September werd respectievelijk 35 en 40 cc citraatbloed subcutaan geïnjecteerd. 15 September werd onder morphine-verdooving een haematoom in de rechter femoraalstreek opgewekt door een der takken der arteria femoralis door te zagen. Interval rustperiode van 30 dagen. Bij dit experiment werden de citraatbloedinjecties afgewisseld met een huidplooi kneuzing met den tang.

De subcutane citraatbloedinjecties werden den 16den October hervat.

21 November was de rechter wang dik en gezwollen, er bestond geen pijnlijkheid en er waren geen ontstekingsverschijnselen. Den 27sten November was deze zwelling weer verdwenen, zonder dat er een doorbraak opgetreden was. Op grond hiervan meenen wij

Tabel 50

| Data | hoevh. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pcls | ademh. | ongestoord |
|---------|---------------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|------------|
| 6 Oct. | 16 cc | 0.2 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 38.2 | 118 | 20 | .. |
| 21 Oct. | 20 cc | 0.3 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 38.3 | 120 | 20 | .. |
| | 25 cc | | | | | | 38.4 | 120 | 20 | .. |
| 30 Oct. | 14 cc | | | | | | 38.3 | 118 | 20 | .. |
| 5 Nov. | 25 cc | | | | | | 38.4 | 120 | 20 | .. |
| 9 Nov. | 30 cc | | | | | | 38.4 | 120 | 20 | .. |
| 12 Nov. | | 0.5 | 3.0 | 6.0 | 9.0 | 10.0 | 38.6 | 120 | 20 | .. |
| 18 Nov. | 25 cc | | | | | | 39.2 | 124 | 20 | .. |
| 20 Nov. | T.K.*) | | | | | | | | | .. |
| 20 Nov. | | 3.0 | 6.0 | 19.0 | 26.0 | 28.0 | 38.9 | 128 | 22 | .. |
| 24 Nov. | | 3.0 | 6.0 | 17.0 | 26.0 | 28.0 | 39.5 | 110 | 22 | .. |
| 25 Nov. | T.K. | 5.0 | 16.0 | 28.0 | 36.0 | 38.0 | 39.4 | 120 | 22 | .. |
| 30 Nov. | | 1.0 | 5.0 | 8.0 | 14.0 | 15.0 | 39.0 | 124 | 22 | .. |
| 5 Dec. | 24 cc | 1.0 | 5.0 | 7.0 | 12.0 | 13.0 | 39.0 | 126 | 22 | .. |
| 11 Dec. | T.K. | | | | | | | | | .. |

te mogen aannemen, dat een thrombose in een der bloedvaten der rechter kaakspieren deze zwelling veroorzaakt heeft.

Tabel 51

| Data | hoevh. citr. bl. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. |
|---------|---------------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|
| 11 Dec. | | 1.0 | 2.0 | 4.0 | 7.0 | 8.0 | 38.4 | 106 | 20 |
| 23 Dec. | | 1.0 | 3.0 | 7.0 | 12.0 | 14.0 | 38.5 | 110 | 22 |
| 12 Jan. | T.K. | 5.0 | 17.0 | 30.0 | 34.0 | 35.0 | 38.3 | 110 | 22 |
| 15 Jan. | " " | 2.0 | 8.0 | 12.0 | 18.0 | 20.0 | 39.0 | 120 | 24 |
| 18 Jan. | 30 cc | 3.0 | 22.0 | 38.0 | 50.0 | 55.0 | 39.2 | 128 | 24 |
| 24 Jan. | 8 cc | 8.0 | 28.0 | 49.0 | 61.0 | 65.0 | 39.1 | 128 | 24 |
| | | 10 | | | | | | | |
| | | mi- | | | | | | | |
| | | nuten | | | | | | | |
| 26 Jan. | T.K. | | | | | | 39.3 | 122 | 24 |
| 2 Feb. | 30 cc | 1.0 | 8.0 | 13.0 | 18.0 | 20.0 | 39.0 | 84 | 18 |

Den 3den Februari werd door middel van een snede in de linker flank een laparotomie verricht. Operatieduur 37 minuten, verbruikt narcoticum 18 cc.

4 Februari temperatuur 39.1 — pols 100 — ademhaling 18.

5 Februari „ 39.4 „ 100 „ 20.

Vier dagen na de operatie begon de huidwond te etteren, de

*) T. K.: tangkneuzing gedurende 10 minuten.

temperatuur steeg tot 39.6, het dier bleef eenige dagen lusteloos en weigerde voedsel. Den 9en Februari herstelde het algemeen welzijn zich en op dezelfde wijze als bij proefdier D werd een haematoom opgewekt aan de binnenvlakte van het rechter achterbeen. Den 12en Februari werd het dier gedood door een intracardiale pernocton injectie. Bij de sectie werden macroscopisch aantoonbare pathologisch-anatomische thromben niet gevonden. *)

Voor de bespreking in vergelijking en beoordeeling der analoge gevallen zie men hoofdstuk VI.

Experiment: 11.

Tijdsduur: 11 dagen.

Doelstelling: Het verwekken van z.g. witte stolsels.

Protocol van den 9en Mei t/m. 19 Mei 1936.

Proefdier: M — Foxterrier „Bles” — reu — 2½ jaar — lich. gewicht 10 KG. Het dier is klinisch gezond.

Van de voorgeschiedenis is niets bekend.

Gemiddelde temperatuur 38.4 — pols 80 — ademhaling 16.

De gevonden B.Z.S. waarden vindt men in tabel 52.

Tabel 52

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|--------|--|-------|-------|--------|--------|
| 9 Mei | 0.5 | 1.5 | 2.5 | 4.0 | 4.5 |
| 10 Mei | 0.5 | 1.5 | 2.5 | 4.0 | 4.5 |
| 13 Mei | 0.5 | 2.5 | 3.5 | 4.5 | 5.5 |
| 14 Mei | 0.5 | 3.0 | 3.0 | 4.0 | 4.5 |
| 15 Mei | werd 10 cc citraatbloed intraperitoneaal geïnjecteerd. | | | | |
| 16 Mei | 4.0 | 21.0 | 28.0 | 38.0 | 40.0 |

Den 19en Mei werd uit de beide carotiden eerst door middel van een metalen canule, later door doorsnijden van deze arteriën 450 cc bloed aan het dier onttrokken. Dit bloed, gemengd met 30 cc citras natricus sol. 3.8% werd onmiddellijk na de onttrekking intraperitoneaal geïnjecteerd. Er trad geen mors subita op, wel werd het dier bewusteloos en werd de ademhaling diep, maar niet frequent, de temperatuur daalde tot 36.2; 3½ uur na de citraatbloed injectie overleed het dier en werd onmiddellijk geseceerd. *)

*) Pathologisch Instituut Utrecht.

Hierbij bleek, dat de weefsels en organen geen anaemischen indruk maakten, het bloed in de buikholte was nog volledig vloeibaar. Van de citraatbloed-injectie van 15 Mei was nog een geringe, ten deele geresorbeerde suggilatie, onder het parietale peritoneum aanwezig. Het hart bevatte nog vloeibaar bloed. In geen enkel bloedvat bleek bloedstolling te zijn opgetreden, uitgezonderd van de beide doorgesneden carotiden en wel in hun centrale stempen. Het hart was nog slap en er bestond geen spoor van lijkstijfheid. De longen waren opmerkelijk goed samen gevallen. De milt was wel goed gecontraheerd, maar toch was de pulpa bloedrijker dan werd verwacht.

Aan onze verwachting, dat er bij dit experiment vaste witte stolsels zouden ontstaan, zooals gevonden werden bij experiment 1 en 2, werd niet voldaan. Was dit wel het geval geweest, dan zouden wij een aanwijzing hebben verkregen die steun zou kunnen geven aan de opvatting, dat de vaste witte stolsels, zooals bij de experimenten 1 en 2 gevonden, praemortaal zouden zijn ontstaan. De eenige positieve aanwijzing was deze, dat het citraatbloed na 4 × 24 uur nog niet geresorbeerd was.

Experiment: 12.

Tijdsduur 112 dagen.

Doelstelling: Invloed van citraat-physiologische NaCl-mengsel op de B.Z.S. gevolgd door een chirurgischen ingreep. Protocol van den 24sten November 1936 t/m. 24sten Februari '37. Proefdier: N — Deutsche herder „King” — teef — 8 jaar — lich.gew. 20 KG. Het dier is klinisch gezond.

Van de voorgeschiedenis is niets bekend.

Gemiddelde temperatuur 38.8; pols 104; ademhaling 18. Tabel 53 geeft de gevonden B.Z.S.waarden. In de urine worden geen afwijkingen gevonden.

Tabel 53

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur |
|---------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 23 Nov. | 1.0 | 3.0 | 7.0 | 13.0 | 14.0 |
| 25 Nov. | 2.0 | 6.0 | 9.0 | 15.0 | 18.0 |
| 26 Nov. | 1.0 | 3.0 | 7.0 | 13.0 | 14.0 |

Bij dit proefdier werden afwisselend subcutane en intraperitoneale injecties van een mengsel van citras natriicus sol. 3.8% in physiologische keukenzoutoplossing gegeven, voor het eerst den 20sten Nov., daarna 2 en 10 December telkens in een quantum van 20 cc mengsel.

Tabel 54.

| Data | hoeveelh. citr. natr. 3.8% in physiol. NaCl.opl. | intrap. subcut. | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | ademh. | pols | temp. |
|---------|--|--------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|------|-------|
| 18 Dec. | 20 cc | subcut. | 1.0 | 3.0 | 7.0 | 12.0 | 13.0 | 20 | 108 | 38.7 |
| 22 Dec. | 40 cc | intrap. | — | — | — | — | — | 20 | 112 | 38.9 |
| 4 Jan. | 40 cc | subcut. | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | 20 | 110 | 38.9 |
| 14 Jan. | 40 cc | intrap. | 0.5 | 2.0 | 4.0 | 7.0 | 8.0 | 20 | 112 | 38.8 |
| 15 Jan. | 60 cc | subcut. | 0.5 | 2.0 | 4.0 | 7.0 | 8.0 | 18 | 110 | 38.7 |
| 16 Jan. | 40 cc | intrap. | 0.5 | 2.0 | 5.0 | 8.0 | 9.0 | 22 | 114 | 38.7 |
| 18 Jan. | 80 cc | subcut. | 0.5 | 2.0 | 4.0 | 7.0 | 8.0 | 22 | 116 | 38.8 |
| 20 Jan. | 80 cc | intrap. | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | 22 | 116 | 38.7 |
| 22 Jan. | 100 cc | subcut. | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | 22 | 118 | 38.7 |

Van af den 24sten Januari werden de injecties herhaald en wel in quanta van 50 cc of daarboven. (Tabel 55).

Tabel 55

| Data | Hoeveelh. mengsel | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. |
|----------|----------------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|
| 24 Jan. | intrap. 100 cc | 1.0 | 4.0 | 6.0 | 10.0 | 11.0 | 39.0 | 110 | 22 |
| 27 Jan. | subcut. 100 cc | 1.0 | 4.0 | 7.0 | 13.0 | 14.0 | 38.8 | 98 | 20 |
| 4 Febr. | intrap. 60 cc | 0.5 | 2.0 | 4.0 | 7.0 | 8.0 | 38.8 | 84 | 20 |
| 10 Febr. | subcut. 60 cc | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 13 Febr. | intrap. 50 cc | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | 38.8 | 86 | 20 |
| 16 Febr. | subcut. 50 cc | — | — | — | — | — | 38.9 | 88 | 20 |
| 17 Febr. | — | — | — | — | — | — | 38.9 | 92 | 20 |

Den 17den Februari werd gedurende 3 uur de milt gestuwd; voor de methodiek wordt verwezen naar experiment 8, Proefdier H.

Gedurende een tijdsverloop van 6 dagen was het niet mogelijk eenige aanwijzingen zelfs te krijgen voor het stellen eener klinische diagnose thrombose.

De B.Z.S. bepalingen op 19 en 22 Febr. geven de gewoonlijk hoogere waarden na eenen chirurgischen ingreep, welke reversibel zijn. (vide contrôle honden E en F, experimenten 5 en 6).

Tabel 56 geeft de gevonden B.Z.S. waarden.

Tabel 56

| Data | 1 uur | 4 uur | 7 uur | 19 uur | 24 uur | temp. | pols | ademh. |
|----------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|--------|
| 19 Febr. | 10.6 | 20.0 | 25.0 | 40.0 | 50.0 | 39.2 | 98 | 20 |
| 20 Febr. | — | — | — | — | — | 38.2 | 84 | 18 |
| 21 Febr. | — | — | — | — | — | 39.0 | 90 | 20 |
| 22 Febr. | 12.0 | 25.0 | 35.0 | 45.0 | 58.0 | 39.2 | 92 | 20 |
| 23 Febr. | — | — | — | — | — | 39.2 | 90 | 20 |

Den 24sten Februari werd het dier gedood door eene intracardiale injectie van chloroform. Bij de sectie *) werden geen thromben gevonden. Dit experiment is dus in wezen gelijk aan dat van de niet vóórgesensibiliseerde honden E en F, en hieruit blijkt tevens dat eene citras natricus oplossing in physiologische NaCl. niet in staat is om eene sensibilisatie te geven. Voor de vergelijkende conclusies en bespreking vide hoofdstuk VI.

Een algemeen overzicht der gedane 12 experimenten volgt hier nog in een verzameltabel (tabel 57) hetgeen het terugslaan naar de protocollen, waarvan de samenhangende conclusies in hoofdstuk VI beschreven zijn, vergemakkelijkt.

*) Pathologisch Instituut Utrecht.

| Experiment. | Tijdsduur. | Proefdier | normale B. Z. waarden. | | Sensibilisatie door: | | B. Z. S. waarden na sensibilisatie. | | Operatieve ingreep. loc. anaesth. = l.a. alg. narcose = a.n. | B. Z. S. waarden na operatie. | |
|-------------|------------|--------------|------------------------|------|---|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------|
| | | | min. | max. | kleine quanta | grote citraatbloed | min. | max. | | min. | max. |
| 1 | 162 dagen | A „Hertha” | 0.2 | 4.1 | < | intraperiton | 0.3 | 12.5 | | | |
| 2 | 93 dagen | B „Juno” | 0.5 | 8.1 | < | intraperiton id. | 2.0 0.5 | 26.0 10.0 | tumor extirpat. l.a. uterus extirpat. a.n. | 0.5 17.0 | 12.0 64.0 |
| 3 | 27 dagen | C „Jeanette” | 0.7 | 43 | intrap. | > | 1.0 | 132 | | | |
| 4 | 435 dagen | D „Bob” | 0.2 | 2.9 | < intrap. id. id. < < | > > > +> | 0.2 1.0 10.0 10.0 1.0 | 28 65 55 60 56 | 1) uterus extirp. a.n. 2) relaparotomie a.n. 3) miltextirp. a.n. 4) ven. femor. doorz. 5) ven. femor. doorz. | 0.5 12.0 10.0 25.0 | 7.0 49.0 83.0 85.0 |
| 5 | 9 dagen | E „Timmy” | 0.2 | 4.6 | niet vóór gesensibiliseerd | | | opheffen contract. ankylose. a.n. | | 0.2 | 4.5 |
| 6 | 9 dagen | F „Tommy” | 2.5 | 22 | niet vóór gesensibiliseerd | | | uterus extirpat. a.n. (gemac. foetus) | | 0.3 | 3.0 |
| 7 | 110 dagen | G „Ada” | 0.5 | 24 | < | subcut. | 10 | 95 | T.K en doorzagen v. femoral. | — | — |
| 8 | 57 dagen | H „Bruintje” | 0.5 | 10 | < < | subcut. id. | 0.5 0.5 | 41 41 | miltstuw. ged. 3 uur. a.n. | 10 | 105 |
| 9 | 142 dagen | K „Bobje” | 1.0 | 30 | < < < | subcut. id. id. | 0.5 0.5 0.2 | 56 28 26 | laparotomie a.n. doorz. V. femoral. laparotomie a.n. | 0.5 0.5 — | 84 43 50 |
| 10 | 169 dagen | L „Boubou” | 2 | 65 | < < | subcut. id. | 0.2 1 | 10 65 | tangkneuzing laparotomie. a.n. | 1 — | 38 — |
| 11 | 11 dagen | M „Bles” | 0.5 | 5.5 | < | subcut. | 4 | 40 | acute verbloeding na doorsnijden der carotiden | | |
| 12 | 112 dagen | M „King” | 1 | 18 | Geén vóórsensibilisatie doch subcut. en intr. mengsel van citras natrie. in physiol. Na.Cl. | | | Gevonden BZ 0.5 14 | miltstuw. 3 uur a.n. | 10 | 58 |

| in verband alleen met thrombose. | pathol.-anatom. diagnose. | | Opmerkingen. | blz. |
|---|---------------------------|---------------------------------------|--|------|
| | symptomen | clin. diagnose. | | |
| | | thrombose der v. porta en v. lienalis | | 42 |
| oedeem. regionis tarsal. sinistr. | thrombo” phlebitis | thrombose der v. porta en v. lienalis | tijdsverloop tusschen beide chirurgische ingrepen = 21 dagen | 45 |
| | | paralysis cordis geen thromben | mors subita na inleiden v/e narcose voor laparotomie. | 50 |
| | | geen thromben | tijdsverloop tusschen 1e en 2e ingreep: 34 d. ” ” 2e en 3e ingreep: 142 d. ” ” 3e en 4e ingreep: 18 d. ” ” 4e en 5e ingreep: 411 d. Etterende draadhechtingen maakten stijgen der B.Z. niet mogelijk. 3 dagen na ingreep. 5. excit door intracardiale pernocton. inj. | 52 |
| | | | contrôle experiment. | 60 |
| | | | contrôle experiment. | 61 |
| | | geen thromben | excit. 24 uur. na chirurg. ingreep. | 62 |
| gezwollen link. voorbeen van schouder tot voet. gezwollen link. achterb. | thrombose thrombose | | 11 dagen na chirurg. ingreep. gedood door morphine. chloroform | 65 |
| | thrombose | geen thromben | tijdsverloop tusschen 1e en 2e ingreep: 45 d. ” ” 2e en 3e ingreep: 30 d. excit. 24 uur na laatste chirurg. ingreep | 67 |
| oedeem. rechter achterbeen claudicatio | thrombo” phlebitis | | | |
| zwell. r. wang | thrombose | geen thromben | excit. 9 dagen na laparotomie door intracardiale pernocton. inj. tijdsverloop tusschen 1 en 2: 74 dagen. | 70 |
| | | geen thromben | | 72 |
| | | geen thromben | contrôle experiment. | 73 |

| Experiment. | Tijdsduur. | Proefdier | normale B. Z. waarden. | | Sensibilisatie door: | | B. Z. S. waarden na sensibilisatie. | | Operatieve ingreep. loc. anaesth. = l.a. alg. narcose = a.n. | B. Z. S. waarden na operatie. | |
|-------------|------------|--------------|------------------------|------|---|--------------------|-------------------------------------|--------------------|--|-------------------------------|------|
| | | | min. | max. | kleine quanta | grote citraatbloed | min. | max. | | min. | max. |
| | | | | | | | | | | | |
| 1 | 162 dagen | A „Hertha” | 0.2 | 4.1 | < | intraperiton | 0.3 | 12.5 | | | |
| 2 | 93 dagen | B „Juno” | 0.5 | 8.1 | < | intraperiton | 2.0 | 26.0 | tumor extirpat. l.a. | 0.5 | 12.0 |
| | | | | | < | id. | 0.5 | 10.0 | uterus extirpat. a.n. | 17.0 | 64.0 |
| 3 | 27 dagen | C „Jeanette” | 0.7 | 43 | intrap. | > | 1.0 | 132 | | | |
| 4 | 435 dagen | D „Bob” | 0.2 | 2.9 | < | intrap. | 0.2 | 28 | 1) uterus extirp. a.n. | 0.5 | 7.0 |
| | | | | | < | id. | 1.0 | 65 | 2) relaparotomie a.n. | 12.0 | 49.0 |
| | | | | | < | id. | 10.0 | 55 | 3) milt extirp. a.n. | 10.0 | 83.0 |
| | | | | | < | id. | 10.0 | 60 | 4) ven. femor. doorz. | 10.0 | 83.0 |
| | | | | | < | id. | 1.0 | 56 | 5) ven. femor. doorz. | 25.0 | 85.0 |
| 5 | 9 dagen | E „Timmy” | 0.2 | 4.6 | niet vóór gesensibiliseerd | | | | opheffen contract. ankylose. a.n. | 0.2 | 4.5 |
| 6 | 9 dagen | F „Tommy” | 2.5 | 22 | niet vóór gesensibiliseerd | | | | uterus extirpat. a.n. (gemac. foetus) | 0.3 | 3.0 |
| 7 | 110 dagen | G „Ada” | 0.5 | 24 | < | subcut. | 10 | 95 | T.K en doorzagen v. femoral. | — | — |
| 8 | 57 dagen | H „Bruintje” | 0.5 | 10 | < | subcut. | 0.5 | 41 | miltstuwung ged. 3 uur. a.n. | 10 | 105 |
| | | | | | < | id. | 0.5 | 41 | | | |
| 9 | 142 dagen | K „Bobje” | 1.0 | 30 | < | subcut. | 0.5 | 56 | laparotomie a.n. | 0.5 | 84 |
| | | | | | < | id. | 0.5 | 28 | doorz. V. femoral. | 0.5 | 50 |
| | | | | | < | id. | 0.2 | 26 | laparotomie a.n. | — | — |
| 10 | 169 dagen | L „Boubou” | 2 | 65 | < | subcut. | 0.2 | 10 | tangkneuzing laparotomie. a.n. | 1 | 38 |
| | | | | | < | id. | 1 | 65 | | — | — |
| 11 | 11 dagen | M „Bles” | 0.5 | 5.5 | < | subcut. | 4 | 40 | acute verbloeding na doorsnijden der carotiden | | |
| 12 | 112 dagen | M „King” | 1 | 18 | Geén vóórsensibilisatie doch subcut. en intr. mengsel van citras natric. in physiol. Na.Cl. | | | Gevonden BZ 0.5 14 | miltstuwung. 3 uur a.n. | 10 | 58 |

| in verband alleen met thrombose. | pathol.-anatom. diagnose. | | Opmerkingen. | blz. |
|--|---------------------------|---------------------------------------|--|------|
| | symptomen | clin. diagnose. | | |
| | | thrombose der v. porta en v. lienalis | | 42 |
| oedeem. regionis tarsal. sinistr. | thrombo" phlebitis | thrombose der v. porta en v. lienalis | tijdsverloop tusschen beide chirurgische ingrepen = 21 dagen | 45 |
| | | paralysis cordis geen thromben | mors subita na inleiden v/e narcose voor laparotomie. | 50 |
| | | geen thromben | tijdsverloop tusschen 1e en 2e ingreep: 34 d. " " 2e en 3e ingreep: 142 d. " " 3e en 4e ingreep: 18 d. " " 4e en 5e ingreep: 411 d. Etterende draadhechtingen maakten stijgen der B.Z. niet mogelijk. 3 dagen na ingreep. 5. excit door intracardiale pernocton. inj. | 52 |
| | | | contrôle experiment. | 60 |
| | | | contrôle experiment. | 61 |
| | | geen thromben | excit. 24 uur. na chirurg. ingreep. | 62 |
| gezwollen link. voorbeen van schouder tot voet. gezwollen link. achterb. | thrombose thrombose | | 11 dagen na chirurg. ingreep. gedood door morphine. chloroform | 65 |
| | thrombose | geen thromben | tijdsverloop tusschen 1e en 2e ingreep: 45 d. " " 2e en 3e ingreep: 30 d. excit. 24 uur na laatste chirurg. ingreep | 67 |
| oedeem. rechter achterbeen claudicatio | thrombo" phlebitis | | | |
| zwellung. r. wang | thrombose | geen thromben | excit. 9 dagen na laparotomie door intracardiale pernocton. inj. tijdsverloop tusschen 1 en 2: 74 dagen. | 70 |
| | | geen thromben | | 72 |
| | | geen thromben | contrôle experiment. | 73 |

HOOFDSTUK VI

CONCLUSIES EN BESPREKING.

Het gelukte in de experimenten met de proefdieren A en B door middel van intraperitoneale citraatbloed-injecties, pathologisch-anatomisch aantoonbare thromben op te wekken. Deze beide uitkomsten werden vooral gesteund door experiment 12 (hond N), waar citras natricus in physiologische keukenzoutoplossingen, intraperitoneaal geïnjecteerd, geen veranderingen in de B.Z.S. veroorzaakten, noch tot thrombenvorming aanleiding gaven. Mogelijk zoude het zijn, dat het ontstaan der thromben verklaard kon worden door het aanwezig zijn van schrompelnieren. Deze mogelijkheid meenen wij echter te kunnen uitsluiten, daar schrompelnieren veelvuldig voorkomen bij honden en de omvangrijke sectieverslagen van het Pathologisch Instituut te Utrecht zelden bij schrompelnieren thromben vermelden. Wij meenen dus gerechtigd te zijn, de ontstane thrombi toe te schrijven aan onze citraatbloed injecties en de hierbij veroorzaakte traumata. In overeenstemming met onze theorie stellen wij ons voor, dat de honden A en B door de citraatbloed-injecties gesensibiliseerd geworden zijn, en dat de ontstane ziekte (schrompelnieren) de aanwezige thromben heeft veroorzaakt, na den toestand van „Thrombosebereitschaft”, door de sensibilisatie ontstaan. De buiten onzen ingreep om ontstane of reeds vóór den ingreep aanwezig geweest zijnde schrompelnieren, hebben vermoedelijk in de agonale periode een bloedstroomverlangzaming veroorzaakt, terwijl door de sensibilisatie thrombose bevorderende veranderingen in bloed en vaatwand zijn ontstaan. Frappant is de overeenkomst tusschen het sectieverslag dezer beide honden. Zoowel bij proefhond A als bij proefhond B werd een thrombose der vena portae gevonden. Bij proefdier A werd een thrombose der vena lienalis gevonden en bij proefdier B een thrombus in een der zijtakken van genoemde vene. Deze groote overeenkomst tusschen de secties der beide dieren geeft de suggestie zich af te vragen, of alleen de citraatbloed-injecties voor deze verschijnselen verantwoordelijk gesteld mogen worden. Indien het mogelijk zou zijn, dat bij de citraatbloed-in-

jecties de milt geraakt zou zijn, dan zou dit het ontstaan van de thromben in de vena lienalis, of van een harer groote vertakkingen, kunnen verklaren. Wij meenen echter de mogelijkheid van het aanprikken met de injectienaald van de milt te mogen uitsluiten, daar de intraperitoneale citraatbloed-injecties steeds bij de honden verricht werden, wanneer de maag leeg was *) en wij bovendien deze injecties steeds in het rechter achterste derde deel der buikholte 10 cM. boven de linea alba verrichtten. Wel zou de physiologische functie der milt door de citraatbloed-injecties gestoord kunnen zijn en dit de reden der thromboseering.

Het ontstaan der thrombose in de miltvaten hebben wij trachten te benaderen, door bij experiment 8 (proefhond H) de milt gedurende 3 uren te stuwen en door bij experiment 4 (proefhond D) de milt te extirpeeren. Deze experimenten hebben ons inzicht hierover niet kunnen verruimen. Wat het experiment 3 betreft (proefhond C), waarbij de B.Z.S. al vóór de citraatbloed-injecties versneld bleek te zijn, deze zoude aan de zwangerschap toe te schrijven zijn, maar gezien de gevonden B.Z.S. waarden van experiment 4 (proefhond D), welke eveneens gravida was, kan deze conclusie niet getrokken worden. Immers noch de zwangerschap, noch de citraatbloed-injecties veroorzaakten bij dezen hond een B.Z.S. waarde van zoo hooge grootte-orde, als bij het proefdier C.

Maar ook de sectie gaf ons geen verklaring voor deze wel zeer versnelde B.Z.S. De waarde, die voor de citraatbloed injecties maximaal 43 bedroeg, was na deze injecties gestegen tot 132.

Of deze zeer hooge B.Z.S. waarde inderdaad samen ging met een „Thrombosebereidschaft” konden wij door een te verrichten laparotomie niet aannemelijk maken, omdat juist dit, voor ons onderzoek zoo waardevolle dier, bij het inleiden der narcose aan een hartverlamming succombeerde. (proefhond C).

De experimenten 5 en 6 (proefhond E en F) welke wij als contrôle-proeven mogen beschouwen, de niet gesensibiliseerde honden dus, brachten na een operatie hooge B.Z.S. waarden, welke binnen 10 dagen de normale waarden dicht benaderden. Bij onze proefdieren, wel „gesensibiliseerde” dieren dus, bleek nog weken lang eene verhoogde B.Z.S. te blijven bestaan.

*) Bij leege maag trekt immers het ligamentum-gastro-lienale de milt meer oraal in de buikholte.

In hoofdstuk I werden de moeilijkheden besproken, die bij het stellen eener clinische thrombose-diagnose worden ondervonden. Uit de experimenten 2 — 8 — 9 en 10 blijkt, dat wij toch 6 keer in staat waren clinisch de diagnose thrombose te kunnen maken. Viermaal vonden wij een uitgebreid oedeem aan een der extremiteiten en wel bij experiment 2, eenmaal; bij experiment 8, tweemaal en bij experiment 9 eveneens eenmaal. Tweemaal ontstond er een thrombophlebitis aan het linker achterbeen, eenmaal aan het rechter achterbeen en eenmaal aan het linker voorbeen. Bij experiment 8 ontstond een oedeem aan de onderborst tusschen de voorbeenen, dat na 4 dagen weer verdwenen was. Eenmaal bij experiment 10 was de rechter wang dik en gezwollen.

In geen der gevallen was er eenig ontstekingsverschijnsel, terwijl geen dezer oedemen ooit tot doorbraak kwamen. Grooten steun in bovengenoemde uitspraak t. o. van de diagnose vindt men in de waarneming bij experiment 12 (proefhond N). Hier gaven de intraperitoneale en subcutane injecties van een mengsel van citras natricus en physiologische keukenzoutoplossing, noch aanleiding tot een versnelde B.Z.S. noch tot het ontstaan van een thrombus.

De clinisch gediagnostiseerde thrombose als een gevolg van de citraatbloed-injecties te beschouwen, lijkt ons daarom niet eene uitspraak, welke niet te handhaven zoude zijn. Wij stellen ons in overeenstemming met de door ons opgestelde theorie voor, dat de citraatbloedinjecties de dieren hebben gesensibiliseerd op een zoodanige wijze, dat er òf na een operatie òf spontaan, eene clinisch waarneembare thrombose ontstond.

Wij meenen dan ook op grond van onze experimenten te hebben aangetoond, dat het mogelijk is om met lichaamseigen stoffen, op een wijze zooals wij ons voor kunnen stellen, dat het bij den mensch geschiedt, thromben op te wekken, die morphologisch identiek zijn aan de thromben, die men vindt bij aan postoperatieve of puerperale thrombose overleden menschen. Van de onvolledigheid in de uitkomsten van het onderzoek zijn wij ons wel bewust. Het blijft een lacune voor het geheele thrombose probleem, dat het niet gelukte, experimenteel doodelijke longembolie op te wekken. Waar echter het percentage der lijders aan thrombose, dat door longemboliën sterft, zeer gering is en het betrekkelijk geringe cijfermateriaal der door ons experimenteel opgewekte thrombi, behoeft dit ons niet te bevreemden. Wij weten, dat de

mogelijkheid niet uitgesloten is, dat er nog op andere wijze dan door ons aangegeven, zoowel experimenteel, als ook klinisch waarneembare thrombose bij den mensch veroorzaakt kan worden; maar wij zijn er van overtuigd, dat onze theorie voor vele thrombosen, waarvoor tot op heden geen verklaring bestond, thans een aanwijzing geeft.

Wij willen nog eens extra wijzen op de waarden der tabellen no. 27, 28 en no. 46 der proefdieren D en K, waaruit blijkt, dat een etterende draadhechting de normale B.Z.S. waarden niet beïnvloedde, ondanks herhaalde citraatbloed-injecties. Na verwijdering der etterende draadhechtingen en genezing der buikwond worden de B.Z.S. waarden direct door de citraatbloed-injecties weer verhoogd.

Maar indien onze waarneming juist is, dat de B.Z.S. een „reagens” is op de „Thrombosebereitschaft”, dan geeft zij een prophylactisch perspectief. Immers, dan zou de aanwezigheid der etterende draadhechting de mogelijkheid van het ontstaan der thrombose verminderen, misschien wel verhinderen. Wij achten het niet onmogelijk, dat de etterende draadhechting een thrombo-seremmenden invloed op het organisme uitoefent; dit opent ook in andere richting suggesties, welke wij in de toekomst nader hopen te kunnen uitwerken.

De idee van een prophylactisch perspectief wordt indirect gesteund door de waarneming van London (58), later door Budden en Kürten (17) en tegengesproken door Behr (9) (zie hoofdstuk III).

Genoemde auteurs dachten, dat een kleine vóóroperatie een thrombose-beperkenden invloed zou uitoefenen ten opzichte van een tweeden ingreep, waarbij het thrombose-gevaar zeer groot is. Behr bewees echter, dat, mits de vóóroperatie steriel geschiedde, deze waarneming onjuist was. Wij meenen ernstige aanwijzingen te hebben, op grond van onze eigen waarnemingen, dat de experimenten van London en Budden en Kürten wel juist zijn, mits er bij deze vóóroperatie een lichte infectie ontstond. Onze visie wordt gesteund door de ervaring van Pietersen (76) en DeVries (98), dat men bij uitgebreide postoperatieve en puerperale infecties zoo zelden thrombose ziet optreden.

Uit de B.Z.S. tabellen blijkt, dat deze reeds door de tweede citraatbloed-injectie versneld wordt en de verhoogde waarden langen tijd aanhouden en niet direct afhankelijk zijn van de hoe-

veelheid geïnjiceerd citraatbloed, mits het quantum niet onder de 10 cc komt. Ook het aanbrengen van een trauma door middel van een tangkneuzing veroorzaakt een versnelde B.Z.S.

Onze aanvankelijke hoop, dat een zeer versnelde B.Z.S. altijd een klinisch aantoonbare thrombose ten gevolge zou hebben, werd niet vervuld. Experiment 3 (proefhond D) toont dit duidelijk, hier toch werd een B.Z.S. waarde van 132 opgeteekend, zonder dat wij er in slaagden, een thrombose te diagnostiseeren. Bij experiment 8 (proefhond H) werd tweemaal een thrombophlebitis gediagnostiseerd, terwijl de maximaal gevonden B.Z.S. waarde lager was, dan de bij de proefhonden D, K en G, welke waarden 84 en 102 waren. Wel blijkt positief uit de B.Z.S. tabellen, dat er nooit thrombose is opgetreden bij een normale B.Z.S. De graad der B.Z.S. versnelling kan men echter nooit in direct verband brengen met het ontstaan van een thrombus, waarvan proefhond H een voorbeeld is, welk dier bij een waarde van 105 geen verschijnselen toonde en c.a. 3 weken later bij een waarde van 18 eene thrombophlebitis van het linker voorbeen kreeg. Aan het linker achterbeen trad bij dezen hond een thrombophlebitis op bij een B.Z.S. waarde van 92.

Experiment 9 (proefhond K) gaf als hoogste B.Z.S. waarde 84, terwijl er na 3½ maand eerst een thrombophlebitis optrad bij een B.Z.S. waarde van 26. Mogelijk zou het zijn, dat er op de dagen der maximale B.Z.S., ergens voor ons klinisch oog verborgen, een veel uitgebreidere thrombus aanwezig was, dan de door ons gediagnostiseerde. Zoolang echter de klinisch diagnostische hulpmiddelen bij het stellen eener thrombosediagnose niet verfijnder zijn, is dit probleem niet te benaderen. Daar wij soms bij niet „gesensibiliseerde” dieren B.Z.S. waarden hebben gevonden, die hooger waren, dan wij vonden bij dieren, waarbij de klinische diagnose thrombose mogelijk was, mogen wij niet zonder meer de conclusie trekken dat een verhoogde B.Z.S. steeds een „Thrombosebereitschaft” aangeeft.

In het dierexperiment kan een verhoogde B.Z.S. als grof reagens hoogstens een aanwijzing zijn. Ongetwijfeld resten nog vele duistere factoren welke niet door de B.Z.S. weergegeven of opgespoord kunnen worden, welke tot het ontstaan eener thrombose medewerken of aanleiding geven.

Wij zullen niet nalaten er op te wijzen dat wij zonder andere sterkere bewijzen niet zonder meer mogen aannemen dat onze

conclusies getrokken uit het dierexperiment en uit onze theorie van toepassing kunnen zijn op den mensch.

Misschien dat onderzoekers, dagelijks werkzaam zijnde in het thrombose probleem onze opvattingen zullen kunnen toetsen aan hunne eigen waarnemingen, waardoor bovengenoemde moeilijkheden overbrugd worden.

SAMENVATTING

Uit de literatuur blijkt, dat de postoperatieve en puerperale thrombose bij onze huisdieren, met name den hond, uiterst weinig voorkomt in vergelijking met den mensch; eene tegenstelling, die opvallend is, daar toch onze huisdieren veelvuldig operaties en partus ondergaan. Voor deze tegenstelling werd getracht een verklaring te vinden, daar zonder meer niet aan te nemen is, dat de drie thrombose bevorderende factoren, te weten: bloedstroom verlangzaming, bloedvatverandering en verandering in de samenstelling van het bloed, bij onze huisdieren zonder invloed zouden zijn. Doelstelling dezer studie was dan o.a. om na te gaan of soms een bepaalde factor onze huisdieren tegen eene postoperatieve of puerperale thrombose beschermt; een factor, die dan òf bij den mensch onvolledig aanwezig moet zijn òf ontbreken. Op 2369 secties bij honden werd slechts $2 \times$ een postoperatieve thrombose gevonden. Wij nemen dan aan, dat er zoowel bij mensch als dier een gemeenschappelijke factor moet zijn, waaraan bij den mensch een grootere overheerschende invloed dan bij het dier kan worden toegeschreven, in verband met eene praedispositie voor thrombose.

Wij meenen op grond van de groote verschillen in de anatomie en de physiologie tusschen de huid van den mensch en onze huisdieren i.c. den hond, bij dit laatste dier een grootere beschuttende factor aanwezig te zien tegen traumata. In het bijzonder willen wij wijzen op het waarnemingsfeit, dat grove insulten bij honden, zooals straatongelukken, minder huidtraumata of subcutane bloeduitstortingen zullen veroorzaken dan bij een gelijk insult bij den mensch. Wij stelden de hypothese op, dat bloeduitstortingen in het algemeen tot resorptie van celverval-i.c. weefselverval-producten aanleiding geven en hierin de oorzaak der thrombosen verscholen zoude liggen. Hierbij wordt er echter met nadruk op gewezen, dat niet elke subcutane- of intraperitoneale bloeduitstorting eene thrombose tengevolge heeft, ook niet als deze bloedingen met een ziekte, een operatie of wel met een partus samengaan. Dat echter een reeks van grootere of kleinere bloeduitstortingen eene sensibilisatie van het organisme kan opwekken, waardoor eene „Thrombosebereidschaft” ontstaat, welke òf spon-

taan of gecombineerd met eene ziekte, operatie of partus tot eene thrombose kan leiden, gaf eene completeering onzer hypothese, welke door onze genomen experimenten bevestigd werd.

Wij zien dan ook in de schijnbaar onschuldige huidtraumata, met de geringe subcutane bloedingen, eventueel intraperitoneale bloedingen, mits deze in eene zekere volgorde optreden, een der primaire oorzaken der postoperatieve- of puerperale thrombose.

Onze hypothese aangaande de aetiologie der postoperatieve- of puerperale thrombose is niet in strijd met de waarnemingen, die men bij den mensch gedaan heeft, integendeel, zij wordt er zelfs door gesteund.

Vele medici merkten op, dat zwaarlijvige menschen eene grotere praedispositie hebben voor de postoperatieve- en puerperale thrombose, dan magere. Dit is in overeenstemming met de door ons opgestelde theorie; immers bij zwaarlijvige menschen zal de resorptie na de inwerking van traumata langzamer zijn dan bij magere individuen. De toename in frequentie der postoperatieve- en puerperale thrombose zouden wij kunnen verklaren door het feit, dat én door de toename der sportbeoefening én door het intensievere verkeer, mensch en dier veel meer aan traumata bloot staan. De toename der thrombose met het stijgen der jaren zoude te verklaren zijn, doordat bij het stijgen der jaren de zwaarlijvigheid en de bloedstroomvertraging parallel gaan.

Onze hypothese opent op grond der experimenten twee prophylactische perspectieven. Het zoude overweging verdienen elke niet acuut noodzakelijke operatie uit te stellen bij die patienten, uit wier anamnese of status praesens blijkt, dat deze onderhevig of pas onderhevig geweest zijn aan huidtraumata, of bij wien men mag aannemen, dat kleine intraperitoneale bloeduitstortingen aanwezig zijn. Bovendien zoude het dan aanbeveling verdienen aan gravidæ een zoodanige levenswijze voor te schrijven, dat huidtraumata zooveel mogelijk voorkomen worden.

In onze experimenten, welke de door ons opgestelde hypothese bevestigden, werden bij honden kunstmatig bloeduitstortingen verwekt door het weken lang achtereen subcutaan- of intraperitoneaal inspuiten van eigen citraatbloed. De huidtraumata werden nagebootst door het langeren tijd klemmen van een huidplooi tusschen een engelschen sleutel. Hiermede beoogden wij de door ons aangegeven sensibilisatie op te wekken, welker graad door de bloedbezinkingssnelheid bepaald werd. Het bleek

nu dat de bepaling der bloedbezinkingssnelheid, waarvoor die van *Westergren* gekozen werd, als ruw reagens voor het aanwezig zijn van eene „Thrombosebereitschaft” in het dierexperiment hare bruikbaarheid bewees. Het gelukte ons na langeren tijd van sensibilisatie, 2 × eene pathologisch anatomisch aantoonbare thrombose in de vena portae en de vena lienalis op te wekken. Clinisch was eene thrombose in 6 gevallen vast te stellen, n.l. 1 × aan het linker voorbeen, 1 × aan het rechter voorbeen, 2 × aan het linker achterbeen, 1 × aan de ondervoorborst tusschen de voorste extremiteiten, 1 × aan den linker wang. Het gelukte niet bij onze contrôledieren, waar een sensibilisatie achterwege gelaten werd, door analoge ingrepen thrombose op te wekken, terwijl de contrôleproef, waarbij alleen citras naticus in physiologische NaCl. solutie gespoten werd, geen invloed op de bloedbezinking uitoefende.

De in het dierexperiment opgewekte thrombosen gaven geen aanleiding tot een mors subita door longembolie. Merkwaardig was de gedane waarneming, dat de bloedbezinkingssnelheid, zelfs bij langdurig sensibiliseeren, vertraagd wordt, wanneer eene etterende draadhechting aanwezig was, hetgeen sterk den indruk geeft, dat de sensibilisatiefactor hierdoor geremd wordt.

Meer uitgebreide onderzoekingen over deze waarneming, welke wij later hopen te verrichten, openen wellicht nieuwe prophylactische perspectieven.

SUMMARY.

From medical literature it appears that postoperative- and puerperal thrombosis is utterly rare with our domestic animals, especially with dogs, such in comparison with man.

This contrast is obvious as nevertheless our domestic animals undergo frequent surgical operations and accouchements. During our experiments we tried to find an explanation for this fact as it cannot be supposed that the three factors that stimulate thrombosis, viz: diminished rate of the blood-stream, changes in the vessel-walls and changes in the constitution of the blood should be without influence on our domestic animals. This study was made with the intention of ascertaining whether a certain factor protects our domestic animals against postoperative- or puerperal thrombosis; that factor should either occur insufficiently with man or it should fail altogether. In a series of 2369 post mortem examinations performed with dogs only 2 cases of postoperative thrombosis were recorded. So we assume that there must be, in man as well as in animals, a common factor in connection with the predisposition for thrombosis to which a greater prevailing influence may be ascribed in the former than in the latter.

We believe that on account of the great anatomical and physiological differences between the skin of man and the skin of our domestic animals, in this case the dog, the latter is better protected against traumata than the former.

No doubt external violence will cause in man more serious subcutaneous extravasations of blood than in our animals. We want to draw special attention to the fact observed that accidents in street traffic happening to our animals cause hardly any traumata of the skin or subcutaneous haematomae. Our hypothesis was that the latter generally lead to resorbition of the products of cell-decay, in this case, of tissue-decay in which the cause of thrombosis should be found. In this connection it should be borne in mind that not every subcutaneous or intraperitoneal extravasation will lead to thrombosis, neither if those haematomae are accompanied with any illness, surgical operation or accouchements. The experiments made by us confirmed and completed our hypothesis however that a series of small and big

haematomae may cause sensibilisation of the organism, resulting in a predisposition for thrombosis, which may lead to thrombosis either spontaneously or combined with some illness, surgical operation or accouchements. We notice one of the primary causes of postoperative or puerperal thrombosis in the seemingly harmless traumata of the skin with the minor subcutaneous haematomae, contingently intraperitoneal extravasations, provided they occur in a certain order. This recent conception regarding the aetiology of postoperative- or puerperal thrombosis is not contrary to the clinical observations on man; on the contrary it is even confirmed by them. Many surgeons observed that corpulent people are more predisposed to postoperative- and puerperal thrombosis than lean ones. This is in accordance with our hypothesis; indeed corpulent people are more exposed to the action of traumata and each trauma operates more violently than in the case of lean persons. Our theory explains the increase in frequency of postoperative- and puerperal thrombosis on account of the fact that both with the increase of the cultivation of sport and the more intensive traffic, man and animals are much more exposed to traumata than formerly. The increase of the frequency of thrombosis together with the advanced age of man may be explained by the fact that corpulency and retardation of the bloodstream go together with the increase of one's age. Our theory opens up a double prophylactic perspective.

First it must be recommended to postpone any surgical operation (except those of acute necessity) to patients whose anamnesis or status praesens show that they are subject to or have lately been subject to traumata of the skin or to those patients with whom small intraperitoneal extravasations are found. Moreover it should be recommended to prescribe to gravidae such a conduct as will prevent traumata of the skin as much as possible.

In our experiments, which confirmed the hypothesis set up by us, artificial haematomae were procreated with dogs by repeated subcutaneous or intraperitoneal injections of their own citrate-blood for some weeks. Traumata of the skin were imitated by clinching a fold of the skin with a heavy spanner for a long time. In this way we intended to cause the sensibilisation mentioned by us, the degree of which was determined by the velocity of the settling of the blood. It now appeared that this determination, for which Westergren's was chosen, proved its ser-

vicealleness as a rough reaction to show the presence of the predisposition for thrombosis in the experiment with animals.

After a long time of sensibilisation followed by a surgical operation we succeeded in causing twice a pathologic-anatomic thrombosis in the vena and the vena portae lienalis. In 6 cases the presence of thrombosis could be proved clinically, viz:

- once in the left foreleg,
- once in the right foreleg,
- twice in the left hindleg,
- once in the lower front-chest, between the anterior extremities,
- once in the left cheek.

Our controlled animals, not previously subjected to sensibilisation did not show any sign of thrombosis after analogue surgical operations; while in a blank experiment, it was shown that injections made with citras natricus in physiological salt solution only, had no influence on the bloodsettling.

The thrombosis, created in our experiments with animals, did not cause mors subita through emboly of the lungs.

A remarkable observation was made showing that no increase in the velocity of bloodsettling is observed even after a prolonged sensibilisation when a purulent suturis was present, which greatly gives the impression of the sensibilisation factor being retarded here. Extensive experiments in connection with the above mentioned observations we later on intend to make, may lead to new prophylactic possibilities.

RÉSUMÉ.

De la littérature médicale traitant la thrombose postopératoire et puerpérale, il découle d'une manière très évidente que comparée à sa grande fréquence chez l'homme, cette affection est très rare chez les animaux domestiques et surtout chez le chien, fait d'autant plus remarquable que les animaux domestiques subissent très souvent des opérations chirurgicales et des accouchements. Nous avons essayé de trouver une explication à ce contraste, en partant tout d'abord de cette idée qu'on ne peut pas admettre que les trois anomalies provoquant la thrombose chez l'homme (ralentissement de la circulation, altérations des vaisseaux et altération de la composition du sang) soient sans influence chez les animaux domestiques.

Le propos de notre étude fut donc de contrôler si une influence spéciale protège nos animaux contre la thrombose postopératoire et puerpérale, influence à laquelle l'homme échapperait ou qui serait chez lui insuffisamment développée.

Sur un total de 2369 autopsies de chiens, nous n'avons trouvé plus que deux cas de thrombose postopératoire.

Nous supposons que chez l'homme, comme chez l'animal, une influence doit exister déterminant une prédisposition à la thrombose, influence plus accentuée chez l'homme que chez les animaux. L'observation des grandes différences anatomiques et physiologiques de la peau de l'homme et de l'animal, par exemple le chien, nous montre que la peau le protège beaucoup plus contre les traumatismes que celle de l'homme. Il est bien sûr que la violence extérieure provoque chez l'homme des hémorragies sous-cutanées beaucoup plus sérieuses que chez les animaux. Par contre nous attirons particulièrement l'attention du lecteur sur le fait que les accidents de la rue ne causent que très rarement des traumatismes de la peau, ou des hémorragies sous-cutanées chez les chiens.

Nous avons posé l'hypothèse que les hémorragies internes en général, causent une résorption des produits de la décadence des cellules, par conséquent des tissus, et que les origines de la thrombose seraient liées à cette résorption. Cependant nous tenons à faire remarquer que notre théorie ne dit pas que toutes les hémorragies sous-cutanées ou intrapéritoneales doivent nécessaire-

ment causer une thrombose, même si elles sont suivies d'une maladie, opération chirurgicale, accouchement ou non.

Nous avons, malgré tout, complété notre hypothèse en posant qu'une série d'hémorragies internes, grandes ou petites, causent une sensibilisation de l'individu. L'organisme étant ainsi „préparé” pour la thrombose celle-ci, peut se manifester spontanément ou en combinaison avec une maladie.

Nos expériences nous ont apporté la preuve de la vérité de nos suppositions.

Ainsi nous considérons les petits traumatismes de la peau, apparemment inoffensifs, les petits hémorragies sous-cutanées et intrapéritoneales comme une des causes primaires de la thrombose postopératoire et puerpérale. Cette nouvelle interprétation de l'aetiologie de la thrombose ne s'oppose pas aux observations, elle en est contraire confirmée. Beaucoup de cliniciens ont fait remarquer que les individus corpulents ont une prédisposition plus grande pour la thrombose postopératoire et puerpérale que les personnes maigres. Cette expérience est en accord avec notre théorie: les individus corpulents ont plus souvent des traumatismes et chaque traumatisme provoque chez eux une réaction plus violente que chez les individus maigres. Notre théorie explique l'accroissement général de la fréquence de la thrombose en faisant remarquer que les hommes et les animaux, par les sports et le trafic croissant, sont plus souvent exposés aux traumatismes qu'autrefois.

L'augmentation de la fréquence avec le progrès de l'âge nous oblige à observer que dans ce cas la corpulence et le ralentissement de la circulation sont tous les deux très fréquents. Notre théorie offre deux possibilités prophylactiques.

Premièrement chaque opération chirurgicale pour laquelle il n'existe pas d'urgence devrait être ajournée chez les malades dont l'anamnèse ou le status praesens montre qu'ils ont ou ont récemment eu des traumatismes de la peau ou quand on peut supposer qu'ils ont de petites hémorragies intrapéritoneales. Aux gravidae une manière de vivre devrait être prescrite qui les protège autant que possible contre les traumatismes de la peau.

Dans les expériences confirmant notre hypothèse des effusions de sang ont été provoqués artificiellement chez les sujets en injectant sous-cutanément ou intrapéritonealement, pendant plusieurs semaines leur propre sang (incoagulable par l'addition

de citrate de soude). Les traumatismes de la peau étaient imités en serrant une partie de la peau dans une forte clef anglaise. Ainsi nous avons provoqué une sensibilisation, dont le degré était mesuré par la rapidité de la sédimentation du sang.

Nous avons pu montrer que la détermination de cette rapidité (d'après la méthode de Westergren) est une expérience suffisante pour permettre de constater si l'organisme de nos animaux était „préparé” pour la thrombose.

Après une période prolongée de sensibilisation suivie d'une opération chirurgicale, nous avons obtenu deux cas de thrombose dans le veine porte et le veine splénique, pathologiquement, et anatomiquement démontrables.

Six cas de thrombose étaient cliniquement démontrables; une fois dans le membre antérieur droite, deux fois dans l'extrémité postérieure gauche, une fois dans la poitrine entre les extrémités antérieures, une fois dans la joue gauche.

Chez d'autres animaux, n'ayant pas été soumis en avant à nos sensibilisations, des opérations chirurgicales analogues n'ont pas pu provoquer la thrombose. Une expérience au cours de laquelle seulement des injections répétées d'une solution de citrate de soude furent exécutées, ne montra aucune augmentation de la rapidité de la sédimentation du sang. Les thromboses expérimentales chez nos animaux n'ont pas causé une „mors subita” par embolie des poumons.

Enfin, nous voulons encore relever une observation très remarquable. La rapidité de la sédimentation du sang est retardée, même après un temps prolongé de sensibilisation quand il y a chez l'individu un fil de suture purulent.

Nous avons l'impression que la sensibilisation dans ce cas est enrayée.

Nous envisageons des investigations plus détaillées sur cette observation et nous espérons pouvoir indiquer de nouvelles possibilités prophylactiques.

ZUSAMMENFASSUNG.

Obwohl unsere Haustiere, namentlich der Hund, öfters an Operationen und Geburten unterworfen sind, wird im Gegensatz zu dem Mensch, selten eine postoperative oder puerperale Thrombose festgestellt. Um diesen Gegensatz einleuchtend zu erklären war u.a. Zweck dieser Arbeit, denn ohne weiteres ist es nicht verständlich, warum die drei Thrombose fördernde Momente: Verlangsamung der Zirkulation, Veränderung der Gefässwand und Wechsel in den Blutbestandteilen, bei unseren Haustieren ohne Einfluss wären. Vielleicht schützt ein bestimmter Faktor unsere Haustiere vor postoperative- oder puerperale Thrombose und fehlt dieser Faktor mehr oder weniger beim Menschen. Auf 3269 Obduktionsbefunde beim Hunde wurde nur zweimal eine postoperative Thrombose festgestellt. Wir nehmen die Annahme einer gemeinsamen Praedispositionsbedingung mit gradueller Differenz an, und denken, dass die grossen anatomischen- und physiologischen Unterschiede der Haut von Mensch und Tier, den letzteren einen besseren Schutz gegenüber Traumata bieten und Menschen deswegen eher subkutanen oder sonstigen Blutergüssen ausgesetzt sind.

Auffallend ist, dass z.B. nach Strassenunfällen unsere Tiere selten Hauttraumata oder subkutane Blutergüsse davontragen, wohl aber öfters intraperitoneale Blutergüsse. Wir stellten die Hypothese auf, dass der Kausalnexus der Thrombose in einer subkutanen Blutung liegt, wobei Zellabbauprodukte und Gewebeabbauprodukte resorbieren. Wir betonen besonders, dass nicht jede subkutane oder intraperitoneale Blutung eine Thrombose an sich bedingt, auch nicht im gleichen Zusammenhang mit einer Operation, Krankheit oder Geburt. Unsere Experimente haben bestätigt dass kleinere oder grössere Blutergüsse den Körper sensibilisieren können und so eine Thrombosebereitschaft hervorrufen, welche entweder spontan oder in Zusammenhang mit einer Krankheit bzw. Operation oder Geburt zu einer Thrombose Veranlassung geben kann. Hiermit wurde zugleich unsere Hypothese von entscheidender Bedeutung. Diese neueren Ansichten in der Aetiologie der Thrombose sind nicht im Widerspruch mit den Auffassungen und Erfahrungen der humanmedizinischen Klinik. Im Einklang mit

unserer Theorie ist die klinische Erfahrung dass korpulente Menschen leicht Traumata bekommen; auch die Frequenzzunahme der postoperativen- und puerperalen Thrombose wird erklärt, da das Tempo unserer Zeit, Strassenverkehr usw., die Unglücksbilanz erhöht haben. Bei Zunahme des Alters wird als Begleiterscheinung eine Zirkulationsverzögerung festgestellt. Wichtig ist, dass die Theorie zwei prophylactische Suggestionen gibt.

Erstens soll man Patienten, deren Anamnese oder Status praesens, Hauttraumata oder sonstige Blutungen angeben, nicht einem operativen Eingriff unterwerfen. Zweitens soll man Gravidae einschärfen sich vor Traumata zu schützen.

Im Tierexperiment sensibilisierten wir die Versuchshunde durch wochenlange subkutane oder intraperitoneale Injektionen von Zitratblut. Um Hauttraumata hervorzurufen klemmten wir eine Hautfalte mit einem englischen Schlüssel.

Die Sensibilisation wurde geprüft und festgestellt mittels der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach der Methode von Westergren.

Erfahrungsgemäss war diese Methode als Reagenz in Bezug einer Thrombosebereitschaft eine zuverlässige Probe.

Nach s.g. Vorsensibilisation stellten wir, mitunter nach einer Operation, klinisch 3 mal eine klinisch nachweisbare Thrombose fest, 2 mal wurde bei der Obduktion eine Thrombose der V. portae und V. lienalis gefunden.

Alle analoge Versuche bei den Kontrolltieren fielen negativ aus. Es gelang ebensowenig in unseren Versuchen eine Mors subita durch Lungenembolie zu erzeugen.

Interessant war die Beobachtung, dass eiterende Seiden- oder Zwirnligaturen die Blutsenkungsgeschwindigkeit verzögerten, also die Sensibilisation hemmten, welches zu weiteren Untersuchungen in Beziehung des Thromboseproblems anregt.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

1. ALBANUS G. Thrombosen und Embolien nach Laparotomien. Beiträge zur Klin. Chir. Bd. XI, Heft 2.
2. AMENDT K. Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht. Die Gerinnungszeit des Blutes der Haustiere. Pflügers Archiv. für die gesammte Physiologie Bd. 197. S. 556.
3. ANGERER P. Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Resorption von Blutextravasaten. Würzburg 1879.
4. ASCHOFF L. Über den Aufbau der menschlichen Thromben und das Vorkommen von Blättchen in den Blut bildenden Organen. Virchow Archiv. Bd. 130.
5. AXHAUSEN H. Zur Frage der Häufung der Thrombosen und Embolien. Virchow Archiv. 1930.
6. BANKOW G. Veranlagung zur Thrombose und ihre Prophylaxe. Klin. Wochenschr. 1932, S. 502.
7. BAUMGARTEN VON P. Entzündung, Thrombose, Embolie und Metastase im Lichte neuerer Forschung. Lehmanns Verlag München 1925.
8. BECKINGER A. Blutuntersuchungen bei gesunden Tauben, Enten und Gänsen. Inaug. Diss. Leipzig.
9. BEHR E. Bloedplaatjes en thrombose. Proefschrift 1931 Groningen.
10. BELA HELMUT. Zwanzig Jahre Thrombose Statistik. Virchow Archiv. 1934.
11. BLUMREICH L & ZUNTZ L. Experimentelle und kritische Beiträge zur Pathogenese der Eklampsie Arch. f. Gynaecologie Bd. 65. 1901.
12. BORST und ENDERLEN. Ueber Transplantation von Gefäßen und ganzen Organen. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 99.
13. BOSHAMER K. Untersuchungen über den Thrombocytensturz bei Infektionskrankheiten und bei Eiweissinjection. (zugleich ein Beitrag zur Frage der Milzfunktion) Folia Haematologica Bd. 33, 1926.

14. BOSHAMER K. Untersuchungen über die Thromboseentstehung und Prophylaxe. Deutsche Zeitsch. f. Chir. 1929 Bd. 221.
15. BOUISSON M. G. Note sur un cas de charbon intestinal chez l'homme. Archives de Médecine expérimentale November 1889.
16. BRIX HERBERT. Natrium, Kalium, Calcium und Magnesiumbestimmung im Gesamtblut von gesunden und kranken Hunden. Inaugural Dissertation Leipzig 1933.
17. BUDDE W. und KURTEN H. Ueber Thrombenbildung nach Gefässoperationen und ihre Verhütung. Zentralblatt für Chirurgie 1924 S. 2684.
18. CORNER M. E. Thrombosis and acute gangrene in strangulated herniae. Edinburgh med. journ. 1904.
19. CRAMER C. D. Thrombophlebitis op afstand. Ned. Tijdschr. voor Verloskunde 1923.
20. CRAMER C D. Punten van overeenkomst tusschen thrombophlebitis op afstand en nevenverschijnselen na inspuiting van salversaan. Nederl. Tijdschr. v. Verloskunde en Gynaecologie 1927, jaarg. 32 blz. 194.
21. CRAMER C. D. Thrombophlebitis op afstand 2. Ned. Tijdschrift voor Verloskunde 1931.
22. DIENST A. Kritische Studien über die Pathogenese der Eklampsie auf Grund pathologisch anatomischer Befunde. Blut und Harnuntersuchungen eklamptischer Mütter und deren Früchte. Archiv. f. Gynaecologie 1901, Bd. 65.
23. DIETRICH A. Experimenten ueber Thrombosebildung Centr. Bltt f. alg. Path. u. path. Anat. Bd. 23 1912. S. 462.
24. DIETRICH A. Grundriss der allgemeinen Pathologie. 1927.
25. DIETRICH A. und SCHRODER K. Abstimmung des Gefässendothels als Grundlage der Thrombenbildung. Virchow Archiv 1930.
26. DIETRICH A. Wesen und Bedingungen der Thrombose und Embolie. Klinische Wochenschrift 1931 S. 54.
27. DIETRICH A. Thrombose, ihre Grundlagen und ihre Bedeutung in Pathologie und Klinik. Julius Springer Berlin—Wien 1932.
28. DÜRING E. v. Die Fermentintoxication und ihre Beziehungen zur Thrombose und Embolie. Deutsche Zeitschrift für Chir. 1885 Bd. 22.

29. ENGELHARD J. L. B. Thrombose en Embolie. Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gynaecologie 1927 blz. 218.
30. ENGELKES H. Parenterale Leverbehandeling in een tweetal gevallen van sinusthrombose. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1937 blz. 25.
31. FELLNER O. Thrombose und Innere Sekretion Münch. Med. Wschr. 1912 S. 537.
32. FERIZ H. Clinische les over thrombose. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1936 blz. 217.
33. FERIZ H. Pathologie en prophylaxe van postoperatieve thrombose. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 18 Jan. 1936.
34. FRAENKEL A. Ueber postoperative Thrombo-embolie. Archiv f. klin. Chirurgie Bd. 68 1908.
35. GAESSLER. Ontstaan van postoperatieve en puerpurale Thrombose-embolie. Geref. in Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde 1932 blz. 3613.
36. GEBELE. Embolische Lungenaffektionen nach Bauchoperationen. Zentralblatt f. Chirurgie 1904.
37. GOLD E. und LÖFFLER E. Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Fettembolie. Zeitschr. f. d. gesammte experimentelle Medizin Bd. 38 S. 153.
38. GRAM H. C. On the platelet count and bleeding time in diseases of the blood. Archives of internal medicine 1920 vol. 25.
39. GRAM H. C. Ueber die Correction der Senkungsreaktion für den Einfluss des Zellvolumprocentes (Haemoglobine) und über die normalen Grenzen der Senkungsreaktion. Acta Medica Scandinavia 1928 Bd. 85.
40. GROSSMANN F. Ueber die primäre otogene Thrombose des Bulbus venae jugularis internae. Archiv. f. Klin. Chirurgie Bd. 85 1908.
41. GUTSTEIN M. Ueber ein typisches Verhalten des Blutes unter dem Einfluss des Sauerstoffmangels. Folia Haematologica Bd. 26, 1920.
42. HAHN K. Die Blutkörperensenkungsprobe nach dem mikro-sedimentierungs Verfahren beim Hund. Arch. f. Wissensch. Prakt. Thk. 1926. Bd. 54.
43. HAMMER E. Over thrombose en embolie. Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde 1930 blz. 815.
44. HEUSZER H. Postoperative Blutveränderungen und ihre

- Bedeutung für die Entstehung der Thrombose. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1928 Bd. 210.
45. HOITINK A. W. J. H. Zijn er „kunstmatige sera” met bijzondere gunstige werking bij bloedverlies? Proefschrift 1934 Utrecht.
 46. HUARD P. Thrombophlébite du membre supérieur gauche rébelée par un effort. Presse Medicale no. 28 1934.
 47. JACOBY F. Chemische Untersuchungen am Leichenblut. Ein Beitrag zur Blutgerinnungs- und Thrombosefrage. Virchow Archiv. 1930.
 48. JORES A. und STRUTZ H. Untersuchungen über die 24 Stunden Rhytmik der Blutsenkung unter normalen und pathologischen Bedingungen. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1936.
 49. KOCH EB. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung. 7e Tagung, gehalten zu Bad Kissingen am 16. und 17. April 1934. Dresden und Leipzig Theodor Steinkopf.
 50. KOEPLIN FR. Ueber eine Zunahme der puerperalen Thrombosen und Embolien am Baseler Frauenspital. Zeitschrift f. Geburtshilfe u. Gynaekologie 1932.
 51. KOLESNIKOW. Die Wirkung der Desympathisierung von Arterien mit Alcohol nach Rasumowsky auf die Entwicklung von Kollateralen. Zeitschr. f. Anatomie und Entwicklungsgeschichte Bd. 89 1929.
 52. KÖNIG W. Ursache und Vermeidung postoperativer Thrombose und Embolie. Deutsche mediz. Wochenschr. 1935 no. 31.
 53. KÖNIG W. Der Zellzerfall nach Verletzungen und Operationen. Forschungen und Fortschritte I 1936.
 54. LÄWEN A. und SIEVERS R. Experimentelle Untersuchungen über die chirurgisch wichtigen Abklemmungen der grossen Gefässe in der Nähe des Herzens und besondere Berücksichtigung der Verhältnisse bei der Lungenembolie. Operation nach Trendelenburg. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 94 1908.
 55. LEICHSENRING. Blood regenerations studies. Observations on the blood of normal dogs. American Journal of Physiol. 99 1931/32.

56. LINSER. Die Behandlung der Krampfadern. Therapie der Gegenwart 1925 S. 19.
57. LITTEN M. Ueber die Folgen des Verschlusses der Arteria mesenterica superior. Virchow Archiv Bd. 63. S. 289.
58. LONDON E. S. Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels. 1e Mitteilung. Die angiostomische Methodik. Pflügers Archiv. f. die gesammte Physiologie des Menschen und der Tiere 1923 Bd. 201. S. 360.
59. LUBARSCHE O. Ueber Knochenmarksgewebe-embolie. Virchow Archiv Bd. 151 S. 546.
60. MAREK. Ueber die Folgen des Verschlusses der Gekrösearterien. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 90 1907.
61. MATTI H. Erfolgreich operierter Fall von Embolie der Arteria profunda femoralis und Arteria femoralis. Korrespondenzblatt f. Schweizer Aertze 1930.
62. MAXIMOW A. Zur Lehre der Parenchymzellen-embolie der Lungenarterie. Virchow Archiv Bd. 151 S. 297.
63. MAYER A. Ueber Thrombose und Embolie. Zentralblatt f. Gynäkologie 1929 Jahrg. 53 S. 2770.
64. MAYO ROBSON A. W. A case of perforating wound of the Abdomen. British medical Journal 1897.
65. MELZNER E. Problem Thrombo-Embolie. Klinische Wochenschrift. 1933. S. 1121.
66. NAGELSBACH E. Die Entstehung der Kältegangrän. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 160.
67. NAKANO I. Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang von Thrombose und Fieber. Zeitschr. f. d. ges. experimentelle Medizin. Bd. 3 1914. S. 54.
68. NEUTRA W. Ueber die Erkrankungen der Mesenterialgefäße und ihre Bedeutung für die Chirurgie. Zentralblatt f. d. Grenzgebieten Bd. 5 1902.
69. NEY. Du rôle des veines dans la circulation collatérale artérielle. (Ref. Matto Korrespondenzbltt. f Schweizer Aertze 1913).
70. NUBOER J. F. Thrombose en samenstelling van het bloed. Ned. Tijdschr. Geneeskunde 1931 blz. 6143.
71. NUBOER J. F. Doodelijke longembolie na operatie. Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde 1931 blz. 6133.
72. NUBOER J. F. Thrombose en schildklier. Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde 1932 blz. 3564.

73. ODERMATT W. Die Schmerzempfindlichkeit der Blutgefäße und die Gefäßreflexe. Bruns Beiträge f. klinische Chirurgie 1922 Bd. 127.
74. OLDEMAN G. Eenige beginselen der Colloidchemie.
75. PAYR. Ueber Thrombose von Netz- und Mesenterialvenen, während der Ausführung von Bauchhöhlen Operationen. Zentralblatt f. Chir. 1904.
76. PIETERSEN J. J. C. Thrombose en Embolie. Proefschrift 1936 Utrecht.
77. PIETERSEN J. J. C. en STROINK J. A. Thrombose en Embolie. Prijsvraag der Ned. Mij. t. b. d. Geneeskunst. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. Bijblad no. 43 IV 1937.
78. PONDMAN A. Bloedgroepbepalingen in de praktijk met een bespreking over bloedtransfusiediensten. Geneeskundige bladen uit kliniek en laboratorium v. d. praktijk. 31e reeks 7.
79. RECKLINGHAUSEN. Die Pfropfbildung (Thrombose) und die Verstopfung der Gefäße. (Emboli). Deutsche Chir. 2—3 1883.
80. RIMANN H. und WOLF W. Experimentelle Untersuchungen über den gerinnungshemmenden Einfluss des Hirudins im lebenden Tierkörper. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 1909 Bd. 97.
81. ROBIN FAHRAEUS. The suspension stability of the blood. 1921.
82. ROEGHOLT M. N. Over thrombose en embolie. Ned. Tijdschrift v. Geneeskunde 1930 blz. 811.
83. ROSENTHAL W. Ueber Thrombose an der oberen Extremität nach Anstrengungen. Ref. Matti. Korrespondenzblatt f. Schweizer Aerzte 1913.
84. ROST F. Ueber den Aufbau und die Oberflächen-Zeichnung der Leichengerinnsel. Zieglers. Beitrage 1912 Bd. 52.
85. RUPP A. Postoperative Thrombose und Lungen embolie. Archiv. f. klin. Chir. 1921 Bd. 115.
86. SCELKUNOW S. C. Ueber die Entwicklung des Kollateralen Blutkreislaufs nach Unterbindung der Aorta abdominalis bei Tieren. Zeitschr. f. Anatomie und Entwicklungsgeschichte 1929 Bd. 89.
87. SCHMORL C. Zur Lehre von der Eklampsie. Archiv f. Gynaecologie 1901 Bd. 65.

88. SCHNITZLER J. Medizinisches Seminar I—III Wien 1928/1929/1930.
89. SCHUMACHER E. D. und JEHN W. Experimentelle Untersuchungen über die Ursache des Todes durch Lungenembolie. Zeitschr. f. d. Ges. Experiment. Medizin 1914 Bd. 3.
90. SCHWALBE E. Die morphologischen Umwandlungen der rothe Frosch Blutkörperchen bei der extravasculären Gerinnung. Virchow Archiv. 1899 Bd. 158.
91. SNOO DE K. Over Thrombose. Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde 1929 blz. 3440.
92. TENDELOO. Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde blz. 2282 1933.
93. TRENDELENBURG F. Ueber die operative Behandlung der Embolie der Lungenarteriën. Archiv. f. Klin. Chirurgie 1908 Bd. 86.
94. UNGLERT R. Das Blut von gesunden und kranken Hunden. Inaugural Dissertation Berlin 1921.
95. VAQUEZ H. La Thrombose Cachectique. Thèse pour le Doctorat en Médecine 1890.
96. VERAART B. A. C. Over wezen en voorbehoeding van thrombose en embolie in verband met LISTER's opvatting omtrent de bloedstolling. Gen. Tijdschr. der Rijksverzeker. Bank. Jg. 12. no. 9.
97. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislauforschung 7e Tagung, gehalten zu Bad Kissingen am 16 u. 17 April '34, von Prof. Dr. E. Koch.
98. VRIES DE W. M. Over Longembolie. Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde. 1925 blz. 1795.
99. VUGT D. VAN. Bijdrage tot de aetiologie, kliniek en therapie van de phlegmasia alba dolens. Academ. Proefschr. Amsterdam 1929.
100. WATERMAN M. L. Algemeene en bijzondere physiologie der aderen. Proefschrift Amsterdam 1933.
101. WELCKER A. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1930 blz. 803.
102. WESTERGREN A. Die Senkungsreaktion. Allgemein klinische Ergebnisse. Praktische Bedeutung bei Tuberkulose. Ergebnisse der Inneren Medizin. Bd. 26. 1924. S. 577.
103. WIENER M. Wesen und Schicksal der Fettembolie. Archiv. f. exp. Pathologie und Pharmacol. Bd. 11. S. 275.

104. WILMS. Zur Frage der Gefäßverletzungen der Radix Mesenteriae. Münchener Med. Wochenschrift 1901.
105. WINDFELD P. Beiträge zur Kenntnis der postoperativen Blutveränderungen. Kopenhagen 1933. Proefschrift.
106. WIRTH D. Grundlagen einer Klinischen Hämatologie der Haustiere. 1931 Urban und Schwarzenberg.
107. ZAHN F. W. Ueber die Rippenbildung an der freien Oberfläche der Thromben. Festschr. R. Virchow 1891 Bd. 2.
108. ZESAS en DENIS G. Thrombose und Embolie der Mesenterial Gefäße. Zentralblatt f. d. Grensgebiete 1910 Bd. 13.
109. ZIPPEL W. Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen im Zitratblut gesunder und kranker Hunde. Inaugural Dissertation Berlin 1930.
110. ZOTT T. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei unseren Haustieren. Ref. W. T. Schr. Bd. 18 S. 570.
111. ZSCHAU H. Untersuchungen zur Thrombosefrage. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 1931 Bd. 230.
112. ZURHELLE E. Experimentelle Untersuchungen über Thrombenbildung. Medizin. Klinik 1909.
113. ZURHELLE E. Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Infektion und der Fibringerinnung zur Thrombenbildung im strömenden Blut. Zugleich ein Beitrag zur Morphologie jüngster Thromben. Zieglers Beiträge 1910 Bd. 47.
114. ZWAARDEMAKER. Physiologie Deel 1 Hoofdstuk 3.

STELLINGEN.

I

Geslachtsbeïnvloeding is bij vogels zeer wel mogelijk door inspuiting in het ei voor de 7e broeddag van oestrogene stoffen.

II

Hormonale steriliseering van honden en katten is praktisch uitvoerbaar.

III

Hormoonpraeparaten hebben invloed op de eierproductie van vogels.

IV

Chronische eczemen die na rationeele hygiënisch-dieetaetische maatregelen slecht op medicamenteuze behandeling reageeren, worden door de autohaematotherapie gunstig beïnvloed.

V

Niet gecompliceerde fracturen bij den hond en de kat behandel men bij voorkeur zonder gipsverband.

VI

Het verdient aanbeveling het voorschrijven van specialités zoo veel mogelijk te beperken.

VII

De algemeene narcose bij honden en katten middels aether-chloroform worde uitsluitend als voorverwarmd mengsel toege diend.

VIII

Het verdient aanbeveling de definitie kunstmatige bevruchting, als vakterm te laten vervallen.

IX

De toename der populariseering der medische veterinaire wetenschap in couranten, periodieken en boeken, is omgekeerd evenredig met het aanzien en de waardeering, welke de beoefenaren dezer wetenschap bij het publiek ondervinden.

