



Over acute pancreasnecrose en haar gevolgen

<https://hdl.handle.net/1874/324323>

A. gw. 192, 1938.

OVER ACUTE PANCREASNECROSE
EN HAAR GEVOLGEN

DOOR

J. RISSEEUW

AMSTERDAM
SCHELTEMA & HOLKEMA'S BOEKHANDEL
EN UITGEVERSMAATSCHAPPIJ N. V.
1938

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

OVER ACUTE PANCREASNECROSE EN HAAR GEVOLGEN

Diss. Utrecht 1938

OVER ACUTE PANCREASNECROSE EN HAAR GEVOLGEN

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT TER VER-
KRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOC-
TOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG
VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. TH.
M. VAN LEEUWEN, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, VOL-
GENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER
UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKIN-
GEN VAN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG
13 DECEMBER 1938 DES NAMIDDAGS
TE 4 UUR

DOOR

JOHAN RISSEEUW
GEBOREN TE ZUIDZANDE

AMSTERDAM
SCHELTEMA & HOLKEMA'S BOEKHANDEL
EN UITGEVERSMAATSCHAPPIJ N.V.
1938

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

AAN MIJN OUDERS

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij een welkome gelegenheid U, Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren, Lectoren en Docenten van de Medische en Natuurphilosofische Faculteiten der Leidsche Universiteit, dank te zeggen voor het genoten onderwijs.

Hooggeleerde LAMÉRIS, Hooggeachte Promotor. Grooten dank ben ik U verschuldigd voor het feit, dat Gij mijn Promotor hebt willen zijn, ofschoon Gij mijn leermeester niet waart. De doortastende wijze, waarop Gij het voltooien van dit proefschrift bevorderd hebt en Uw groote bereidwilligheid mij met raad te steunen, zal ik niet licht vergeten.

Zeergeleerde REMIJNSE. Uw eigenschappen als mensch en geneesheer maken het tot een bijzonder voorrecht door U tot chirurg gevormd te zijn. Wat ik aan Uw vaderlijke leiding te danken heb, laat zich niet in het kort onder woorden brengen. Uw opvattingen zullen mij in mijn verdere leven steeds tot voorbeeld strekken.

Zeergeleerde TEN BERGE. Met dankbaarheid zie ik terug op den leerzamen tijd, dien ik onder Uw leiding op de gynaecologische afdeling werkzaam ben geweest. Uw belangstelling en Uw hulpvaardigheid zijn mij tot grooten steun geweest.

Es ist mir ein Bedürfnis, an dieser Stelle Ihnen, Herr Geheimer Hofrat Professor Dr. F. SAUERBRUCH, dafür zu danken, dass Sie mir die Möglichkeit geboten haben, als Gastassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité in Berlin ein halbes Jahr tätig zu sein. Ihre Persönlichkeit und Ihre Begeisterung haben einen tiefen Eindruck bei mir hinterlassen.

Zeergeleerde WESTRA. In de jaren, gedurende welke ik in Uw ziekenhuis werkte, leerde ik U hoogachten. Met grooten dank zal ik steeds terugdenken aan de groote bereidwilligheid, waarmee Gij mij dikwijls behulpzaam waart.

Zeer ervaren VAN DER SANDE. Mijn hartelijken dank voor de vele raadgevingen en opbouwende kritiek, waarmee Gij mij zoo welwillend gesteund hebt.

U, Zeergeleerde Mejuffrouw DE WOLFF, ben ik zeer erkentelijk voor de hulpvaardige wijze, waarop U het chemisch onderzoek verricht hebt.

Met weemoed herdenk ik Dr. VAN RIJSSEL. Zijn beminlijke persoonlijkheid en zijn uitgebreide kennis hebben een grooten indruk op mij gemaakt.

Zeergeleerde BRAT. Door onze samenwerking leerde ik Uw groote ervaring en uitgesproken karakter ten zeerste waardeeren en hoogachten.

Mijn medeassistenten van het Ziekenhuis aan den Coolasingel breng ik hartelijken dank voor den zeer vriendschappelijken geest, welke daar steeds geheerscht heeft.

Directrice, hoofdverpleegsters en verpleegsters. Voor Uw voortdurende behulpzaamheid betuig ik mijn hartelijken dank.

Waarde KEES SCHRAAL. Hoe had ik zonder Uw hulp mijn literatuur moeten verzamelen?

Rotterdam, November 1938.

INHOUD

I.	INLEIDING.	1
II.	AETIOLOGIE EN PATHOGENESE.	9
	1. Aetiologische factoren	9
	2. Pathogenese	14
	I. Canaliculaire theorie	14
	II. Vasculaire theorie	23
III.	PATHOLOGISCHE ANATOMIE	26
	1. Necrose	27
	2. Bloeding.	27
	3. Ontsteking.	28
	4. Vetweefselnecrosen	29
	5. Exsudaat in de buikholte	33
IV.	KLINIEK VAN ACUTE PANCREASNECROSE	34
	1. Frequentie	34
	2. Leeftijd	34
	3. Geslacht	34
	4. Constitutie	36
	5. Anamnese	36
	6. Symptomen	37
	a. De pijn	38
	b. Het braken	40
	c. De verdere abdominale symptomen	40
	d. De veranderingen in den algemeenen toestand	41
	e. Het Röntgenonderzoek	42
	f. Het bloedonderzoek	43
	g. Het urineonderzoek	44
	h. Stoornissen in de suikerstofwisseling.	48
	Glucosurie	50
	Veranderingen van het bloedsuikergehalte.	51
V.	HET BELOOP VAN DE ACUTE PANCREASNECROSE	55
	1. Intoxicatie	55

2. Stoornissen in de urinesecretie	57
3. Laesies van naburige organen	58
4. Vorming van pancreassequesters	58
5. Vorming van abscessen	59
6. Vorming van cysten	60
VI. DIAGNOSE EN DIFFERENTIËELE DIAGNOSE	61
VII. THERAPIE BIJ ACUTE PANCREASNECROSE	63
VIII. THERAPIE EN RESULTATEN VAN DE EIGEN GEVALLEN.	76
IX. NAONDERZOEK	80
1. Methode van onderzoek	81
2. Indeeeling.	82
<i>a.</i> Primaire stoornissen in de koolhydraatstofwisseling	82
<i>b.</i> Secundaire stoornissen in de koolhydraatstofwisseling	86
<i>α.</i> Secundaire „Spätdiabetes”	86
<i>β.</i> Latente stoornissen	88
<i>γ.</i> Eigen onderzoek	88
3. Oorzaken van de stoornissen in de suikerstofwisseling na pancreasnecrose	90
<i>a.</i> oorzaken van de primaire stoornissen	90
<i>b.</i> oorzaken van de secundaire stoornissen	93
Verdere uitkomsten van het naonderzoek	102
X. SAMENVATTING.	104
RESUMÉ	109
ZUSAMMENFASSUNG	114
SUMMARY	119
XI. TABEL DER PATIËNTEN	124
LITERATUURLIJST	129

HOOFDSTUK I

INLEIDING

Acute pancreasnecrose is in vele opzichten een raadselachtige ziekelijke afwijking; juist daardoor vormt ze een belangwekkend onderwerp voor studie.

Vele inzichten, vooral omtrent de therapie, hebben de laatste jaren een belangrijke wijziging ondergaan. Daarom scheen het me van belang hiervan een overzicht te geven en de tegenwoordige opvattingen te toetsen aan de gegevens van een betrekkelijk groot aantal patiënten, waarover ik kon beschikken.

Daar het pancreas een belangrijke functie te vervullen heeft in de spijsverterings- en stofwisselingsprocessen, rijst de vraag, of deze functies na de necrose gestoord zullen blijven. Bij het naonderzoek van de menschen, die in leven bleven, werd bijzondere aandacht besteed aan de koolhydraatstofwisseling. Daartoe werden bloedsuikercurves vervaardigd. Een dergelijk onderzoek werd, voor zoover mij bekend is, in ons land nimmer verricht.

De uitkomsten van het onderzoek werden vergeleken met hetgeen in de buitenlandsche literatuur bekend is.

Het sap van het pancreas bevat drie hoofdfermenten, nl.:

1. trypsine, een eiwitsplitsend ferment.
2. lipase, een vetsplitsend ferment.
3. diastase, een koolhydraatsplitsend ferment.

De beide laatste fermenten worden in bijna volledig actieven vorm afgescheiden in het pancreas; dit geldt echter niet voor het trypsine. Volgens onderzoekingen van PAWLOW e.a. blijft het eiwitsplitsend ferment binnen de klier onwerkzaam. De activiteit verkrijgt het in het duodenum onder invloed van een co-ferment, de enterokinase. Op deze wijze staan de eiwitten van het pancreas niet bloot aan de verterende werking van het trypsine.

Wordt echter door een of andere oorzaak het trypsinogeen bin-

nen het pancreas geactiveerd, dan vallen de pancreascellen ten offer aan hun eigen product; zij necrotiseeren en worden verteerd. Het activeeren van het trypsine binnen het pancreas is dus het *primum movens* van deze autodigestie.

De aseptische necrose wordt spoedig gevolgd door bloedingen en ontsteking. Daarnaast ontstaan de typische haardvormige vetweefselnecrosen in het pancreas en in de omgeving door inwerking van retrograad gestuwde lipase op het vetweefsel.

Er is spoedig een stadium bereikt, waarin de oorspronkelijke necrose niet meer op den voorgrond staat. Het behoeft ons dan ook niet te verwonderen, dat men langen tijd verschillende acute pancreasaandoeningen naast elkaar heeft onderscheiden, als acute pancreatitis, pancreasapoplexie, pancreas-vetweefselnecrose; tot dat men vooral onder invloed van GULEKE tot het inzicht kwam, dat al die verschillende processen het gevolg zijn van één zelfde primaire aandoening, waarvan sindsdien de benaming „pancreas-necrose” vrijwel algemeen ingang heeft gevonden.

Als we zóó in 't kort de moderne inzichten in het wezen van de pancreasnecrose samenvatten, kunnen we nauwelijks beseffen, welk moeizaam werk er is verricht, om enkele geheimen van deze raadselachtige ziekte te ontsluiëren. Hierbij is men telkens op nieuwe belangrijke vraagstukken gestuit, zoodat het begrijpelijk is, dat het pancreas nog steeds de belangstelling der geneeskundige wereld trekt.

Wanneer we de *geschiedenis* nagaan, zien we, dat de kennis omtrent het pancreas zeer lang gebrekkig is gebleven, wat waarschijnlijk voor een deel te wijten is aan de verborgen ligging van dit orgaan.

Volgens PEUTZ is het bestaan van het pancreas aan HIPPOCRATES waarschijnlijk niet bekend geweest. GALENUS maakt er melding van, zonder echter iets van de functie te begrijpen. Hij beschouwt dat „klierachtig lichaam” als een beschuttend kussen voor de zoo licht kwetsbare bloedvaten, zenuwen en het galvat. Eeuwen lang bleef de kennis omtrent het pancreas onbeteekenend; volgens VESALIUS (1514—1564) dient het enkel tot steun voor de maag.

WIRSUNG ontdekte, dat de klier een uitvoergang heeft, welke

uitmondte in den twaalfvingerigen darm. Hij twijfelde echter of men hier met een arterie of een vena te doen had. Op 7 Juli 1642 deed hij hiervan mededeeling aan zijn leermeester RIOLANUS te Parijs in een beroemd schrijven vergezeld van een schets gegraveerd in koper. Tevens had hij reeds gevonden, dat het secreet uit de afvoergang een zilveren sonde kon etsen.

Onze landgenoot REGNERUS DE GRAAF kon de groote physiologische beteekenis van het pancreas voor de spijsverteringsprocessen nagaan, doordat het hem gelukte een pancreasfistel bij een hond te maken. Zijn bekend werk over deze onderzoekingen verscheen in 1663. In een fleschje sijpelde het langbegeerde vocht af, „helder en klaar als fonteynwater, met een weynig lymagtigheydt....”

In de nu volgende eeuw kwamen vooral de anatomie en de histologie tot ontwikkeling. SANTORINI wees op de bestendig voorkomende tweede en kleinere uitvoerbuis van het pancreas. PAUL LANGERHANS promoveerde den 18en Februari 1869 aan de Friedrich-Wilhelm Universiteit te Berlijn en wees in zijn „Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse” op de voor hem toen nog volkomen raadselachtige celophooping in het pancreas.

De physiologie bemoeide zich eerst met de uitwendige secretie van het pancreas (CLAUDE BERNARD, PAWLOW en zijn school, HEIDENHAIN, GLAESSNER, BARCROFT en STARLING). Door PAWLOWS proeven met pancreasfistels bij honden bleek, dat in het algemeen het trypsine als inactief proferment uit de pancreasuitvoergangen ontledigd wordt. Deze ontdekking zou later voor de inzichten in het ontstaan van de pancreasnecrose van overwegende beteekenis blijken te zijn.

Aan de interne secretie werd vooral aandacht besteed, nadat het in 1889 aan MERING en MINKOWSKI gelukt was bij den hond door volledige exstirpatie van het pancreas een doodelijk verloopende diabetes op te wekken. In 1921 konden BANTING en BEST door een gelukkige greep het interne secreet (insuline) afzonderen.

Een belangrijk punt van onderzoek is tegenwoordig de overgang van de excretorische fermenten in de bloedbaan, de z.g.n. „Fermententgleisung”, welke juist bij pancreasnecrose een grooten rol speelt (WOHLGEMUTH, RONA, KATSCH, OTTENSTEIN, BAUMANN, e.a.).

De eerste mededeelingen over de pathologie van het pancreas verschenen in de 17e eeuw. HIGHMORE vermeldde in 1666, dat bij een autopsie een etterige pancreasaandoening was gevonden. LIEUTAUD (1703—1783) vond bij autopsie een karakteristieke „cirrhose” van het pancreas bij een patiënt, die tijdens zijn leven veel dorst had geleden en gestorven was aan gangraen van den voet. Dit is waarschijnlijk de eerste observatie geweest van een chronische pancreatitis met diabetes. LIEUTAUD heeft dat verband toen echter niet beseft.

Pas tegen het eind van de 19e eeuw ging men meer aandacht wijden aan acute ziekten van het pancreas, welke later onder den naam pancreasnecrose vereenigd zouden worden. Er bestond in dien tijd een groote verwarring bij de indeeling en de benaming der pancreasaandoeningen, o.a. door de verschillende inzichten die chirurgen, internisten en patholoog-anatomen hadden. Aan elk der drie cardinale processen in het pancreas: ontsteking, bloeding en necrose werd afwisselend de hoofdrol toegeschreven. Men sprak van haemorrhagische pancreatitis, pancreatitis gangraenosa, pancreasapoplexie, pancreatitis necroticans, pancreatitis suppurativa.

De meening, dat men overwegend met een pancreatitis te doen had, begon echter te wankelen in den tijd toen de bacteriologie haar intrede in de kliniek deed. Opvallend veel van zulke acute processen in het pancreas bleken aseptisch te verlopen.

Ook het experimenteele onderzoek over de genese van acute pancreasnecrose in het begin van deze eeuw begon meer en meer de hypothese van CHIARI (1896) te bevestigen, nl. dat het geen acute ontsteking is door invasie van bacteriën, doch in den aanvang een fermentatief proces, een autodigestie. Belangrijke proeven in de jaren 1906—1910 verricht door GULEKE en VON BERGMANN brachten aan het licht, dat de infectie slechts een secundaire rol speelt. Tot overeenkomstige inzichten bleken in 1909 OPIE en MEAKINS gekomen te zijn; ze konden aantoonen, dat alle acute vormen van „haemorrhagische pancreatitis” beginnen met necrose van pancreas-cellen. Ze beschouwden de bloedingen, de vetweefselnecrosen, de abscessen en de sequestratie als secundaire verschijnselen.

Zoo kwam ook de oude theorie te vervallen, welke de vetnecrose

als belangrijkste verschijnsel van het ziekteproces beschouwde. BALSER (1882) had nl. gemeend hierbij met een necrobiose van vetcelwoekeringen te doen te hebben. Hij beschouwde de vetweefselnecrose als een ziekte sui generis, waarbij de pancreasverschijnselen slechts secundair optraden. LANGERHANS kon aantonen, dat het vetsplitsend ferment van het pancreas hierbij een leidende rol vervult, doordat het de neutrale vetten ontleedt.

Ook de bloedingen, waaraan men een groote rol had toegeschreven, en die zelfs aanleiding gegeven hadden tot het aannemen van een bijzonder ziektebeeld „pancreas apoplexie” (ZENKER, 1874) kwamen op de tweede plaats te staan.

Vooraf GULEKE heeft de groote verdienste, orde gebracht te hebben in den chaos, die er heerschte door de verschillende benamingen van gelijksoortige aandoeningen. Hij vereenigde ze tot één groote rubriek „acute pancreas-necrose”, welke betiteling dien steeds meer ingeburgerd is, ofschoon men in de literatuur helaas toch nog dikwijls van acute pancreatitis spreekt. De benaming „acute pancreatitis” blijve beperkt tot een proces in het pancreas, dat zich op geheel andere wijze ontwikkelt.

We moeten naast elkaar stellen:

1. de *acute pancreasnecrose*, welke begint als een necrose van het klierweefsel door een fermentatieve autodigestie. De bloeding, ontsteking, ettering of zelfs gangreen zijn hierbij secundaire verschijnselen. In den beginne verloopt de necrose aseptisch, in een later stadium komt er vaak een bacterieele ontsteking bij.

2. de *acute pancreatitis* begint als een ontsteking van bacterieelen oorsprong in de afvoerbuiscjes van de klier of in het interstitieele weefsel.

Secundair komen hierbij ook fermentatieve processen op gang, zoodat in latere stadia niet meer is uit te maken of men toch niet met een acute pancreasnecrose te doen heeft.

Men beschouwt tegenwoordig een echte acute pancreatitis als uiterst zeldzaam. BERNHARD meent het op 100 acute pancreasaandoeningen slechts éénmaal gezien te hebben. PEIČIĆ beschreef een geval uit de kliniek van Clairmont.

De overgroote meerderheid der acute pancreasaandoeningen behoort tot de rubriek der acute pancreasnecrose.

We moeten in dit verband even stilstaan bij het z.g.n. *acute pancreasoedeem*, een veelomstreden begrip, waarvan tot nu toe nog onbeslist is, welke plaats het in de pathologie toegekend moet worden.

Ofschoon het klinisch nauwelijks van de acute pancreasnecrose is te onderscheiden, kreeg het een zekere zelfstandigheid, door het eigenaardige uiterlijk, dat het bij een laparotomie heeft. Het pancreas en het omgevende losse weefsel zijn hierbij oedemateus gezwollen; soms zijn er ook vetweefselnecrosen te zien. DESPLAS en EBRARD maken bij hun beschrijving een treffende vergelijking: „On a l'impression, que tout se passe comme si on avait poussé une injection de liquide: c'est ce que l'on voit, quand on opère un estomac à l'anesthésie régionale, en infiltrant les mésos. En certains points, devant le pancréas, il y a de véritables boules d'oedème et une faible quantité de liquide séreux ou séro-hémorragique”.

Het pathologisch-anatomisch substraat is nog maar weinig bestudeerd; daarvoor verdwijnt het te snel. Een patiënt van ELMAN stierf tijdens de operatie ten gevolge van spinaal-anaesthesie. Het pancreas zag er rood oedemateus gezwollen uit. Microscopisch vond hij teekenen van acute ontsteking: cellige infiltraten en oedeem.

BIRCHER onderzocht een proefexcisie uit een pancreasoedeem. Hij kreeg den indruk, dat alleen een inwerking van enzymen had plaats gehad, zonder dat er primair ontsteking in het spel was. Nergens waren er aanduidingen van necrose te zien.

Voorloopig is het nog de vraag, welke beteekenis men aan het acute pancreasoedeem moet hechten. Men treft verschillende opvattingen aan:

1. het acute pancreasoedeem zou een voorstadium zijn van de acute pancreasnecrose. Deze meening werd in 1922 voorgestaan door ZOEPFFEL; door een vroegtijdige operatie in dit stadium dacht hij een pancreasnecrose te kunnen voorkomen. Hij drong er op aan, in geval van verdenking onmiddellijk te opereeren; in 't bijzonder bij atypische en hevige galsteenaanvallen, welke gepaard gaan met uitstralende pijn naar links. Deze opvatting werd overgenomen door talrijke Duitsche Chirurgen: GULEKE (1924), SCHMIEDEN (1927), KERSCHNER (1929), BERNHARD, e.a..

SCHMIEDEN en SEBENING berekenden in hun rapport van 1927, dat de mortaliteit bij de geopereerde pancreasoedemen 23,7% bedroeg, bij de necrosen echter 68%.

Uitgaande van de hypothese, dat het oedeem een voorstadium van de necrose is, meenden ze in deze cijfers een aanwijzing te zien, om bij pancreasnecrose vroegtijdig in te grijpen.

2. het acute pancreasoedeem zou slechts een goedaardige, voorbijgaande reactie zijn, ontstaan door prikkeling van het pancreas vnl. van uit de galwegen.

WALZEL wees er op, dat het oedeem vaak ontbreekt, ook al opereert men in een vroeg stadium van de pancreasnecrose. Men zou het echter meer te zien krijgen als men bij acute cholecystitis à chaud opereert. Het blijkt dan goedaardig en voorbijgaand te zijn; het zou verdwijnen, zonder veranderingen in het pancreas achter te laten.

Het probleem wordt nog moeilijker als men weet, dat pancreasnecrose nogal eens gepaard gaat met oedeem; soms zoodanig, dat het oedeem de necrose geheel aan de waarneming onttrekt.

In de toekomst zal de beteekenis van het acute pancreasoedeem waarschijnlijk duidelijker worden. Voorloopig doet men er m.i. goed aan, met de mogelijkheid rekening te houden, dat men klinisch sommige gevallen tot acute pancreasnecrose rekent, terwijl het anatomische substraat hierbij slechts uit een vluchtig oedeem bestond.

Het heeft lang geduurd voor de chirurgie zich met het pancreas bezig houden. Een begin kan men aannemen bij GUSSENBAUER, die in 1882 doelbewust een pancreascyste opereerde. HALSTED berichtte in 1898 over de eerste operatieve genezing van „acute pancreatitis”.

Van het begin van deze eeuw af ontwikkelde zich een steeds groeiende belangstelling. De pancreasproblemen werden op talrijke congressen behandeld, o.a. in Zwitserland (1926); op het Duitsche Chirurgencongres van 1927, het Fransche Congres te Québec (1934). In 1938 gaf NORDMANN opnieuw een overzicht van de pancreasnecrose op het congres van de „Deutsche Gesellschaft für Chirurgie”.

In ons land verschenen eerst losse mededeelingen o.a. van

SCHOEMAKER (1904), VERMEY (1906), DE SNOO (1907), DREESMAN (1908), OIDTMANN (1911), DE GROOT (1916), VAN CAMPEN (1917).

REMIJNSE ¹⁾ gaf in 1922 een overzicht van de acute pancreasnecrose en vestigde daarbij in ons land het eerst de aandacht op het verband tusschen de aandoeningen van de galblaas en die van het pancreas.

In 1925 verscheen een proefschrift van DE JONG, getiteld „Acute Pancreasnecrose”. Daarna werd dit onderwerp nog behandeld door VAN HOUWENINGE GRAFTDIJK (1933, in de „Aanwinsten”) en door ROEGHOLT (1933, in één Clinische les).

Aan deze verhandeling liggen de gegevens van 62 patiënten met acute pancreasnecrose ten grondslag. Hiervan kon bij 45 de diagnose bevestigd worden door operatie of obductie. Alle patiënten werden behandeld in het Gemeente-Ziekenhuis a/d Coolsingel te Rotterdam in de jaren 1920—1938, volgens de inzichten welke door REMIJNSE in 1922 werden uiteengezet.

Bijzondere aandacht is besteed aan het naonderzoek.

¹⁾ Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1922, I, no. 21.

HOOFDSTUK II

AETIOLOGIE EN PATHOGENESE

We zullen achtereenvolgens de aetiologische factoren bespreken welke men verantwoordelijk stelt voor het ontstaan van acute pancreasnecrose en daarna de inzichten, welke men zich heeft gevormd omtrent de genese van het proces.

1. *Aetiologische factoren*

Reeds op het eind van de vorige eeuw trok het de aandacht, dat een acute pancreasnecrose dikwijls vergezeld gaat van een afwijking in de galwegen (OPIE, HALSTED, KÖRTE, MAYO-ROBSON, KEHR, e.a.). KÖRTE deelde mee, dat twee derde van zijn patiënten met acute pancreasnecrose tegelijk galsteenen hadden. GULEKE (1924) vond op een serie van 437 gevallen bij 47,6% galsteenen. Toen men meer op dit verschijnsel ging letten, werden vaak nog hogere percentages gevonden. SCHMIEDEN en SEBENING konden in 1927 over een verzamelstatistiek van 1278 geopereerde gevallen berichten; bij 894 = 69,8% bestonden er aandoeningen der galwegen; bij 57 patiënten werd een steen in de papilla Vateri aangetroffen. SCHMIEDEN schonk bij zijn eigen patiënten bijzondere aandacht aan de galwegen; bij 38 gevallen werden 31 maal galsteenen gevonden, waaronder 7 maal steenen in de papil.

In 1931 bewerkte BERNHARD het materiaal uit de kliniek te Giessen; bij 74 gevallen van acute pancreasnecrose werden er in 87,7% galsteenen gevonden.

MARTENS (1931) vond bij 76,6% aandoeningen der galwegen op 122 gevallen van acute pancreasnecrose. WALZEL (1933) bij 86% op 72 gevallen. BROCCO en MIGINIAC (1934) berichten over 228 gevallen waarbij op de galwegen gelet werd; 148 maal werden galsteenen aangetroffen.

Bij onze eigen serie van patiënten deden we de volgende waar-

nemingen. Bij 46 bestond door operatie of obductie de mogelijkheid om de galwegen te inspecteeren. Bij 38 patiënten bleken er galsteenen aanwezig te zijn, 6 maal bleken er galsteenen in de papilla Vateri te zitten, 1 patiënt had een cholecystitis. Door de spanning in de galblaas was het bij 1 patiënt niet te beoordeelen of zich hierin galsteenen bevonden. Zes ziektegeschiedenissen vermeldden niets over de galwegen.

Om te beoordeelen in hoeverre het samengaan van acute pancreasnecrose met galsteenen toevallig is, moet men weten hoe dikwijls galsteenen gemiddeld bij andere menschen voorkomen. CRUMP vond op 1000 obducties in Weenen in 32,5% galsteenen; zijn materiaal bestond echter uit oudere patiënten, zoodat het percentage aan den hoogen kant is. In het handboek van HENKE-LUBARSCH vindt men veel lagere cijfers.

De aetiologische beteekenis van de aandoeningen der galwegen voor het ontstaan van acute pancreasnecrose wordt tegenwoordig algemeen erkend. We kunnen met ZOEPFFEL zeggen, dat acute pancreasnecrose voor een groot deel der gevallen als een complicatie van het galsteenlijden is op te vatten. BERNHARD merkt op, dat het als een vroege verwickeling van de cholelithiasis beschouwd moet worden; hij vond in de helft der gevallen nog geen vergroeiingen van de galblaas, terwijl de steentjes nog klein waren, een reden waarom het bestaan van cholelithiasis gemakkelijk over het hoofd gezien kan worden.

Deze opvatting van BERNHARD wordt door onze waarnemingen niet bevestigd. Slechts enkele patiënten hadden een korte anamnese en kleine steentjes (2, 3, 30). De meerderheid had echter reeds jaren lang klachten, die naar alle waarschijnlijkheid berustten op galsteenen, welke ten tijde van de pancreasnecrose meestal hazelnoot tot duivenei groot bleken te zijn. Soms werden ook adhaesies aangetroffen.

Hoewel het causale verband tusschen cholelithiasis en pancreasnecrose nog steeds niet afdoende is verklaard, heeft men toch gegronde redenen om de therapeutische maatregelen bij de acute pancreasnecrose op de galwegen te richten. Als men nu bovendien vindt, dat in de acute phase van de pancreasnecrose dikwijls een belangrijke spanning en dilatatie van de galwegen en de galblaas aangetroffen wordt, soms ook zonder dat er galsteenen gevonden

worden, dan ligt het voor de hand, dat men in de eerste plaats van een operatie aan de galwegen, waardoor de druk vermindert wordt, eenig therapeutisch effect kan verwachten.

Vergeleken met het galsteenlijden als belangrijkste aetiologische factor spelen andere momenten een ondergeschikte rol.

Trauma van het pancreas is zeldzaam, wat begrijpelijk is door de beschutte ligging van het orgaan. Veel gevallen zijn echter in de literatuur beschreven, waarbij zich direct in aansluiting aan het trauma een pancreasnecrose ontwikkelde. Een merkwaardig geval deelde LANDOIS mee: Een corpulente man neemt 's morgens zijn kind bij zich in bed. Dit springt in zijn overmoed den vader met beide beenen op den buik. De man krijgt direct heftige buikpijn, welke steeds erger wordt. Ten slotte ontwikkelt zich het beeld van peritonitis. Bij de operatie blijkt een ernstige haemorrhagische pancreasnecrose te bestaan, welke met den dood eindigt.

Pancreasnecrose na schotwondingen werden beschreven o.a. door ENDERLEN en STEINTHAL. Beroemd is het geval van president McKinley, welke stierf aan een pancreasnecrose, die ontstaan was, doordat een revolverschot het orgaan doorboord had.

Beslissend voor het ontstaan van pancreasnecrose na trauma schijnt te zijn of het orgaan al of niet in de verteringsphase getroffen is. Tijdens deze phase is er overvloedig secreet aanwezig; dat kan dan uit zijn gewone banen treden; tot het activeeren daarvan schijnt bloed in staat te zijn.

Moeilijker zijn de gevallen te verklaren, waarbij er tusschen het trauma en de pancreasnecrose een lang interval bestond. SCHRADER vermeldt een pancreasnecrose, welke 5 weken na een trauma ontstond. Uit de literatuur kon hij nog 9 andere gevallen verzamelen. Volgens hem moet er een aetiologisch verband aangenomen worden, als er nog sporen van het trauma aan het pancreas gevonden kunnen worden.

Ook operaties in de naaste omgeving van het pancreas kunnen de catastrophe doen ontstaan, ook al wordt hierbij maar een geringe laesie aan de klier toegebracht. Zoo wordt met klem aangeraden bij een ulcus penetrans den zweerbodem in het pancreas met rust te laten (BORCHARD, PETERMANN, SAUERBRUCH). Reeds door het betasten van het retroduodenale deel van den choledochus naar galsteenen en door het opdrukken van concrementen

bij het z.g.n. „Kirschkernelmanöver” kan pancreasnecrose ontstaan. Ook door het oprekken van de papilla Vateri (ROST).

Bij één van onze patiënten (43) ontwikkelde zich acute pancreasnecrose direct in aansluiting aan een galsteenoperatie, waarbij de galblaas verwijderd en de papilla Vateri gesondeerd was. Bij de obductie bleek nog een klein steentje achtergebleven te zijn tegenover de uitmonding van den ductus Wirsungianus. Uit een nisje in het slijmvlies naast de uitmonding van de pancreasgang was bij de operatie waarschijnlijk een steentje verwijderd.

WALZEL gaf de waarschuwing bij een transduodenale choledochotomie voorzichtig te zijn met sondeeren, omdat men de kans loopt in den ductus pancreaticus terecht te komen, waarbij men de activator voor het trypsine direct in het pancreas brengt.

Bij miltexstirpatie kan een beschadiging van den staart van het pancreas ernstige gevolgen hebben (RANZI, WALZEL, KÖRTE); evenzoo bij diepgrijpende hechtingen door den pancreaskop aangelegd om een duodenumstomp bij een Billroth II te dekken (CLAIRMONT). Met recht noemt SCHMIEDEN het pancreas een „operationsfeindliches Organ”.

De wetenschap een „noli me tangere” voor ons te hebben, moet ons er van weerhouden een proefexcisie uit het pancreas te doen.

In de laatste jaren is vaak op een samenhang tusschen zwangerschap en acute pancreasnecrose gewezen. MARCUS kon naast zijn eigen geval er nog 43 uit de literatuur verzamelen, waarbij een acute pancreasnecrose tijdens of vlak na een zwangerschap was ontstaan.

De opvatting, dat deze samenloop berust op een causaal verband, zou steun vinden in die gevallen, waarbij eenzelfde patiënt bij meerdere zwangerschappen een pancreasnecrose doormaakte. Zulke recidieven zijn beschreven door GALLIARD en CHIFOLIAU bij 3 graviditeiten; KÖRTE bij 2 zwangerschappen.

Toch moet men m.i. de betekenis van de zwangerschap als aetiologische factor in twijfel trekken, omdat bij de helft van deze gevallen tegelijk galsteenen werden gevonden.

Verschillende verklaringen heeft men voor het causale verband tusschen zwangerschap en pancreasnecrose aangevoerd. VOGEL denkt aan de inwerking van zwangerschapsvergiften. MARCUS haalt de vasculaire theorie aan; de stoornissen in het autonome

zenuwstelsel bij de zwangerschap zouden aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van veranderingen in het vaatsysteem van de klier.

PEISER denkt, dat in zijn geval de sterke bloeding na den partus een praedisponerend moment was. Pancreasnecrose na ernstig bloedverlies werd meer gezien; REUBOLD zag het na een steekwond in de vena femorales.

Vergiftigingen zijn meermalen er van beschuldigd pancreasnecrose te kunnen veroorzaken. Men zag pancreasnecrose optreden bij lysolvergiftiging (DELLAL), zoutzuurvergiftiging (POP en JAMANDI), oxaalzuurvergiftiging, vleesch- en worstvergiftiging (KACZANDER, BECKMAN).

Voor al alcohol is langen tijd een groote rol toegeschreven; bij geen enkele van onze patiënten werden hiervoor echter aanwijzingen gevonden.

Enkele gevallen zijn beschreven na septische processen: puerperale sepsis, typhus, mazelen, osteomyelitis, mastitis en vooral bij parotitis. Het feit, dat slechts bij uitzondering zulk een proces aanleiding geeft tot het optreden van een pancreasnecrose, doet veronderstellen, dat hiernaast nog andere factoren aanwezig moeten zijn, een „Necrosebereitschaft" van het orgaan (SCHMIEDEN), wil het zoover komen. Evenmin kunnen we doorgronden, waarom na septische processen nu eens een pancreasnecrose ontstaat, dan weer een acute etterige pancreatitis, welke evenzoo verloopt als een metastatische etterige ontsteking in andere organen.

Van Fransche zijde wordt een rol aan lues toegeschreven (CLAVEL en DELATOUR), waarvan overigens algemeen de aetiologische beteekenis ontkend wordt. Bij 27 van onze patiënten werden de bloedreacties op lues gecontroleerd; alle uitkomsten waren negatief.

Stoornissen in de vaten van het pancreas worden aangehaald, hetzij thromboses van de venen (GILBERT en CHABROL), hetzij retrograde embolieën (MARTENS).

Aangeboren divertikels van het duodenum zouden een rol spelen (CLAIRMONT, WILKIE, GULEKE, e.a.).

Ook bij één van onze patiënten werd een divertikel in het duodenum aangetroffen (15); zijn beteekenis voor de aetiologie was echter in dit geval twijfelachtig, omdat de galwegen geheel met

steenenvulde waren, waaronder een, die de papilla Vateri verstopte.

SCHMIEDEN maakt in dit verband een treffende vergelijking: „Wenn der Vergleich gestattet sei zwischen der plötzlichen Aktivierung des Sekrets im Pankreas und der Explosion eines Zündstoffes, so darf man hier das Divertikel mit dem Zündhütchen einer Patrone vergleichen und das sekretstrotzende Pankreas in seiner Kapsel mit der Pulverladung, deren Entladung dem apoplektisch einsetzenden Krankheitsbild vergleichbar ist.”

Ten slotte zij nog vermeld, dat pancreasnecrose kan ontstaan doordat een ascaris in een pancreasgang is gekropen (PFANNER, SCHMIEDEN).

Na deze opsomming moet men tot de slotsom komen, dat verschillende omstandigheden aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van een acute pancreasnecrose, waarbij echter het galsteenlijden de belangrijkste aetiologische factor is.

2. Pathogenese

Terwijl de causale beteekenis van de cholelithiasis algemeen erkend wordt, bestaat er nog groot verschil van meening omtrent de pathogenese van de acute pancreasnecrose. Wel blijft de theorie van de fermentatieve autodigestie vrijwel onaangevochten; deze lijkt voldoende gesteund door de experimenten.

Omtrent de vraag echter op welke wijze en langs welken weg het trypsinogeen geactiveerd wordt, zijn de opvattingen hoofdzakelijk in twee kampen verdeeld. Volgens de eene theorie dringt een activator de pancreaskanalen binnen, volgens de andere ontstaat het proces door vaatstoornissen in het pancreas.

We onderwerpen achtereenvolgens de verschillende opvattingen aan een bespreking.

I. De Canaliculaire theorie: OPIE vond in 1901 bij de autopsie van een patiënt, welke gestorven was aan acute pancreasnecrose, een concrement, dat stevig ingeklemd zat in de papilla Vateri. Dit concrement veroorzaakte, dat de ductus choledochus en de ductus Wirsungianus tot een communiceerend en afgesloten systeem waren geworden, waardoor de mogelijkheid bestond van reflux van gal in den pancreasgang. OPIE vermoedde nu, dat de gal op deze wijze het trypsinogeen had geactiveerd, en dat dientengevolge de pancreasnecrose was ontstaan.

Deze waarneming heeft alom den stoot gegeven tot het nemen van een ontelbaar aantal proeven op dieren. Met zekerheid kwam vast te staan, dat injectie van gal, (hetzij steriel, hetzij geïnfecteerd) in de pancreasgang van den hond gespoten, pancreasnecrose kan veroorzaken, welke in alle bijzonderheden gelijk op die bij den mensch (GULEKE, FLEXNER, POLYA, e.a.). Het bleek echter noodig te zijn, dat het pancreas hierbij in de secretiephase verkeert (GULEKE).

Bij het nuchtere dier onstaat meestal slechts een geringe reactie, welke uitloopt op een of andere vorm van pancreatitis chronica.

Voor het beantwoorden van de vraag of acute pancreasnecrose kan ontstaan door een activeeringsproces van het trypsinogeen via de pancreaskanalen, zijn in den loop der tijden een onafzienbare reeks dierproeven verricht. Hierbij is het mogelijk gebleken pancreasnecrose op te wekken door het inspuiten niet alleen van gal, maar ook van allerlei andere stoffen in den ductus Wirsungianus.

We laten hiervan een kort overzicht volgen:

- a. duodenumsap (POLYA). De werking hiervan schreef POLYA toe aan het activeerend vermogen van de enterokinase.
- b. extracten uit darmslijmvlies, waarin men enterokinase aanwezig moet achten (SEIDEL, POLYA).
- c. pancreassecreet (POLYA, SEIDEL, GULEKE).
- d. maagsap, of zoutzuur (FLEXNER, HILDEBRAND).
- e. vetten (GULEKE, HESS, EPPINGER).
- f. gal (GULEKE, FLEXNER, OPIE, POLYA, NORDMANN). De werking van geïnfecteerde gal bleek echter veel sterker te zijn (POLYA, GULEKE).

Verder allerlei andere stoffen: Ca- en Zn-zouten, bloedserum, aminozuren, adrenaline. Ook door onderbinding van alle uitvoergangen tijdens de verteringsphase kon men pancreasnecrose opwekken (HESS).

Bij al deze proefnemingen viel het op, dat men deze moest verrichten tijdens de verteringsphase, om een goed resultaat te verkrijgen. Wanneer het dier in hongertoestand verkeerde, traden er meestal slechts geringe veranderingen in het pancreas op, die soms eindigden in een chronische ontsteking.

Ofschoon het op vele wijzen is gelukt via de pancreaskanalen bij dieren een typische pancreasnecrose op te wekken, kan men hierdoor niet afdoende bewezen achten, dat hierbij enkel en alleen een fermentatief proces in het spel is. Een waarschuwing om niet te eenvoudige gevolgtrekkingen te maken, kan men putten uit de waarnemingen van MANN en GIORDANO. Zij konden aantonen, dat bij de inspuitingen in den pancreasgang meestal verscheuring van klierkanaaltjes ontstond. Door onder lagen druk in te spuiten, zagen ze pancreas-oedeem optreden, zonder dat een pancreasnecrose volgde.

In dit verband moet men bovendien niet uit het oog verliezen, dat het nog steeds twijfelachtig is, of het geactiveerde trypsine wel in staat is den intacten wand van de excretiekanaaltjes of de levende kliercellen aan te tasten. PAWLOW had er reeds op gewezen, dat het bij een hond onder bepaalde omstandigheden (vleeschdiët, o.a.) mogelijk is, een secretie van geactiveerde trypsine te veroorzaken, zonder dat dit trypsine de klier aantast. Velen zijn van meening, dat het geactiveerde pancreassecreet de levende kliercellen niet kan aantasten (LOEFFLER, DRAGSTED, HAYMOND en ELLIS).

We zullen nu nagaan in hoeverre men de canaliculaire theorie op de pathologie van den mensch kan toepassen.

Den meesten aanhang heeft de opvatting gekregen, dat acute pancreasnecrose ontstaat door reflux van gal in de pancreasgang. Om de waarde van deze theorie voor de pathogenese bij den mensch te toetsen, zullen we achtereenvolgens moeten nagaan:

1. maken de anatomische verhoudingen tusschen gal- en pancreasgang bij den mensch reflux mogelijk?

2. hoe ontstaat de afsluiting van de papilla Vateri; dit is immers noodig om de gal- en pancreasbuis tot een cömmuniceerend systeem te maken.

1. De anatomische verhoudingen tusschen gal- en pancreasgang worden meestal in 3 typen onderscheiden;

a. de ductus pancreaticus mondt uit in het duodenum buiten de papilla Vateri; in dit geval bestaat er geen enkel verband met den ductus choledochus.

b. het kanaal van Wirsung mondt uit in de ampulla Vateri,

maar is van den ductus choledochus gescheiden door een septum.

c. het kanaal van Wirsung en de ductus choledochus vormen gezamenlijk een ampulla Vateri. Hierbij bestaat dus anatomisch de mogelijkheid van een galreflux in het pancreas.

Indien men de literatuur nagaat, wordt die anatomische mogelijkheid van galreflux zeer verschillend beoordeeld.

OPIE achtte dat na een studie op cadavers in 68% mogelijk. MANN en GIORDANO na onderzoek van 200 lijken echter slechts in 3,5% der gevallen. JUDD onderzocht de uitmondungen van galgang en pancreasgang bij 170 lijken en kwam tot de conclusie, dat slechts bij 4,5% de mogelijkheid bestond, dat gal uit de galgang in de pancreasgang terug zou kunnen stroomen na afsluiting van het orificium papillae.

CAMERON en NOBLE kwamen echter met kritiek op deze anatomische onderzoekingen, waarbij de verhoudingen meestal aan een fixatiepraeparaat waren waargenomen. Ze trachtten bij hun onderzoek meer physiologische toestanden na te bootsen en kwamen tot de conclusie, dat in ongeveer 65% der gevallen een galreflux na afsluiting van het orificium papillae door een galsteen mogelijk geacht moet worden.

SCHMIEDEN en SEBENING onderzochten de verhoudingen röntgenologisch door jodipine in de kanalen te spuiten. In 8 van de 35 gevallen gelukte het hun de uitmondung van de papil af te sluiten en uitgaande van de pancreasgang den ductus choledochus te vullen.

Al deze onderzoekingen zijn echter verricht bij willekeurige individuen en niet bij patiënten die een pancreasnecrose hadden doorgemaakt. HEGGE verzamelde anatomische gegevens juist van zulke gevallen; bij 14 van de 17 bestond de mogelijkheid van een galreflux.

De anatomische verhoudingen konden bij één van onze patiënten (42) ook nagegaan worden, doordat hij 6,5 jaar na de pancreasnecrose stierf aan een operatie voor volvulus van het sigmoïd. Het orificium papillae werd oppervlakkig dichtgehecht, daarna werd lipiodol in den ductus choledochus gespoten. Röntgenologisch kon nu vastgesteld worden, dat de lipiodol was opgestegen in de pancreasgang.

We moeten na al deze onderzoekingen wel tot de overtuiging

komen dat inderdaad in een deel der gevallen de anatomische praedispositie voor een galreflux aanwezig zal zijn.

2. Hoe ontstaat de afsluiting van de papilla Vateri?

Na de beroemde mededeeling van OPIE in 1901 dacht men veelal, dat de afsluiting van de papilla Vateri ontstond door een ingeklemde galsteen. Inderdaad komt dit soms voor. Zoo beschreef WALZEL een merkwaardig geval van doodelijk verloopende pancreasnecrose, waarbij een galsteen in de papilla Vateri ingeklemd was en waarbij de pancreasgang tot in zijn fijnste takjes gallig geïmbibeerd bleek te zijn.

Uit vele statistieken blijkt echter, dat deze inklemming zeldzaam is.

Bij de 1278 gevallen van SCHMIEDEN en SEBENING werd slechts 57 keer in de papil een steen gevonden. PRIESEL zag bij 55 obducties na pancreasnecrose slechts 4 maal een steen in de papil.

Schmieden vond bij zijn eigen serie van 38 pancreasnecrosen 7 maal een steen in de papil.

Bij 46 van onze patiënten konden de galwegen in deze richting onderzocht worden. Bij 6 werd een steen in de papil aangetroffen.

Steenen in de papilla Vateri schijnen bij de acute pancreasnecrose niet vaker voor te komen, dan in het kader van een galsteenlijden te verwachten is. Sommigen meenen, dat deze zeldzaamheid slechts schijnbaar is, omdat de mogelijkheid bestaat, dat kleine concrementen vlak voor de operatie of den dood in het duodenum uitgestooten worden. Door de passage van een steen, zou ook een afsluitend oedeem van de papil kunnen ontstaan (ZOEPFFEL, COLP).

Bij enkele patiënten werden de faeces gedurende langen tijd door ons op steenen gecontroleerd; er werden echter nooit concrementen gevonden.

Toen het eenmaal vaststond, dat steenen in de papil een bescheiden rol spelen, werden ook functioneele momenten voor de afsluiting verantwoordelijk gesteld. Hierbij moet men m.i. echter wel bedenken, dat men hypothesen aanvoert tot steun van een hypothetische gang van zaken. ARCHIBALD (1919) meende, dat de papilla Vateri afgesloten zou worden door spasmus van de

sphincter Oddi. WESTPHAL komt te hulp met zijn leer der dyskinesieën van de galwegen. Bij een sympathicotrope prikkelings-toestand zou een verslapping van de musculatuur van den choledochus en de pancreasgang optreden, terwijl de sphincter van Oddi aan de papil zich sluit. Afhankelijk van den druk, waaronder de secretieproducten staan, kan gal in de pancreasgang gestuwd worden of omgekeerd pancreassap in de galwegen. Volgens WESTPHAL zijn dyskinesieën de oorzaak van vele aandoeningen van de galwegen en van het pancreas.

De opvatting, dat op deze wijze een autodigestie van het pancreas kan ontstaan wordt ook gedeeld door STOCKER, HAMPERL, POPPER, e.a..

Indien nu de ductus choledochus en de pancreasgang door een afsluiting van de papil tot een communiceerend buissysteem kunnen worden, is het echter nog de vraag of in dat geval de gal zal opstijgen in de pancreasgang. HARMS vond bij honden, dat slechts in hongertoestand de secretiedruk in de galwegen hooger is, dan in de pancreasgangen, terwijl juist in de verteringsphase de druk in de pancreasgang hooger is. Overstromen van gal in het pancreas verwacht hij alleen in hongertoestand, maar dat is nu juist de phase, waarin experimenteel geen „Nekrosebereitschaft” bleek te bestaan.

Zulke proeven op gezonde dieren kunnen echter niet bewijzend zijn voor het mechanisme bij pancreasnecrose van den mensch, waarbij allerlei factoren anders geworden zijn.

Langs anderen weg kwam POPPER tot de overtuiging, dat inderdaad het pancreassecretie opstijgt in de galwegen, indien de papil is afgesloten; het trypsine zou nu in de galwegen geactiveerd worden en daarna door diffusie in het pancreas de necrose veroorzaken. Deze diffusie zou plaats hebben door het onderste gedeelte van den choledochuswand, die door het pancreas omgeven wordt.

Bij meer dan 200 onderzoekingen van door operatie verkregen galblaasgal vond hij bij 10% verhoogde waarden van pancreasfermenten. RUPPANNER en BUNDSCHUH hadden reeds analoge waarden gevonden. Pancreassap zou nu en dan uit den ductus Wirsungianus in den choledochus kunnen opstijgen. Indien dit in normale omstandigheden even het geval mocht zijn, zouden toch geen

nadeelige gevolgen optreden, omdat dit mengsel spoedig weer kan wegstromen.

POPPER onderzocht de gal op pancreasfermenten bij 17 gevallen van acute pancreasnecrose. Bij 15 daarvan werden hooge fermentwaarden gevonden.

Tegen deze opvatting van POPPER kan men evenwel aanvoeren, dat vele pancreasnecrosen alleen in het corpus of den staart gelocaliseerd zijn, terwijl de kop vrij blijft.

POPPER meent echter verdere steun voor zijn theorie te vinden door te wijzen op de zgn. gallige peritonitis zonder perforatie.

Dit ziektebeeld werd het eerst door CLAIRMONT en HABERER in 1910 beschreven. Bij laparotomie vindt men een groote hoeveelheid zuivere gal in den buik, terwijl in de galgangen of lever geen perforatie of ruptuur is te vinden.

De galblaas is meestal sterk uitgezet, soms ziet men tijdens de operatie door de serosa overal gal sijpelen.

Onderzoekingen van BLAD gaven interessante gezichtspunten. Hij toonde aan, dat gal, die in normale omstandigheden dierlijke membranen niet kan passeeren, het vermogen hiertoe kan verkrijgen door toevoeging van pancreasfermenten. De colloïdale toestand van de gal ondergaat daardoor een verandering zoodanig dat diffusie mogelijk wordt.

Bovendien zag hij door pancreassap in de galblaas in te spuiten een verteringsnecrose van den wand van de galblaas optreden.

Bij klinische gevallen van gallige peritonitis zonder perforatie is het meermalen gelukt pancreasfermenten in de gal aan te toonen (RUPPANNER, POPPER, BUNDSCHUH).

POPPER wijst nu op het verband, dat er blijkbaar bestaat tusschen die gallige peritonitis en de acute pancreasnecrose. We zien nl. bij de acute pancreasnecrose ook vaak gallig exsudaat in de buikholte, soms in zeer groote hoeveelheid (RUPPANNER).

Bovendien zijn gevallen van pancreasnecrose bekend geworden, waarbij de gal lekte door een perforatie ergens in de galwegen, welke lekkage misschien ontstaan was ten gevolge van aanvreting door het pancreassap.

In onze statistiek zijn 2 zulke gevallen te vinden; het eerste daarvan werd reeds door REMIJNSE beschreven in 1922.

Pat. 6 was bij opname sinds 3 weken ziek, pijn boven in den buik. Een week geleden werd de pijn plotseling heel erg. De laatste dagen heeft ze gebrakt. Sinds 3 dagen had ze geen ontlasting, wel flatus.

Na observatie van één dag zijn er verschijnselen van peritonitis, welke nopen tot operatie.

Hierbij vindt men veel gallig gekleurde vloeistof in de buikholte; de galblaas is sterk gespannen, bevat steenen. Er zijn geen vetnecrosen te zien. Het pancreas is niet verdikt. Een gat in de galwegen wordt niet gevonden. Men verricht drainage van de galblaas en van het cavum Douglasi. Bij het openen van de galblaas spuit de gal onder sterken druk naar buiten.

Na 2 dagen overlijdt de patiënte.

Bij de lijkopening vindt men een acute pancreasnecrose, met veel vetweefselnecrosen in de omgeving. In de papilla Vateri liggen een 4-tal gefacetteerde steenen geklemd. In de lever vlak bij het galblaasbed bevinden zich sterk uitgezette galgangen, waarvan er één geperforeerd blijkt te zijn vlak bij het bed van de galblaas.

Patiënte 22 heeft bij opname sinds 1 dag buikpijn, welke uitstraalt in den rechter schouder. Ze heeft gallig gebrakt; sinds 2 dagen geen ontlasting gehad, maar wel flatus. De patiënte is zeer ziek, collaps, licht icterisch. Er is weinig peristaltiek en sterke défense. Bij laparotomie stroomt veel gallig gekleurd troebel vocht af; de galblaas is groot, bevat geen steenen. De pancreaskop is verdikt; er zijn vetnecrosen in de omgeving. Bij den ductus cysticus is het weefsel veranderd in een grijswitte korrelige massa. Hier heeft waarschijnlijk de gal doorgelekt. De choledochus en de papilla Vateri zijn goed doorgankelijk. De choledochus wordt gedraineerd en de galblaas geëxtirpeerd.

Patiënte sterft den volgenden dag; obductie is niet verricht.

We gaan nog even na in hoeverre waarnemingen bij obducties steun geven aan de canaliculaire theorie. WALZEL vond bij 37 geobduceerde gevallen van pancreasnecrose slechts éénmaal gallige imbibitie tot in de fijnste pancreaskanaaltjes. POPPER zag bij 7 obducties tweemaal een gallige verkleuring en verwijding van den ductus Wirsungianus. PRIESEL vond bij 55 secties slechts in 3 gevallen gal in het eindstuk van de pancreasgang. Deze zeldzaamheid van autoptisch vastgestelde gallige verkleuring van de pancreasgang wordt bevestigd door BORCHARD, BENDA, GULEKE.

Slechts bij een zeer klein aantal pancreasnecrosen heeft men kunnen aantoonen, dat

1. de anatomische voorwaarden aanwezig waren in den vorm van een gemeenschappelijke ampulla Vateri.

2. dat de papilla Vateri afgesloten was.
3. dat het pancreaskanaal gevuld was met gal.

Men heeft ook gedacht, dat pancreasnecrose zou kunnen ontstaan door reflux van duodenumsap. Dit zou dan, naar men meestal aanneemt, moeten plaats hebben door den ductus Santorini. Deze vormt in 10% der gevallen de voornaamste uitvoergang van het pancreas (CLAIRMONT en HADJIPETRAS). De ductus Santorini heeft geen sfincter (CALZAVARA) en is niet tegen reflux beschermd, doordat ze niet schuin door den darmwand verloopt, maar dwars.

Theoretisch zou het dus mogelijk zijn, dat bij verhoogden druk in het duodenum een reflux in den ductus Santorini zou plaats hebben, waardoor de fermenten van het pancreas dan geactiveerd zouden kunnen worden.

Reeds lang geleden wees SEIDEL op de rol, welke stase in het duodenum speelt bij het ontstaan van pancreasnecrose. BROCG kon experimenteel pancreasnecrose opwekken, door den druk in het duodenum te verhoogen.

Den laatsten tijd is meermalen gewezen op pancreaslaesies bij hooge darmafsluitingen (HEGGE, e.a.).

Zoo bestond bij één van onze patiënten (24) een hooge dun-darmileus, doordat de dunne darm in een gat van het mesocolon gevangen zat. Het pancreas en zijn omgeving zag er uit als een glazige geleimassa.

WALZEL acht reflux van sap uit het duodenum ook mogelijk via den ductus pancreaticus op grond van 2 eigen gevallen en een geval van STOCKER.

De laatste jaren is de canaliculaire theorie meer en meer in vergetelheid geraakt. Toch heeft ze veel bijgedragen om onze kennis van de pancreasnecrose te verdiepen. Voor de therapie is ze als werkhypothese te gebruiken; drainage van de galwegen is de operatie, waarvan men nuttig effect kan verwachten. Dat het hiermee gelukken kan, tegelijk den ductus pancreaticus te draineeren, lijkt waarschijnlijk uit de waarnemingen van POPPER, RUPPANNER en BUNDSCHUH.

ELMAN en BECKMAN zagen uit de choledochus-drainage bij pancreasnecrose zuiver pancreas-sap stroomen.

II. De vasculaire theorie.

In 't algemeen kan men deze theorie als volgt formuleeren: Door een of andere vaatstoornis in het pancreas treden voedingsstoornissen in het parenchym op. Hierbij ontstaan abnormale eiwitproducten, welke het vermogen hebben het trypsine in de klier te activeeren.

Omtrent de vaatveranderingen, welke aanleiding zouden kunnen geven tot het ontstaan van acute pancreasnecrose, vindt men sterk verschillende opvattingen in de Fransche en de Duitsche literatuur.

De Franschen beschuldigen anatomische veranderingen in de vaten. GILBERT en CHABROL denken hierbij aan thromboses van de aderen van het pancreas. Deze zijn echter zelden bij pancreasnecrose te vinden.

LÉPINE zocht de oorzaak in afsluiting van arterieën, door endarteriïtis of embolieën. Deze afwijkingen worden echter ook niet bij de klinische pancreasnecrose aangetroffen. Slechts de gevallen, welke op den leeftijd der arteriosclerose optreden, kunnen mogelijk door een mechanische belemmering der circulatie ontstaan.

In de Duitsche landen ontstonden functioneele vaattheorieën, gebaseerd op de proeven van KNAPE (1912), NATUS, RICKER en REGENDANZ. KNAPE nam proeven op het konijn. Hij onderbond de afvoerkanalen van het pancreas of spoot er verschillende stoffen in. Hij dacht, dat de veranderingen, die in het pancreas ontstonden, direct evenredig waren met de vaatveranderingen, die optraden. Als vaatreacties zag hij ontstaan: contracties der arteriolae, stase in de capillairen en haemorrhagie per diapedsin.

De vaatstoornissen bleken te ontstaan door prikkeling van de vaatzenuwen, welke prikkeling kon berusten op trauma, stase in de uitvoergangen van het pancreas, doch ook reflectorisch b.v. door een operatie, trauma aan een ander orgaan toegebracht, of reflectorisch vanuit de galwegen b.v. door een hevige cholecystitis.

Volgens KNAPE is nu de haemorrhagie per diapedsin het uitgangspunt voor het ontstaan der pancreasnecrose.

Het klierparenchym wordt door de circulatiestoornissen direct beschadigd en de leucocyten, die buiten den bloedbaan getreden zijn, leveren een activator voor het trypsinogeen in den vorm van zgn. cytokinase. De autodigestie kan nu beginnen.

KNAPE keerde zich tegen de opvatting, dat de bloeding zou ontstaan, doordat het trypsine een verterende werking op den vaatwand uitoefent. Het gelukte hem bij zijn proeven de stase weer op te heffen en den bloedstroom in de capillairen te herstellen. De vaatwanden bleken onbeschadigd te zijn.

GULEKE brengt hier tegen in, dat, indien de bloeding primair is, ze veel vaker in het begin van de acute pancreasnecrose gevonden moest worden.

De opvattingen van KNAPE trokken vooral de aandacht doordat de canaliculaire theorie velen niet meer bevredigde. MARCUS (1929) merkt op, dat hij op 10.000 autopsieën veel gevallen heeft gezien, waarbij een papilsteen een afsluiting had veroorzaakt, zonder dat er echter een acute pancreasnecrose was ontstaan, behalve in één geval waarbij juist het kanaal van Wirsung in het duodenum uitmondde buiten de papil.

MARCUS beschouwt cholelithiasis als de belangrijkste oorzaak voor de reflectorische vaatspasmen. Door de spasmen van de pancreasvaten ontstaat afbraak van klierweefsel, waarbij producten vrij komen, die de pancreasfermenten activeeren; de autodigestie komt zoo op gang.

BENEKE en zijn leerlingen konden door kortdurende druk met den vinger op het pancreas bij katten in de verteringsperiode kleine haardvormige necrosen veroorzaken. De terugkeerende circulatie was daarna blijkbaar niet in staat geweest de beschadigde klier-cellen te redden. De profermenten werden actief en veroorzaakten kleine haardnecrosen.

LATTES kon in het pancreasweefsel zelf een substantie aantoonen, die pas tijdens de autolyse vrijkomt en activeerende eigenschappen bezit. Volgens hem komen er bij iedere necrose, die op één of andere wijze in het pancreas ontstaat, producten vrij, die het secreet kunnen activeeren.

Inderdaad kan inactief pancreassap door bijvoeging van aminozuren geactiveerd worden (WOHLGEMUTH).

Al deze proeven maken het waarschijnlijk, dat necrosen, welke bij circulatiestoornissen ontstaan, het pancreassap kunnen activeeren.

Veelal denkt men zich deze stoornissen in den vorm van reflectorisch opgewekte vaatspasmen (BORCHARDT, SAUERBRUCH, BOSHAMMER, BERNHARD, e.a.).

RÖPKE vermeldt een geval, waarbij hij overtuigd is, dat de pancreasnecrose door reflectorische invloeden moet zijn ontstaan. Bij een operatie van een Basedow-patiënte trad plotseling heftige pijn in den bovenbuik op. Bij de autopsie bleek een acute pancreasnecrose te bestaan. BECKMAN beschrijft een pancreasnecrose ontstaan na een nieroperatie.

Moge de vasculaire theorie steun vinden in uitgebreide dierproeven, tot nu toe zijn er slechts weinig klinische gegevens bekend, die waarschijnlijk maken, dat vaatstoornissen bij den mensch een belangrijke rol spelen in de pathogenese van de pancreasnecrose.

Als men de eindrekening opmaakt van alle theorieën, dan moet men tot de conclusie komen, dat men tot heden er niet in geslaagd is de wijze van ontstaan van acute pancreasnecrose te doorgronden. Men is niet boven hypothesen uitgekomen.

Waarschijnlijk kan zij op verschillende wijze ontstaan en kunnen vele factoren een rol spelen. Steeds meer is men echter tot de overtuiging gekomen, dat het activeeren van de fermenten binnen de klier *alleen* niet voldoende is om het proces te ontketenen. Veel pleit er voor, dat bovendien het pancreasweefsel beschadigd moet zijn, waardoor de cellen hun natuurlijke weerstand tegen de verterende fermenten ingeboet hebben. (ROSENBACH, GULEKE, EPPINGER, NORDMANN, BROCCO, BINET, e.a.).

In dit verband zij er aan herinnerd, dat de patiënten vaak een bijzonderen habitus hebben, waardoor gedacht kan worden aan wijziging in bouw of functie of andere constitutioneele factoren in de klier, die praedisponeren voor het ontstaan van necrose.

Het probleem, hoe de fermenten geactiveerd worden, komt daardoor eigenlijk op den achtergrond te staan.

HOOFDSTUK III

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Wanneer pancreasnecrose tot volledige ontwikkeling is gekomen, vinden we een zwelling van het pancreas, dat een bonte, meestal blauwroode kleur en vaste consistentie heeft. Het weefsel in de buurt van het pancreas is meestal sereus doordrenkt, vaak ook bloederig of gallig verkleurd. Het vetweefsel in en om het pancreas bevat geelwitte necrosehaardjes. In de buikholte bevindt zich haemorrhagisch vocht.

Pathologisch-anatomisch vindt men in het pancreas 3 veranderingen naast elkaar: *necrose*, *bloeding* en *ontsteking*.

Deze verschijnselen zijn zoodanig dooreengeweven en met elkaar verbonden, dat het niet behoef te verbazen, dat er een groote strijd heeft bestaan over de vraag, welke van deze processen zich primair en welke zich secundair ontwikkelen. Algemeen is nu de opvatting van GULEKE aangenomen, nl. dat de necrose primair is; de bloeding en de ontsteking voegen zich hier als complicaties aan toe.

Bij volledig ontwikkelde pancreasnecrose krijgt men op doorsnede door deze verschillende pathologische veranderingen een buitengewoon afwisselend bontkleurig gevlekt beeld te zien. Naast talloze min of meer uitgebreide, vaak in elkaar vloeiende bloedingshaarden, ziet men structuurlooze bruingrauwe necrotische weefselgedeelten; het geheel is roodgemarmerd. Het beeld wisselt echter, naarmate de bloeding of de necrose op den voorgrond staat. Overweegt de bloeding, dan kan men soms van de klier zelf weinig terug vinden, er is dan één dikke bloederige klont ontstaan. Overheerscht de necrose, dan ziet de klier er grauw, als gekookt, uit.

Bij het onderzoek post mortem moet men in aanmerking nemen, dat het pancreas spoedig door autodigestie weefselveranderingen

ondergaat, waardoor de kleur ook sterk verandert, wat een zuiver oordeel omtrent de uitgebreidheid van het ziekteproces vaak moeilijk maakt. Zoo kunnen b.v. de vetweefselnecrosen na den dood nog toenemen (GRUBER).

We bespreken nu achtereenvolgens de pathologische veranderingen van de pancreasnecrose.

1. *De necrose.* Meestal treedt de necrose in 't begin haardvormig op en geeft dan op de sneevlakte samen met de bijna altijd aanwezige bloedingen het eigenaardige bonte vlekkelijke gemarmerde beeld. Aanvankelijk zijn de necrotische plekken ondoorzichtig wit, later vuilgrauw bruin.

Microscopisch ziet men in 't begin, dat de kliercellen vernietigd worden, de kleurbaarheid van de kernen verdwijnt. Daarna treedt necrose op van het interstitieele vetweefsel en ten slotte volgt ook vernietiging van het steunweefsel.

We zagen reeds, dat tegenwoordig algemeen met GULEKE aangenomen wordt, dat de necrose het uitgangspunt van het proces is; de oorzaak hiervan werd reeds door CHIARI gezocht in een zelfvertering van het pancreas door zijn eigen fermenten.

2. *De bloeding.* Van ouds her was de bloeding als meest karakteristieke verandering bij pancreasnecrose opgevallen; langen tijd werd ze daarom beschouwd als essentieele verandering. Men zocht in de bloeding de primaire oorzaak van de ziekte. Men dacht ook, dat de acute pancreashaemorrhagieën door bloedverlies snel ten doode voerden, ofschoon de afmetingen van de bloeding een plotselinge verbloedingsdood toch moeilijk konden verklaren.

Zoo stelde ZENKER op de Naturforscher-Versammlung te Breslau in 1874 het ziektebeeld „pancreasapoplexie” op, nadat KLEBS in 1870 reeds mededeelingen had gedaan over pancreasbloedingen. ZENKER deelde een geval mee van een 28-jarigen man, die met een gevoel van onwel zijn 's morgens wakker werd, terwijl hij den dag tevoren nog geheel gezond was. De patiënt kreeg neiging tot braken en zakte enkele minuten later dood in elkaar. ZENKER vond bij obductie een sterke haemorrhagische infiltratie van het pancreas, van het naburige weefsel en van het duodenum. Analoge veranderingen van het pancreas vermeldde hij bij een tweeden patiënt, die eveneens een snellen dood had gevonden.

Na deze mededeeling van ZENKER verschenen vele publicaties

over doodelijk verloopende bloedingen in het pancreas. Men nam aan, dat de bloedingen het gevolg waren van vaatziekten (arteriosclerose, vettige degeneratie) en ontstekingen van het pancreas. Volgens ons tegenwoordig inzicht moet men echter aannemen, dat het meerendeel van deze bloedingen secundair ontstond bij een pancreasnecrose, welk verband in dien tijd niet begrepen werd.

FITZ (1889) was de eerste, die vermoedde, dat de groote meerderheid der pancreasbloedingen met de „haemorrhagische pancreatitis” in verband stond. Toen dat verband eenmaal aangenomen was, kwam nog een tijdperk waarin de necrose van het pancreas als secundair en de bloeding als primair werd beschouwd.

Zoo beschreef DIECKHOFF (1895) eenige gevallen van pancreasbloeding, waarbij in de haemorrhagisch geïnfilteerde gedeelten necrose opgetreden was.

KÖRTE schrijft dan in 1898 reeds: „Die Pankreasblutungen bekommen Beziehungen zu den hämorrhagischen Entzündungen und zur nekrotisierenden Entzündung der Drüse, so dasz es im einzelnen Falle oft schwer zu unterscheiden ist, ob die in dem Organe getroffenen entzündlichen Veränderungen *Ursache* oder *Folge* der Blutung sind.”

OPIE en MEAKINS (1903) waren de eersten, die de necrose van het pancreasweefsel als primair en de bloeding als secundair beschouwden, nadat ze bij een bepaald geval van pancreasnecrose microscopisch alleen necrose van het pancreasweefsel en geen bloeding vonden. Steeds meer waarnemingen werden beschreven van gevallen waarbij bloedingen geheel of nagenoeg geheel afwezig bleken te zijn. (HOCHHAUS 1904, JUNG 1916, RUPPANNER 1927, e.a.).

Zoo kwam men er toe de bloeding als secundair te beschouwen; ze zou ontstaan, doordat het trypsine den vaatwand aantreet (GULEKE, KIRCHHEIM, e.a.).

De vraag welke rol de bloeding bij pancreasnecrose speelt is echter de laatste jaren opnieuw actueel geworden door de opkomst van de vasculaire theorie over het ontstaan van de necrose. Hierbij wordt immers aan een bloeding per diapodesin weer een primaire beteekenis toegekend.

3. *De ontsteking.* Het komt geheel overeen met de wetten van de algemeene pathologie, dat we bij de primaire pancreasnecrose

reeds vroeg reactieve ontstekingsverschijnselen zien optreden; deze openbaren zich het eerst om de necrose-haarden (GULEKE, HEIBERG, BERNHARD, e.a.).

De ontsteking verloopt in het begin aseptisch, wel treedt in een latere periode vaak secundaire infectie op. BRÜTT vond bij 18 gevallen het pancreasweefsel 9 maal geïnfecteerd.

4. *De vetweefselnecrosen*. Een zeer karakteristiek en bij acute pancreasnecrose bijna altijd voorkomend verschijnsel is de haardvormige necrose van het vetweefsel.

BALSER heeft in 1882 het eerst de vetweefselnecrose beschreven; hij beschouwde het als „Wucherungsprozesse der Fettzellen in der Umgebung des Pankreas”.

Langen tijd werd de vetweefselnecrose als een zelfstandige ziekte beschouwd.

FITZ (1889) stelde als eerste de samenhang van de vetweefselnecrosen met „pancreatitis” vast.

LANGERHANS (1890) is de eerste geweest, die aantoonde, dat de vetweefselnecrosen ontstaan door splitsing van het neutrale vet in vetzuren en glycerine en wel onder invloed van het vetsplitsend ferment uit het pancreassap.

Daarna kon door dierproeven vastgesteld worden, dat de vetweefselnecrosen secundair aan het pancreaslijden optreden: HILDEBRAND (1895), JUNG (1895), KÖRTE (1896).

Wanneer we bij een laparotomie vetweefselnecrosen te zien krijgen, dan kan men bijna met zekerheid zeggen, dat er pancreasnecrose bestaat.

Soms kunnen ze ook bij andere pancreaslaesies ontstaan, meestal liggen ze dan in de naaste omgeving van de klier en niet zo ver door de buikholte verspreid als bij de pancreasnecrose. B.v. bij een traumatische pancreasruptuur die eenigen tijd heeft bestaan. Compressie van den ductus pancreaticus door tumoren kan vetweefselnecrosen in de buurt van het pancreas veroorzaken.

Er zijn ook vetweefselnecrosen beschreven, die zich onafhankelijk van pancreasaandoeningen ontwikkelden (SCHWEIZER, DE VRIES). Men vond ze in de borsten van oude, meestal vette vrouwen, ook in lipomen en in appendices epiploicae. Men schrijft het ontstaan van deze vetweefselnecrosen toe aan traumatische bloed-

infiltraties, waarbij de lipase uit het bloed zou zorgen voor de splitsing van het neutrale vet.

Ook bij perforatie van een ulcus duodeni zijn vetweefselnecrosen beschreven (DE JONG, INSINGER).

De vetweefselnecrosen vallen bij de laparotomie direct in het oog. Het zijn stippen en vlekken ter grootte van een speldeknop tot een dubbeltje met karakteristieke geelwitte kleur. Men heeft ze met kalkspatjes vergeleken; de Franschen spreken van „taches de bougie”.

De vetweefselnecrose-haarden kunnen zoo groot zijn, dat ze voor tumoren gehouden worden (KÜTTNER 1913, DE JONG 1925).

Hun uitbreiding hangt af van het stadium van de pancreasnecrose, ze hebben eenigen tijd noodig om te ontstaan. Volgens KNAPE ontstaan de vetweefselnecrosen bij proeven na 16 uur. Twee van onze patiënten (17 en 31) werden in een zeer vroeg stadium geopereerd; slechts enkele uren na het begin van de pancreasnecrose. Daarbij waren nog geen vetweefselnecrosen te vinden. Beide patiënten stierven echter na korten tijd; bij de sectie bleken nu vetweefselnecrosen in groote uitgebreidheid aanwezig te zijn.

In het begin vindt men de vetweefselnecrosen in het pancreas zelf, daarna in het vetweefsel om het pancreas heen en ten slotte in het mesocolon transversum, ligamentum gastrocolicum, in het groote net, in het mesenterium. Verder in het retroperitoneale en perirenale vetweefsel, zelfs in het vetweefsel van het mediastinum, pericard en onder de pleura. In het algemeen kan men zeggen, dat de vetweefselnecrosen zich langzaam verbreiden uitgaande van het pancreas als centrum.

In ons materiaal werden vetweefselnecrosen bij 40 patiënten gevonden; bij 5 bestonden zij niet.

Een indruk van de verspreiding geeft onderstaande tabel:

om het pancreas bij	13	patiënten
in omentum bij	19	„
in mesocolon transversum bij	4	„
in mesenterium bij	5	„
op dunne darm bij	2	„
in omentum minus bij	3	„
in peritoneum pariëtale bij	4	„
in den buikwand bij	2	„

Microscopisch onderzoek van een vetweefselnecrose geeft de volgende bijzonderheden (DE VRIES):

1. necrose, kenbaar aan het ontbreken van de kernkleuring, zoowel van de vetcellen als van de bindweefselcellen en van de cellen van de vaatwanden.

2. daarnaast cellen, waarin het vet verdeeld is tot fijne druppeltjes, en andere cellen waarin vetzuurnaalden of kristallen van vetzure kalk liggen. Later vindt men in de omgeving der hardjes een reactieve ontsteking, waardoor ten slotte òf resorptie òf bindweefselafkapseling der hardjes kan ontstaan.

Algemeen wordt tegenwoordig aangenomen, dat de vetweefselnecrosen bij de acute pancreasnecrose ontstaan, doordat de lipase uit het pancreas het neutrale vet splitst in vrije vetzuren en glycerine.

Hoe moet men echter de puntvormige vetweefselnecrosen op grooten afstand van het pancreas verklaren, m.a.w. hoe komt het pancreas-secreet daar?

Drie mogelijkheden zijn denkbaar:

a. door contactwerking vanuit de buikholte.

b. door transport via de bloedbaan.

c. door transport via de lymphwegen.

We bespreken achtereenvolgens deze mogelijkheden.

a. De contactwerking uit de buikholte.

GULEKE liet bij dieren het pancreassap in de buikholte stroomen, door de uitvoergang hierheen te verplaatsen. Hierbij ontstonden talrijke vetweefselnecrosen. Proeven door anderen genomen maakten het eveneens waarschijnlijk, dat langs dezen weg vetweefselnecrosen kunnen ontstaan.

Klinisch pleit er ook voor, dat een enkele keer vetweefselnecrosen zijn waargenomen bij perforatie van een ulcus duodeni (DE JONG, INSINGER).

Toch rees er twijfel aan deze aetiologie, toen bleek, dat het peritoneum boven de vetweefselnecrosen intact blijft. MAGNUS toonde echter aan, dat het peritoneum talrijke „stomata” heeft, waardoor het pancreassap in het onderliggende weefsel kan dringen, zonder het peritoneum zelf te beschadigen.

Vaak is er ook tegen aangevoerd, dat het exsudaat in de buik-

holte zelden pancreas-fermenten bevat. De fermenten worden echter waarschijnlijk spoedig gebonden. Alleen vetweefselnecrosen ver buiten de buikholte kan men niet verklaren door contactwerking.

b. Transport via de bloedbaan.

Aan PAYR en MARTINA gelukte het door intraveneuze injectie van pancreasbrei typische vetweefselnecrosen te verkrijgen. Was hiermee bij de proef op het dier deze mogelijkheid bewezen, ook in de kliniek moet men aannemen, dat de vetweefselnecrosen door transport via de bloedbaan kunnen ontstaan, anders kunnen we hun optreden in verafgelegen lichaamsdeelen niet verklaren.

Zoo beschreef PEIČIČ (Cliniek van Clairmont) multipele abscessen in het subcutane vet der extremiteiten na vetweefselnecrose in het verloop van acute pancreasnecrose. Twee dagen na resectie van een ulcus duodeni ontstonden heftige buikverschijnselen; een week later ontwikkelde zich aan beide bovenarmen een symmetrisch gelegen, kippeneigroote fluctueerende tumor. Bij incisie bleek deze een bruine slijmerige massa met geelwitte partikeltjes te bevatten, welke uit vet en cholesterine bestonden. Ook aan de onderste extremiteiten traden dezelfde zwellingen op.

REMIJNSE (1922) deed ook mededeeling van dergelijke zwellingen in het onderhuidse vet der extremiteiten bij patiënten met acute pancreasnecrose.

c. Transport via de lymphwegen.

GULEKE zag bij zijn proeven op honden, dat de vetweefselnecrosen in het mediastinum en pericard gerangschikt waren volgens het verloop van de lymphbanen. Hij vond het daarom zeer waarschijnlijk, dat het pancreas-secret via de lymphbanen vervoerd wordt. Het trypsine zou eerst de vetcellen doden, daarna zou de lipase de splitsing van het vet veroorzaken.

Dit laatste werd ook aangenomen door DE VRIES (1911). Bij microscopisch onderzoek bleek hem, dat de necrose van de vetcel al aanwezig is, voordat het vet gesplitst wordt en kalk opneemt.

Experimenteel gelukte het aan ROSTOCK (1927) bij den hond aan te toonen, dat de vetweefselnecrosen zich in het verloop van de lymphbanen ontwikkelen. Hetzelfde kon hij ook in de kliniek bij pancreasnecrose aantoonen.

DE JONG (1925) zag typische vetnecrosen langs den ductus thoracicus.

Men neemt tegenwoordig aan, dat de verbreiding van de vetweefselnecrosen zoowel door contactwerking als via de bloed- of lymphaan kan geschieden.

Vroeger meende men, dat de vetweefselnecrosen een grooten invloed hadden op het klinisch beloop van de pancreasnecrose (o.a. DE SNOO 1907). Dat de uitbreiding van de vetweefselnecrose echter geen waarde heeft voor de prognose blijkt wel uit het feit, dat het verloop gunstig kan zijn bij aanwezigheid van veel vetweefselnecrosen, terwijl omgekeerd bij een minimale hoeveelheid de ziekte foudroyant kan verlooopen.

Blijven de vetweefselnecrosen steriel, dan worden ze tenslotte geresorbeerd, zoodat ze bij latere laparotomieën niet meer terug te vinden zijn.

Worden ze echter secundair geïnfecteerd, dan ontstaat er verettering. Multipole kleine abscessen kunnen daarbij confluereen tot grootere.

Bij patiënt 1 bevonden zich veretterde vetweefselnecrosen in het mesocolon transversum. Bij patiënt 17 waren overal in de buikholte en om de linker nier veretterde vetweefselnecrosen.

5. *Het exsudaat in de buikholte.*

In het eerste stadium van de acute pancreasnecrose vindt men bijna steeds vocht in den buik.

Meestal is het vocht haemorrhagisch, het lijkt dan op vleeschnat; de Engelschen spreken van beef-juice.

Zoo waren er bij onze gevallen 3 met helderrood vocht in den buik; bij 18 was het vocht bloederig-troebel, bij 3 gallig.

Bij 9 gevallen werd er geen vocht in de buikholte gevonden.

De hoeveelheid vocht in den buik wisselt sterk. Bij patiënt 4 stroomde bij het openen van het peritoneum zooveel rose vloeistof naar buiten, dat een oogenblik aan een gebarsten kyste werd gedacht.

Het vocht kan zich ook verspreiden in de weefsels om het pancreas, vooral in het mesocolon transversum (en in de radix mesenterii). Ook kan het zich ophoopen b.v. in de bursa omentalis, nadat het Foramen Winslowi verkleefd is; zoo ontwikkelt zich dan een soort pancreascyste.

HOOFDSTUK IV

DE KLINIEK VAN DE ACUTE PANCREASNECROSE

1. *Frequentie.* Volgens de meeste schrijvers is de acute pancreasnecrose de laatste 20—30 jaar toegenomen. HAMPERL vond bij een serie autopsieën van de jaren 1901—1907 een frequentie van 0,1%. Daarentegen waren er op 22.577 autopsieën van de jaren 1925 tot 1932 67 gevallen, d.i. 0,3%.

Waarschijnlijk is deze toename schijnbaar, omdat de laatste jaren de diagnostiek is verbeterd. Al wordt de diagnose thuis of voor de operatie misschien niet gesteld, de patiënten worden tegenwoordig opgenomen onder de diagnose „acute buik”, terwijl ze vroeger thuis stierven zonder diagnose. Iets dergelijks zag men immers ook bij appendicitis.

Algemeen wordt opgegeven, dat gedurende den oorlog de pancreasnecrose in Duitschland zeldzaam was. Dat wordt toegeschreven aan de karige voeding (WILMS, GULEKE, e.a.).

2. *Leeftijd.* Pancreasnecrose komt voor op alle leeftijden, zelfs bij kinderen.

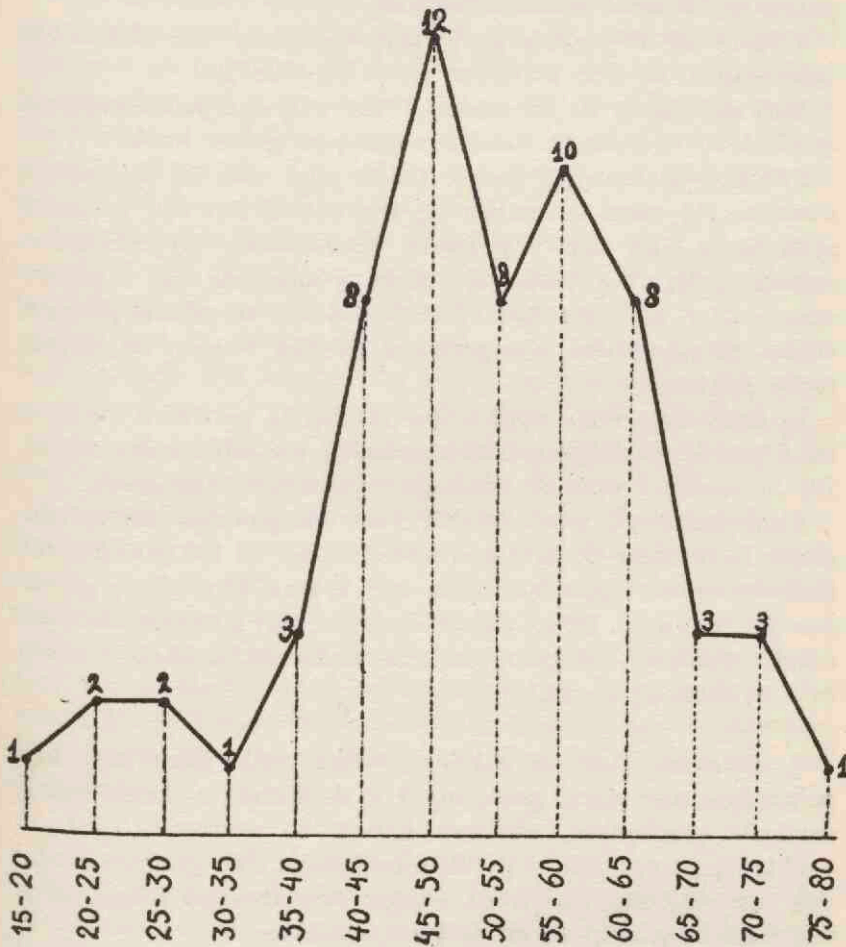
DOBBS verzamelde 14 gevallen van acute pancreasnecrose bij kinderen onder de 14 jaar. LANGDORN vermeldt een geval bij een knaap van 9 maanden. Volgens CALZAVARA zou MARSCHALL FABIAN pancreasnecrose gezien hebben bij een pasgeborene.

Meestal komt pancreasnecrose echter voor op middelbaren leeftijd tusschen 40 en 60 jaar. De leeftijden van onze eigen patiënten zijn in een tabel vereenigd. De jongste patiënt was 19 jaar, de oudste 76 jaar.

3. *Geslacht.* In oudere statistieken vindt men een overwegen van het mannelijk geslacht. De serie van KÖRTE bevat 30 mannen en 15 vrouwen. BROCG en MIGINIAC meenen, dat de verdee-

ling over de geslachten gelijk is. Hun 468 gevallen waren verdeeld over 237 mannen en 215 vrouwen; bij 16 was het geslacht niet opgegeven.

In de groote statistiek van SCHMIEDEN vindt men een sterk



Graphische voorstelling van den leeftijd der patiënten.

overwegen van het vrouwelijk geslacht: op 1510 gevallen vond hij 980 vrouwen en 520 mannen.

In onze serie zijn er 49 vrouwen tegen 13 mannen.

4. *Constitutie*. In het algemeen vindt men, dat het meestal dikke vette personen zijn, welke door pancreasnecrose worden getroffen. De statistiek van SCHMIEDEN bevat 794 vetlijvigen tegen 175 asthenische typen. UNGER en SOSTMANN zagen op 100 patiënten 65 maal sterke adipositas.

Volgens de Franschen is de pancreasnecrose een ziekte van „gourmands, de gros mangeurs et de buveurs”.

Merkwaardig is in dit verband het feit, dat pancreasnecrose speciaal bij vetgemeste varkens nogal eens gezien wordt.

STOCKER daarentegen zag de ziekte juist vaak bij asthenische mannen. Hij vond bovendien bij een aantal van zijn patiënten symptomen van het vegetatieve zenuwstelsel: hyperhydrosis, agitatie, palpitations. Naar mijn meening mag aan deze verschijnselen echter niet een bijzondere beteekenis toegekend worden, omdat ze meermalen waargenomen kunnen worden na uitputtende ziekten.

In onze eigen serie werd adipositas bij 43 patiënten vermeld. Bij 5 was de voedingstoestand normaal, 7 patiënten waren mager. Bij de overige 7 werd de voedingstoestand niet aangegeven.

Alcoholmisbruik werd vroeger vaak aangenomen als aetiologische factor voor de pancreasnecrose. Onder de 100 gevallen van de Zwitsersche verzamelstatistiek werd 11 maal alcoholisme gevonden (RUPPANNER). De rol van de alcohol is in de laatste statistieken minder duidelijk. In geen van onze ziektegeschiedenissen wordt over alcoholisme gesproken.

5. *Anamnese*. Aan de klachten, welke vaak jaren lang aan pancreasnecrose vooraf gaan, wordt in de literatuur slechts weinig aandacht geschonken, ofschoon KÖRTE al aantoonde, dat ze slechts bij 14 van zijn 44 gevallen ontbraken. Het grootste aantal van zijn patiënten had reeds vroeger pijnaanvallen gehad, soms van denzelfden aard als bij de pancreasnecrose.

Wanneer we de anamnese nagaan blijkt, dat de meeste patiënten reeds jarenlang nu en dan klachten over pijn boven in den buik hadden; 46 van onze patiënten hadden voorafgaande symptomen, bij 7 werd over prodromen niets vermeld en 9 patiënten hadden geen buikklachten in de anamnese. Bij 34 patiënten bestonden de klachten al langer dan een half jaar, bij 12 korter

dan een half jaar. De aard van de pijnaanvallen wordt verschillend opgegeven.

Typische galsteenpijnen werden door 13 patiënten vermeld; 10 patiënten hadden geelzucht gehad.

Vaak worden de klachten op rekening van de maag geschoven; 18 patiënten hadden vroeger klachten over de maag gehad, meestal bestaande uit pijnen na het eten en last van het zuur. Sommigen hadden alleen last van zuur (pat. 47, 54). De maagklachten hadden een paar maal aanleiding gegeven tot het instellen van een ulcusterapie (44 en 55). Een enkele keer worden maagklachten en galsteenkoliëken vermeld (geval 15 en 16).

Waarschijnlijk berusten de maagklachten meestal op de aanwezigheid van galsteen; die werden althans bij deze patiënten geregeld bij operatie of obductie aangetroffen.

Soms had de patiënt reeds eerder een aanval doorgemaakt, welke volgens zijn beschrijving gelijk op den aanval van acute pancreasnecrose (de patiënten 1, 2, 8, 13, 32, 33, 47, 49, 50).

Een aantal patiënten had vage klachten: een benauwd vol gevoel van opzetting na het eten (5, 8, 18, 20, 26, 27, 59).

Als regel vinden we dus buikklachten in de anamnese. Bij uitzondering treedt pancreasnecrose op zonder voorafgaande waarschuwing; deze vorm mag dus niet meer „typisch” of klassiek genoemd worden, zooals dat vroeger gebeurde.

BECKMAN merkt op, dat de vormen zonder klachten in de anamnese een slechte prognose hebben. Van onze 9 patiënten zonder voorafgaande buikklachten stierven er 4 aan de pancreasnecrose, de prognose van deze patiënten was dus niet slechter dan van de anderen.

6. *Symptomen van de acute pancreasnecrose.*

Het klinische beeld van acute pancreasnecrose biedt zulke sterke variaties en het beloop is zoo wisselend, dat een algemeene beschrijving onmogelijk kan worden gegeven.

Meestal begint de ziekte acuut onder heftige verschijnselen. Het begin was bij 48 patiënten uit onze reeks acuut, bij 14 subacuut. In de literatuur wordt vermeld, dat de pijn vaak plotseling optreedt na een overvloedige maaltijd, dus tijdens een verhoogde werkzaamheid van het pancreas. Deze gang van zaken is uit

onze ziektegeschiedenissen niet te controleeren, omdat de aantekeningen omtrent dit punt onvolledig zijn.

Men vindt alleen, dat de pancreasnecrose eens optrad plotseling na het drinken van een kop koffie (17) en bij een ander 2 uur na een normale maaltijd (44).

In typische gevallen bestaat van het begin af een zeer ernstig ziektebeeld. De heftige pijn staat hierbij op den voorgrond. Meestal moet de patiënt telkens braken. Behalve op den buik valt de aandacht op den algemeenen toestand; er is vaak een ernstige shock of collaps. De temperatuur is subfebriel, althans in het begin. Soms is er geringe icterus, bij uitzondering bestaan er typische huidafwijkingen. Het onderzoek van bloed en urine levert vaak een belangrijken steun voor de diagnose. Volgens beschrijvingen uit den laatsten tijd zouden op de Röntgenfoto's typische afwijkingen te vinden zijn.

De klinische symptomen zullen we achtereenvolgens afzonderlijk nagaan.

a. De pijn. Het meest op den voorgrond tredend verschijnsel van acute pancreasnecrose is de pijn, die onbeschrijfelijk heftig is. DIEULAFOY spreekt bij den heftigen vorm van „drame pancreatique”. Eenige patiënten beschrijven de pijn op de volgende wijze: „zakte in elkaar, was radeloos van de pijn” (24), „het was of er iets knapte in den buik, het ontstond tijdens zwaar tillen” (42), „zoo hevig, dat ze lag te rollen” (51), „wist niet waar ze het zoeken moest van de pijn” (55), „alsof ze met een mes gestoken werd” (56).

De pijn is meestal voortdurend; soms worden krampen beschreven (20, 23, 30, 31, 46, 53). Een patiënt, die vroeger galsteenkoliëken had, beschreef de pijn bij de pancreasnecrose als erger en van anderen aard (9).

Dikwijls is de patiënt in staat een localisatie van de ergste pijn aan te geven. We vonden de volgende verdeling:

de ergste pijn	boven	in den buik bij	36 patiënten
„	rechts boven	„	7
„	links boven	„	5
„	onder	„	2
„	links onder	„	1

Soms verneemt men de klacht, dat de pijn vastzit aan de ademhaling, „dat geeft een gevoel alsof de lucht is afgesneden”

(pat. 24). De patiënt kan dan niet goed doorzuchten. Dit symptoom was bij 11 patiënten aanwezig.

De pijn kan uitstralen naar verschillende richtingen:

in rug of lendenen bij	43 patiënten
„ linker schouder bij	7 „
„ beide schouders bij	13 „
„ rechter schouder bij	3 „
„ blaas bij	1 „
„ onderbuik bij	1 „
„ beenen bij	1 „

Bij 14 patiënten trok de pijn door den geheelen buik.

Langen tijd werd een uitstraling naar de linker lichaamshelft als typisch voor pancreaspijn beschouwd. KATSCH is er vast van overtuigd, dat bij een dergelijk ziektebeeld uitstraling van de pijn naar links een bijna pathognomonisch teeken is voor een pancreasaandoening.

Bij onze serie wordt dat slechts bij uitzondering aangegeven.

Veel meer trekt de pijn naar den rug of naar de lendenen.

BECKMAN neemt aan, dat de uitstraling afhangt van de localisatie van de necrose in het pancreas. Hij komt tot het volgende schema:

localisatie van de necrose in het pancreas	uitstraling
1. processus uncinatus	re. fossa iliaca, re. nierstreek
2. pancreaskop	re. hypochondrium, of re. schouder
3. lichaam en staart	rug, li. schouder, li. flank.

Deze opvatting lijkt me gekunsteld. Slechts zelden zal een nauwkeurige localisatie van het proces aanwezig zijn. Veel meer moet men verwachten, dat ook de omgeving van het pancreas geprikkeld zal worden door oedeem, infiltratie en exsudaat. GULEKE en VON BERGMANN zagen, dat pancreassap, bij dieren in de buikholte gebracht, heftige pijn veroorzaakte.

Op verschillende manieren heeft men getracht de sterke pijnen bij de pancreasnecrose te verklaren. De oude clinici veronderstelden, dat het ziekteproces een beknelling van het parenchym binnen de pancreaskapsel veroorzaakte. Men toonde echter aan,

dat het pancreas geen echte kapsel bezit (PETERSON, MIKKELSEN), zoodat een beknelling niet goed mogelijk is.

In overeenstemming met de verklaring, die CHAUFFARD gaf voor de pijn, die soms bij het pancreascarcinoom bestaat, heeft men ook gedacht, dat de gezwollen klier een druk zou uitoefenen op de plexus coeliacus. Dit is echter niet waarschijnlijk bij een klier, die zoo weinig gefixeerd is als het pancreas.

Waarschijnlijk is, dat de heftige pijnen ontstaan door directe prikkeling van de zenuwuiteinden in de klier als de geactiveerde fermenten vrij komen en zich verspreiden door de weefsels.

b. Het braken is een der eerste verschijnselen van acute pancreasnecrose. Braken werd bij 51 van onze patiënten vermeld; bij 23 hiervan was het braaksel gallig. Indien er bij de acute pancreasnecrose een afsluiting van de papilla Vateri bestaat, moet deze afsluiting onvolkomen zijn als de patiënt gallig braakt.

In andere gevallen wordt slijm of waterige vloeistof gebraakt. De meeste patiënten braken herhaaldelijk, zoodat ten slotte groote hoeveelheden uitgebraakt kunnen worden; bij een geval van HAHN 10 liter in 24 uur.

Bloedbraken komt zelden voor; het werd slechts bij één van onze patiënten gezien (26). Het was hier ontstaan, doordat een bloedingshaard om het pancreas was doorgebroken in de maag.

c. De verdere abdominale symptomen. De patiënten hebben naast de pijn meestal een gevoel van sterke spanning in den buik. In het beloop van pancreasnecrose ontwikkelt zich een paralytische ileus, waarbij de bewegingen van maag en darmen sterk verminderd zijn; er ontstaat meteorisme. Bij het onderzoek van den buik vindt men pijn bij druk en défense musculaire. De pijn bij druk werd gevonden op de volgende plaatsen:

voornamelijk boven in den buik	bij 24 patiënten
„ in de galblaasstreek	„ 15 „
over den geheelen buik	„ 9 „
voornamelijk links boven in den buik.	„ 4 „
„ onder in den buik	„ 2 „

Evenals de pijn bij druk is ook de défense meestal plaatselijk: de défense was gelocaliseerd boven in den buik. bij 26 patiënten

„ „ „ „ in de galblaasstreek	„ 13 „
„ „ „ „ onder in den buik	„ 3 „
„ „ „ „ aanwezig over den geheelen buik	„ 2 „

De spierspanning is vooral in het begin van de pancreasnecrose gering; zelden wordt de buik „plankhard”.

Volgens Körte kan men soms in den bovenbuik een dwars verloopende tumor palpeeren. Dit symptoom wordt echter in het begin zelden gevonden, omdat de spierspanning en de dikte van den patiënt een goede palpatie verhinderen. Slechts bij 5 patiënten werd een tumor boven in den buik gevoeld (19, 34, 41, 46, 59). Bij één patiënt bestond er weken lang een groote infiltraattumor in epigastrio, die den indruk wekte van een cyste (46).

Van groot belang is de auscultatie van den buik. Bij 27 patiënten was de peristaltiek zeer gering; bij 10 was ze geheel afwezig. Bij 17 was de peristaltiek normaal. De peristaltiek herstelt zich als het proces zich localiseert; ze verdwijnt als zich een algemeene peritonitis ontwikkelt.

Meestal vindt men dus bij pancreasnecrose een toestand van peritonitis, welke gelocaliseerd is boven in den buik en gepaard gaat met een darmparese, waardoor tijdelijk faeces en flatus niet afgaan en zich meteorisme ontwikkelt.

In het begin is vaak alleen de bovenbuik wat opgezet; volgens GOBIET een zeer karakteristiek symptoom, dat zou ontstaan door meteorisme van het colon transversum ten gevolge van oedeem in het mesocolon.

d. De veranderingen in den algemeenen toestand. De meeste patiënten maken direct bij het begin een zwaar zieken indruk. Bij 34 patiënten staat genoteerd „ziek”, of „zwaar ziek”; slechts bij 11 gevallen vinden we de opmerking „niet erg ziek”; bij 6 de opmerking „collaps”. Het gezicht is koud, bezweet en vaak ingevallen als bij acute peritonitis, soms cyanotisch (bij 10 gevallen). Vaak is het gelaat opvallend rood, wat in tegenpraak is met een „gewone” peritonitis. De extremiteiten zijn koud en bleek-cyanotisch. De pols is klein en week, de frequentie is meestal in het begin niet hoog. De ademhaling is frequent en oppervlakkig; diep doorzuchten is vaak niet mogelijk. De temperatuur is in het begin normaal of slechts weinig verhoogd: 37,8. De tong is meestal sterk beslagen en er is vaak een sterke foetor ex ore.

Soms ontstaat icterus, meestal van geringen graad (bij 18 patiënten). Deze icterus kan berusten op een afsluiting van de

papilla Vateri door een galsteen (de gevallen 15, 33, 45). Een afsluitende steen is echter slechts in een klein deel der gevallen aanwezig. Omgekeerd werd bij pat. 38 een papilsteen gevonden zonder dat er icterus was ontstaan. ZOEPFFEL verklaart het ontstaan van den icterus, door aan te nemen, dat het intrapancreatische gedeelte van den ductus choledochus door den gezwollen pancreaskop wordt gedrukt.

Deze verklaring lijkt me voor een deel der gevallen aannemelijk, omdat we hetzelfde kunnen waarnemen bij chronische pancreatitis. HEIBERG verklaart den icterus door galstuwning tengevolge van stilstand van de peristaltiek van het duodenum en van de reflectorische galafvloeiing.

HALSTEAD en TURNER beschreven een aan den buikwand optredende, aan lijkenvlekken herinnerende huidverkleuring. Deze vlekken waren handpalmgroot, iets boven het niveau der huid verheven en vuilgroen van kleur. WALZEL spreekt van een „zyanotische Gitter- und Fleckenzeichnung”, welke hij waarnam over den geheelen romp en de extremiteiten, en welke hij opvatte als een gevolg van een vasomotoren-verlamming door de intoxicatie. Anderen zien hierin enkel een praemortaal verschijnsel. DE BRUÏNE GROENEVELDT beschreef een blauwe verkleuring, welke alleen beperkt was tot den navel. Hij dacht, dat het ontstaan was, doordat exsudaat langs het ligamentum teres naar den navel afgezakt was.

Bij slechts twee van onze patiënten zijn dergelijke huidverkleuringen waargenomen. Bij no. 12 ontstonden een week na de operatie haemorrhagisch verkleurde vlekken in den buikwand en aan de buitenzijde van de linker dij. Bij no. 33 zag de buikhuid er gemarmerd uit.

e. Het Röntgenonderzoek. Pas sinds ± 10 jaar wordt het röntgenologisch onderzoek bij de acute pancreasnecrose hier en daar toegepast (BERG). De eerste mededeelingen kwamen uit Zweden (NYSTRÖM, LAURELL, HULTÉN). Men vindt een sterk meteorisme van maag en colon transversum. De boog, die het duodenum maakt, wordt soms uit elkaar gedrongen door de vergroting van den pancreaskop, terwijl de pars descendens vernauwd is (MARTENS). De bulbus duodeni is evenals de maag door gas uitgezet. De slijmvliesplooien in het duodenum zijn verdikt.

Bij doorlichten ziet men het achterblijven van de linker diaphragmahelft. Er is geen of slechts weinig peristaltiek.

Daarnaast vallen veranderingen in de thoraxholte op, welke als „Durchwanderungspleuritis” beschouwd worden en gewoonlijk aan de longbasis zoowel rechts als links gevonden worden (UDVARDY). Direct boven het diaphragma ziet men intensieve, vaak meerdere centimeters lange horizontale strengvormige schaduwen.

Voor het Röntgenonderzoek zijn de patiënten echter meestal te ziek; onderzoek, waarbij contrastmiddelen per os gegeven worden, is bepaald onjuist.

f. Het bloedonderzoek. In de literatuur wordt vermeld, dat bij de acute pancreasnecrose veel vroeger dan bij andere acute buikaandoeningen een belangrijke *leucocytose* optreedt (BERNHARD, ROSENO en DREYFUSS).

Volgens BERNHARD ziet men leucocytose tot 25000 meestal bij lichte gevallen. Hoogere waarden tot 50.000 à 60.000 zouden wijzen op een veel ernstiger ziekteproces. In overeenstemming hiermee zagen ROSENO en DREYFUSS een sterke leucocytose bij 2 gevallen van totale necrose van het pancreas. Bij een patiënt waren er na 8 dagen 44.600 leucocyten, bij de andere na 12 dagen 55.000, terwijl bij deze patiënten juist een geringe hoeveelheid diastase in de urine werd gevonden. Deze combinatie van hoge leucocytose en geringe diastasurie zou volgens hen wijzen op een totale necrose van het pancreas. Indien in het beloop van de ziekte de leucocytose daalt, zou dat wijzen op een gunstige wending, terwijl een stijging zou wijzen op een verergering. Slechts bij foudroyant verlopende gevallen kan de weerstand van het organisme zoo gering zijn, dat de leucocytenreactie uitblijft.

De leucocytose werd in het acute stadium slechts bij 2 van onze patiënten bepaald en bedroeg 13.700 (pat. 41) en 17.500 (pat. 44). De bloedbezinkingssnelheid was in het acute stadium 36 het eerste uur (patiënt 59) en 31 het eerste uur (patiënt 62).

Het rest-stikstofgehalte van het bloed neemt bij pancreasnecrose vaak toe (BERNHARD, EHRMANN, R. BAUER, BAUMANN).

BERNHARD zag bij een patiënt, die stierf aan anurie zelfs een toename tot 2,5 gram per liter.

Hoe moeten we het ontstaan hiervan verklaren?

In den laatsten tijd wordt aan de chloroprive azotaemie een groote beteekenis toegekend; zij treedt op bij ziekten, welke met sterk chloorverlies gepaard gaan. Volgens JEZLER ontstaat door een pancreasbeschadiging chloorverlies en in aansluiting daaraan een verhooging van de rest-stikstof. Het pancreas zou een regulator van het chloorgehalte van het bloed zijn. BERNHARD vond echter bij 5 patiënten met pancreasnecrose een verhoogd ureumgehalte, terwijl het chloorgehalte van het bloed normaal was; hij verwerpt dus het bestaan van een chloroprive azotaemie bij pancreasnecrose.

Volgens BERNHARD ligt de oorzaak niet in de beschadiging van de nierfunctie. Wel kan er oligurie optreden, maar de urine heeft dan een hoog soortelijk gewicht, terwijl het concentratievermogen van de nieren bij nierziekten anders in de eerste plaats zou verminderen. Tegen deze opvatting van BERNHARD valt echter op te merken, dat b.v. bij acute nephritis nog urine van hooge concentratie kan uitgescheiden worden.

M.i. zal de verminderde urinesecretie wel een groote rol spelen, al ontstaat deze misschien door factoren, welke buiten de nier gelegen zijn. Eén van die factoren kan de daling van den bloeddruk zijn, waarbij de urinesecretie vermindert (BAYLISS). Daarnaast zal het groote vochtverlies door het vele braken ook een belangrijke rol spelen. Bij de pancreasnecrose ontstaat bovendien een sterke afbraak van eiwitten, die de lever niet kan verwerken.

De abnormale eiwitproducten komen in de circulatie en dragen er toe bij om de rest-stikstof te verhoogen.

g. Het urineonderzoek. Albuminurie wordt dikwijls waargenomen. De urine werd hierop bij 42 patiënten onderzocht; bij 23 werd een spoor albumen gevonden, bij 8 was de reactie duidelijk positief, bij 11 negatief. In het sediment ziet men soms gegranuleerde cylinders ($9\times$) en chromocyten ($10\times$).

Deze verschijnselen worden verklaard door bij de acute pancreasnecrose een toxische nierbeschadiging aan te nemen; volgens BAUMANN berust deze op de aanwezigheid van een groote hoeveelheid actief trypsine in de nieren. Soms treedt oligurie of zelfs anurie op, waarop we later nader ingaan. BERNHARD beschrijft een belangrijke toename van urobilinogeen, minder van urobiline. Hij neemt als oorzaak een toxische leverbeschadiging aan.

De reactie van CAMMIDGE, welke vroeger een groote rol heeft gespeeld, is volgens de tegenwoordige opvattingen waardeloos voor de diagnostiek van de pancreasaandoeningen.

Het urineonderzoek op diastasegehalte. Hoewel WOHLGEMUTH reeds in 1908 een goede methode aangaf om diastase quantitatief aan te toonen, kwamen de fermentbepalingen pas omstreeks 1925 algemeen in gebruik bij de diagnostiek der pancreasaandoeningen.

Bij de acute pancreasnecrose bleken als regel sterk verhoogde fermentwaarden in bloed en urine op te treden.

De bepaling van het diastasegehalte in de urine bleek een machtigen steun voor de diagnostiek te zijn en kwam door de eenvoudige techniek algemeen in gebruik.

Daarnaast is de laatste jaren veel aandacht besteed aan de bepaling van het lipasegehalte in het bloed, waarvoor RONA en MICHAELIS een bruikbare methode aangaven¹⁾. Dit is echter een zeer tijdroovende bewerking, waardoor ze bij de acute pancreasnecrose wel weinig toepassing zal vinden.

Hoe moet men verklaren, dat bij de acute pancreasnecrose zoo-veel uitwendige secretie-fermenten van het pancreas in het bloed, en dientengevolge in de urine, terecht komen? De theorieën, die hierover opgesteld zijn, houden nauw verband met de inzichten, welke men heeft omtrent de pathogenese van de acute pancreasnecrose.

Zoo wordt door velen de oorzaak gezocht in een stuwning van het pancreassecreet in de afvoergangen. Bij dierproeven kon men inderdaad fermentdiffusie opwekken door pancreaskanalen af te binden of door den druk in de afvoergangen te verhoogen door injectie van vloeistoffen. Talrijke klinische waarnemingen zijn in overeenstemming met deze proeven, b.v. de toename van de fermenten in de urine bij inklemming van pancreasconcrementen, bij toevallige ligatuur van een pancreaskanaal, e.a..

Men is echter genooddaakt bij deze theorie een speciale hypothese op te stellen om de overgang van de fermenten in het bloed

¹⁾ Bijzonderheden hierover kan men vinden in het proefschrift van HULSCHER.

te verklaren. BERGER denkt, dat de verhoogde druk bij de stuwingscheurtjes veroorzaakt in de interstitiële substantie, welke de cellen vereenigt. Zulke fissuren zijn echter nooit aangetoond.

Een tweede theorie vermoedt, dat bij de necrose der pancreascellen de fermenten vrij komen en deze daarna geresorbeerd worden (JORNS, e.a.). Men heeft echter fermentdiffusie waargenomen, zonder in het pancreas de minste celnecrose te vinden (SKOOG, KATSCH, e.a.), terwijl juist bij zeer ernstige pancreasnecrose de fermentdiffusie kan uitblijven.

Tenslotte is de hypothese opgesteld, dat bij parenchymbeschadiging van het pancreas de retrograde impermeabiliteit zou kunnen opgeheven worden, dus m.a.w. dat de basaalmembraan der cellen doorlaatbaar zou worden. Door vele schrijvers wordt echter in twijfel getrokken of een actieve secretie in retrograde richting wel mogelijk is.

Men beweegt zich dus met alle verklaringen nog op volkomen hypothetisch terrein. Wanneer BERGER spreekt van het verbreken van een barrière en KATSCH van een „Fermententgleisung”, gebruiken ze met recht vage uitdrukkingen, waarmee ze zich niet aan een bepaald inzicht binden.

In normale omstandigheden komt bij ieder mensch diastase in de urine voor, waarvan vrij algemeen aangenomen wordt, dat het de 64 eenheden niet te boven gaat. De grens, waarboven de diastasewaarden als zeker pathologisch beschouwd moeten worden, stellen de meesten op 128 eenheden. Eén of twee uur na het begin van een acute pancreasnecrose is volgens BOSHAMER reeds een toename van het diastasegehalte in de urine aan te toonen.

Volgens SKOOG, BERNHARD, UNGER en SOSTMANN, e.a. vindt men de hoogste waarden voor de diastasurie de eerste $1\frac{1}{2}$ à 2 dagen; daarna treedt een daling op, maar de uitkomsten blijven meestal een tijd lang nog verhoogd, ofschoon na 2 dagen reeds een normaal niveau kan bereikt zijn.

Bij 10 van onze patiënten werd het diastasegehalte in de urine nagegaan, waarbij de uitkomsten in het kader van bovengenoemde opvattingen passen (zie tabel 1).

TABEL 1. DIASTASEBEPALINGEN BIJ EIGEN PATIËNTEN

Patiënt Nr.	Tijdstip van bepaling na het begin der aandoening	Waarde	Opmerkingen
29	22 dagen	63 E	
41	1 dag	> 250 E	
	2 dagen	> 250 E	
	8 dagen	200 E	
	51 dagen	16,5 E	
	77 dagen	12,5 E	
	100 dagen	8,25E	
	130 dagen	50 E	
44	12 dagen	> 250 E	
	40 dagen	71 E	
	75 dagen	2500 E	op den 74sten dag ge- opereerd
	79 dagen	62,5 E	
	80 dagen	125 E	
	81 dagen	125 E	
45	6 dagen	vrijwel geen diastase	w.sch. uitgebreide se- questratie
46	22 dagen	256 E	
58	1 dag	175 E	
	90 dagen	25 E	
59	1 dag	250 E	
	5 dagen	25 E	
	20 dagen	25 E	
60	1 dag	> 250 E	
61	3 dagen	833 E	
	23 dagen	125 E	
	30 dagen	100 E	
	52 dagen	125 E	
62	9 dagen	250 E	
	17 dagen	12,5 E	

Soms blijft bij acute pancreasnecrose het diastasegehalte in de urine van het begin af geheel normaal, wat veelal juist wijst op

een zeer ernstig proces, een „totale” necrose (ROSENO en DREYFUSS, WALZEL, BERNHARD). Door de uitgebreide vernietiging van het pancreas zou dit geen fermenten meer kunnen vormen. Zulke gevallen zag men gepaard gaan met sterke hyperglycaemie.

Welke waarde heeft nu een verhoogd diastasegehalte in de urine voor de diagnostiek?

Het bleek dat verhooging van het diastasegehalte in de urine ook kan voorkomen bij een galsteenaanval, acute cholecystitis en bij groote uitzondering ook bij andere buikaandoeningen. De reactie van WOHLGEMUTH is niet specifiek voor pancreasnecrose. Nog minder zegt ze iets over de intensiteit van het proces of over de prognose; bij lichte gevallen krijgt men juist vaak zeer hoge diastasewaarden (BERNHARD, WALZEL, NORDMANN, e.a.).

Het vinden van normale diastasewaarden sluit, zooals we zagen, acute pancreasnecrose niet uit.

Al is dus de reactie niet pathognomonisch voor pancreasaandoeningen, ze is voor de diagnostiek toch zeer bruikbaar, indien we haar waardeeren in verband met het klinische onderzoek.

UNGER en SOSTMANN konden de waarde van de reactie nagaan bij 100 acute pancreasaandoeningen; de reactie liet slechts bij 8 gevallen in den steek; hiervan waren er echter 4 reeds in een gevorderd stadium, waarbij de reactie wellicht positief zou zijn uitgevallen als ze vroeger verricht was. Bij 1000 contrôleproeven vonden de schrijvers alleen een diastaseverhooging bij acute parotitis en na operaties in epigastrio als er aan het pancreas gemanipuleerd was.

MARTENS zag bij 60 patiënten met acute pancreasnecrose de diastaseverhooging slechts 2 maal ontbreken.

Algemeen is men het er over eens, dat de bepaling van het diastasegehalte in de urine een belangrijk hulpmiddel is voor de diagnostiek van de acute pancreasnecrose. Men moet haar echter weten te hanteeren.

h. Stoornissen in de suikerstofwisseling.
Het pancreas speelt een belangrijke rol bij de regeling van de suikerstofwisseling door middel van de interne secretie van insuline.

Het ligt voor de hand te verwachten, dat in de suikerstofwisseling stoornissen zullen ontstaan, als de klier getroffen wordt door een zóó ingrijpend proces als de acute pancreasnecrose. De laatste

tientallen jaren zijn dan ook een reeks publicaties verschenen, waarin de aandacht gevestigd wordt op de veranderingen, die in de koolhydraatstofwisseling optreden tijdens een acute pancreas-necrose.

Hoe moeten we deze stoornissen verklaren? Bij pancreasnecrose vallen ook eilandjes van Langerhans ten offer. Niet alleen zal er een gedeelte necrotisch worden; CALZAVARA, JORNS, e.a. zagen bij hun experimenten ook bloedingen en ontstekingsinfiltraten in de eilandjes. Zelden tast echter de necrose de geheele klier aan. Nu is uit de experimenteele pathologie bekend, dat slechts een klein gedeelte van de klier ($\frac{1}{6}$ à $\frac{1}{10}$) nog voldoende is om de koolhydraatstofwisseling normaal te laten verlopen (SANDMEYER). Zoo kon ook JORNS $\frac{2}{3}$ van het pancreas reseceeren zonder dat de bloedsuikerwaarden stegen. Het feit dat een gedeelte van het pancreas niet meer functioneert is dus niet voldoende om de stoornissen in de koolhydraatstofwisseling te verklaren.

Het is echter ook niet te verwachten, dat bij acute pancreasnecrose het niet getroffen gedeelte van de klier rustig zal blijven functioneeren. Waarschijnlijk zal ook dit gedeelte, althans wat de functie betreft, beschadigd worden door circulatiestoornissen, oedeem, beschadiging van de nerveuze elementen.

Bovendien kunnen andere invloeden zich doen gelden. Uit de physiologie is het voldoende bekend, dat trypsine de insuline onwerkzaam maakt. Men behoeft hierbij slechts te herinneren aan de geschiedenis van de ontdekking der insuline. Men moest eerst het trypsine elimineeren om werkzaam insuline te verkrijgen. Bij pancreasnecrose komen nu groote hoeveelheden trypsine in de circulatie, waardoor insuline geneutraliseerd kan worden (ROSENBERG, e.a.). Voor dezen gang van zaken is overigens tot nu toe geen enkel bewijs geleverd.

Anderen wijzen op de groote hoeveelheden diastase in het bloed. Dit ferment zou in de lever een sterke ontleding van glycogeen veroorzaken, waardoor het bloedsuikergehalte zou stijgen. Het is echter niet gelukt een parallelisme aan te toonen tusschen de hoeveelheden diastase en suiker in het bloed.

We moeten tot de conclusie komen, dat het optreden van stoornissen in de koolhydraatstofwisseling bij pancreasnecrose nog niet op bevredigende wijze kan verklaard worden. Het berust waar-

schijnlijk op zeer samengestelde factoren, waarbij behalve het pancreas ook allerlei andere omstandigheden een rol spelen, zooals de shock, de pijn, de peritoneaalprikkeling, de intoxicatie, enz.

Was vroeger de aandacht gevestigd op de glucosurie, de laatste jaren is het onderzoek vooral gericht op de veranderingen van de bloedsuikerwaarden.

α. Glucosurie. Het onderzoek op suiker in de urine is de oudste proef om de functie van het pancreas na te gaan.

Bij acute pancreasnecrose komt glucosurie echter niet vaak voor. KÖRTE vond het bij 44 gevallen slechts 6—7 maal. Deze cijfers komen ongeveer overeen met de latere publicaties. GULEKE evenals BERNHARD zagen het in 10% der gevallen.

Bij 49 van onze patiënten werd de urine op glucose onderzocht. Een lichte reductie was bij 8 patiënten aanwezig, bij 4 patiënten was de reactie duidelijk positief (12, 14, 51 en 54).

Volgens GULEKE en BERNHARD treedt glucosurie speciaal op bij ernstige gevallen. Dit blijkt niet duidelijk bij onze eigen gevallen waarvan 6 patiënten van de 12 met glucosurie overleden. Omgekeerd werd bij 18 patiënten die stierven slechts 5× glucosurie gevonden. BECKMAN vond bij 34 zware gevallen slechts 2× glucosurie. Als er glucosurie aanwezig is, kan dat bijdragen tot de diagnostiek, doch in tegenstelling met GULEKE en BERNHARD moeten we de prognostische betekenis betwijfelen.

Volgens BERNHARD is de glucosurie bij eenzelfden patiënt een inconstant verschijnsel; soms treedt het maar kort op, den eersten dag, terwijl het bij anderen pas na 2—4 dagen verschijnt.

Om de proef gevoeliger te maken stelt hij voor een oplossing van 50 gram glucose te laten drinken. Dat wordt in normale omstandigheden ruimschoots verdragen, zonder dat er glucose in de urine verschijnt; bij acute pancreasnecrose zag BERNHARD zoodoende bij 50% glucosurie optreden en bij zeer ernstige gevallen altijd. Al moge deze methode voor de diagnostiek van waarde zijn, men zal er toch m.i. in het acute stadium geen gebruik van mogen maken, omdat alle voeding per os dan een schadelijke prikkel voor het pancreas beteekent.

Het blijkt, dat bij pancreasnecrose een belangrijke hyperglycaemie kan bestaan, zonder dat er glucosurie optreedt. Deze stijging van de drempelwaarde voor glucose komt waarschijnlijk

door de nierbeschadiging. CALZAVARA beschreef een troebele zwelling van de nierepitheliën. GULEKE zag bij zijn experimenteele pancreasnecrosen vaak een parenchymateuze degeneratie der nieren. Hij beschouwde dat als een toxische beschadiging.

Hyperglycaemie zonder glucosurie komt trouwens meer voor. JOSLIN zag zelfs een coma diabeticum zonder glucosurie.

β. Veranderingen van het bloedsuikergehalte. De bepalingen van de bloedsuiker zijn bij pancreasnecrose van grooter belang dan het onderzoek van de urine.

BERNHARD vond pathologische waarden in de helft van zijn gevallen; hij vindt alleen de bepaling van de nuchtere bloedsuikerwaarde belangrijk; bij alle ernstige vormen zag hij een hyperglycaemie, terwijl de spontane glucosurie soms ontbrak.

Belangrijker zijn nog de bloedsuikercurven. ROSENBERG onderzocht 35 patiënten met acute pancreasnecrose, waarbij vooraf geen diabetes bestond. Zeven patiënten hadden spontane glucosurie; daarvan hadden er 3 een normale bloedsuikercurve.

Zeven patiënten hadden hyperglycaemie in nuchteren toestand zonder glucosurie.

Twee patiënten hadden een pathologische bloedsuikercurve zonder glucosurie en zonder hyperglycaemie in nuchteren toestand.

Pathologische veranderingen vond hij dus bij 16 van de 35 patiënten. We moeten hierbij opmerken, dat ROSENBERG de curven maakt door parenteraal 15 gram dextrose in 40 cc waterige oplossing in te spuiten.

BECKMAN bepaalde het bloedsuikergehalte in 24 acute gevallen: Een patiënt had hypoglycaemie, twaalf hadden een bloedsuikerwaarde tusschen 80 en 120 mgr %, zes hadden een bloedsuikerwaarde tusschen 120—180 mgr. % (1 †), vijf hadden een bloedsuikerwaarde boven 180 mgr % (1 †).

Pathologische waarden vond hij dus in de helft der gevallen.

WILDEGANS (1936) hecht groote diagnostische waarde aan de bloedsuikerbepaling bij pancreasnecrose. De bloedsuikerspiegel werd bij 52 ernstige gevallen voortdurend gecontroleerd; 49 maal was er een hyperglycaemie. De bloedsuikerwaarden schommelden tusschen 140 mgr % en 508 mgr %. Bij lichtere gevallen was de nuchtere bloedsuikerwaarde normaal (als physiologisch werd een waarde van 0,12—0,07% aangenomen). Zeer hooge waarde wees

op een ernstig proces. Bloedsuikerbepaling is volgens hem een belangrijk diagnostisch hulpmiddel vooral in die gevallen, waarbij de diastase-bepaling in den steek laat.

BROCQ en VARANGOT (1937) verzamelden 72 gevallen uit de literatuur, waarbij de nuchtere bloedsuikerwaarde bepaald was bij acute pancreasnecrose. Bij 60% was dat verhoogd.

TABEL 2

Geval no.	Bepaling — dagen na het begin der P.N.	nuchter	1/8 uur	1 uur	1 1/2 uur	2 uur	2 1/2 uur	3 uur	3 1/2 uur	4 uur	Glucosurie
35	44 dagen	112									—
44	8 dagen	94	155	172	190	198		155			—
46	26 dagen	141	209	227	270	223	214	174	136	134	+
58	3 dagen	110	155	183	173	151		140			spoor
59	2 dagen	128									—
60	17 dagen	102	145	273	200		84				spoor
61	12 dagen	101	200	225	183	110					—
62	35 dagen	103	157	216	170	175	143	94			spoor

Bij 8 van onze eigen patiënten werden bloedsuikerbepalingen gedaan in het acute of subacute stadium van de pancreasnecrose. Een overzicht daarvan is te vinden in tabel 2. Bij alle patiënten waren stoornissen aanwezig, als we de uitkomsten waardeeren volgens de normen, welke later besproken worden in het hoofdstuk „Naonderzoek”.

Toch moet men in twijfel trekken of de bloedsuikerbepalingen voor acute pancreasnecrose een groote diagnostische waarde hebben. Dergelijke stoornissen kunnen immers optreden bij aandoeningen van de galwegen (WESTRA, JORNS, STOCKER). Hierbij berust de stoornis wel meestal op een gelijktijdig bestaande aandoening van het pancreas (WESTRA) in den vorm van een chronische pancreatitis, die daarbij klinisch op den achtergrond staat.

Daarnaast moet men het tijdstip in aanmerking nemen, waarop de bepalingen geschieden. Door operatie en narcose alleen kunnen ook stoornissen in de koolhydraatstofwisseling optreden (WYMER, BERTRAM). JORNS zag deze stoornissen reeds na 1 à 2 dagen verdwijnen.

In de literatuur zijn enkele gevallen bekend geworden, waarbij tijdens de acute pancreasnecrose diabetes of zelfs coma diabeticum ontstond.

HOLTEN publiceerde een geval, waarbij diabetisch coma de symptomen van de acute pancreasnecrose volkomen bedekte. Pas nadat door insulinebehandeling het coma verminderde, kwamen de verschijnselen van de pancreasnecrose duidelijk te voorschijn.

Ook RODRIGUEZ en TSCHERNING vermelden elk een geval, waarbij de acute pancreasnecrose door een coma diabeticum gecompliceerd was.

Een belangwekkend geval deelt SCHOTT mee: een zwaarlijvige man leed sinds 3 jaar aan „kolieken”. Een jaar geleden was bij hem suiker in de urine gevonden. De patiënt werd met acute pancreasnecrose en coma diabeticum in het ziekenhuis gebracht. SCHOTT kon met behulp van insuline het coma overwinnen en den patiënt nog 6 weken in leven houden. Bij de sectie vond men pancreassteenen en -necrose. SCHOTT gelooft, dat de kolieken destijds door de pancreassteenen veroorzaakt waren en dat de steenen door beschadiging van de klier een diabetes hadden doen ontstaan. Omgekeerd acht hij het ook mogelijk, dat bij een primaire diabetes pancreassteenen waren ontstaan, welke ten slotte een pancreasnecrose hadden veroorzaakt.

Toch moet men zich afvragen of bij al deze patiënten de ernstige diabetes enkel en alleen door de pancreasnecrose ontstond. De mogelijkheid kan niet ontkend worden, dat er voordien reeds stoornissen in de koolhydraatstofwisseling bestaan hebben.

Naast hyperglycaemie heeft men bij acute pancreasnecrose ook hypoglycaemische reacties waargenomen. BERNHARD vermeldt, dat hij bij twee recidieven in nuchteren toestand hypoglycaemie aantrof. Het was echter slechts zwak aanwezig en na toediening van suiker ontstond een diabetische curve.

ROSENO en DREYFUSS zagen eveneens hypoglycaemie ontstaan. VON BERGMANN vermoedt, dat zelfs een hypoglycaemische shock kan optreden. Een merkwaardig beloop vermeldt MININ: bij een acute pancreasnecrose bestond in het begin een duidelijke hyperglycaemie; den negenden dag ontstond er echter plotseling hypoglycaemie. Het bloedsuikergehalte bleef 3 dagen lang op een

hoogte van 32 mgr %; daarna had weer een langzame stijging plaats. Na 3 weken moest behandeling met insuline ingesteld worden.

Tot slot van de beschouwingen over de gestoorde suikerstofwisseling bij pancreasnecrose moeten we nog even opmerken, dat er merkwaardige tegenstrijdigheden bestaan bij de proeven op dieren, die over deze problemen genomen zijn. CALZAVARA (1924) publiceerde een onderzoek bij 10 honden, waarbij pancreasnecrose was opgewekt. Hij vond sterke bloedsuikerverhoging tot zelfs 13 maal de normale waarde. Hij merkte tevens op, dat er een sterk verband bestond tusschen de intensiteit van de necrose en de verhoging van de bloedsuikerwaarden.

STOCKER en JORNS kregen dezelfde uitkomsten.

Fransche onderzoekers (BINET, BROCO en UNGAR, 1929) vonden echter geen stijging van de bloedsuikerwaarden bij experimenteele pancreasnecrose bij den hond.

HOOFDSTUK V

HET BELOOP VAN ACUTE PANCREASNECROSE

FELSENREICH onderscheidt naar hun klinisch beloop 2 vormen:

1. een type, dat verloopt als een perforatie-peritonitis in het bovenste gedeelte van de buikholte;
2. een type, dat gelijkjt op acute ileus.

Deze verdeeling schijnt me bruikbaar dan die van BERNHARD, die 3 stadia onderscheidt, nl. een stadium van pijn, een stadium van ileus en een stadium van peritonitis. Hiertegen kan men inbrengen, dat deze ontwikkeling in opeenvolgende stadia vaak niet waargenomen kan worden.

Een beloop als van perforatieperitonitis werd gezien bij 10 patiënten (6 †, 7, 12 †, 17 †, 20, 22 †, 24 †, 31 †, 38 †, 44). Deze patiënten werden alle geopereerd, omdat de diagnose peritonitis door perforatie gesteld werd of althans niet uitgesloten kon worden.

Vijf andere zieken (5, 9, 13, 18 †, 42) wekten zoo sterk den indruk van ileus, sommigen nog na observatie, dat hierbij eveneens operatief werd ingegrepen.

Opvallend is het verschil in prognose tusschen deze twee categorieën. Van de 10 patiënten uit de peritonitis-groep stierven er 7; van de 5 patiënten uit de ileus-groep slechts 1.

Bij acute pancreasnecrose kunnen allerlei verwikkelingen optreden, die invloed op het beloop hebben. We zullen deze achtereenvolgens bespreken:

1. *De intoxicatie.* GULEKE (1933) schreef: „In de gevallen met snellen afloop is de doodsoorzaak intoxicatie; in de gevallen met langzame ontwikkeling is de doodsoorzaak septichaemie.”

Ook van Fransche zijde is men overtuigd van de groote rol, die de intoxicatie speelt. BINET en BROCO drukken zich als volgt uit: „La pancréatite hémorrhagique est une auto-digestion au point de vue de sa cause, une auto-intoxication quant à ses effets.”

Verschillende argumenten worden voor het bestaan van intoxicatie aangevoerd. Klinisch krijgt men vaak den indruk van een acute intoxicatietoestand. Verder zijn er allerlei parenchymbeschadigingen gevonden vooral in de lever, waarvan de oorzaak waarschijnlijk toxisch is.

PEUS beschrijft een patiënt met pancreasnecrose, die 15 dagen na 't begin plotseling collabeerde; er ontstond een sterke adynamie, daling van den bloeddruk en van den bloedsuikerspiegel. De patiënt stierf in coma met convulsies. Bij de obductie vond hij een volledige necrose van de bijnieren, zoowel van de schors als van het merg, waarvan hij de oorzaak zocht in de intoxicatie.

De aard van de intoxicatie is echter tot nu toe niet met zekerheid gevonden.

HESS (1903) meende, dat een bij de vetsplitsing ontstane zeepverbinding een zeepvergiftiging gaf. Deze opvatting werd weerlegd door GULEKE en VON BERGMANN.

Ook heeft men lang gedacht, dat het exsudaat in de buikholte toxische eigenschappen bezit (MAYO-ROBSON, 1901, e.a.). Daarom trachtte men dit vocht door spoeling en drainage uit den buik te verwijderen.

SCHMIEDEN en SEBENING denken, dat de toxines bestaan uit onvoldoende afgebroken eiwitproducten. De overladen lever is niet in staat deze producten te verwerken. Volgens deze opvatting zou er dus gelijkenis bestaan met den intoxicatietoestand, welke we zien bij de acute leverinsufficiëntie, waarbij het lichaam ook overstromd wordt met intermediaire stofwisselingsproducten. Histamine-achtige stoffen, welke men zou kunnen verwachten, werden echter niet gevonden (MARTENS).

GULEKE en VON BERGMANN meenen, dat het trypsine zelf toxisch werkt. Ze konden de intoxicatie bij proefdieren veroorzaken door het pancreassap in de buikholte te laten stroomen; ook door trypsine in te spuiten. De proefdieren konden tegen de intoxicatie geïmmuniseerd worden door injecties met trypsine.

Volgens BOSHAMER (1931) ontstaat de vergiftigingstoestand, doordat het trypsine inwerkt op het reticulo-endotheliale systeem. Door vooraf dit systeem te blokkeren met trypaanblauw zou bij honden pancreasnecrose daarna veel gunstiger verlopen.

De dood, dien we soms bij de acute pancreasnecrose snel zien

intreden, wordt door anderen geweten aan een nerveuze shock.

Al kunnen we nog niet een bevredigende verklaring vinden, de ervaring leert, dat bij acute pancreasnecrose nu en dan de dood snel intreedt door een snellen achteruitgang van den algemeenen toestand.

Pat. no. 3 wordt één dag na het begin van de pancreasnecrose opgenomen in een collapstoestand. Ze sterft tijdens de narcose, vóórdat de operatie begonnen is.

Pat. no. 31 wordt direct na het uitbreken van de acute buikverschijnselen onder de diagnose maagperforatie geopereerd. Hierna komt ze niet meer over den collapstoestand heen en sterft na 2 dagen.

Pat. no. 33 wordt na 2 dagen opgenomen in een slechten algemeenen toestand, zoodat aan operatie niet te denken valt. Stimuleeren helpt niet, ze wordt suf en sterft na enkele uren.

Pat. no. 38 wordt na 5 uren geopereerd, waarbij in de buik zoo weinig afwijkingen worden gevonden, dat de diagnose niet duidelijk is. Exitus na enkele uren.

Bij pat. no. 43 ontstaat een pancreasnecrose na galblaasoperatie; twee dagen hierna overlijdt ze onder verschijnselen van collaps.

2. *De stoornissen in de urinesecretie.* Oligurie en zelfs anurie zijn bij acute pancreasnecrose meermalen beschreven (BORELIUS, R. BAUER, GULEKE, BERNHARD).

Algemeen vindt men dit ongunstig voor de prognose.

GULEKE zag bij dierexperimenten zware parenchymateuze degeneratie en necrose in de nieren bij uitgebreide pancreasnecrose, maar ook bij pancreassecreetvergiftiging. Hij beschouwt ze als een gevolg van intoxicatie.

Bij pat. 18 komt den dag na de operatie slechts 150 cc. urine. Het is moeilijk te zeggen of dit van beslissende beteekenis geweest is, omdat ze reeds den volgenden dag is gesuccombeerd. Wel bevatte de urine erythrocyten.

Bij pat. 21 komt ondanks veel vochttoevoer slechts 300 cc. urine per dag; de urine bevat veel gekorrelde en hyaline cylinders, het ureumgehalte stijgt tot 600 mgr. per liter. Bij de obductie vindt men nephritis.

Bij pat. 23 houdt ten slotte de urinesecretie geheel op, nadat een sterke albuminurie had bestaan. Toevoer van vocht kon ook hier de urinesecretie niet op gang brengen, pat. sterft 8 dagen na het ontstaan van de pancreasnecrose. Bij de obductie worden aan de nieren macroscopisch geen afwijkingen gevonden.

Bij pat. 24 bestaat ook een oligurie van 50—80 cc. urine per dag. Hij succombeert na 5 dagen. Obductie is niet gedaan.

Bij pat. 37 geeft het optreden van acute anurie zelfs aanleiding om de oorzaak in een ureter-afsluiting te gaan zoeken. Bij dezen patiënt was voor 7 jaar de linker nier weggenomen wegens steenlijden. Nu is er anurie opgetreden bij een pijnaanval rechts boven in den buik. Een poging tot cystoscopie mislukt. Bij onderzoek van de rechter nierstreek komt men in sterk doorbloed weefsel; er staat ook bloed in de buikholte. Bij obductie vindt men pancreasnecrose en een groote bloeding om de rechter nier en om het pancreas, een arrosie van vaten wordt niet gevonden. De rechter nier ziet er gezwollen uit, is overigens normaal, aan de ureter worden geen afwijkingen gevonden.

Bij 5 patiënten werd dus een oligurie of anurie waargenomen, ze zijn allen na korten tijd gestorven.

3. *Laesies van naburige organen* kunnen aanleiding geven tot doodelijke complicaties.

Een verrassende wending nam het beloop bij pat. 26.

De 60-jarige vrouw heeft kort geleden eenige galsteenaanvallen gehad en wordt nu op de Interne afdeling geobserveerd voor een nieuwen heftigen aanval. Na 11 dagen krijgt ze plotseling 's nachts haematemesis, gevolgd door heftige bloeddiarroe. Men denkt aan een bloedend maagulcus of carcinoom en stelt daarnaar de therapie in. Gedurende de volgende 3 weken blijft de patiënt echter steeds bloed braken en blijft ook de melaena bestaan tot ten slotte de exitus volgt. Bij de obductie ontdekt men een pancreasnecrose met een groote bloederige abscesholte, die geperforeerd is in de maag.

Bij de aanwezigheid van een sterke bloeding moet men aannemen, dat er grootere vaten gearrodeerd zijn. Dat was waarschijnlijk ook het geval bij pat. 37, waarvan het beloop hierboven is beschreven. KÖRTE zag 6 doodelijke bloedingen door arrosie. DE JONG beschreef een bloeding met doodelijken afloop door aanvretting van de vena liënalis.

4. *Vorming van pancreassequesters*. Meermalen is beschreven, dat bij acute pancreasnecrose sequesters uitgestooten werden, die soms zeer groot waren.

VAN SPANJAARD beschreef een geval van bijna algeheele uitstooting van het pancreas langs het darmkanaal. Van het pancreas

bleek bij de obductie slechts een deel van de kop overgebleven te zijn. CHIARI beschreef een dergelijk geval.

Bij pat. 45 werd door incisie in de linker flank een pancreasabsces geopend, waaruit een stuk necrotisch weefsel werd verwijderd; bij microscopisch onderzoek was hierin pancreasweefsel aan te toonen.

Bij pat. 25 werden sequesters uit een pancreascyste verwijderd.

5. *Vorming van abscessen.* Verloopt de pancreasnecrose in het begin steriel, secundair kan er infectie optreden, waardoor abscesvorming kan ontstaan. NORDMANN zag bij 17 conservatief behandelde pancreasnecrosen 5 maal abscesvorming, waarvan er 4 genazen. WALZEL beschreef bij 46 conservatief behandelde patiënten 7 maal abscesvorming. Twee van deze patiënten stierven, waarvan één door arrosie van de arteria pancreatico-duodenalis. De abscessen kunnen zich intra- en retroperitoneaal naar verschillende richtingen uitbreiden. Meestal hebben ze neiging naar den rug door te breken (pat. 39 en 45), wat aanleiding kan geven tot verarring met paranephritisch absces (pat. 45).

KNOFLACH beschreef een absces, dat retroperitoneaal langs de wervelkolom naar het kleine bekken gezakt was. MARTENS zag een absces, dat gezakt was langs het colon descendens tot in de bekkenholte, waardoor aan parametritis werd gedacht. DE SNOO (1907) beschreef een absces dat zich tot in de liesplooi uitstreekte.

Indien men het bestaan van een absces vermoedt (langdurige intermitterende koorts, pijn, leucocytose) zal men er goed aan doen te opereeren (NORDMANN, WALZEL, POLYA). BERNHARD beschouwt de abscesvorming als een gunstige wending zonder veel gevaar. KNOFLACH en WILDEGANS wijzen echter met recht op het gevaar van doorbraak in de vrije buikholte. Dat dit gevaar niet denkbeeldig is moge blijken uit het volgende geval:

Bij pat. 21 zijn de buikklachten langzamerhand verminderd, tot er plotseling weer buikpijn optreedt met symptomen van peritonitis, waaraan ze na 4 dagen sterft. Bij de obductie blijkt er een perforatie van een groot absces naar de vrije buikholte te bestaan, waardoor zich een algemeene peritonitis heeft ontwikkeld.

Het kan soms lang duren voor het bestaan van abscessen duidelijk wordt; men spreekt dan wel van „Spätabszessen”. KNOFLACH zag een geval, dat pas na 5 maanden tot incisie kwam.

Pat. 45 heeft gedurende een jaar na de acute pancreasnecrose telkens buikklachten, welke soms gepaard gaan met koorts. Ten slotte ontstaan koude rillingen en ontwikkelt zich een pijnlijke zwelling in de linker flank. Door incisie wordt een groote hoeveelheid etter en enkele necrotische stukken pancreasweefsel verwijderd. De patient overlijdt onder septische verschijnselen.

Dat de abscessen ook hardnekkig kunnen recidiveeren zien wij bij het volgende geval:

Pat. 39 wordt 10-12-'29 in slechten algemeenen toestand met acute pancreasnecrose opgenomen. Na een observatie van 2 maanden besluit men tot laparotomie, omdat er buikpijn en koorts blijft bestaan. Men vindt een groot infiltraat om het pancreas; er wordt alleen drainage van de galblaas verricht. De koorts verdwijnt hierna echter niet. Na 6 weken braakt patiënte plotseling een etterachtige stinkende massa. We moeten aannemen, dat hier een perforatie van een absces in het maagdarmkanaal heeft plaats gehad; in het braaksel worden colibacillen, streptococcen en staphylococcen aangetoond. Langzamerhand ontstaat nu een zwelling in den rug. 9-4-'30 wordt door incisie links in den rug een absces ontlast met denzelfden stank als van het vroegere braaksel. Uit de incisieopening links in den rug komt op den duur alleen maar helder pancreasvocht, tot ten slotte deze pancreasfistel zich sluit en de patiente op 26-11-'30 ontslagen kan worden.

17-10-'34 wordt patiënte weer opgenomen met acute buikverschijnselen en hooge koorts. Ze heeft intusschen een graviditeit doorgemaakt, welke alleen gestoord was door pyelitis. Er bestaat nu een absces in de galblaasstreek, dat gedraineerd wordt. 23-12-'34 volgt weer ontslag in goeden toestand, de drainageopening heeft zich weer gesloten.

26-12-'34 wordt ze weer opgenomen onder acute buikverschijnselen, ze braakt nu veel bloed, zoodat er misschien weer een perforatie in het maagdarmkanaal heeft plaats gehad.

11-1-'35 volgt de exitus.

6. *Vorming van cysten.* Bij 4 patiënten vormden zich pseudocysten na de acute pancreasnecrose (10, 25, 29, 42). De ontwikkeling had bij allen vlug plaats, zoodat ze binnen 2 maanden ter operatie kwamen.

Bij patiënt 25 recidiveerde de cyste na 3 jaar.

HOOFDSTUK VI

DIAGNOSE EN DIFFERENTIAAL-DIAGNOSE

De diagnose acute pancreasnecrose wordt slechts in een bescheiden aantal gevallen gesteld. Dat behoeft ons niet te verwonderen, indien we zien hoe sterk de gelijkenis met andere acute buikaandoeningen kan zijn. In 't algemeen geeft acute pancreasnecrose verschijnselen van peritonitis en van ileus. Bij nauwkeurig onderzoek kunnen deze diagnoses echter niet bevredigen; men blijft twijfelen tusschen maagperforatie en ileus. Is men zoover, dan is het van groot belang ook aan het pancreas te denken. Men gaat dan de symptomen beter waardeeren en doelbewust laboratoriumonderzoek bewerkstelligen.

Een zeker pathognomonisch teeken bestaat niet voor acute pancreasnecrose. Een tijd lang heeft het diastaseonderzoek hoogtij gevierd. Al moge dit een belangrijken steun aan de diagnose geven, terecht gaan er stemmen op, die waarschuwen tegen overschatting van de waarde van dit onderzoek en wordt er op gewezen, dat het klinisch onderzoek ook hier nog de meest betrouwbare wegwijzer is (DEMEL, SCHLOFFER, SEBENING).

Volgens BERNHARD (1935) kan de diagnose acute pancreasnecrose vóór de operatie met dezelfde zekerheid gesteld worden als die van appendicitis. WILDEGANS schrijft in 1936: „Zwar gibt es auch zur Zeit noch keine zuverlässige Reaktion, die die Entwicklung oder das Bestehen einer akuten Pankreasnekrose beweist, doch sind die verschiedenen diagnostischen Hilfsmittel so weit ausgebildet, dasz es fast immer oder sehr viel häufiger als früher möglich ist, über die Vermutungsdiagnose hinaus zu einem sicheren Urteil zu gelangen.“ Hij kon op een aantal van 32 patiënten bij 28 de diagnose stellen.

In de groote verzamelstatistieken komt de diagnostiek er slechter af.

Volgens de groote statistiek van SCHMIEDEN en SEBENING was in 21,8% der gevallen een zekere diagnose gesteld en in 17,5% een waarschijnlijkheidsdiagnose. Er werd dus in minder dan 40% der gevallen aan het pancreas gedacht.

Bij de serie van BROCCO en MIGINIAC (1934) van 468 gevallen was bij 192 de vermoedelijke diagnose gesteld, d.i. in 41%. Een zekere diagnose slechts bij 39 patiënten, d.i. in 8,3%.

Onze reeks bestaat uit 62 patiënten, welke we echter moeten onderverdeelen in 2 groepen; bij groep A, bestaande uit 46 patiënten, kwam de diagnose acute pancreasnecrose met zekerheid vast te staan door de bevestiging bij operatie of obductie; bij de 16 patiënten uit groep B is deze zekerheid niet verkregen.

Bij de serie van 46 patiënten uit A werd de diagnose pancreasnecrose in 14 gevallen vooraf gesteld, dus in bijna 30%. De mogelijkheid van het bestaan eener acute pancreasnecrose werd daarnaast bij 13 patiënten in overweging genomen.

Aan het pancreas werd dus gedacht bij 27 van de 46 gevallen.

De meeste vergissingen werden gemaakt met galblaaslijden, perforatieperitonitis en ileus. De diagnoses, die foutief gesteld of overwogen werden, waren:

5× acute cholecystitis (1, 21, 28, 35, 45).

9× acute galsteenaanval (2, 8, 10, 11, 14, 15, 16, 26, 41).

10× perforatieperitonitis (6, 7, 17, 20, 22, 24, 28, 31, 38, 44).

4× ileus (5, 9, 13, 18, 42).

1× maagbloeding door Ca of ulcus (26).

1× acute anurie door niersteen (37).



HOOFDSTUK VII

DE THERAPIE BIJ ACUTE PANCREASNECROSE

De wijze van behandelen van acute pancreasnecrose heeft in den loop der tijden vele veranderingen ondergaan en tot groot verschil van meening aanleiding gegeven. Schoorvoetend ging men op het eind van de vorige eeuw tot operatie aan het pancreas over.

GUSSENBAUER was in 1882 de eerste, die in de overtuiging een pancreasaandoening voor zich te hebben een cyste opereerde.

NIMIER (1893) stelde voor, de bloeding in het pancreas te bestrijden door met de Paquelin op verschillende plaatsen in het pancreas te dringen en daarna te tamponeren.

KÖRTE eischte in 1894, dat pancreasabscessen geïncideerd zouden worden.

Vele onderzoekers hebben daarna aangeraden het exsudaat uit de buik te verwijderen door drainage (HAHN 1901, BRYANT 1900).

In 1898 berichtte HALSTEAD over de eerste operatief genezen „acute pancreatitis”.

In het begin van deze eeuw ontstond meer en meer de drang om een acute pancreasnecrose direct in het beginstadium te opereeren. MICKULICZ (1903) vooral drong er op aan om de „acute haemorrhagische pancreatitis” zoo vroeg mogelijk te opereeren. Hij zegt: „Wir können dieselbe als eine im Pankreas verlaufende akute Phlegmone ansehen, die nur infolge der eben besprochenen Eigentümlichkeiten der Drüse ungleich schwerer verläuft, als im Zellgewebe. Wie bei der gewöhnlichen Phlegmone kann es auch bei der Pankreasphlegmone nur eine rationelle Therapie geben, die Eröffnung des Infectionsherdes durch das Messer, die Entleerung und Drainage des toxischen und infectiösen Exsudates;

die Drainage durch Gazetamponade wird auch beim Pankreas die verhängnisvolle Neigung zu Haemorrhagie am besten bekämpfen". MICKULICZ voerde zodoende de incisie en drainage van het pancreas in.

MAYO-ROBSON (1901) gaf den raad bij „acute pancreatitis” na exploratie door den voorsten buikwand het pancreas te draineeren vanuit de lendenstreek.

MAYO (1902) legde een galblaasfistel aan bij een man met acute pancreasnecrose; bij de operatie vond hij een sterk uitgezette galblaas, waaruit hij bij proefpunctie sereus-bloederig vocht verkreeg. De galblaas bevatte een grooten steen. Den dag na de operatie kwam pancreassecreet uit de galblaasfistel. Deze patiënt genas.

KÖRTE raadde in 1904 aan, acute pancreasnecrose te behandelen met drainage en tamponade van de bursa omentalis. Bevatte de galblaas steenen, dan moesten deze tevens verwijderd en de galblaas gedraineerd worden. In 1911 ging KÖRTE er toe over het pancreas te openen en te draineeren.

KEHR (1913) stond ook op het standpunt, dat het pancreas steeds geïncideerd en getamponceerd moest worden. Indien de algemeene toestand van den patiënt het toeliet, verwijderde hij de galblaas en werd de ductus hepaticus gedraineerd. Bij slechten algemeenen toestand gaf hij den raad enkel de galblaas te draineeren of alleen de bursa omentalis te tamponeeren.

Langzamerhand brak het tijdperk aan, waarin men vrijwel algemeen van opvatting was, dat bij acute pancreasnecrose zoo vroeg mogelijk geopereerd moest worden en men er naar streven moest het pancreas zoo goed mogelijk te draineeren. Zoo eischte SCHMIEDEN in zijn referaat op het Duitsche Chirurgencongres van 1927 onder alle omstandigheden direct in te grijpen: „so früh als irgend möglich. Stets bedeutet das Abwarten bei dem unberechenbaren Verlauf ein groszes Risiko. Mit aller Bestimmtheit fordern wir, den Shock nicht als Gegenanzeige zu betrachten.” GULEKE meende zelfs door vroeg ingrijpen de initiale shock te kunnen bestrijden.

Dit radicale standpunt werd tot voor kort verdedigd door GULEKE (1935), KERSCHNER (1929), BROCG en VARANGOT (1934) en vele anderen. Sommigen opereerden alleen niet, indien de patiënt

in een ernstigen shocktoestand verkeerde (MARTENS, SEBENING, STICH, KAPPIS).

In ons land bleken in 1922 na de voordracht van REMIJNSE de meeste chirurgen op het actieve standpunt te staan. DE JONG schrijft in 1925 in zijn proefschrift: „Allen zijn het er over eens, dat acute pancreasnecrose zoo spoedig mogelijk chirurgisch behandeld moet worden.” VAN HOUWENINGE GRAFTDIJK (1933) verkeert eenigszins in twijfel en ROEGHOLT (1933) zegt: „Vroeg-operatie als er duidelijke défense is; anders afwachten onder controle van den pols en van het diastasegehalte.”

Welke overwegingen golden nu voor vroegtijdig opereeren?

1. *Men dacht hierdoor het verdere voortschrijden van de necrose te kunnen verhinderen.* GULEKE meende een gunstigen invloed te zien van het tamponneeren; bij obducties bleek de necrose juist te zijn voortgeschreden op de plaats waar geen tampon lag. In elk geval kon men door de tamponade de zieke klier isoleeren ten opzichte van de nog niet aangetaste buikholte.

2. *Door de drainage stelde men zich voor de giftige stoffen te verwijderen en daardoor de intoxicatie te bestrijden.* Daartoe werd de necrosehaard in het pancreas vrij gelegd en zelfs geëncideerd. Necrotisch pancreasweefsel zou hierdoor naar buiten afgestooten kunnen worden, en het exsudaat kon naar buiten stroomen. De opening van de pancreasloge door „kapselkleving” zou ook de weefselspanning wegnemen; de betere doorbloeding hierna zou het genezingsproces bevorderen. LEJARS schreef: „Il convient, si non de „dilacérer” la glande, au sens propre du mot, au moins de rompre le feuillet séréux qui la recouvre et de creuser, avec un instrument mousse, un certain nombre de raies dans son épaisseur. C'est le seul moyen d'assurer l'évacuation et le drainage du sang infiltré et du liquide. Cette manoeuvre décomprime le pancréas étranglé dans sa capsule.”

BRÜNING drukte zich als volgt uit: „Es widerspricht dem chirurgischen Empfinden nicht einzugreifen, wo eine entzündliche Gewebsspannung vorliegt.”

Meestal draineerde men door den voorsten buikwand heen, anderen gaven de voorkeur aan lumbale drainage (LOTHEISZEN, STREISZLER).

HAYNES maakte de onderzijde van de klier los en plaatste een drain tegen den achterkant. Zelfs resectie van de necrosehaard werd toegepast. BUTLER en DELPRAT konden een goed afgegrensde necrose in den staart door resectie genezen. HOFFMANN raadde in 1911 ook aan het zieke gedeelte van de klier weg te nemen. Later gaf hij echter toe, dat deze methode te bloedig en te gecompliceerd was.

GULEKE (1935) wijst er op, dat men na de operatie vaak opvallende verlichting kan waarnemen; de pijn houdt plotseling op. Dat zag hij ook bij patiënten, die later toch stierven.

3. *Vooraf van Fransche zijde wordt op vroegtijdig ingrijpen aangedrongen, omdat men van de diagnose nooit zeker is.*

BROCO en VARANGOT (1934) laten daarom de volgende waarschuwing hooren: „Allons-nous donc, sur la foi de signes cliniques trompeurs, d'épreuves de laboratoire, dont l'expérience est bien jeune, laisser évoluer un ulcère perforé, une peritonite appendiculaire, une occlusion du grêle ou même une grossesse ectopique rompue? Allons nous risquer une mort certaine, si l'erreur est commise, pour la très incertaine guérison d'une hypothétique pancréatite? Pour notre part, nous estimons qu'il est préférable de ne pas laisser courir au malade le risque d'une temporisation, dont le terme n'aurait pour criterium que les impressions du chirurgien.”

Ook tegenover het streven van sommigen (MARTENS, KAPPIS, VON BERGMANN, SCHNITZLER, BERNHARD, e.a.) om de lichte gevallen niet te opereeren, verklaarde GULEKE (1935), dat onze diagnostiek niet in staat is om te bepalen of een proces licht of zwaar zal verlopen.

Wat waren de resultaten van dit agressieve standpunt?

	Aantal gevallen	Mortaliteit
GULEKE (1924)	437	52,2 % †
SCHMIEDEN en SEBENING (1927) .	1278	51,2 % †
MARTENS (1903—1930)	100	42 % †
KAPPIS (1930)	51	64,7 % †
SCHLOFFER (1934)	60	58,3 % †

Tegenover het agressieve standpunt in de therapie is langzamerhand een groeiende critiek opgekomen, welke de operatie in het beginstadium van de pancreasnecrose verwerpt.

Een tijd lang stonden beide richtingen scherp tegenover elkaar, doch de conservatieve opvatting krijgt de laatste jaren steeds meer de overhand.

Reeds in 1922 stelde in ons land REMIJNSE zich op een meer conservatief standpunt.

WALZEL beschouwde in 1929 op de Südostdeutsche Chirurgentagung in Praag de operatie in het initiale stadium als een „Trugschluss“. Zijn opvatting werd krachtig bestreden. Toch had POLYA kort tevoren de waarde van de vroege operatie ook reeds betwijfeld, terwijl NORDMANN zich nog in 1929 bij WALZEL aansloot en eveneens de directe laparotomie verwierp op grond van de hoge mortaliteit. Zijn raad was, bij ernstige collaps- en shocktoestanden in het begin af te wachten en slechts in het eerste stadium te opereeren als de algemeene toestand dat veroorloofde.

Hoewel langzaam, begon het terughoudende standpunt in de therapie steeds meer veld te winnen. Men begon in te zien, dat het opereeren tijdens de initiale shock te groote gevaren opleverde (FELSENREICH, FISHER, BERNHARD, e.a.) en dat het opereeren aan het pancreas gevaarlijk en doelloos was.

Tegen de argumenten voor de „Frühoperation“ zijn de volgende overwegingen in te brengen:

1. *Men dacht het verder voortschrijden van de necrose te kunnen verhinderen.*

WALZEL, DEMEL, e.a. wijzen echter op verschillende gevallen, welke bij de operatie in het acute stadium een geringe beginnende necrose te zien gaven, maar waarbij later bij de obductie een totale necrose van het pancreas bleek te zijn ontstaan, ondanks dat bij de operatie het pancreas gedraineerd en getamponneerd was.

Het proces is door operatie aan het pancreas niet te stuiten; het hangt waarschijnlijk alleen af van de goed- of kwaadaardigheid van de aandoening en van de constitutie van den patiënt, hoever de necrose zal gaan. Het lot van de klier en daarmee van den patiënt is bij het uitbreken van de pancreasnecrose reeds beslist (WALZEL, NORDMANN, POLYA, FINSTERER, KNOFLACH).

Toch wil STICH deze feiten niet beslist als argument tegen de

operatie aanvoeren, omdat b.v. ook de peritonitis na een geperforeerde appendix ondanks appendectomie soms nog progressief is. Hij meent, dat hierin toch geen enkele chirurg een reden zou zien om de appendectomie in zulk een geval te verwerpen. Hierbij vergeet hij echter, dat acute pancreasnecrose en appendicitis processen zijn, die in hun wezen niet vergeleken kunnen worden.

Ook anderen maakten de vergelijking met ontstekingen, die men ook met incisie en drainage bestrijdt. We staan echter bij pancreasnecrose tegenover een proces, dat in 't begin juist geen ontsteking is. En al is er na eenigen tijd een reactieve ontsteking opgetreden, dan leert de ervaring juist, dat men acute phlegmones niet moet incideeren, dat men moet wachten tot er verweking is opgetreden. POLYA maakte een treffende vergelijking met osteomyelitis, waarbij men immers ook niet in het begin het bot ruim opent om de primaire beenhaard aan te tasten, maar afwacht tot er localisatie is opgetreden.

Aan den anderen kant leerde men door obducties, dat de necrosen spontaan kunnen worden geresorbeerd. Bij galblaasoperaties krijgt men soms verschijnselen te zien, die er op wijzen, dat de patiënt vroeger een acute pancreasnecrose moet gehad hebben, welke dus blijkbaar spontaan genezen moet zijn.

Dat het proces vaak neiging tot localisatie heeft, blijkt wel uit de vorming van abscessen en pseudocysten; we moeten dit beschouwen als een natuurlijk genezingsproces, waardoor een algemeene peritonitis afgewend wordt.

Bij het vrijleggen van diepzittende necrosen in het pancreas wordt onvermijdelijk ook gezond klierweefsel aangesneden. De grenzen van het ziekteproces kan men macroscopisch niet vaststellen en de door de natuur gevormde demarcatiewal wordt vernietigd (WALZEL).

WALZEL waarschuwt verder tegen het gevaar van bloeding uit de vena liënalis als men incideert. KERSCHNER zag bij kapselsplijting tweemaal een sterke veneuze bloeding, welke door tamponade gestelpt moest worden, omdat alle omstekingen in het brosse pancreasweefsel doorsneden.

2. Men stelde zich voor, dat men door kapselsplijting en drainage de giftige stoffen zou kunnen verwijderen en daardoor de intoxicatie zou kunnen bestrijden.

Drainage van het pancreas en zijn omgeving is echter niet goed mogelijk, slechts een klein gedeelte van het exsudaat wordt hierdoor afgevoerd, vooral als de drainage door den voorsten buikwand heen moet geschieden. De lumbale weg, waarlangs men misschien beter draineert, is gevaarlijk en vergroot de operatie nog meer.

Ook het vocht uit de vrije buikholte kan men door drainage niet goed verwijderen (KIRSCHNER). En al mocht een drainage als zoodanig doelmatig zijn, dan zou resorptie van toxinen toch nog plaats kunnen hebben via de bloed- en lymfvaten van de rest van het pancreas.

Het is bovendien de vraag, of het exsudaat, zooals NORDMANN terecht opmerkt, werkelijk zoo gevaarlijk is, als men wel aanneemt. In het begin is het meestal steriel. Volgens experimenten van JUNG, e.a. bevat het geen trypsine of andere giftige stoffen.

Daarentegen is het vanzelfsprekend, dat de drainage het ontstaan van secundaire infectie in de hand werkt. Tegenover het kwaad, dat men met drainage misschien aanricht, staat de mogelijkheid van een matigen afvoer van exsudaat en het vormen van een adhaesiewal, waardoor de necrosehaard van de buikholte afgegrensd wordt.

3. *Men sprak van „kapselsplijting”, waardoor de gezwollen klier ontspannen zou worden.*

Het pancreas heeft echter niet een eigenlijke kapsel; aan de achterzijde wordt de klier begrensd door de groote vaten en het losse retroperitoneale weefsel; aan de voorzijde door peritoneum en den wortel van het mesocolon transversum. Tusschen peritoneum en pancreas bevindt zich een dunne laag vetweefsel, dat met het peritoneum los verbonden, maar met het pancreas stevig vergroeid is (PETERSON).

Het pancreas bestaat uit kleine lobuli, welke onderling door bindweefselsepta zijn gescheiden. Om een ontlastende incisie te doen, zou men dus de bindweefsellaag, welke elke lobus bedekt, moeten splijten. Dat is practisch ondoenlijk, afgezien nog van het feit, dat ook steeds gezond klierweefsel zou beschadigd worden. Anatomisch bestaat er dus geen reden voor een ontlastende incisie. Men kan door splijting van het bedekkende peritoneum alleen maar een deel van de fermenten verwijderen, welke door de dunne

bindweefselseptata uitgeperst zijn. In elk geval speelt dit geen groote rol (MIKKELSEN).

4. *Op direct opereeren werd aangedrongen, omdat men van de diagnose acute pancreasnecrose nooit geheel zeker is.*

Het conservatieve standpunt beteekent echter niet, dat men een patiënt met een maagperforatie, een ileus, of andere acute afwijkingen in den buik de kansen van een levensreddende operatie moet onthouden. Bij twijfel aan de diagnose pancreasnecrose, bij sterke verdenking op een buikaandoening, waarbij een operatie redding zou kunnen brengen blijft snel ingrijpen geboden.

Daarnaast blijven echter veel gevallen over, waarbij men het beloop rustig een tijd kan aanzien. De diagnose wordt dan meestal duidelijk.

Niet alleen het tijdstip van ingrijpen, maar ook de aard van de operatie heeft de laatste jaren veranderingen ondergaan. Reeds in 1922 verdedigde REMIJNSE het standpunt, dat de beste operatie de drainage van de galwegen was. Steeds meer is men er toe over gegaan de galwegen te behandelen en het pancreas met rust te laten (WALZEL, KNOFLACH, FINSTERER, NORDMANN).

Welke zijn de overwegingen, die een operatie aan de galwegen wettigen? Algemeen is men het er over eens, dat in het meerendeel der gevallen van acute pancreasnecrose, het aetiologische moment in de galwegen wordt gevonden (cholelithiasis, cholecystitis). Hoe men zich den gang van zaken nu bij de ontwikkeling der aandoening moet voorstellen is voorloopig, zooals we vroeger zagen, een onopgelost vraagstuk. Een radicale behandeling van de aandoening der galwegen zou echter waarschijnlijk een causale therapie zijn, hetgeen dan ook door sommige chirurgen wordt gedaan. De algemeene toestand van den patiënt met acute pancreasnecrose is echter vaak zóó, dat men een uitgebreide galblaasoperatie niet kan wagen. We moeten nu aannemen, dat drainage van de galwegen, bij de acute pancreasnecrose eenig direct effect kan opleveren. De praktijk leert nl. dat de galwegen bij acute pancreasnecrose vaak onder spanning staan; soms zijn ze ook sterk uitgezet. Bij 23 gevallen van onze serie werd dit nagegaan, bij 19 daarvan vond men een sterk gespannen galblaas. Het ligt voor de hand, dat men van de ontspanning van het galsysteem een gunstigen invloed kan verwachten.

De eenvoudigste wijze om dat te bereiken is galblaasdrainage. Een enkelen keer echter verkrijgt men door cholecystostomie niet een ontlastenden galstroom; de cysticus is dan afgesloten en men is in deze omstandigheden gedwongen om choledochusdrainage te verrichten.

Het zwaartepunt van de operatie ligt dus in de drainage der galbuizen. De pancreasdrainage komt in de tweede plaats.

Volgens NORDMANN is door de physiologische samenhang tusschen galwegen en pancreas, de galdrainage een indirecte pancreasdrainage. Inderdaad zag men bij acute pancreasnecrose soms zuiver pancreassap stroomen uit een drain, die gelegen was in de galwegen (ELMAN, BECKMAN, MAYO, NORDMANN).

Is een radicale operatie der galwegen gewenscht als de acute pancreasnecrose voldoende tot rust is gekomen?

Men kan deze vraag in twee gedeelten splitsen door na te gaan: 1. heeft het therapeutisch effect en 2. heeft het prophylactisch effect?

1. de therapeutische waarde van de radicale operatie der galwegen bij de acute pancreasnecrose.

Wanneer in het intervalstadium om één of andere reden laparotomie wordt verricht, komt men voor de keus te staan de galwegen enkel te draineeren of zoo mogelijk radicale operatie aan de galwegen te verrichten, als de algemeene toestand van den patiënt dit veroorlooft.

Men volstaat in het algemeen met drainage der galwegen als de toestand van den patiënt een grootere operatie gevaarlijk doet schijnen. Is dat laatste niet het geval, dan wordt door velen meteen radicale operatie der galwegen verricht (WALZEL, DEMEL, BERNHARD, REMIJNSE, ROEGHOLT, e.a.) in de overtuiging hiermee de oorzaak van de acute pancreasnecrose grondiger te verwijderen, ook voor de toekomst. Cholecystectomy alleen is niet voldoende, omdat daardoor de druk in de choledochus nog meer verhoogd wordt; in elk geval moet de choledochusdrainage er bij aangesloten worden.

2. de prophylactische waarde van de radicale operatie der galwegen.

Moet men nu de patiënten, die geheel conservatief of slechts met drainage der galwegen behandeld werden na genezing der acute

pancreasnecrose radicaal aan de galwegen opereeren om recidief van de pancreasnecrose te voorkomen? Velen staan tegenwoordig op het standpunt, dat deze secundaire galoperatie inderdaad moet geschieden (BERNHARD, NORDMANN, TAKATS en MACKENZIE). Inderdaad zijn na secundaire galwegoperaties, voor zoover ik kon nagaan, nooit recidieven van de pancreasnecrose beschreven. Wel zijn er vele gevallen van acute pancreasnecrose bekend geworden, waarbij een galblaaslijden vroeger operatief was behandeld. BERNHARD (1937) onderzocht een materiaal van 6000 cholecystectomieën, resp. choledochotomieën. Hiervan hadden 6 patiënten tijden later een acute pancreasnecrose gekregen. Bovendien kon hij 17 zulke gevallen uit de literatuur verzamelen. Toch is BERNHARD vast overtuigd, dat de operatie van het galblaaslijden een gunstigen invloed heeft op de eventuele beschadiging van het pancreas, die men kan aantoonen door een verhooging van het diastasegehalte in de urine bij den acuten aanval. Men vindt deze pancreasprikkeling bij 15% van de galblaasaandoeningen en zelfs in 50% bij patiënten met steenen in den choledochus.

Die verhoogde diastasurie ziet men verdwijnen na de operatie aan de galbuizen. Worden zulke galblaaspatiënten met pancreasprikkeling echter niet geopereerd, dan kan de prikkelingsstoestand van het pancreas plotseling in een acute pancreasnecrose overgaan. Hij zag dat in 2 gevallen.

Een voordeel van de operatie aan de galwegen is volgens BERNHARD bovendien, dat een pancreasnecrose daarna milder verloopt.

Bij de helft der gevallen van pancreasnecrose na voorafgaande operatie aan de galwegen vond men steenen in den choledochus, welke waarschijnlijk bij de vroegere operatie aan de galwegen over het hoofd waren gezien.

De acute pancreasnecrose kan jaren lang na de galsteenoperatie optreden; in één geval zag men dat zelfs na 22 jaar.

In onze serie zijn er 2 patiënten met acute pancreasnecrose, waarbij vroeger galsteenoperatie was verricht:

Bij pat. 41 was 4 jaar geleden elders galblaasextirpatie gedaan. Er kon niet nagegaan worden of daarbij ook revisie van de galwegen was geschied. Er is nu acute pancreasnecrose ontstaan; bij de laparotomie vindt men één groot infiltraat om het pancreas, waardoor niet aan het licht komt of er steenen in de galwegen zitten. Patiënt geneest.

Bij pat. 57 is 9 maanden geleden elders de galblaas vol met steenen verwijderd. Ook hier was niet te achterhalen of de galwegen toen onderzocht werden. Patiënt geneest onder conservatieve behandeling, waardoor de controle op het werkelijk bestaan van acute pancreasnecrose ontbreekt.

VON BERGMANN vreest, dat extirpatie van de galblaas juist zou praedisponeren voor het ontstaan van acute pancreasnecrose. Hij denkt, dat de galblaas werkt als een ventiel. Wordt ze verwijderd, dan is daarna de drukregulatie in de galwegen slechter geworden, waardoor er meer kans zou bestaan op terugvloeiën van gal in de pancreasgang.

Omdat de mogelijkheid bestaat, dat verlies van een nog goed functioneerende galblaas schadelijke gevolgen heeft voor het pancreas, heeft REMIJNSE niet regelmatig de secundaire galblaasoperatie verricht. Slechts de zieke galblazen werden later ge-extirpeerd, omdat men daarvan een normale functie niet meer mag verwachten.

Anderen verrichten de secundaire operatie der galwegen in elk geval: (BERNHARD, WILDEGANS, e.a.).

Is echter de kans op recidief zoo groot?

In de statistiek van SCHMIEDEN vindt men, dat van de 624 overlevenden 26 een recidief kregen. BROCO en MIGINIAC: op 308 gevallen 6 recidieven. BALOG beschrijft een geval dat binnen 2 maanden 3 maal recidiveerde.

De kans op recidief is zeker niet zoo groot, dat ze een principiële galblaasoperatie à froid rechtvaardigt.

Het conservatieve standpunt beteekent in 't algemeen niet, dat er niet geopereerd wordt. Alleen het tijdstip van ingrijpen wordt uitgesteld tot de algemeene toestand beter is geworden. De vertegenwoordigers van de conservatieve richting hebben echter nog verschillende meeningen omtrent bijkomstigheden. We zullen ze in verband met hun resultaten nagaan.

WALZEL wacht bij zware gevallen in 't begin af en opereert alleen indien de gevaarlijke shocktoestand voorbij is. Dan kunnen rustig de galwegen onderzocht worden en ook het pancreas, d.w.z. peripancreatische abscessen of cysten kunnen gedraineerd worden.

Bij milder verloopende gevallen kan dat wachten bekort wor-

den en reeds na een paar dagen geopereerd worden, waarbij dan typische galwegen-operatie verricht wordt met „unbedingter Choledochusdrainage”.

Is de diagnose onzeker, dan direct proeflaparotomie, in lokaal-anaesthesie. Bestaat er een ernstige pancreasnecrose, dan kan vlug een cholecystostomie aangelegd worden; radicale operaties aan de galwegen zijn dan schadelijk. Eenige weken later doet hij dan de radicale galwegoperatie met onderzoek van het pancreas op abscessen. Ook bij de zeldzame gevallen, waarbij geen afwijkingen aan de galwegen worden gevonden is degalwegdrainage toch beslist noodig.

WALZEL had in de jaren 1926—1928, toen hij nog op het standpunt van de „Frühoperation” stond een mortaliteit van 86%. In den tijd van zijn conservatieve behandeling een mortaliteit van slechts 28%.

NORDMANN (1934) opereert alleen als de shock voorbij is en dan alleen als hij er zeker van is, dat er een aandoening van de galwegen bestaat (anamnese, onderzoek). Maar de symptomen van de galwegen moeten op den voorgrond staan. Hij behandelde zoo 17 gevallen, waarvan er 10 zeer ernstig waren. Alle patiënten overleefden de primaire shock. Slechts 5 patiënten werden in een later stadium geopereerd voor een absces in de bursa omentalis; hiervan stierf er één aan embolie.

De secundaire cholecystectomy werd na minstens 2 maanden bij 8 patiënten verricht; één stierf er aan embolie.

BERNHARD (1935) is conservatief, maar opereert 1°. in het „peritonitische stadium als het proces zich voornamelijk in de buikholte afspeelt en de défense na korte voorbehandeling niet terug gaat; 2°. als er sterke icterus is, omdat het daarbij mogelijk is, dat choledochussteenen tegelijk een stuwung in de pancreasgang veroorzaken; 3°. als er een absces is ontstaan.

Van 27 zoo behandelde patiënten stierf er 1 aan longembolie en 1 aan een technische fout.

TAKATS en MACKENZIE (1932) gaven de volgende regels voor de behandeling:

1. nooit opereeren tijdens de initiale shock.
2. als alles wijst op het bestaan van een acute pancreasnecrose, kan men het verantwoord te wachten, tot zich eventueel een absces heeft gelocaliseerd.

3. bij onzekere diagnose: onmiddellijke operatie.

MIKKELSEN (1934) opereert alleen maar als hij niet zeker is van de diagnose. Van zijn 39 patiënten met ernstige pancreasnecrose stierven er slechts 3. Alleen de patiënten, waarbij zeker galsteenlijden bestond, werden 1—3 weken na de acute symptomen hiervoor geopereerd.

FELSENREICH (1932) verdedigt de operatie in het intervalstadium.

HOOFDSTUK VIII

THERAPIE EN RESULTATEN VAN DE EIGEN GEVALLEN

In het algemeen is het niet goed mogelijk een zuiver overzicht te verkrijgen van de therapeutische resultaten bij acute pancreas-necrose en hieruit conclusies te trekken voor de in te stellen behandeling, want:

1. doordat de ziekte niet steeds op dezelfde wijze verloopt, kunnen niet algemeen geldige regels gegeven worden; de behandeling moet individueel zijn.

2. de statistieken worden steeds vertroebeld, doordat ze vermengd zijn met gevallen, welke door foutieve diagnostiek een andere behandeling ondergingen, dan men gevolgd zou hebben als de diagnose bekend was geweest.

3. doordat men geen criterium heeft om zware en lichte gevallen streng te scheiden, moet die verdeling op schatting blijven berusten.

Om een overzicht te verkrijgen zullen we de patiënten in enkele rubrieken indeelen, waarbij we ons echter wel bewust moeten zijn, dat dit eenigszins willekeurig is.

1. *Conservatieve behandeling* is zooveel mogelijk nagestreefd, in de overtuiging, dat dit bij pancreasnecrose de voorkeur verdient. Bij lichte vormen is er geen reden om in te grijpen. Zoodra de diagnose gesteld is, wordt morfine gegeven tegen de pijn. Vocht- en voedseltoevoer per os wordt gedurende een paar dagen onthouden. De intoxicatie wordt bestreden door physiologische zoutoplossing te geven door middel van hypodermoclyse en druppelclysmata.

Zoo gelukte het een aantal patiënten over het gevaarlijke beginstadium heen te helpen, terwijl de verdere genezing dan vaak ongestoord verliep, zonder dat operatieve hulp noodig was. Op deze wijze konden 15 patiënten onder geheel conservatieve behan-

deling tot genezing gebracht worden (47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62). Hierbij moet men echter opmerken, dat een controle op de diagnose (door operatie of obductie) bij deze patiënten heeft ontbroken.

Gedurende de conservatieve behandeling kunnen complicaties optreden, waarbij men van chirurgisch ingrijpen geen resultaat kan verwachten. Bij 6 patiënten traden verwikkelingen op met doodelyken afloop (septische toestand, oedemen (15), oligurie (21, 23), haematemesis (26), nephritis (28), multipele embolieën (54).

2. *Foudroyante vormen* worden niet geopereerd, omdat de ervaring leert, dat operatie hier geen redding kan brengen. Door vochttoevoer en stimuleeren kan men trachten verandering in den algemeenen toestand te brengen; verder staat men er machteloos tegenover. Zoo stierven 4 patiënten kort na opname (3, 27, 33, 43).

3. *Geopereerd* wordt in het geval, dat men *niet zeker is een aandoening uit te sluiten*, waarbij operatie noodig is. Min of meer overtuigd van de diagnose maagperforatie of ileus wordt dan laparotomie gedaan. Bij 20 patiënten werd onder een verkeerde diagnose geopereerd; hiervan stierven er 9.

Indien nu bij de laparotomie blijkt, dat we met pancreasnecrose te doen hebben, rijst de vraag welke therapie toegepast moet worden. Daarbij wordt het volgende overwogen: bij deze rubriek van patiënten wordt de laparotomie meestal in het acute stadium van de pancreasnecrose verricht, hetgeen zeer gevaarlijk is. Daarom moet men volstaan met de kleinste operatie, die misschien eenig effect op het beloop van het proces kan hebben; nl. drainage van de galblaas. Deze werd bij 16 patiënten verricht (5, 6†, 7, 9, 12†, 13, 17†, 20, 24†, 31†, 35, 36, 39, 40, 42, 44). Bij één patiënt (17†) bleek deze behandeling onvoldoende gal af te leiden, door afsluiting van den ductus cysticus, zoodat bovendien een choledochusdrainage moest aangelegd worden. Soms werd nog een tampon op het Foramen Winslowi gelegd, van onderzoek van het pancreas werd echter steeds afgezien. Eenmaal werd de galblaas verwijderd en de choledochus gedraineerd (22†); de cysticus was bros en waarschijnlijk geperforeerd, waardoor een gallige peritonitis was ontstaan. Bij patiënt 42 werd de buik zonder meer gesloten, omdat de diagnose ook nu nog niet duidelijk was. Eenmaal werd volstaan met drainage van de bursa omenta-

lis (4). Bij het openen van den buik was een zoo groote stroom vloeistof te voorschijn gekomen, dat aan een gebarsten kyste werd gedacht. Hiernaar werd via het mesocolon in de bursa omentalis gezocht; om de operatie niet grooter te maken werd slechts de bursa omentalis gedraineerd.

Bij patiënt 37† bestond het vermoeden op anurie door een steen in de rechter nier; de linker nier was 7 jaar tevoren geëxstirpeerd. Er bleek een bloeding om het pancreas en om de rechter nier aanwezig te zijn, welke getamponneerd werd.

4. *Operatie in het interval.* Hiermee wordt gewacht tot de shock voorbij is en het proces klinisch tot rust is gekomen. Dan worden die gevallen geopereerd, waarbij tijdens het beloop de verschijnselen van de zijde der galwegen geheel op den voorgrond stonden, of waarbij het proces neiging had weer op te flikkeren.

10 patiënten werden in dit stadium geopereerd (1, 2, 8, 10, 11, 14, 16, 18†, 30, 32). Meestal werd radicale operatie aan de galwegen verricht; slechts éénmaal werd volstaan met een galblaasdrainage (14).

5. Bij een conservatieve therapie kunnen zich *complicaties* ontwikkelen, welke nopen tot operatief ingrijpen.

Bij 4 patiënten werd een *absces* gedraineerd (19†, 34†, 39†, 45†). Eenmaal bestond het vermoeden op de aanwezigheid van een absces (41); toen dit echter niet werd gevonden is de buik zonder meer gesloten.

Voor een *pancreascyste* werden 4 patiënten geopereerd, nl.

10. (drainage + radicaaloperatie der galwegen).

25. (drainage).

29. (drainage + cholecystectomie).

42. (drainage).

Eenmaal werd laparotomie gedaan, omdat er verdenking op een cyste bestond; toen echter alleen een groot infiltraat om het pancreas werd gevonden, werd de buik zonder meer gesloten (46).

6. *Secundaire galblaasexstirpatie* wordt alleen dan gedaan, indien men bij de eerste laparotomie ten tijde van de pancreasnecrose den indruk heeft gekregen, dat de galblaas voor verdere functie waardeloos is geworden. REMIJNSE wees in 1922 op de mogelijkheid, dat exstirpatie van een nog goed functioneerende galblaas een schadelijken invloed op het pancreas heeft.

Slechts 2× werd later een radicale operatie der galwegen verricht, nadat in het acute stadium der pancreasnecrose een galblaasdrainage was aangelegd.

Bij patiënt 7 geschiedde dat na 6 weken; er waren nog resten van vetweefselnecrosen te zien. Uit den choledochus werd een massa steengruis gelepeld; de galblaas was acuut ontstoken.

De andere patiënt (36) werd na een maand opnieuw geopereerd, bij de eerste operatie waren veel adhaesies om de galblaas gevonden. Bij histologisch onderzoek van de galblaas vond men een chronische cholecystitis.

We geven een overzicht van de resultaten in tabel 3.

TABEL 3

Behandeling	Totaal	Genezen	Gestorven
Conservatieve behandeling	25	15	10
Galblaasdrainage	17	12	5
Cholecystectomie + choledochus- drainage	10	8	2
Galblaasdrainage + choledochus- drainage	1	—	1
Proeflaparotomie	2	2	—
Drainage omgeving van het pan- creas	2	1	1
Absces-drainage	4	—	4
Cyste-operatie	4	4	—
Secundaire radicaalop. der gal- wegen	2	2	
Eindresultaat der behandeling .	62	39	23
In percentages		± 63%	± 37%

HOOFDSTUK IX

NAONDERZOEK

Langen tijd is men van meening geweest, dat de patiënten, die van hun acute pancreasnecrose eenmaal genezen waren, hiervan later geen nadeelige gevolgen meer zouden ondervinden. Deze opvatting ontstond, doordat iedere chirurg slechts weinige gevallen van acute pancreasnecrose onder zijn behandeling krijgt en ze uit het oog verloren heeft, als langen tijd daarna complicaties optreden.

Pas toen men van uitgebreid materiaal naonderzoek ging berichten, kwam men tot het inzicht, dat pancreasnecrose na genezing toch vaak zijn sporen achterlaat. Hierbij bleken de stoornissen in de koolhydraatstofwisseling op den voorgrond te staan. Bij sommigen had zich diabetes ontwikkeld, bij anderen waren er latente stoornissen in de koolhydraatassimilatie aan te toonen. Zulk onderzoek is van groot belang, omdat het gegevens verstrekt, welke voor de studie van diabetes in 't algemeen van waarde zijn; anderzijds krijgt men de gelegenheid om door rationeele behandeling de ontwikkeling van zulke stoornissen misschien tegen te gaan.

Het naonderzoek van onze patiënten is dan ook in het bijzonder hierop gericht geweest.

Van de 62 patiënten zijn 23 aan de acute pancreasnecrose gestorven. Van de 39 overlevenden bleken er later nog 7 tengevolge van andere ziekten overleden te zijn, te weten:

- apoplexie (13),
- cholangitis — acute parotitis (14),
- hartverlamming? (16),
- myodegeneratio cordis (20),
- operatie voor volvulus van het sigmoïd (42),
- carcinoom van de galblaas (48),
- embolie (58).

Van één patiënt (11) was het huidige adres niet te vinden. Twee patiënten gaven aan den oproep geen gehoor (1 en 47).

Het naonderzoek werd dus verricht bij 29 patiënten, terwijl bij 22 hiervan de koolhydraatstofwisseling werd nagegaan door middel van bloedsuikercurves. Van één patiënt (55) konden gegevens verkregen worden van den behandelenden arts.

Bij de meeste patiënten lag de acute pancreasnecrose al jaren lang terug (tot 18 jaar). Bij 3 patiënten had het onderzoek binnen een jaar plaats.

1. *Methode van onderzoek.* Wil men zich een oordeel vormen over de interne secretie van het pancreas, dan verricht men het onderzoek gewoonlijk onder toediening van een doelmatigen functieprikkel in den vorm van glucosetoevoer per os, waarna dan een bloedsuikercurve wordt vervaardigd.

Deze methode werd bij onze patiënten toegepast; er werd 50 gram glucose, opgelost in 200 gram water, gegeven. Er werd op gelet of de personen niet kort te voren één of andere stoornis hadden doorgemaakt, welke invloed zou kunnen uitoefenen op de resultaten van het onderzoek.

Bij het rangschikken van de gegevens is het noodig grenzen te trekken, die in werkelijkheid slechts kunstmatig zijn. Bij het indeelen van de bloedsuikercurven in rubrieken moeten we deze toetsen aan de norm. Hierbij verdient ten eerste de hoogte van de kromme onze aandacht, die echter ook bij „normalen” sterk uiteen kan loopen. Meestal stijgt deze niet boven een waarde van 140 mgr %, zelden boven 160 mgr %. Om de grens niet te nauw te trekken, werd als hoogste normale waarde 180 mgr % aangenomen. Deze grens heeft het voordeel, ongeveer overeen te komen met de gewone drempelwaarde voor de uitscheiding van glucose met de urine, dus met de waarde, waarbij gewoonlijk het organisme begint glucose uit te scheiden.

Een tweede factor is de lengte van de bloedsuikercurve; normaliter is na 1½ à 2 uur de bloedsuikerwaarde ongeveer tot het punt van uitgang terug gekeerd. Als grens van het normale werd ook hier weer de ruimste gekozen, d.w.z. die van 2 uur.

Verhoogd worden dus die krommen genoemd, welke stijgen boven een waarde van 180 mgr %; verlengd die, welke meer dan

2 uur noodig hebben om ongeveer tot de aanvangswaarde terug te keeren.

Ten slotte schenkt men aandacht aan de waarde van de bloedsuiker in nuchteren toestand. Terwijl deze in normale omstandigheden 90—110 mgr % bedraagt, werden waarden boven 110 mgr % als pathologisch beschouwd.

Elke bloedsuikerbepaling werd in duplo uitgevoerd volgens de methode van HAGEDORN-JENSEN, waarna van deze twee uitkomsten het gemiddelde werd genomen.

2. *Indeeling*. Behalve een reeks casuïstische mededeelingen zijn in de literatuur slechts een beperkt aantal mededeelingen verschenen over dit onderzoek naar de functie van het pancreas na een voorafgaande necrose. Veel vraagstukken zullen waarschijnlijk beter belicht kunnen worden, als men in de toekomst over meer gegevens beschikken zal. Toch schijnt het me nu reeds gerechtvaardigd, de stoornissen in te deelen in twee principiëel verschillende groepen, afhankelijk van den tijd, waarop ze na de pancreasnecrose gevonden worden. Er zijn nl.:

a. primaire stoornissen, welke den eersten tijd na de pancreasnecrose gevonden worden. De afwijkingen in de koolhydraatstofwisseling vergen blijkbaar een langeren tijd tot herstel, dan de klinische verschijnselen. Na een jaar is het evenwicht hierin echter ook meestal tot stand gekomen.

b. secundaire stoornissen in de koolhydraatstofwisseling, welke optreden na een interval, dat vaak vele jaren duurt. Hierbij is het verband met de vroeger doorgemaakte pancreasnecrose niet zoo duidelijk en het ontstaan eischt een principiëel andere verklaring, dan van de primaire stoornissen.

We zullen nagaan, wat in de literatuur op dit gebied bekend geworden is en onze uitkomsten hieraan toetsen.

a. De primaire stoornissen in de koolhydraatstofwisseling na de pancreasnecrose.

We hebben vroeger reeds gezien, dat tijdens de acute pancreasnecrose vaak een stoornis in de suikerstofwisseling aangetoond kan worden. SEBENING (1927) was de eerste, die uitgebreid onderzocht of deze stoornissen blijvend zijn, toenemen of weer teruggaan. Hij vervolgde daartoe 21 patiënten gedurende langen tijd

na de necrose en maakte bloedsuikercurven na $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ en 1 jaar. Bij allen vond hij tijdens het eerste halve jaar, afwijkende bloedsuikerkrommen; ze stegen hooger en daalden langzamer, dan normaal het geval is. Ze hadden dus min of meer een karakter, zooals men bij diabetes vindt.

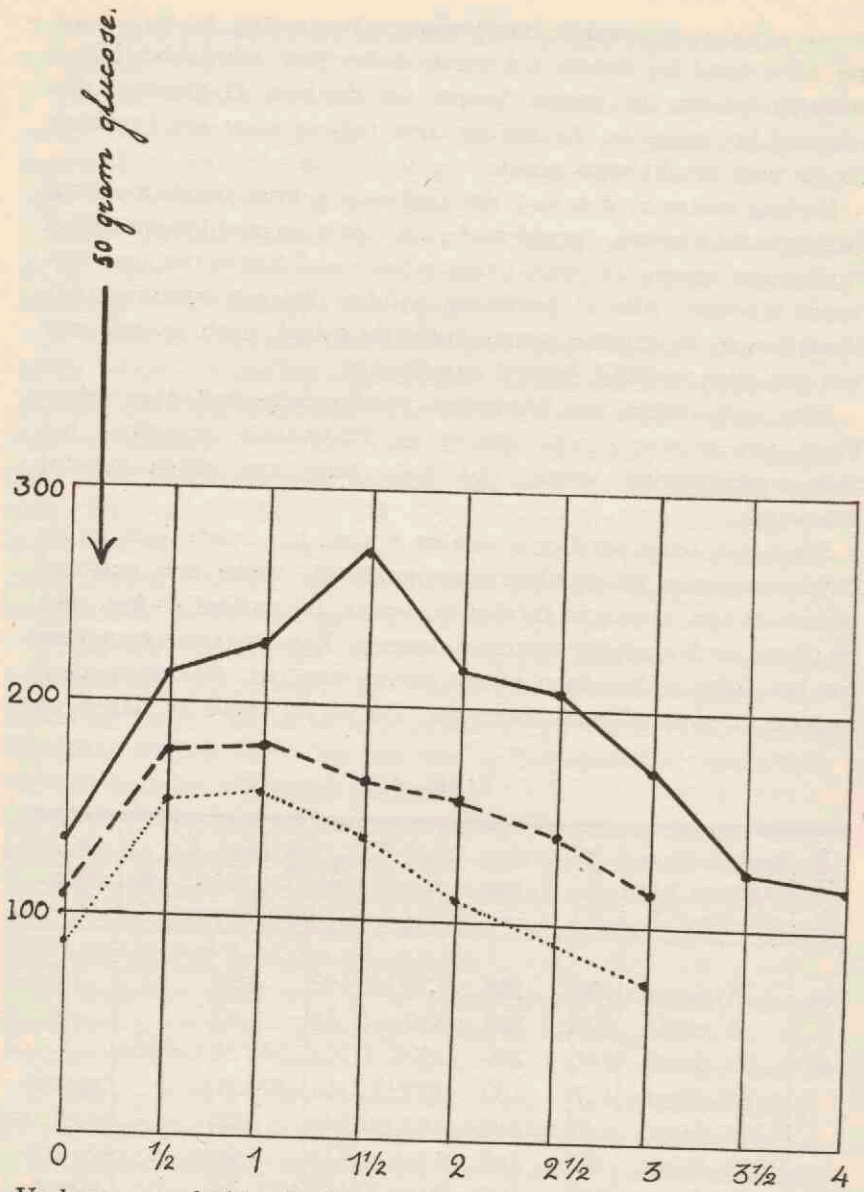
Hij zag echter in den loop der tijden de curven steeds meer tot het normale naderen, terwijl na $\frac{3}{4}$ tot 1 jaar de afwijkingen geheel verdwenen waren. In geen enkel geval vond SEBENING een blijvende stoornis. Alle 21 patiënten hadden dus een voorbijgaande stoornis van de interne pancreassecretie gehad, doch na een jaar was bij allen volledig herstel opgetreden.

Deze uitkomsten van SEBENING werden bevestigd door uitgebreid serieonderzoek van BRÜTT en BERNHARD, waardoor het zeer waarschijnlijk wordt, dat deze gang van zaken meestal voorkomt.

Bij 3 van onze patiënten werden binnen het eerste jaar na de pancreasnecrose bloedsuikercurves gemaakt, welke ook gestoord bleken te zijn, zooals in tabel 4 te zien is. Bij patiënt 44 kan men de curve na 5 maanden normaal noemen. Een langzame terugkeer tot het normale kan men bij de curven van pat. 46 waarnemen; ze zijn in een schema vereenigd. De eerste curve 26 dagen na

TABEL 4

Gevalno.	Onderzoek — dagen na 't be- gin der P.N.	nuchter	$\frac{1}{2}$ uur	1 uur	$1\frac{1}{2}$ uur	2 uur	$2\frac{1}{2}$ uur	3 uur	$3\frac{1}{2}$ uur	4 uur	Glucosurie
44	8 dagen	94	155	172	190	198		155			—
	5 mnd.	100	122	180	113	76		92			—
46	26 dagen	141	209	227	270	223	214	174	136	134	+
	68 dagen	111	180	182	171	161	142	121			spoor
	130 dagen	170	mislukt	143	151	146		138			—
62	270 dagen	99	160	166	148	111		86			—
	35 dagen	103	157	216	170	175	143	94			spoor
	110 dagen	99	183	240	237	175	109	88			spoor
	210 dagen	196	214	195	161	128	107				—
	320 dagen	101	207	245	183	141		100			spoor



Verloop van de bloedsuikercurves na pancreasnecrose bij pat. 46:

- curve na 26 dagen
- - - curve na 68 dagen
- curve na 270 dagen

't begin der pancreasnecrose gemaakt is typisch voor diabetes, terwijl ook in de urine tot 3,6% glucose werd gevonden. Na 270 dagen is de curve normaal geworden. Bij pat. 62 blijkt na 320 dagen nog steeds een abnormale curve aanwezig te zijn, waarvan de oorzaak echter waarschijnlijk gezocht moet worden in de ontwikkeling van een pancreascyste, die nu bij pat. duidelijk te palpeeren is, een bewijs, dat het proces in het pancreas nog niet geheel tot rust is gekomen.

In de literatuur vindt men enkele gevallen vermeld van diabetes, die korten tijd na acute pancreasnecrose optrad. Zoo stierf een patiënte van NEUMANN 7 dagen na de operatie in coma diabeticum; bij de sectie bleek het pancreas bijna geheel necrotisch te zijn.

Een patiënte van PEISER stierf 5 maanden na de operatie in coma, nadat intusschen bijna het geheele pancreas necrotisch uitgestooten was.

Bij een patiënte van ORTHNER werd 4 weken na de operatie een 7 cm lange en 3 cm breede pancreassequester uitgestooten. Een paar maanden later trad er glucosurie op; de diabetes werd erger en ten slotte ontstonden er aanvallen van coma. Deze toestand verbeterde door insuline behandeling.

BRENTANO beschreef een lichte diabetes, die 10 dagen na de operatie optrad en zeer goed reageerde op diët.

KERSCHNER verloor 2 patiënten resp. 15 en 23 dagen na de operatie, doordat een diabetisch coma ontstond.

De eerste maanden na de pancreasnecrose blijft de interne secretie nog gestoord, soms kan zelfs verergering optreden, maar meestal verminderen de stoornissen, zoodat na een jaar een normale suikerstofwisseling bestaat.

Bij uitzondering kan zich diabetes onmiddellijk bij de pancreasnecrose aansluiten, dat is blijkbaar in die gevallen, waarbij een uitgebreide vernietiging van het orgaan heeft plaats gehad, te zien aan het uitstooten van sequesters. Toch moet men bij deze gevallen de vraag overwegen, of men hier niet te doen heeft met een verergering van een diabetes of van latente stoornissen in de suikerstofwisseling, welke vóór de pancreasnecrose reeds bestonden. Van de meeste patiënten heeft men immers niet nauwkeurige gegevens over hun vroegere pancreasfunctie.

b. De secundaire stoornissen in de koolhydraatstofwisseling, welke optreden lang nadat de pancreasnecrose klinisch is genezen.

Het lijkt me van groot belang deze groep van stoornissen scherp te scheiden van de afwijkingen, welke men korten tijd na, d.i. in aansluiting aan de pancreasnecrose vindt. In de literatuur wordt daar niet altijd goed de hand aan gehouden, wat tot verwarring leidt. Deze late stoornissen hebben voor den patiënt een andere betekenis dan de primaire; hun ontstaan vereischt een andere verklaring.

Als secundaire stoornissen kunnen we aantreffen:

α. zgn. „Spät diabetes”.

β. latente stoornissen in de koolhydraatstofwisseling.

α. „Spät diabetes”.

KÖRTE heeft het eerst diabetes na pancreasnecrose beschreven. Zijn patiënte overleefde de operatie en werd daarna zorgvuldig onderzocht tijdens haar verder verblijf in het ziekenhuis. Glucosurie werd in dien tijd nooit gevonden. Door een incisie in de lumbaalstreek was een groote sequester van den pancreasstaart uitgestooten. Twintig maanden later had patiënte 6% glucose in de urine, welke snel verminderde door diët. Ze stierf 8 jaar na de operatie in coma diabeticum. Bij de autopsie bleek de pancreaskop goed bewaard te zijn; deze was zelfs hypertrofisch. Het corpus en de staart waren vervangen door bindweefsel. KÖRTE meende destijds niet, dat er eenig verband bestond tusschen de diabetes en de vroeger doorgemaakte pancreasnecrose, omdat tusschen beide aandoeningen te langen tijd verstreken was.

Daarna verschenen er echter steeds meer casuïstische mededeelingen over diabetes, die ontstond na pancreasnecrose, zoodat de overtuiging veld won, dat diabetes wel degelijk een gevolg was van die voorafgaande pancreasnecrose.

Tegelijkertijd kwam aan het licht, dat diabetes dikwijls zeer laat na de pancreasnecrose optreedt. Zoo vermeldt ROLLMANN het ontstaan van diabetes bij een patiënte 5 jaar na de necrose. VOGEL zag het bij twee vrouwen na 6 jaar optreden. NEY bij een patiënt zelfs na 22 jaar.

DUNN, VATCHER en WOODWARK publiceerden twee gevallen waarbij diabetes na een latente periode van 6 jaar optrad.

Een belangwekkende patiënt werd door UMBER in 1925 in de Berliner Gesellschaft für Chirurgie voorgesteld. Een 27-jarige vrouw was twee jaar geleden geopereerd voor een ernstige pancreasnecrose. Na de operatie werden zeer groote pancreassequesters uitgestooten, zoodat UMBER vermoedde, dat bijna het geheele pancreas necrotisch was geworden. De patiënte was nu in de 2 jaar volgende op de operatie 5 maal klinisch geobserveerd. In 't begin ontwikkelde zich een lichte diabetes. De diabetes werd erger toen zich een buikwandabsces ontwikkelde. Toen 1½ maand na de operatie een zwangerschap ontstond kwam het eveneens tot oplaaien van de diabetes; ze ging weer terug toen de zwangerschap onderbroken werd.

Door al deze casuïstische waarnemingen kwam men op de gedachte systematisch naonderzoek te doen, om grootere statistieken te verwerven. Men kreeg hierdoor eenig inzicht in de vraag, hoe groot de kans is op diabetes, als de patiënt het geluk gehad heeft de pancreasnecrose te overleven.

Toch moet men zulke statistieken voorzichtig hanteeren; ze zijn immers altijd samengesteld uit gevallen, waarbij de pancreasnecrose zeer verschillend lang geleden is. Een negatieve uitkomst zou misschien positief zijn als men den patiënt in een latere periode van zijn leven zou onderzocht hebben.

SCHMIEDEN en SEBENING vermelden in hun „Sammelreferat“ van 1927, dat ze 18 maal diabetes aantroffen bij de overlevende patiënten, wat op hun materiaal 3% beteekent. Hiervan waren 3 patiënten in coma gestorven; bij de overigen kon de diabetes door insuline en diëet in toom gehouden worden, met uitzondering van één geval, dat refractair tegen insuline bleek te zijn. NEX deed naonderzoek bij 13 patiënten; 5 hadden diabetes. BERNHARD beschikte over gegevens omtrent 50 patiënten; 3 waren aan diabetes gestorven, terwijl er 2 voor diabetes onder behandeling waren. Hij schat de kans op diabetes na pancreasnecrose echter hooger dan 10%. BRÜTT vond op 20 naonderzochten slechts 1 lijder aan diabetes en kwam dientengevolge tot de conclusie, dat de kans op diabetes slechts gering was. Volgens BROCCQ en VARANGOT waren er tot 1937 in de literatuur 38 gevallen van diabetes na pancreasnecrose bekend geworden.

β. De latente stoornissen in de koolhydraatstofwisseling.

Bij het naonderzoek van de patiënten, die aan pancreasnecrose leden, door middel van bloedsuikercurven kwamen, behalve duidelijke diabetes, ook nog andere stoornissen aan het licht. Bij sommige patiënten trad alimentaire glucosurie op door een belasting met glucose van b.v. 50 gram, welke door gezonden vlot verdragen wordt. Bij anderen bleek de curve na die belasting hooger te stijgen en langzamer te dalen dan normaal. Bij deze latente stoornissen in de koolhydraatstofwisseling bestaat niet een echte diabetes, maar bevindt de patient zich volgens M. LABBÉ „aux frontières du diabète”.

Deze stoornissen zijn van denzelfden aard als die, welke als regel kort na de pancreasnecrose gevonden worden, doch binnen een jaar meestal weer verdwenen zijn. Bij onderzoek langen tijd na de pancreasnecrose worden nu weer latente stoornissen in de suikerstofwisseling aangetroffen.

BERNHARD vond ze bij 5 van de 25 patiënten, welke hij door middel van bloedsuikercurves controleerde, TAMMANN bij 6 van de 12, NEY bij 3 van de 13.

BROCO en VARANGOT verzamelden in 1937 alle gevallen uit de literatuur. Van de 279 patiënten, welke vroeger pancreasnecrose doorgemaakt hadden, bleken er 88 later een latente stoornis in de suikerstofwisseling te hebben. Deze laatste cijfers hebben echter geen groote beteekenis. Vele patiënten uit deze verzameling werden kort na de pancreasnecrose onderzocht, zooals de reeks van SEBENING en behooren dus eigenlijk niet bij deze rubriek.

γ. Eigen onderzoek over secundaire stoornissen in de koolhydraatstofwisseling.

We zullen thans nagaan wat ons eigen onderzoek opleverde bij 20 patiënten, bij wie de pancreasnecrose reeds langer dan 1 jaar voorbij was. De uitkomsten zijn vereenigd in tabel 5. Van 19 patiënten werd poliklinisch een bloedsuikercurve vervaardigd. Van één patiënte (55) was reeds bekend, dat ze $6\frac{1}{2}$ jaar vóór de pancreasnecrose al diabetes had; ze bleek bij navraag nu onder specialistische behandeling te zijn. Bij onze 20 patiënten waren er 8 met een duidelijke diabetische bloedsuikercurve (de ééne

TABEL 5

No.	Leeftijd — waop P.N. optrad	Onderzoek — jaar na P.N.	nuchter	na 1/2 uur	na 1 uur	na 1 1/2 uur	na 2 uur	na 2 1/2 uur	na 3 uur	na 3 1/2 uur	Glucosurie	Bloeddruk	Leeftijd waop dia- betes ontstond	Diabetes opgetreden — jaar na P.N.		
DIABETES																
2	37 jr.	18 jr.	128	190	220	200	168	80	—	—	—	240	150	51 jr.	14 jr.	<i>een zuster van den vader had diabetes</i>
4	47 jr.	17 jr.	40?	165	184	200	176	125	—	—	—	250	130	56 jr.?	9 jr.?	familair geen diabetes
8	48 jr.	16 jr.	271	295	312	326	322	331	+	+	—	290	200	59 jr.	11 jr.	<i>1 broer gestorven aan diabetes</i>
9	58 jr.	15 1/2 jr.	97	191	170	182	200	166	spoor	—	—	170	105	71 jr.	13 jr.	famil. geen diabetes
10	38 jr.	15 jr.	126	141	250	302	309	219	+	—	—	200	130	48 jr.	10 jr.	famil. geen diabetes
35	54 jr.	5 jr.	112	186	237	212	197	170	spoor	—	—	200	130	59 jr.?	5 jr.?	famil. geen diabetes
36	46 jr.	4 1/2 jr.	120	232	257	230	112	109	+	—	—	190	125	50 jr.?	4 jr.?	famil. geen diabetes
55	58 jr.	inlichtingen specialist												52 jr.		6 1/2 jr. vóór de pancreasnecrose reeds diabetes
LATENTE STOORNISSEN																
5	39 jr.	16 1/2 jr.	90	107	160	147	138	88	—	—	—	190	130			famil. geen diabetes
7	40 jr.	16 1/2 jr.	101	120	186	170	125	76	—	—	—	125	70			<i>een zuster heeft diabetes</i>
29	58 jr.	9 1/2 jr.	95	120	132	126	130	72	spoor	—	—	260	150			famil. geen diabetes
41	41 jr.	2 jr.	95	150	150	151	125	75	—	—	—	170	125			famil. geen diabetes
60	52 jr.	1 1/2 jr.	107	131	179	165	131	64	—	—	—	280	170			famil. geen diabetes
„NORMALE” BLOEDSUIKERCURVEN																
25	45 jr.	10 jr.	74	126	121	111	80	84	+	—	—	155	105			famil. geen diabetes
30	21 jr.	8 1/2 jr.	117	180	159	104	117	93	+	—	—	145	100			famil. geen diabetes
32	43 jr.	6 1/2 jr.	100	149	162	155	80	80	—	—	—	180	115			famil. geen diabetes
40	42 jr.	2 jr.	99	132	122	144	92	102	—	—	—	140	90			famil. geen diabetes
57	47 jr.	4 jr.	117	155	102	111	90	96	—	—	—	175	125			famil. geen diabetes
59	53 jr.	1 1/2 jr.	112	115	124	161	114	141	—	—	—	200	115			famil. geen diabetes
61	56 jr.	1 1/2 jr.	83	160	143	140	84	72	—	—	—	230	130			famil. geen diabetes

specialistisch behandelde patiënte 55 meegerekend). Bij twee onderzochten trad geen glucosurie op, wat waarschijnlijk toegeschreven moet worden aan de sterke hypertensie, waarbij, zooals bekend, de drempelwaarde voor de uitscheiding van suiker aanmerkelijk hooger kan zijn.

Het tijdstip, waarop de diabetes was opgetreden, kon niet bij alle patiënten met zekerheid nagegaan worden, het varieert waarschijnlijk van 4 tot 14 jaar na de pancreasnecrose.

Bij geen enkele van deze patiënten werden tijdens de voorafgaande pancreasnecrose sequesters uitgestooten.

Latente stoornissen bleken bij 5 patiënten aanwezig te zijn. Hierbij zijn alle curven verlengd, wat wijst op een trage reactie van de interne secretie van het pancreas. Eén curve is bovendien iets verhoogd (7).

Normale bloedsuikerkrommen werden bij 7 patiënten gevonden.

3. Oorzaken van de stoornissen in de suikerstofwisseling na pancreasnecrose.

Het lijkt vanzelfsprekend, dat diabetes en de latente stoornissen in de suikerstofwisseling als een direct gevolg van de laesie van het pancreas beschouwd moeten worden.

Deze verklaring kan bevredigen voor de afwijkingen, die we vinden in de eerstvolgende maanden na de pancreasnecrose. Hiervan is ook begrijpelijk, dat die stoornissen langzaam teruggaan, zoodat pas na een jaar meestal weer een evenwicht is bereikt.

Moeilijker is echter te verklaren, waarom na een interval van vaak vele jaren diabetes of latente stoornissen kunnen optreden.

a. Oorzaken van de primaire stoornissen.

We bespreken eerst het ontstaan van de afwijkingen in de koolhydraatstofwisseling tijdens de pancreasnecrose en den eersten tijd hierna. Moge het aannemelijk zijn, dat de stoornissen voor het grootste gedeelte door het proces in het pancreas ontstaan, moeilijker is het een verklaring te vinden voor de wijze waarop deze stoornissen tot stand komen. We bespraken dit vraagstuk reeds vroeger bij de symptomatologie. Waarschijnlijk ontstaan de stoornissen tijdens de acute phase door samenwerking van vele factoren.

Bij de pancreasnecrose worden met groote gedeelten van het parenchym ook een massa eilandjes van Langerhans vernietigd, ofschoon deze meer weerstand zouden hebben dan de acinuscellen (UKAI, TERBRÜGGEN). Het feit echter, dat een gedeelte van het interne secretie-apparaat aan de necrose ten offer valt, kan moeilijk alleen als oorzaak beschouwd worden voor het ontstaan van een endocrine insufficiëntie. We zagen vroeger reeds hoe groote gedeelten van het pancreas gemist kunnen worden, voordat van insufficiëntie iets blijkt.

Het gedeelte van de klier, dat niet door de necrose te gronde gaat, zal echter in het acute stadium van de pancreasnecrose ook een sterke beschadiging ondergaan door circulatiestoornissen en oedeem, waarbij men wel als zeker kan aannemen, dat de functie in dit kliergedeelte niet meer normaal zal zijn.

Na de acute phase van de pancreasnecrose volgt een lange periode van herstel, welke, wat de stoornissen in de interne secretie betreft, veel langer duurt, dan men afgaande op den klinischen toestand zou vermoeden. Hoe is dat te verklaren?

Het verdwijnen van infiltraten en oedemen kan zeer langen tijd vergen. Zoo was bij pat. 46 na $2\frac{1}{2}$ maand nog een paar vuistengroote infiltraattumor van het pancreas aanwezig.

Treedt herstel op door genezing van de pathologische veranderingen in het pancreas, daarnaast is het waarschijnlijk, dat regeneratie ook een rol speelt.

Het regeneratievermogen van het pancreas is uitgebreid bestudeerd door resecties uit de klier te verrichten. UKAI zag bij het konijn aan het gecauteriseerde pancreas zeer vroeg regeneratieverschijnselen optreden, zoowel in de epitheliën der lapjes als van de kleine uitvoergangen en de eilandjes van Langerhans. HERXHEIMER kon eenigen tijd na de onderbinding van pancreasgangen bij kippen sterk vergroote en nieuw gevormde eilandjes van Langerhans aantoonen. De hypoglycaemie, welke hierbij ontstond zou door overmatige insulinevorming door deze nieuw gevormde eilandjes ontstaan. FAHR exstirpeerde bij honden een groot gedeelte van het pancreas. In de overgebleven pancreasrest kon hij na eenigen tijd een duidelijke toename en vergrooting der eilandjes waarnemen. KRAUS nam bij een kat bijna het geheele pancreas weg. Na 74 dagen vond hij bij de sectie twee hennep-

zaadgrootte stukjes pancreasweefsel op het duodenum, waarin een sterke regeneratie van eilandjesweefsel te zien was. Het dier had nooit glucosurie gehad. KYRLE, welke zeer uitgebreide onderzoekingen over de regeneratieprocessen in het pancreas van honden en cavia's verrichtte, komt tot de slotsom, dat in het dierlijke pancreas zoowel parenchym als ook eilandjes van Langerhans kunnen regenereren. Beide vormen van epitheel kunnen nieuw ontstaan uit soortgelijk epitheel. Bovendien kunnen volgens KYRLE de uitvoergangen zoowel acini als ook eilandjesweefsel produceeren. Het epitheel van de uitvoergangen bezit dus regeneratievermogen in twee richtingen.

Ook voor het pancreas van den mensch is een regeneratievermogen aangetoond, wat blijkt uit mededeelingen van HEIDENHAIN, KYRLE, HERXHEIMER, e.a..

De meeningen over de wijze, waarop de nieuwvorming plaats heeft loopen nog altijd sterk uiteen. Sommigen meenen, dat de eilandjes van Langerhans uit acinuscellen kunnen ontstaan (HERXHEIMER, e.a.). Deze opvatting wordt door anderen verworpen, die denken, dat het epitheel van de afvoergangen het uitgangspunt voor regeneratie van acini en eilandjes van Langerhans is. (KYRLE, UKAI, TERBRÜGGEN, e.a.). KRAUS, e.a. beschouwen epitheelcellen van de uitvoergangen en de centro-acinaire cellen als de oorsprong van de eilandjesregeneratie.

Over de regeneratie van pancreasweefsel na pancreasnecrose is slechts weinig bekend.

KÖRTE vond later bij een sectie de pancreaskop sterker dan normaal ontwikkeld.

SCHMIEDEN en SEBENING vonden bij een relaparotomie van een jeugdige patiënte, welke eenige jaren tevoren acute pancreasnecrose met sequestervorming had doorgemaakt, een pancreas, dat er normaal uitzag.

In den laatsten tijd heeft SKUBISZEWSKI (1930) de regeneratie van pancreasweefsel bestudeerd bij honden waarbij hij door injectie van gal in den ductus Wirsungianus een acute pancreasnecrose had veroorzaakt. Hij zag een gedeeltelijke regeneratie van het endocrine weefsel; deze nieuwvorming ging volgens hem uit van de fijnste uitvoergangetjes.

SPRENGELL bericht over een microscopisch nauwkeurig onder-

zocht klinisch geval. Hierbij vond hij dat de eilandjes van Langerhans intact waren gebleven, ook zelfs in een sekretisch gedeelte van het pancreas. Op sommige plaatsen waren de eilandjes zoo opvallend groot, dat een regeneratie moest worden aangenomen. Diabetes had de patiënt niet gehad.

b. Hoe moet men het ontstaan van de „Spät-diabetes” en de latente stoornissen verklaren, welke jaren lang na de pancreasnecrose optreden?

Als men de literatuur hierover bestudeert moet men tot de slotsom komen, dat hiervoor tot nu toe niet een voldoende verklaring bestaat. Bijna alle schrijvers gaan uit van de overtuiging, dat de diabetes enkel en alleen een gevolg is van de pancreasnecrose. Wel verschillen de inzichten eenigszins over de wijze waarop de diabetes zich ontwikkelt.

SEBENING stelt de anatomische beschadiging van het pancreas en het afstooten van sequesters verantwoordelijk, dus m.a.w. het verdwijnen van functioneerend klierweefsel. Het behouden gedeelte van de klier zou zich aanvankelijk kunnen herstellen. Pas na jaren wordt het interne secretie-apparaat insufficiënt, waarvoor hij twee oorzakelijke momenten aanvoert, nl. òf een nieuwe aandoening, òf een toenemende degeneratieve verandering van de eilandjes van Langerhans. Hij wijst erop, dat experimenteele ervaringen voor de laatste hypothese pleiten. Bij de proeven van SANDMEYER (1894), welke bij honden $\frac{8}{9}$ van het pancreas verwijderde, trad ook niet onmiddellijk diabetes op, maar pas na 4—13 maanden.

Tot een dergelijke opvatting komt BERNHARD (1931). Het viel hem op, dat in zijn materiaal juist dié patiënten later diabetes hadden gekregen, waarbij tijdens de pancreasnecrose sequesters waren uitgestooten en waarbij langen tijd een fistel bestaan had. Slechts éénmaal was diabetes ontstaan na een lichte pancreasaandoening. Hij neemt aan, dat in aansluiting aan acute pancreasnecrose een chronische pancreatitis ontstaat, waardoor de eilandjes van Langerhans verder beschadigd worden, tot tenslotte een insufficiëntie van het endocrine apparaat optreedt.

Overeenkomstige meeningen hebben JORNS, VOGEL, MATTHAES

PATZER. VOGEL vond bij obductie van een diabetes-patiënt, welke gestorven was aan een bloeding in een pancreascyste, een vast en geschrompeld pancreas, waarin vele litteekens aanwezig waren, die z.i. het pancreas door schrompeling tot atrofie hadden gebracht.

NEY stelt het optreden van diabetes na pancreasnecrose van 3 factoren afhankelijk:

1. uitbreiding van de pancreasvernietiging.
2. localisatie van de destructie. Hij wijst in dit verband op de onderzoeken van HEIBERG, die vond, dat in den staart van het pancreas de eilandjes van Langerhans veel grooter en talrijker zijn, dan in de andere gedeelten van de klier. Daarom mag men bij vernietiging van den staart eerder stoornissen in de interne secretie verwachten, dan wanneer andere gedeelten wegvallen.
3. vernietiging en beschadiging van die acineuze pancreasgedeelten, waar de regeneratie der eilandjes van uitgaat.

Voor het ontstaan van de secundaire diabetes stelt hij nu de samenwerking van twee verschillende processen verantwoordelijk. Het ééne daarvan is de pancreasnecrose waarbij meer of minder klierweefsel ten gronde gaat, het andere is het ouderdomsproces, dat elk orgaan doormaakt en waardoor ook in het pancreas atrofie en bindweefselvorming optreedt. Al naar verlies van actieve klier-substantie en een langzaam of snel beloop van het schrompelingsproces optreedt, ontstaat een insufficiëntie, welke langzamerhand tot diabetes voert.

TAMANN heeft een opvatting, welke eenigszins van alle bovenstaande theorieën afwijkt. Hij gelooft niet, dat de ernst der pancreasnecrose veel invloed heeft op de later optredende stoornissen in de koolhydraatstofwisseling. Hij kwam tot deze meening, omdat in zijn statistiek 7 patiënten, welke insufficiëntie van de endocrine functie van het pancreas bleken te hebben, hun pancreasnecrose alle hadden gekregen na het 40ste jaar.

Aan den anderen kant waren 8 van de 9 patiënten gezond gebleven uit de serie welke de pancreasnecrose op een leeftijd jonger dan 40 jaar hadden doorgemaakt.

Daarom kwam TAMANN tot de conclusie, dat pancreasnecrose alleen gevaar oplevert voor de inwendige secretie, als ze na het veertigste jaar optreedt.

Hij verklaarde dit verschijnsel door aan te nemen, dat het regeneratievermogen van de eilandjes van Langerhans na het 40ste jaar af zou nemen.

BERNHARD zag deze regel in zijn statistiek niet opgaan; ook bij onze patiënten komt dit niet uit.

Wanneer we bovenstaande opvattingen samenvatten, komen ze in hoofdzaak hierop neer, dat door alle onderzoekers de oorzaak van de „Spät diabetes” vrijwel uitsluitend aan de voorafgaande pancreasnecrose wordt toegeschreven.

ROSENBERG (1931) wijst er m.i. terecht op, dat we toch niet elke diabetes, welke na een pancreasnecrose ontstaat, enkel en alleen moeten wijten aan de pancreasbeschadiging. Waarschijnlijker is, dat hierbij talrijke factoren in het spel kunnen zijn, waarbij echter de *constitutie* van den patiënt als een zeer belangrijke factor beschouwd moet worden.

We zullen trachten dit standpunt eenigszins aannemelijk te maken door allereerst stelling te nemen tegenover de theorie van de pancreasbeschadiging en daarna argumenten aan te voeren voor de opvatting waarbij aan de constitutie een groote rol wordt toegeschreven.

I. *De vernietiging van pancreasklierweefsel zou een belangrijk aetiologisch moment zijn voor het ontstaan van de „Spät diabetes”.*

Tegenover deze opvatting kan men vele gevallen aanvoeren, waarbij ondanks verlies van een belangrijke hoeveelheid pancreasklierweefsel, later geen diabetes ontstond.

Zoo onderzocht SEBENING een patiënt 17 jaar na de acute pancreasnecrose; een groot deel van het pancreas was destijds te gronde gegaan en een sequester van 44 gram (ca. de helft van het pancreas) was door operatie verwijderd. Na die lange periode van 17 jaar bleek de bloedsuikercurve normaal te zijn.

KNOPFLACH deed mededeeling van een merkwaardige obductie bij een man van 82 jaar, welke 40 jaar tevoren een ernstige pancreasnecrose had doorgemaakt. Niettegenstaande bij de sectie maar een zeer kleine rest van het pancreasparenchym werd gevonden, had de patiënt nooit symptomen van diabetes vertoond. De rest van het pancreasweefsel was bovendien nog atrofisch en doorspekt met vetweefsel.

Over dergelijke waarnemingen berichten ZÖPFELL, KRAUL, OEHLER, WOLF, e.a.. REMIJNSE zag een van zijn patiënten \pm 18 jaar na de pancreasnecrose weder. Destijds waren zeer groote sequesters uitgestooten, waarvoor langdurige ziekenhuisverpleging noodzakelijk was. Nog lang bleef er daarna glucosurie bestaan, waarvoor diët werd voorgeschreven. Bij het onderzoek na 18 jaar bleek de patiënt volkomen gezond te zijn; het diët was sinds lang verlaten; er was geen glucosurie.

Dat ook de localisatie van de kliervernietiging niet zulk een belangrijke factor is, als Ney meent, konden we nagaan bij één van onze patiënten (42), bij wie 7 jaar na de pancreasnecrose obductie kon geschieden. Van het pancreas bleek alleen de kop behouden te zijn; diabetes had de patiënt echter nooit gehad, ofschoon volgens NEY het wegvallen van den pancreasstaart hiertoe zou praedisponeren. Zeer kleine resten van het pancreas blijken voldoende te zijn om de koolhydraatstofwisseling in evenwicht te houden, wat trouwens uit de proeven bij dieren ook reeds voldoende gebleken was.

Omgekeerd zien we diabetes optreden bij patiënten, bij wie we niet den indruk krijgen, dat door de pancreasnecrose groote klier-gedeelten vernietigd zijn. Al vond BERNHARD, dat bij 3 van zijn 4 diabetespatiënten tijdens de pancreasnecrose sequesters uitgestooten waren, wij zagen zoo iets bij geen enkele van onze patiënten, die desondanks toch diabetes kregen, al had de pancreasnecrose vroeger een mild beloop gehad.

BERNHARD beschikt waarschijnlijk toevallig over gevallen, waarbij veel sequestratie optrad, want ook in de literatuur vindt men dat niet zoo geregeld terug.

II. *In aansluiting aan de pancreasnecrose zou een chronische pancreatitis ontstaan, welke door bindweefselshrompeling tot atrofie van het klierweefsel zou leiden, waardoor ten slotte insufficiëntie van het endocrineapparaat zou ontstaan.*

In de eerste plaats is het de vraag of na een acute pancreasnecrose wel zoo vaak chronische pancreatitis ontstaat. GULEKE meent van wel, maar hij beroept zich hierbij vrijwel alleen op dierproeven. SCHMIEDEN vermeldt hiervan in zijn referaat 6 gevallen, wat op zijn materiaal omgerekend 1% beteekent.

In het algemeen is men het er over eens, dat de eilandjes van

Langerhans over veel meer weerstandsvermogen beschikken, dan de cellen van het externe secretieapparaat.

Indien nu het schrompelingsproces het pancreas zoodanig doet atrofiëeren, dat de interne secretie insufficiënt wordt, zou men waarschijnlijk ook mogen verwachten, dat de externe secretie onvoldoende wordt. Wij waren niet in de gelegenheid de externe secretie als zoodanig te onderzoeken. Klinisch kan men echter verdenking krijgen op het bestaan van onvoldoende externe pancreasfunctie door de aanwezigheid van dyspepsieklachten en vetdiarrhoeën. Bij het naonderzoek van de patiënten werd hier altijd naar gevraagd. In het bijzonder bij de diabeteslijders bestonden echter op dit gebied geen klachten; alleen gaven de patiënten 4 en 10 aan, dat ze vet voedsel niet goed konden verdragen, echter zonder dat daarbij diarrhoe optrad.

Zou nu chronische pancreatitis jarenlang symptomeloos verlopen, totdat ze zich ten slotte enkel en alleen manifesteert door het optreden van een diabetes? Dat kan ik me moeilijk voorstellen.

De laatste jaren is de aandacht gevestigd op de reactie van WELTMANN, welke in het algemeen soms eenige aanwijzing zou kunnen verstrekken over de aanwezigheid van een exsudatieve of een cirrhotische ontsteking. Hierbij wordt de coagulatie van serum bij verwarming nagegaan in een reeks buisjes, waarin het serum verdund is met calciumchlorideoplossingen van afdalende concentratie. In normale omstandigheden treedt coagulatie op tot in verdunningen met 0,5 en 0,4⁰/₁₀₀ calciumchlorideoplossing. Linksverschuiving zou wijzen op een exsudatief proces, rechtsverschuiving op een cirrhotisch proces. De uitkomsten van de reactie van WELTMANN, verricht bij het naonderzoek, zijn vereenigd in tabel 6.

Ofschoon het zeker niet geoorloofd is, hieruit definitieve gevolgtrekkingen te maken, kan men wel zeggen, dat de door ons gevonden waarden geen steun leveren voor de opvatting, dat bij deze patiënten een cirrhotisch proces aanwezig zou zijn. Slechts bij één patiënt (57) kon men van een rechtsverschuiving spreken, maar hierbij was de bloedsuikercurve normaal.

Bij uitzondering heeft men pathologisch-anatomisch sclerotische processen in het pancreas gezien na een vroegere pancreasnecrose. Bij één van onze patiënten (42) bestond de gelegenheid

om het pancreas $6\frac{1}{2}$ jaar na de necrose te onderzoeken. De patiënt was nu gestorven aan een operatie voor volvulus van het sigmoïd. Van het pancreas was alleen de kop overgebleven; deze was echter grooter dan normaal, waarschijnlijk gehypertrofiëerd. In verschillende coupes werd nergens iets van bindweefselvermeerdering gevonden.

SPRENGELL berichtte, zooals we reeds zagen, over een microscopisch nauwkeurig onderzocht geval, waarbij 18 maanden na een ernstige pancreasnecrose sclerotische weefselgedeelten in het pancreas waren te vinden. Zoowel in het overige parenchym als in de sclerotische gedeelten waren de eilandjes van Langerhans goed behouden gebleven en zoo opvallend groot, dat een regeneratie moest worden aangenomen. Diabetes had deze patiënt niet gehad.

Het beste zou men deze problemen kunnen benaderen door middel van pathologisch-anatomisch onderzoek van het pancreas, speciaal bij die patiënten, welke na een pancreasnecrose diabetes hebben gekregen. Hiervan zijn echter maar enkele gegevens bekend geworden, nl. van VOGEL, PATZER en KÖRTE.

De patiënt van VOGEL stierf aan een bloeding in een pancreascyste. Het pancreas bleek bij onderzoek hard en geschrompeld te zijn. Op sommige plaatsen was de klierstructuur niet meer te herkennen. Over het aspect van de eilandjes van Langerhans vermeldt hij echter niets.

PATZER beschreef het pathologisch-anatomisch onderzoek bij een patiënt, die 5 jaar na de pancreasnecrose diabetes had gekregen. Bij de pancreasnecrose was destijds een sequester uitgestooten; $1\frac{1}{2}$ jaar daarna was cholecystectomie verricht. Het pancreas bleek nog de gewone grootte te hebben, in den kop kon een onveranderde structuur worden waargenomen. Het lichaam en de staart waren doorwoekerd met bindweefsel en vetweefsel; van het extern-secretorische klierweefsel was hier niets meer overgebleven. Maar de eilandjes van Langerhans waren nog in grooten getale aanwezig. Wel scheen het, alsof een gedeelte hiervan atrofisch was geworden, doch daarnaast lagen er talrijke eilandjes, waarbij men nieuwvorming en hypertrofie moest aannemen.

De bekende patiënt van KÖRTE stierf 8 jaar na de pancreasnecrose in coma diabeticum. Bij de obductie bleek, dat het lichaam

en de staart van het pancreas door littekenweefsel vervangen waren. De kop was echter hypertrofisch, maar had overigens zijn normale structuur behouden.

Deze gevallen zijn niet overtuigend voor de meening, dat door een schrompelingsproces na de pancreasnecrose het endocrine systeem anatomisch zoo sterk gereduceerd zou worden, dat daardoor alleen een insufficiëntie te verklaren zou zijn.

III. *De constitutie van den patiënt als factor voor het ontstaan van de „Spät diabetes”.*

ROSENBERG is de eenige, die groote waarde hecht aan de constitutie van den patiënt voor het ontstaan van de „Spät diabetes”. Hij wijst er op, dat pancreasnecrose vaak ontstaat op den bodem van een combinatie van vetzucht met galsteenlijden; een constitutie-anomalie, welke men bij diabetes echter ook dikwijls aantreft. Hij is van meening, dat er verband bestaat tusschen de afwijking in het gestel, waarbij de pancreasnecrose voorkomt en die, waarbij diabetes ontstaan kan.

De vraag dringt zich nu op, of het niet waarschijnlijk is, dat èn de pancreasnecrose èn de diabetes bij den patiënt ontstaan, doordat zijn constitutie voor beide ziekten voorbeschikt.

Ter gelegenheid van het naonderzoek van onze patiënten werd nog eens de aandacht geschonken aan hun constitutie. Bij de rubriek der diabetespatiënten stond adipositas zonder uitzondering op den voorgrond. Een extreem voorbeeld hiervan was patiënt 8, welke 102 kg. woog bij een lengte van 167 cm.

Merkwaardigerwijs kwam adipositas bij de patiënten uit de beide andere rubrieken minder duidelijk naar voren; enkelen daarvan waren bepaald mager te noemen, wat uit tabel 6 te lezen is.

Een tweede opvallend verschijnsel was het frequent voorkomen van vaak zeer hooge bloeddruk (gemeten volgens Riva-Rocci).

Wanneer we nu in aanmerking nemen, dat alle patiënten uit de eerste rubriek zonder uitzondering galsteenlijders geweest waren, dan zijn als factoren van hun constitutie aan te wijzen: adipositas, galsteenlijden en hypertensie.

Is het niet verleidelijk, de diabetes van deze patiënten toe te schrijven aan hun sterk uitgesproken constitutieanomalie en het causale verband met de pancreasnecrose in twijfel te trekken? Een belangrijke steun voor deze opvatting is gelegen in het feit,

dat soms de diabetes aan de pancreasnecrose voorafgaat. ROSENBERG vond dat bij 9 van zijn 44 patiënten.

Onze patiënt 55 had reeds $6\frac{1}{2}$ jaar lang diabetes, voordat de pancreasnecrose ontstond.

Op grond van ons naonderzoek kan nog een ander belangrijk argument aangevoerd worden. Als de constitutie een groote rol speelt, was het te verwachten, dat men erfelijke factoren zou kunnen vinden. Bij onze patiënten werd dus gevraagd naar het voorkomen van diabetes in de familie. Bij 2 patiënten uit de diabetes-groep bleek dat inderdaad het geval te zijn.

Van patiënt 2 was een zuster van den vader aan diabetes gestorven.

Van patiënt 8 was een broer aan diabetes gestorven.

Daarnaast had een zuster van patiënt 7 uit de groep „latente stoornissen” eveneens diabetes.

Moeten we nu aan de pancreasnecrose allen invloed op het ontstaan van de diabetes ontzeggen? M.a.w. zouden deze patiënten zonder pancreasnecrose geen diabetes hebben gekregen? Men kan hierover slechts vermoedens uitspreken.

Veelal wordt diabetes in het algemeen als een endogene ziekte opgevat, die in sommige gevallen door exogene factoren manifest schijnt te worden. Misschien dat de pancreasnecrose een bijdrage levert om een labiel evenwicht verder te verstoren. Geeft het den doorslag? Waarschijnlijk niet, want dan zou de diabetes immers direct in aansluiting aan de pancreasnecrose manifest worden. Men krijgt meer den indruk, dat de diabetes bij deze patiënten omstreeks het 50ste jaar manifest wordt, onverschillig of de pancreasnecrose daarvoor kort of lang geleden is.

Ten slotte kan men zich afvragen of de patiënten met latente stoornissen later diabetes zullen krijgen. BERNHARD e.a. nemen dit aan omdat ze meenen, dat met het pancreasproces ook die stoornissen een progressief verloop hebben.

In het kader van de constitutie-theorie beschouwd, lijkt de mogelijkheid ook vrij groot; de verklaring is echter anders. Belangrijk zijn in dit verband de onderzoekingen, die bij adipositas

werden verricht. Ook hierbij werden vaak latente stoornissen in de suikerstofwisseling gevonden; bij sommigen kon men nu een overgang in diabetes vervolgen (BEELER en FRITZ, FRIEDENWALD en MORRISON, LABBÉ en BOULIN).

Verdere uitkomsten van het naonderzoek.

We bespreken tot slot nog even, wat het naonderzoek verder aan het licht bracht.

De uitwendige secretie van het pancreas kon bij onze patiënten niet systematisch onderzocht worden. Slechts 2 maal bestond de gelegenheid hierin eenig inzicht te verkrijgen, door een klinische observatie. Na SCHMIDT's proefdiët werden de faeces onderzocht op onverteerd vet en spierweefsel. Bij geen van beiden werden stoornissen in de vertering gevonden (bij pat. 40 na 1 jaar; bij pat. 41 na 2 jaar). Het feit, dat alle patiënten in een goeden voedingstoestand verkeerden, sommigen zelfs nog in gewicht toegenomen waren, wees er trouwens al op, dat stoornissen in de vertering niet verwacht konden worden.

SEBENING onderzocht bij 11 patiënten gedurende de eerste maanden na de pancreasnecrose de vertering door middel van SCHMIDT's proefdiët. Slechts 5 hadden in 't begin een lichte kreatorrhoe en steatorrhoe; deze stoornissen waren echter spoedig verdwenen.

Chronische pancreatitis kan moeilijk herkend worden, en vaak alleen vermoed worden door het optreden van vermagering, gebrek aan eetlust, kolieken, vetdiarrhoe. Bij geen enkele van onze patiënten bestond voldoende aanleiding om het bestaan van een chronische pancreatitis aan te nemen. Wel hadden 4 onderzochten wel eens diarrhoe gehad, maar waarschijnlijk niet de typische vetdiarrhoe.

Ook hadden 14 patiënten nu en dan nog vage buikklachten, meestal bestaande uit een gevoel van opzetting boven in den buik, last van het zuur, soms maagpijn en een enkele keer pijnaanvallen, welke den indruk van cholelithiasisklachten wekten. Opmerkelijk was, dat dit juist de patiënten waren, waarbij indertijd geen radicaaloperatie aan de galwegen was verricht.

Bij een patiënt (9) had de cholecystostomie zich niet gesloten; zoodoende was nu reeds 16 jaar lang een klein fisteltje blijven bestaan zonder veel klachten te geven. Bij onderzoek bleek het fistelvocht geen pancreasfermenten te bevatten.

Sommigen deelden mee, vet eten niet te kunnen verdragen of een afkeer van vet te hebben (5 patiënten).

Elf patiënten hadden geen buikklachten meer gehad na de pancreasnecrose; bij velen hiervan (6 patiënten) was destijds radicaal-operatie aan de galwegen verricht.

Bij 8 patiënten had zich na de operatie een *litteekenbreuk* ontwikkeld, waaraan misschien ten deele de buikklachten zijn toe te schrijven. Hiervoor was later bij 2 patiënten een buikwand-plastiek gedaan. SEBENING vermeldt ook het veelvuldig optreden van litteekenbreuken na operaties voor pancreasnecrose. Waarschijnlijk wordt de genezing van de wond in den buikwand ongunstig beïnvloed door pancreasfermenten, die door de drainage hiermee in contact komen.

Wanneer men de twee gevallen buiten beschouwing laat, waarbij abscessen ten slotte het beloop een ongunstige wending gaven, is bij geen enkele patiënt later een *recidief* van de pancreasnecrose opgetreden. Recidieven zijn betrekkelijk zeldzaam; bij de 624 overlevenden uit de statistiek van SCHMIEDEN trad 26 maal recidief op.

In aansluiting aan de pancreasnecrose had zich bij 4 onzer patiënten een *cyste* ontwikkeld.

Twee patiënten hadden resp. 2 en 3 jaar na de pancreasnecrose nog een zwangerschap doorgemaakt, zonder hiervan eenig nadeel te ondervinden. Zeven patiënten bleken later aan andere ziekten gestorven te zijn. Het onderzoek van de nuchtere urine op diastase volgens WOHLGEMUTH leverde bij alle patiënten normale waarden op, welke de 25 E nooit te boven gingen.

HOOFDSTUK X

SAMENVATTING

1. Op het eind der vorige eeuw werd een verwarrend aantal acute ziekelijke aandoeningen van het pancreas naast elkaar onderscheiden. Deze werden, vooral onder invloed van GULEKE, tot één ziektebeeld „acute pancreasnecrose” vereenigd.
De beteekenis van het „acute pancreasoedeem” is nog onbeslist.
2. De aetiologische beteekenis van het galsteenlijden wordt algemeen erkend: 38 van 46 onzer patiënten, wier galwegen onderzocht konden worden, hadden steenen.
De pathogenese is nog niet opgehelderd.
De canaliculaire en vasculaire theorieën, die besproken worden, bevredigen niet.
Wel kan de canaliculaire theorie voor de therapie als werkhypothese gebruikt worden; volgens haar kan men nuttig effect verwachten van drainage der galwegen.
3. Pathologisch-anatomisch vindt men necrose, bloeding en ontsteking. Vrijwel algemeen wordt aangenomen, dat de necrose primair is.
Vetweefselnecrosen kunnen waarschijnlijk ontstaan zoowel door contactwerking vanuit de buikholte, als door transport van fermenten langs de bloed- of lymphbaan. Ze waren bij 40 patiënten aanwezig, bij 5 afwezig.
4. De leeftijd van de meeste patiënten was tusschen 40 en 60 jaar. Er waren 49 vrouwen tegen 13 mannen; 43 patiënten hadden vetzucht.
Verreweg de meeste patiënten hadden tevoren galblaas- of maagklachten. Meestal bestonden deze klachten reeds langer dan een half jaar.
De klinische verschijnselen van de acute pancreasnecrose wor-

den beschreven aan de hand van onze waarnemingen bij 62 patiënten.

5. De ziekte verliep bij 5 patiënten foudroyant. Oligurie of anurie werd 5 maal waargenomen. Een patiënt braakte bloed, doordat een absces in de maag doorbrak.

Bij 2 patiënten werden sequesters verwijderd; bij 4 een absces gedraineerd.

Pseudocysten ontwikkelden zich bij 4 patiënten.

6. Bij de diagnostiek kwam de meeste verwisseling voor met acute cholecystitis, acute cholelithiasis, perforatie-peritonitis en ileus.
7. Vroeger werd vrij algemeen aangedrongen op vroegtijdige operatie. Deze bestond meestal uit kapselkleving van het pancreas met drainage.

Deze opvattingen zijn steeds meer verdrongen door een conservatief standpunt; men tracht nu zooveel mogelijk de genezing zonder operatie tot stand te brengen. Indien toch in het acute stadium geopereerd wordt, kan men van drainage der galwegen eenig nuttig effect verwachten.

8. De eigen gevallen werden behandeld volgens de volgende principes:

1 Aan conservatieve behandeling werd zooveel mogelijk de voorkeur gegeven.

2 Foudroyante vormen werden niet geopereerd, omdat de ervaring leert, dat operatie hier geen redding kan brengen.

3 Geopereerd werd, wanneer men ziekten, die operatie behoeven, niet kon uitsluiten.

4 In het intervalstadium werden die gevallen geopereerd, waarbij tijdens het beloop de symptomen van de zijde der galwegen geheel op den voorgrond stonden of waarbij het proces neiging had weer op te flikkeren.

5 Complicaties als abscessen en cysten nopen tot opereeren; van 62 patienten zijn er 39 genezen en 23 overleden:

in percentages: $\pm 63\%$ genezen; $\pm 37\%$ overleden.

9. Bij het naonderzoek werd speciale aandacht besteed aan de koolhydraatstofwisseling, door het vervaardigen van bloedsuikercurven.

De stoornissen, die gevonden werden, kunnen verdeeld worden in:

- a. primaire stoornissen, welke nog den eersten tijd na de pancreasnecrose aanwezig waren. Na een jaar bleek het evenwicht meestal hersteld te zijn.
- b. secundaire stoornissen, welke optraden na een interval, dat vaak vele jaren duurt.

Ad. a. De *primaire stoornissen* konden bij 3 patiënten vervolgd worden; bij één patiënt was hierbij fraai te zien, hoe kort na 't begin der pancreasnecrose nog een typische diabetische curve bestond, terwijl deze na 270 dagen tot de norm was teruggekeerd.

In de literatuur zijn enkele gevallen beschreven, waarbij kort na de pancreasnecrose ernstige diabetes ontstond; dat waren gevallen, waarbij uitgebreide orgaanvernietiging had plaats gehad. Meestal zijn de primaire stoornissen regressief.

Ad. b. De *secundaire stoornissen*: van 20 patiënten konden bloedsuikercurves verkregen worden, waarbij de pancreasnecrose reeds langer dan 1 jaar voorbij was.

Hiervan hadden 8 een duidelijke diabetische bloedsuikercurve; het tijdstip waarop de diabetes ontstaan was wisselde waarschijnlijk van 4—14 jaar na de pancreasnecrose. Bij 5 patiënten werden latente stoornissen in de koolhydraatstofwisseling aangetroffen.

Bij 7 patiënten konden de bloedsuikercurves normaal genoemd worden.

De *oorzaak* van de *primaire stoornissen* wordt vnl. gezocht in functioneele en anatomische beschadiging van het interne secretieapparaat door de necrose. Het herstel treedt waarschijnlijk op door langzaam resorbeeren van het pancreasproces en door regeneratie van eilandjes van Langerhans.

De *secundaire stoornissen* worden in de literatuur vrijwel uitsluitend aan de voorafgaande pancreasnecrose toegeschreven.

De vernietiging van pancreasweefsel door de necrose zou een belangrijk aetiologisch moment zijn; verder zou in aansluiting aan de pancreasnecrose een chronische pancreatitis ontstaan, welke door bindweefsel-schrompeling een atrofie van de klier zou geven, waardoor tenslotte insufficiëntie van het endocrine-apparaat zou ontstaan.

Tegen deze opvatting zijn o.a. volgende argumenten in te brengen:

- 1 Er zijn vele gevallen bekend, waarbij ondanks verlies van een belangrijke hoeveelheid pancreasweefsel, later toch niet diabetes ontstond (SEBENING, KNOPFLACH, e.a.).
- 2 Bij al onze diabetes-patiënten had de voorafgaande pancreasnecrose een mild verloop gehad, zonder dat er sequestrers afgestooten werden.
- 3 Waarschijnlijk ontstaat na een acute pancreasnecrose slechts zelden een chronische pancreatitis; volgens SCHMIEDEN in 1% der gevallen.
- 4 In 't algemeen is men het er over eens, dat het interne secretie-apparaat over veel meer weerstand beschikt dan het externe.

Indien nu door een schrompelingsproces de interne secretie insufficiënt zou worden, zou men wellicht ook een insufficiëntie van de externe secretie mogen verwachten.

Hiervan hadden onze patiënten met diabetes echter geen symptomen.

- 5 De uitkomsten van de reactie van WELTMANN bij onze patiënten verricht, leverden geen steun voor de opvatting, dat bij lijdens aan diabetes een cirrhotisch proces aanwezig zou zijn.
- 6 Slechts enkele malen werd tot nu toe pathologisch-anatomisch onderzoek van het pancreas verricht in 't bijzonder bij die patiënten, die na een pancreasnecrose diabetes hadden gekregen. Deze gevallen waren echter niet overtuigend voor de meening, dat een schrompelingsproces hierbij het endocrine systeem anatomisch zoo sterk gereduceerd had, dat daarvoor alleen een insufficiëntie te verklaren was.

Waarschijnlijker is, dat èn pancreasnecrose èn diabetes bij den patiënt ontstaan doordat zijn *constitutie* voor beide

ziekten voorbeschikt. Voor de constitutie als factor voor het ontstaan van de secundaire stoornissen laten zich o.a. volgende argumenten aanvoeren:

1. Bij de patiënten met diabetes bestond zonder uitzondering een sterke adipositas en hypertensie, welke samen met het galsteenlijden juist factoren vormen van de diabetes-constitutie in 't algemeen.
Merkwaardig was, dat sommige patiënten uit de andere groepen daarentegen bepaald mager genoemd konden worden.
2. Er zijn verscheidene gevallen bekend, waarbij diabetes aan de pancreasnecrose voorafging. ROSENBERG vond dat bij 9 van zijn 44 patiënten.
Eén van onze patiënten had reeds $6\frac{1}{2}$ jaar lang diabetes, voordat de pancreasnecrose ontstond.
3. Bij twee van onze patiënten uit de diabetesgroep kwam familiair diabetes voor. Daarnaast nog bij één patiënt uit de groep „latente stoornissen”.

Verdere uitkomsten van het naonderzoek:

Bij 2 patiënten werd de vertering onderzocht na SCHMIDT's proefdiët; er werden geen stoornissen gevonden.

Bij geen enkele patiënt bestond er reden om een chronische pancreatitis aan te nemen.

14 Patiënten hadden nu en dan nog vage buikklachten; hierbij was destijds geen radicaaloperatie der galwegen verricht.

11 Patiënten hadden na de pancreasnecrose geen buikklachten meer gehad.

Bij 8 patiënten had zich na de operatie een littekenbreuk ontwikkeld.

Recidieven waren niet opgetreden.

RÉSUMÉ

1. A la fin du siècle dernier, on faisait une distinction entre un nombre d'affections pathologiques du pancréas qui prêtaient à confusion. Sous l'influence de GULEKE, en particulier, elles furent réunis en un syndrome: la „nécrose aigüe du pancréas". La signification de „l'oedème pancréatique aigu" n'a pas encore été déterminée.
2. La signification étiologique de la lithiase biliaire est généralement admise; 38 des 46 malades dont nous avons pu examiner les voies biliaires avaient des pierres.
La pathogénèse n'est pas encore éclaircie.
Les théories canaliculaire et vasculaire, que nous avons discutées, ne peuvent nous satisfaire.
La théorie canaliculaire peut former la base d'une hypothèse, à étudier sur le domaine de la thérapie; d'après cette théorie, on peut atteindre un bon effet du drainage des voies biliaires.
3. L'anatomie pathologique montre de la nécrose, des hémorragies et de l'inflammation. On admet assez généralement que la nécrose est primaire.
Il est vraisemblable que les nécroses des tissus adipeux peuvent provenir tout aussi bien de l'action du contact à partir de la cavité abdominale, que du transport des ferments par les voies sanguines ou lymphatiques. Elles étaient présentes chez 40 malades et absentes chez 5 autres.
4. L'âge de la plupart des malades variait de 40 à 60 ans. On comptait 49 femmes et 13 hommes; 43 malades avaient de l'obésité. La plus grande partie d'entre eux avaient déjà souffert de la bile ou de l'estomac. Cela datait presque toujours de plus de six mois auparavant.
Les symptômes cliniques de la nécrose pancréatique aigüe sont décrits d'après nos observations personnelles sur 62 malades.

5. Chez 5 d'entre eux, le cours de la maladie a été foudroyant. Nous avons observé 5 fois de l'oligurie ou de l'anurie. Dans un cas, il y eut des vomissements de sang, par suite de la perforation d'un abcès dans l'estomac.
Des séquestres ont été extirpés chez 2 malades, tandis que chez 4 autres, il a été procédé au drainage d'un abcès.
Il s'est développé des pseudokystes chez 4 malades.
6. Au point de vue du diagnostic, on a fait le plus souvent une confusion avec cholécystite aigüe, cholélithiase aigüe, perforation-péritonite et iléus.
7. Autrefois, on insistait presque généralement sur la nécessité d'une opération faite dans un stade précoce. Cette opération a consisté le plus souvent à établir une fistule dans la capsule du pancréas et à y placer un drain.
Cette opinion est remplacée de plus en plus par celle en faveur du traitement conservatif et l'on essaye maintenant, autant que possible, d'obtenir la guérison sans opération. Pourtant, si l'opération est faite dans un stade aigu, on peut espérer un résultat favorable du drainage des voies biliaires.
8. Nous avons traité nos cas personnels selon les principes suivants :
 1. Donner le plus possible la préférence au traitement conservatif.
 2. Ne pas opérer les formes foudroyantes, parce que l'expérience montre que l'opération ne peut point ici amener le salut.
 3. Opérer, quand on ne peut exclure la présence de maladies nécessitant l'opération.
 4. Opérer, dans le stade d'intervalle, les cas au cours desquels les symptômes des voies biliaires ont pris complètement le premier plan ou dans lesquels le procès avait la tendance à se réveiller.
 5. Opérer en tout cas, s'il y a des abcès ou des kystes.
Sur 62 malades, 39 sont guéris et 23 sont morts. En pourcents : $\pm 63\%$ guéris, $\pm 37\%$ morts.
9. Lors de l'examen post-guérison, il a été donné une attention spéciale au métabolisme des hydrates de carbone et nous avons fait une courbe de la glycémie.
Les troubles constatés peuvent se diviser ainsi :
 - a. Troubles primaires, encore présents pendant les premiers

temps après la nécrose du pancréas. L'équilibre était généralement rétabli après un an.

b. Troubles secondaires, se présentant après un intervalle ayant souvent duré pendant des années.

Ad. a. Les troubles primaires ont été étudiés chez 3 malades; on pouvait bien observer chez l'un d'eux que, peu de temps après le début de la nécrose du pancréas, il y avait encore une courbe diabétique typique, qui a repris la normale après 270 jours.

La bibliographie décrit quelques cas dans lesquels il survint un diabète grave, peu après la nécrose du pancréas: ce sont des cas dans lesquels l'organe avait subi une destruction étendue. Les troubles primaires sont le plus souvent régressifs.

Ad. b. Les troubles secondaires: nous avons pu obtenir des courbes de la glycémie chez 20 malades dont la nécrose du pancréas était déjà finie depuis plus d'un an.

8 de ces malades avaient une courbe de glycémie nettement diabétique; le moment où le diabète avait débuté variait vraisemblablement entre 4 et 14 ans après la nécrose du pancréas.

Nous avons constaté chez 5 malades des troubles latents dans le métabolisme des hydrates de carbone.

La courbe de la glycémie pouvait être considérée comme normale chez 7 malades.

Nous cherchons principalement *la cause* des troubles primaires dans un endommagement fonctionnel et anatomique de l'appareil de sécrétion interne par la nécrose. Le rétablissement se produit vraisemblablement par la lente résorption du procès pancréatique et par la régénération des îlots de LANGERHANS.

Les troubles secondaires sont presque exclusivement imputés par la bibliographie à la nécrose pancréatique qui les a précédés. La destruction du tissu pancréatique par la nécrose serait un important moment étiologique; de plus, il surviendrait, faisant suite à la nécrose du pancréas, une pan-

créatite chronique; celle-ci serait cause qu'il se produirait, par rétraction du tissu conjonctif, une atrophie de la glande, conduisant finalement à de l'insuffisance de l'appareil endocrinien.

Les arguments suivants peuvent être apportés, entre autres, contre cette opinion :

1. On connaît de nombreux cas dans lesquels le diabète n'est pas survenu plus tard, malgré la perte d'une importante quantité de tissu pancréatique (SEBENING, KNOPFLACH, et autres).
2. Chez tous nos malades diabétiques, la nécrose pancréatique précédente avait eu un cours bénin et il ne s'était point détaché de séquestres.
3. Il est vraisemblable qu'une nécrose du pancréas aiguë ne soit que rarement suivie d'une pancréatite chronique; d'après SCHMIEDFN, ce ne serait qu'en 1% des cas.
4. En général, on est d'accord sur le fait que l'appareil de sécrétion interne est beaucoup plus résistant que celui de la sécrétion externe. Or, si par suite d'un procès de rétraction, la sécrétion interne devient insuffisante, on pourrait s'attendre aussi à une insuffisance de la sécrétion externe. Toutefois, nous n'avons pas observé ce symptôme chez ceux de nos malades qui avaient le diabète.
5. Les résultats de la réaction de WELTMANN, pratiquée chez nos malades, n'ont fourni aucun argument pour l'opinion qu'il y aurait chez les diabétiques un procès cirrhotique.
6. Quelquefois seulement, on a fait l'examen pathologo-anatomique du pancréas, en particulier chez les malades qui avaient eu le diabète après la nécrose pancréatique. Ces cas, toutefois, ne pouvaient donner de conviction quant au fait qu'un procès de rétraction aurait amené ici une réduction anatomique du système endocrinien qui fut assez forte pour suffire à expliquer une insuffisance. Il est plus vraisemblable que la nécrose du pancréas, tout aussi bien que le diabète, soient survenus chez le malade par suite de la prédisposition de sa *constitution* aux deux affections. On peut, entre autres, avancer ce qui suit comme argument en faveur de la consti-

tution en tant que facteur dans la pathogénèse des troubles secondaires:

1. Chez tous les malades diabétiques, sans exception, il y avait forte adiposité et hypertension; avec les calculs biliaires, ce sont justement des facteurs de la constitution diabétique en général.

Par contre, il était à remarquer que, dans les autres groupes, il y avait des malades vraiment maigres.

2. On connaît différents cas dans lesquels le diabète a précédé la nécrose pancréatique. ROSENBERG a constaté ce fait chez 9 de ses 44 malades.

Dans l'un de nos cas, le diabète existait depuis 6 ans $\frac{1}{2}$ lorsque survint la nécrose du pancréas.

3. Chez deux de nos malades du groupe des diabétiques, il y avait du diabète familial. Il en était de même chez un malade du groupe „troubles latents”.

Autres résultats de l'examen post-guérison.

La digestion de 2 malades est examinée après le régime d'épreuve de SCHMIDT; on n'a trouvé aucune anomalie.

On ne trouve chez aucun malade des raisons pour l'admission d'une pancréatite chronique.

14 malades se plaignaient vaguement de souffrir parfois du ventre; ils n'avaient subi autrefois aucune opération radicale des voies biliaires.

11 malades n'avaient plus souffert du ventre après la nécrose pancréatique.

8 malades avaient eu après l'opération une hernie de la cicatrice.

Il n'y avait pas eu de récidives.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Am Ende des vorigen Jahrhunderts wurde eine verwirrend grosse Anzahl akuter Erkrankungen des Pankreas nebeneinander unterschieden. Später wurden diese, besonders unter Einfluss GULEKES, zu einem Krankheitsbilde: „akute Pankreasnekrose“ vereinigt.
Die Bedeutung des „akuten Pankreasödems“ ist noch unentschieden.
2. Die ätiologische Bedeutung des Gallensteinleidens wird allgemein anerkannt; 38 von 46 unserer Patienten, deren Gallenwege untersucht werden konnten, hatten Gallensteine.
Die Pathogenese ist noch nicht aufgeklärt.
Die kanalikularen und vaskularen Theorien, die besprochen werden, befriedigen nicht.
Wohl aber kann die kanalikulare Theorie für die Therapie als Arbeitshypothese benutzt werden; nach ihr lässt sich eine nützliche Wirkung von einer Dränage der Gallenwege erwarten.
3. Pathologisch-anatomisch findet man Nekrose, Blutung und Entzündung. Fast allgemein wird angenommen, dass die Nekrose primär ist.
Fettgewebsnekrosen können wahrscheinlich sowohl durch Kontaktwirkung von der Bauchhöhle aus als durch Transport von Fermenten längs der Blut- oder Lymphbahn entstehen. Sie kamen bei 40 Patienten vor; bei 5 fehlten sie.
4. Das Alter der meisten Kranken variierte zwischen 40 und 60 Jahren; 49 Kranke gehörten dem weiblichen Geschlechte an, 13 dem männlichen. 43 Kranke litten an Fettsucht.
Weit aus die meisten Patienten hatten vorher Gallenblasen- oder Magenbeschwerden; meistens bestanden diese Beschwerden schon länger als ein halbes Jahr.
Die klinischen Erscheinungen der akuten Pankreasnekrose werden an Hand unserer Erfahrungen bei 62 Kranken beschrieben.

5. Die Krankheit verlief bei 5 Kranken „ultra akut“. Oligurie oder Anurie wurde 5 mal beobachtet. Ein Patient erbrach Blut, weil ein Abszess im Magen durchbrach.
Bei 2 Kranken wurden Sequester entfernt, bei 4 wurde ein Abszess dräniert. Pseudocysten entwickelten sich bei 4 Patienten.
6. Bei der Diagnostik kam am meisten Verwechslung mit akuter Cholecystitis, akuter Cholelithiasis, Perforations-Peritonitis und Ileus vor.
7. Früher wurde ziemlich allgemein auf frühzeitige Operation gedrängt. Diese bestand meistens aus Kapselspaltung des Pankreas mit Dränage.
Diese Ansichten sind immer mehr von einem konservativen Standpunkt verdrängt worden; man sucht jetzt die Heilung soviel wie möglich ohne Operation herbeizuführen. Wenn dennoch im akuten Stadium operiert wird, ist von Dränage der Gallenwege etwas Erfolg zu erwarten.
8. Die eigenen Fälle wurden nach den folgenden Prinzipien behandelt:
 - 1 Soviel wie möglich wurde konservative Behandlung bevorzugt.
 - 2 Schwere und schnell verlaufende Formen wurden nicht operiert, weil die Erfahrung lehrt, dass Operation hier keine Rettung bringen kann.
 - 3 Operiert wurde, wenn man Krankheiten, welche Operation erfordern, nicht ausschliessen konnte.
 - 4 Im Intervallstadium wurden diejenigen Fälle operiert, bei welchen während des Verlaufes die Symptome von seiten der Gallenwege ganz im Vordergrund standen oder bei denen der Prozess Neigung hatte wieder aufzufflackern.
 - 5 Komplikationen wie Abszesse und Cysten machen Operation erforderlich.
Von 62 Kranken genasen 39 und starben 23; in Prozenten bezw. 63% und 37%.
9. Bei der Nachuntersuchung wurde dem Kohlehydratstoffwechsel besondere Aufmerksamkeit gewidmet und zwar durch das Anfertigen von Blutzuckerkurven.
Die Störungen, die gefunden wurden, können in zwei Arten verteilt werden:
 - a. primäre Störungen, die noch in der ersten Zeit nach der

Pankreasnekrose vorhanden waren. Nach einem Jahre war das Gleichgewicht meistens wiederhergestellt.

- b. sekundäre Störungen, die nach einem Intervall auftraten, das oft viele Jahre dauerte.
- Ad. a. Die *primären Störungen* konnten bei 3 Patienten verfolgt werden. Bei einem Patienten war hierbei schön zu sehen, wie kurz nach dem Beginn der Pankreasnekrose noch eine typische diabetische Kurve bestand, während diese nach 270 Tagen zur Norm zurückgekehrt war.
In der Literatur sind einige Fälle beschrieben, in welchen kurz nach der Pankreasnekrose ernster Diabetes entstand. Das waren Fälle, bei denen ausgedehnte Organzerstörung stattgefunden hatte. Meistens sind die primären Störungen regressiv.
- Ad. b. Die *sekundären Störungen*: Von 20 Personen, bei welchen die Pankreasnekrose schon länger als ein Jahr vorbei war, konnten Blutzuckerkurven erhalten werden.
Von diesen Kranken hatten 8 eine deutliche diabetische Blutzuckerkurve; der Zeitpunkt, an welchem der Diabetes entstanden war, variierte wahrscheinlich von 4—14 Jahren nach der Pankreasnekrose.
Bei 5 Patienten wurden latente Störungen in dem Kohlenhydratstoffwechsel angetroffen.
Bei 7 Kranken konnten die Blutzuckerkurven als normal bezeichnet werden.

Die *ursache* der *primären Störungen* wird hauptsächlich in funktioneller und anatomischer Beschädigung des inneren Sekretionsapparates durch die Nekrose gesucht. Die Wiederherstellung tritt wahrscheinlich durch langsames Resorbieren des Pankreasprozesses und durch Regeneration der Langerhansschen Inseln auf.

Die *sekundären Störungen* werden in der Literatur nahezu ausschliesslich der vorangehenden Pankreasnekrose zugeschrieben.

Die Zerstörung von Pankreasgewebe durch die Nekrose soll ein wesentliches ätiologisches Moment sein; weiter soll in

Anschluss an die Pankreasnekrose eine chronische Pankreatitis entstehen, welche durch Bindegewebsschrumpfung eine Atrophie der Drüse herbeiführen soll, wodurch schliesslich Insuffizienz des endokrinen Apparates entsteht.

Gegen diese Ansicht lassen sich u.a. folgende Argumente vorbringen:

- 1 Es sind viele Fälle bekannt, in welchen trotz Verlustes einer bedeutenden Menge Pankreasgewebe später doch nicht Diabetes entstand (SEBENING, KNOPLACH u.a.).
- 2 Bei allen unseren Diabetes-Kranken hatte die vorangehende Pankreasnekrose einen milden Verlauf gehabt, ohne dass Sequester abgestossen wurden.
- 3 Wahrscheinlich entsteht nach einer akuten Pankreasnekrose nur selten eine chronische Pankreatitis, nach SCHMIEDEN nur in 1% der Fälle.
- 4 Im allgemeinen ist man sich darüber einig, dass der innere Sekretionsapparat viel mehr Widerstandsfähigkeit besitzt als der äussere.

Wenn nun durch einen Schrumpfungsprozess die innere Sekretion unzulänglich werden würde, dürfte man vielleicht auch eine Unzulänglichkeit der äusseren Sekretion erwarten.

Hiervon fanden sich aber bei unseren Diabeteskranken keine Symptome.

- 5 Die Resultate der bei unseren Kranken ausgeführten Weltmannschen Reaktion boten keine Stütze dar für die Ansicht, dass bei den Diabetespatienten ein zirrhotischer Prozess vorhanden sein soll.
 - 6 Nur einige Male wurde bisher eine pathologisch-anatomische Untersuchung des Pankreas vorgenommen, im besonderen bei denjenigen Patienten, die nach einer Pankreasnekrose Diabetes bekommen hatten. Diese Fälle waren indessen nicht überzeugend für die Meinung, dass ein Schrumpfungsprozess hierbei das endokrine System anatomisch so stark reduziert hatte, dass dadurch allein eine Insuffizienz zu erklären sei.
- Wahrscheinlicher ist, dass sowohl Pankreasnekrose als Diabetes dadurch bei dem Patienten entstehen, dass seine

Konstitution für beide Krankheiten prädisponiert. Für die Ansicht, dass die *Konstitution als Faktor* für das Entstehen der sekundären Störungen anzusehen ist, lassen sich u.a. folgende Argumente anführen:

1. Bei den Diabetespatienten bestand ausnahmslos eine starke Fettsucht und Hypertension, die zusammen mit dem Gallensteinleiden gerade Faktoren der Diabeteskonstitution im allgemeinen bilden.
Merkwürdig war, dass einige Patienten aus den anderen Gruppen dagegen geradezu mager genannt werden konnten.
2. Es sind verschiedene Fälle bekannt, bei welchen Diabetes der Pankreasnekrose voranging. ROSENBERG fand dies bei 9 von seinen 44 Patienten. Einer unserer Patienten hatte bereits $6\frac{1}{2}$ Jahre Diabetes, ehe die Pankreasnekrose entstand.
3. Bei zwei von unseren Patienten aus der Diabetesgruppe kam familiärer Diabetes vor, daneben noch bei einem Patienten aus der Gruppe mit „latenten Störungen“.

Weitere Resultate der Nachuntersuchung:

Bei zwei Patienten wurde die Verdauung untersucht nach SCHMIDTS Probediät; es wurden keine Störungen gefunden.

Bei keinem einzigen Patienten bestand Grund, eine chronische Pankreatitis anzunehmen.

14 Kranke hatten dann und wann noch undeutliche Unterleibsbeschwerden; bei ihnen war seinerzeit keine Radikaloperation der Gallenwege vorgenommen worden.

11 Patienten hatten nach der Pankreasnekrose keine Unterleibsbeschwerden mehr gehabt.

Bei 8 Patienten hatte sich nach der Operation ein Narbenbruch entwickelt.

Rückfälle waren nicht aufgetreten.

SUMMARY

1. The end of the previous century distinguished a confusing number of acute diseases of the pancreas. Under the influence of especially GULEKE they were grouped under one and the same syndrome, that of „acute pancreatic necrosis”.

The significance of „acute pancreatic oedema” is as yet obscure.

2. The aetiologic significance of gallstone is generally acknowledged; out of 46 of our patients whose bile-ducts could be examined, 38 had gallstones.

The problem of the pathogenesis is yet unsolved.

The canalicular and vascular theories, which are discussed, do not give a satisfactory solution of the problem.

It is true that the canalicular theory may be used in the therapy as a working hypothesis; according to it drainage of the bile-ducts will give satisfactory results.

3. Pathologically-anatomically there are necrosis, haemorrhage and inflammation. The necrosis is almost generally thought to be primary.

Necrosis of fatty tissue may probably develop from contact proceeding from the abdominal cavity, as well as from the transport of ferments along the blood and lymph vessels. They were found in 40 patients, in 5 they were absent.

4. The majority of patients were aged between 40 and 60. There were 49 women as against 13 men; 43 patients were obese.

By far the most patients had previously had gall-bladder or stomach complaints. Generally these complaints had existed for over 6 months. The clinical symptoms of acute pancreatic necrosis are described according to our observation of 62 patients.

5. In 5 cases the course of the illness was extremely rapid. Oliguria or anuria were observed 5 times. One patient vomited blood, owing to the bursting of an abscess in the stomach.

- In 2 patients sequestra were removed, in 4 an abscess was drained. Pseudocysts developed in 4 patients.
6. Diagnostically it was most frequently confounded with acute cholecystitis, acute cholelithiasis, perforation-peritonitis and ileus.
 7. Formerly early operation was usually insisted on. It generally consisted in cleavage of the capsule of the pancreas and drainage. These views have been gradually replaced by a conservative standpoint, it is now mostly attempted to bring about a cure without an operation. In cases where an operation is performed in the acute stage, drainage of the bile-ducts will usually have some useful effect.
 8. Our own cases were treated in accordance with the following principles:
 - 1 Conservative treatment was preferred wherever possible.
 - 2 Sudden malignant forms were not operated upon, because experience has shown that an operation cannot save the patient in such cases.
 - 5 We operated when there was a possibility of diseases which require an operation.
 - 4 Cases in which, during the course of the illness, the bile-duct symptoms were prominent, or in which the process showed signs of recurrence, were operated upon in the interval.
 - 5 Complications such as abscesses and cysts necessitate operation. Out of 62 patients 39 recovered and 23 died, that is, ca. 63 per cent. were cured, ca. 37 per cent. died.
 9. At the after-examination special attention was paid to the carbohydrate metabolism, by means of charts of the sugar circulating in the blood.

The disturbances found may be distinguished as:

 - a. primary disturbances, still present in the early stage after the pancreatic necrosis. After a year the equilibrium usually appeared to be restored.
 - b. secondary disturbances, occurring after an interval which had often lasted for many years.
 - Ad. a. The course of the primary disturbances could be followed in 3 patients: one case clearly showed how, shortly after the onset of the pancreatic necrosis, there was still a curve,

typical of diabetes, which was reduced to normal after 270 days.

Some cases have been described in the literature in which severe diabetes developed a short time after pancreatic necrosis. Those were cases in which the organ had been extensively destroyed. The primary disturbances were mostly recurrent.

- Ad. *b*. The secondary disturbances. Of 20 patients blood sugar curves could be made while the cure of the pancreatic necrosis had been completed more than a year before. Eight of them had evident diabetic blood sugar curves; the onset of the diabetes probably varied between from 4 to 14 years after the pancreatic necrosis. In 5 patients latent disturbances of the carbohydrate metabolism were found. In 7 patients the blood sugar curve might be called normal.

The cause of the primary disturbances is principally attributed to a functional and anatomical lesion of the internal secretory apparatus through necrosis. The recovery is probably brought about by slow resorbance of the pancreatic process and by regeneration of Langerhans' islands.

The secondary disturbances are almost exclusively attributed in the literature to the previous pancreatic necrosis. The destruction of pancreatic tissue by necrosis would be of great aetiologic importance, then chronic pancreatitis would develop, subsequent to the pancreatic necrosis, which in its turn would bring about atrophy of the gland through shrinking of the connective tissue, ultimately causing a deficiency of the endocrine apparatus. Against this view the following arguments may, amongst others, be put forward:

- 1 Many cases are known in which, in spite of considerable loss of pancreatic tissue, no diabetes developed afterwards (SEBENING, KNOPFLACH, a.o.).
- 2 In all our diabetes patients the preceding pancreatic necrosis had taken a mild course, without any casting off of sequestra.

3 The development of chronic pancreatitis after acute pancreatic necrosis is probably rare, according to SCHMIEDEN it occurs in 1 per cent of cases.

4 On the whole specialists are of opinion that the internal secretory apparatus has much more resistance than the external one.

If, then, after a shrinking process the internal secretion should become insufficient, the same might be expected of the external secretion.

Our diabetics, however, did not show any symptoms of this.

5 The result of the WELTMAN reaction in our patients did not support the view that in diabetic subjects there should be a cirrhotic process.

6 Thus far a pathological-anatomical examination of the pancreas was made only occasionally, especially in those patients who developed diabetes after pancreatic necrosis. These cases, however, did not confirm the view that here a shrinking process should have anatomically reduced the endocrine system to such an extent as in itself to account for any insufficiency.

It would seem more likely that both pancreatic necrosis and diabetes develop in a patient because he is predisposed for these diseases on account of his constitution. The following arguments may be adduced to the theory that the constitution should be a factor in the development of the secondary disturbances:

1. In the diabetic subjects there was unexceptionally pronounced adiposity and hypertension, which, together with gallstones, are the very factors of the diabetic constitution generally. It was remarkable that, as a matter of fact, some patients from the other group might, on the other hand, decidedly be called thin.

2. Several cases are known in which diabetes preceded pancreatic necrosis. ROSENBERG found this in 9 cases out of his 44. One of our patients had had diabetes for as long as $6\frac{1}{2}$ years before the onset of the pancreatic necrosis.

3. In 2 of our patients of the diabetes group, diabetes ran in the family. Also in one patient of the latent disturbances group.

Further results of the after-examination:

In 2 patients the digestion was examined after SCHMIDT's test meal, no disturbances were found.

In not one patient was there cause to assume chronic pancreatitis. 14 patients still had vague abdominal complaints occasionally; in these cases no radical operation of the bile-ducts had previously been performed.

11 patients had no more had abdominal complaints after the pancreatic necrosis.

In 8 patients a scar rupture had developed after the operation. Relapses had not occurred.

No.	Jaar	Geslacht	Leeftijd	Zwaarlijvig	Icterus	Aantal dagen tusschen begin en operatie	Diagnose ante op	Aard der operatie	Afloop	Pancreas	Galblaas	Duct. choledochus
1	1920	vr.	30	?	—	11	recidiveerende cholecystitis	cholecystect. + drain. duct. hepat. + drain. bursa oment.	ontslag 24 dgn. na op.	kop etterig ontstoken met sequesters.	wand is verdikt, bevat steenen, resten van recidiv. ontst.	niet verwijfd, geen steenen
2	1920	vr.	37	+	?	11	chloelithiasis	cholecystect. + drain. duct. hepat.	ontslag 27 dgn. na op.	kop is vuistdik; geheele pancr. is verhard.	gespannen, bevat steenen.	geen steenen.
3	1921	vr.	60	?	—	—	zonder operatie gestorven	—	† na 1 dag	diffuus verdikt, kop is zeer dik, necrose.	1 steentje	geen steenen
4	1921	vr.	47	+	—	1	diagnose kon niet gesteld worden	drain. bursa oment.	ontslag 18 dgn. na op.	vast en verdikt.	zoo gespannen, dat event. steenen niet te voelen zijn.	?
5	1921	vr.	39	—	—	3	ileus	galbl. drain. + drain. For. Winsl.	ontslag 45 dgn. na op.	verhard	vergroot, bevat steenen	geen steenen
6	1920	vr.	76	—	?	8	peritonitis	galbl. drain. + drain. Douglas	† 2 dagen na operatie.	necrose	gespannen, bevat steenen	steenen in papilla Vateri
7	1921	m.	40	—	?	2	maagperf. niet uit te sluiten	galbl. drain. + drain. bij pancr. kop.	ontslag 68 dng. na op.	vast en verdikt	vergroot, bevat steenen	verwijfd en bevat steenen
8	1922	vr.	48	++	+	9	cholelithiasis.	cholecystect. + drain. duct. hepat.	ontslag 42 dgn. na op.	kop vast, vergroot	vergroot, bevat steenen	gespannen, geen steenen
9	1922	vr.	58	+	—	1	invaginatie?	galbl. drain. + drain. Douglas	ontslag 53 dgn. na op.	aangeven door oedeem	gespannen, bevat steenen	—
10	1923	vr.	38	—	—	18	cholelithiasis.	cholecystect. + drain. duct. hepat. + drain. p. cyste	ontslag 48 dgn. na op.	sterk vergroot	sterk gespannen, steenen	enkele steentjes
11	1923	vr.	22	+	+	?	cholelithiasis.	cholecystect. + drain. duct. hepat.	ontslag 25 dgn. na op.	kop vuistgroot	vergroot, weinig gespannen, steen	wijd, geen steenen
12	1923	vr.	58	+	—	enkele uren	perforatie-peritonitis	galbl. drain.	† 18 dagen na operatie	kop zeer dik en hard	gespannen, steenen	geen steenen
13	1924	vr.	67	+	+	3	ileus?	galbl. drain.	ontslag 46 dgn. na op.	?	veel steenen	?
14	1924	m.	54	++	+	?	cholelithiasis.	galbl. drain.	ontslag 20 dgn. na op.	zeer dik en hard	sterk gespannen	?
15	1925	m.	70	—	+	—	niet geopereerd.	—	† 24 dgn. na begin der pn.	eteris haemorrh.-ontstoken	gespannen, steenen	steenen, ook in papil
16	1925	vr.	53	++	+	10	cholelithiasis.	cholecystect. + drain. duct. hepat.	ontslag 22 dgn. na oper.	verhard	gespannen, veel st.	verwijfd, steenen
17	1926	vr.	70	?	—	enkele uren	perforatie-peritonitis (maag?)	galbl. drain. + drain. duct. hepat.	† 24 dgn. na operatie	kop verdikt en verhard	gespannen, steenen	geen steenen
18	1926	vr.	63	+	—	20	ileus?	cholecystect. + drain. duct. hepat.	† 2 dagen na operatie	verharde kop	gespannen, bij operatie geen steenen te voelen, bij obductie veel steenen	steenen
19	1926	vr.	26	+	—	—	pancreasabsces	drainage pancreasabsces.	† 5 dagen na operatie	pancreasabsces.	?	?
20	1926	vr.	49	?	?	1	perforatie-peritonitis?	galbl. drain.	ontslag 53 dgn. na op.	?	zeer sterk gespannen, veel steenen	?
21	1927	vr.	57	++	—	—	niet geopereerd.	—	† 18 dgn. na 't begin	pancr. zelf niet necrot., maar zijn vet	veel steenen	wijd, veel steenen

No.	Jaar	Geslacht	Leeftijd	Zwaarlijvig	Icterus	Aantal dagen tusschen begin en operatie	Diagnose ante op	Aard der operatie	Afloop	Pancreas	Galblaas	Duct. choledochus
1	1920	vr.	30	?	—	11	recidiveerende cholecystitis	cholecystect. + drain. duct. hepat. + drain. bursa oment.	ontslag 24 dgn. na op.	kop etterig ontstoken met sequesters.	wand is verdikt, bevat steenen, resten van recidiv. ontst.	niet verwijd, geen steenen
2	1920	vr.	37	+	?	11	chloelithiasis	cholecystect. + drain. duct. hepat.	ontslag 27 dgn. na op.	kop is vuistdik; geheele pancr. is verhard.	gespannen, bevat steenen.	geen steenen.
3	1921	vr.	60	?	—	—	zonder operatie gestorven	—	† na 1 dag	diffuus verdikt, kop is zeer dik, necrose.	1 steentje	geen steenen
4	1921	vr.	47	+	—	1	diagnose kon niet gesteld worden	drain. bursa oment.	ontslag 18 dgn. na op.	vast en verdikt.	zoo gespannen, dat event. steenen niet te voelen zijn.	?
5	1921	vr.	39	—	—	3	ileus	galbl. drain. + drain. Fowl. Winsl.	ontslag 45 dgn. na op.	verhard	vergroot, bevat steenen	geen steenen
6	1920	vr.	76	—	?	8	peritonitis	galbl. drain. + drain. Douglas	† 2 dagen na operatie.	necrose	gespannen, bevat steenen	steenen in papilla Vateri
7	1921	m.	40	—	?	2	maagperf. niet uit te sluiten	galbl. drain. + drain. bij pancr. kop.	ontslag 68 dng. na op.	vast en verdikt	vergroot, bevat steenen	verwijd en bevat steenen
8	1922	vr.	48	++	+	9	cholelithiasis.	cholecystect. + drain. duct. hepat.	ontslag 42 dgn. na op.	kop vast, vergroot	vergroot, bevat steenen	gespannen, geen steenen
9	1922	vr.	58	+	—	1	invaginatie?	galbl. drain. + drain. Douglas	ontslag 53 dgn. na op.	aangeven door oedeem	gespannen, bevat steenen	—
10	1923	vr.	38	—	—	18	cholelithiasis.	cholecystect. + drain. duct. hepat. + drain. p. cyste	ontslag 48 dgn. na op.	sterk vergroot	sterk gespannen, steenen	enkele steentjes
11	1923	vr.	22	+	+	?	cholelithiasis.	cholecystect. + drain. duct. hepat.	ontslag 25 dgn. na op.	kop vuistgroot	vergroot, weinig gespannen, steen	wijd, geen steenen
12	1923	vr.	58	+	—	enkele uren	perforatie-peritonitis	galbl. drain.	† 18 dagen na operatie	kop zeer dik en hard	gespannen, steenen	geen steenen
13	1924	vr.	67	+	+	3	ileus?	galbl. drain.	ontslag 46 dgn. na op.	?	veel steenen	?
14	1924	m.	54	++	+	?	cholelithiasis.	galbl. drain.	ontslag 20 dgn. na op.	zeer dik en hard	sterk gespannen	?
15	1925	m.	70	—	+	—	niet geopereerd.	—	† 24 dgn. na begin der pn.	eteris haemorrh.-ontstoken	gespannen, steenen	steenen, ook in papil
16	1925	vr.	53	++	+	10	cholelithiasis.	cholecystect. + drain. duct. hepat.	ontslag 22 dgn. na oper.	verhard	gespannen, veel st.	verwijd, steenen
17	1926	vr.	70	?	—	enkele uren	perforatie-peritonitis (maag?)	galbl. drain. + drain. duct. hepat.	† 24 dgn. na operatie	kop verdikt en verhard	gespannen, steenen	geen steenen
18	1926	vr.	63	+	—	20	ileus?	cholecystect. + drain. duct. hepat.	† 2 dagen na operatie	verharde kop	gespannen, bij operatie geen steenen te voelen, bij obductie veel steenen	steenen
19	1926	vr.	26	+	—	—	pancreasabsces	drainage pancreasabsces.	† 5 dagen na operatie	pancreasabsces.	?	?
20	1926	vr.	49	?	?	1	perforatie-peritonitis?	galbl. drain.	ontslag 53 dgn. na op.	?	zeer sterk gespannen, veel steenen	?
21	1927	vr.	57	++	—	—	niet geopereerd.	—	† 18 dgn. na 't begin	pancr. zelf niet necrot., maar zijn vet	veel steenen	wijd, veel steenen

No.	Jaar	Geslacht	Leeftijd	Zwaarlijvig	Icterus	Aantal dagen tusschen begin en operatie	Diagnose ante op	Aard der operatie
22	1927	vr.	65	?	+	1	perforatie maag of galbl.	cholecystect. + drain. duct. hepat.
23	1927	vr.	60	?	+		niet geopereerd	
24	1927	m.	47	?	+	?	maagperf.?	galbl. drain.
25	1928	m.	45	?	?	56	pancr. cyste.	drain. pancr. cyste.
26	1928	vr.	60	+	+		niet geopereerd.	
27	1928	vr.	61	+	+		niet geopereerd.	
28	1928	vr.	45	+	—		niet geopereerd.	
29	1928	vr.	58	+	—	30	pancr. cyste.	cholecystect. + drain. pancr. cyste.
30	1929	vr.	21	+	+	38	cholelithiasis.	cholecystect. + choled. drain.
31	1931	vr.	54	+	+	enkele uren	maagperf.?	galbl. drain.
32	1931	vr.	43	+	+	30	cholelithiasis.	cholecystect. + chol. drain.
33	1932	vr.	46	+	+		niet geopereerd.	
34	1932	m.	43	+	?	?	absces.	drain. bursa oment.
35	1932	vr.	54	+	—	7	cholangitis septica	galbl. drain. + drain. omgeving pancreas.
36	1933	vr.	46	++	?	3	pancreasnecrose met progressie.	galbl. drain.
37	1934	m.	41	+	?	2	anurie door steen	drain. omgeving pancreas.
38	1934	m.	66	++	—	6 uur	maagperf.	laparotomia probatoria.
39	1930	vr.	19	+	—	5	pancreasnecrose met progressie; later absces.	galbl. drain. Later abscesincisie.
40	1936	vr.	42	+	?	1	cholelithiasis.	galbl. drain.
41	1936	m.	41	+	—	32	cyste of absces.	laparot. probat.
42	1930	m.	55	—	?	enkele uren	ileus.	laparot. probat.
43	1937	vr.	28	+	+		niet geopereerd.	
44	1937	vr.	43	++	—	enkele uren	maagperf.	galbl. drain.
45	1938	m.	38	+	+	?	paranephritisch- of pancreasabsces	incisie pancr. absces.
46	1938	vr.	49	++	—	3½ mnd.	pancr. absces of cyste.	laparot. probat.

Afloop	Pancreas	Galblaas	Duct. choledochus
† 1 dag na operatie	kop iets verdikt	niet gespannen, geen steenen	geen steenen
† 8 dagen na 't begin	dik, hard	vol steenen	geen steenen
† 5 dagen na operatie	dik en hard	groot, vol steenen	
ontslag 72 dgn. na op.	cyste	geen steenen	?
† 33 dgn. na 't begin der p.n.	krom en stijf door ontstekingsprocessen, absces	steenen	steenen, ook in papil
† 1 dag na 't begin der p.n.	absces in pancreas geperfor. in bursa omentalis	zeer hard, steenen	zeer wijd, steenen
† 15 dgn. na 't begin der p.n.	absces in staart	bevat galconcrementen	geen steenen
ontslag 24 dgn. na op.	cyste	pral gevuld, steenen	?
ontslag 20 dgn. na op.	zeer groot en hard	3 st. in cysticus	geen steenen
† 2 dagen na operatie	dik, vooral de kop	gespannen, steenen	?
ontslag 24 dgn. na op.	dik, infiltraat er om heen	niet erg gespannen, steenen	geen steenen
† 2 dagen na begin der p.n.	haemorrhagie, necrose, vetw. necrose	vol steentjes	vol steenen, ook papil
† 8 dagen na operatie	pancr. zelf vrij normaal, ligt temidden van vetnecroses	enkele steentjes	geen steenen
ontslag 97 dgn. na op.	kop verdikt en hard	wankleurig, cholecystitis	
ontslag 36 dgn. na secundaire cholecystectomie	kop gezwollen	sterk gespannen, steenen	geen afwijkingen
† enkele uren na operatie	„apoplexie”	een steen	geen afw.
† enkele uren na operatie	gezwollen, doorbloed.	gespannen, groot	in papil afsluitsteentjes
† (recidiveerende abscesvorming).	zeer sterk verdikt	paar steenen	?
ontslag 34 dgn. na op.	kop verdikt	gespannen, geen st.	?
ontslag 85 dgn. na op.	om pancreas groot infiltraat	?	?
ontslag 52 dgn. na op.	hard, bloederig geïnfiltreerd	Bij obductie 1937: geen steenen	Bij obductie 1937: geen steenen
† 1 dag na begin der p.n.	dik, haemorrhagie, necrose	veel steenen	enkele steentjes ook in papil
ontslag 45 dgn. na op.	kop vuistgroot gezwollen	sterk gespannen, steenen	niet af te tasten
† (zgn. „Spätabsces)	absces	enkele steenen	galwegen verwijd, steen in papil
ontslag 58 dgn. na op.	ligt in groot infiltraat	?	?

No.	Jaar	Geslacht	Leeftijd	Zwaarlijvig	Icterus	Aantal dagen tusschen begin en operatie	Diagnose ante op	Aard der operatie
22	1927	vr.	65	?	+	1	perforatie maag of galbl.	cholecystect. + drain. duct. hepat.
23	1927	vr.	60	?	+		niet geopereerd	
24	1927	m.	47	?	+	?	maagperf.?	galbl. drain.
25	1928	m.	45	?	?	56	pancr. cyste.	drain. pancr. cyste.
26	1928	vr.	60	+	+		niet geopereerd.	
27	1928	vr.	61	+	+		niet geopereerd.	
28	1928	vr.	45	+	—		niet geopereerd.	
29	1928	vr.	58	+	—	30	pancr. cyste.	cholecystect. + drain. pancr. cyste.
30	1929	vr.	21	+	+	38	cholelithiasis.	cholecystect. + choled. drain.
31	1931	vr.	54	+	+	enkele uren	maagperf.?	galbl. drain.
32	1931	vr.	43	+	+	30	cholelithiasis.	cholecystect. + chol. drain.
33	1932	vr.	46	+	+		niet geopereerd.	
34	1932	m.	43	+	?	?	absces.	drain. bursa oment.
35	1932	vr.	54	+	—	7	cholangitis septica	galbl. drain. + drain. omgeving pancreas.
36	1933	vr.	46	++	?	3	pancreasnecrose met progressie.	galbl. drain.
37	1934	m.	41	+	?	2	anurie door steen	drain. omgeving pancreas.
38	1934	m.	66	++	—	6 uur	maagperf.	laparotomia probatoria.
39	1930	vr.	19	+	—	5	pancreasnecrose met progressie; later absces.	galbl. drain. Later abscesincisie.
40	1936	vr.	42	+	?	1	cholelithiasis.	galbl. drain.
41	1936	m.	41	+	—	32	cyste of absces.	laparot. probat.
42	1930	m.	55	—	?	enkele uren	ileus.	laparot. probat.
43	1937	vr.	28	+	+		niet geopereerd.	
44	1937	vr.	43	++	—	enkele uren	maagperf.	galbl. drain.
45	1938	m.	38	+	+	?	paranephritisch- of pancreasabsces	incisie pancr. absces.
46	1938	vr.	49	++	—	3 1/2 mnd.	pancr. absces of cyste.	laparot. probat.

Afloop	Pancreas	Galblaas	Duct. choledochus
† 1 dag na operatie	kop iets verdikt	niet gespannen, geen steenen	geen steenen
† 8 dagen na 't begin	dik, hard	vol steenen	geen steenen
† 5 dagen na operatie	dik en hard	groot, vol steenen	?
ontslag 72 dgn. na op.	cyste	geen steenen	steenen, ook in papil
† 33 dgn. na 't begin der p.n.	krom en stijf door ontstekingsprocessen, absces	steenen	
† 1 dag na 't begin der p.n.	absces in pancreas geperfor. in bursa omentalis	zeer hard, steenen	zeer wijd, steenen
† 15 dgn. na 't begin der p.n.	absces in staart	bevat galconcrementen	geen steenen
ontslag 24 dgn. na op.	cyste	pral gevuld, steenen	?
ontslag 20 dgn. na op.	zeer groot en hard	3 st. in cysticus	geen steenen
† 2 dagen na operatie	dik, vooral de kop	gespannen, steenen	?
ontslag 24 dgn. na op.	dik, infiltraat er om heen	niet erg gespannen, steenen	geen steenen
† 2 dagen na begin der p.n.	haemorrhagie, necrose, vetw. necrose	vol steentjes	vol steenen, ook papil
† 8 dagen na operatie	pancr. zelf vrij normaal, ligt temidden van vetnecroses	enkele steentjes	geen steenen
ontslag 97 dgn. na op.	kop verdikt en hard	wankleurig, cholecystitis	
ontslag 36 dgn. na secundaire cholecystectomie	kop gezwollen	sterk gespannen, steenen	geen afwijkingen
† enkele uren na operatie	„apoplexie”	een steen	geen afw.
† enkele uren na operatie	gezwollen, doorbloed.	gespannen, groot	in papil afsluitsteentjes
† (recidiveerende abscessvorming).	zeer sterk verdikt	paar steenen	?
ontslag 34 dgn. na op.	kop verdikt	gespannen, geen st.	?
ontslag 85 dgn. na op.	om pancreas groot infiltraat	?	?
ontslag 52 dgn. na op.	hard, bloederig geïnfiltreerd	Bij obductie 1937: geen steenen	Bij obductie 1937: geen steenen
† 1 dag na begin der p.n.	dik, haemorrhagie, necrose	veel steenen	enkele steentjes ook in papil
ontslag 45 dgn na op.	kop vuistgroot gezwollen	sterk gespannen, steenen	niet af te tasten
† (zgn. „Spätabsces)	absces	enkele steenen	galwegen verwijd, steen in papil
ontslag 58 dgn. na op.	ligt in groot infiltraat	?	?

B. CONSERVATIEF BEHANDELDE PATIENTEN.

No.	Jaar	Ge- slacht	Leef- tijd	Zwaar- lijvig	Icterus	Afloop
47	1920	vr.	49	+	+	ontslag 1 week na 't begin der p.n.
48	1921	vr.	72	+	?	ontslag 32 dagen na 't begin der p.n.
49	1926	vr.	62	++	—	ontslag 12 dgn. na 't begin der p.n.
50	1929	vr.	57	++	—	ontslag 9 dgn. na 't begin der p.n.
51	1929	vr.	46	++	?	ontslag 58 dgn. na 't begin der p.n.
52	1931	vr.	64	?	—	ontslag 15 dgn. na 't begin der p.n.
53	1932	vr.	53	++	—	ontslag 18 dgn. na 't begin der p.n.
54	1932	vr.	54	+	?	† 82 dgn. na 't begin der p.n.
55	1933	vr.	40	+	—	ontslag 45 dgn. na 't begin der p.n.
56	1933	vr.	40	?	—	ontslag 19 dgn. na 't begin der p.n.
57	1934	vr.	47	+	—	ontslag 26 dgn. na 't begin der p.n.
58	1935	vr.	57	++	?	ontslag 79 dgn. na 't begin der p.n.
59	1936	vr.	53	++	?	ontslag 35 dgn. na 't begin der p.n.
60	1936	vr.	52	++	?	ontslag 30 dgn. na 't begin der p.n.
61	1936	vr.	56	—	?	ontslag 62 dgn. na 't begin der p.n.
62	1937	vr.	62	+	+	ontslag 209 dgn. na 't begin der p.n.

LITERATUURLIJST

- Uitgebreide literatuuropgaven zijn te vinden in:
- GROSS en GULEKE: Die Erkrankungen des Pankreas. Verlag: Springer, 1924.
- SCHMIEDEN en SEBENING: Chirurgie des Pankreas. Deutsche Chirurgen Congres, 1927.
- GRUBER in: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie van Henke-Lubarsch. Verlag: Springer, Band 5, 1929.
- BROCO en VARANGOT: Traitement chirurgical des pancréatites; Congrès Français de Médecine, Québec 1934; Masson et Cie. 1934.
- BECKMAN: Contributions au diagnostic des pancréatites chirurgicales. Acta chirurg. Scandin. Vol. LXXVIII Suppl. XLIV. Stockholm 1936.
- ARCHIBALD. The experimental production of pancreatitis as the result of the resistance of the common ductsphincter. Surg. Gyn. and Obst. Vol. 28. Blz. 529; 1919.
- ARCHIBALD. Acute oedema of the pancreas. Ann. Surg. 90. Blz. 803; 1929.
- ARCHIBALD en GIBBONS. Further data concerning the experimental production of pancreatitis. Ann. Surg. Bd. 74. Blz. 426; 1921.
- ARNSPERGER. Zur Pathologie und Chirurgie der akuten Pankreatitis. D. Zeitschr. f. Chir. Bd. 189. Blz. 189; 1924.
- ARNSPERGER. Akute Pancreatitis. Zentr. Bl. f. Chir. Blz. 534; 1935.
- BALÓ. Zur Frage der Entstehungsursache der Pankreasnekrose. Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat. enz. Bd. 92. Blz. 14; 1933.
- BALÓ en LOVAS. Über den Fermentgehalt der menschlichen Bauchspeicheldrüse. Virchow's Archiv f. pathol. Anat. Bd. 288. Blz. 326; 1933.
- BALOG. Mehrmals rezidierte Pankreasnekrose. Zentralbl. f. Chir. Blz. 1372; 1931.
- BALSER. Über Fettnekrose, eine zuweilen tödliche Krankheit des Menschen. Virchow's Archiv f. pathol. Anat. enz. Bd. 90. Blz. 520; 1882.
- BAUER, R. Pankreasnekrose mit hochgradiger Oligurie und Urämie. Klin. W.schr. II. Blz. 2095; 1932.
- BAUER, R. Fall von chloropenischer Urämie bei Pankreastumor und eine neue Seroreaktion. Wien. Klin. W.schr. Blz. 860; 1933.

- BAUMANN, J. Zur Methodik der Bestimmung der Pankreasdiastase im Urin. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 216. Blz. 98; 1929.
- BAUMANN, J. Experimentelle Untersuchungen zur Behandlung der akuten Pankreasnekrose mit trypsinhemmenden Mitteln. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 238. Blz. 671; 1933.
- BAUMANN, J. Über Chemotherapie bei der akuten Pankreasnekrose. Sitzgsber. Ges. Naturwiss. 68; Blz. 59; 1933.
- BAUMANN, J. Trypsinbestimmungen bei akuter Pankreasnekrose. Archiv f. Klin. Chir. Bd. 177. Blz. 630; 1933.
- BECKMAN. Contributions au diagnostic des Pancréatites Chirurgicales. Acta Chir. Scand. Vol. LXXVIII Supp. XLIV; 1936.
- BEELER en FITZ. Observations on glycemias, glycuressis and water excretion in obesity. Arch. of int. med. Vol. 28. Blz. 804; 1921.
- BENDA. Eine makro- und mikrochemische Reaction der Fettgewebsnekrose. Virchows Arch. Bd. 161. Blz. 194; 1900.
- BENEKE. Anatomische Folgen reflectorischer Angiospasmen. Münch. mediz. W.schr. Blz. 1773; 1931.
- BERG. Fortschritte aus dem Gebiete des Verdauungskanal. Röntgenpraxis. Blz. 217; 1937.
- BERGER. Aus der inneren Klinik der Pankreaserkrankungen. Wien. Klin. W.schr. Blz. 1473 en 1507; 1933.
- BERGMANN. Internistisches Korreferat zur Chirurgie des Pankreas. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 148. Blz. 388; 1927.
- BERGMANN und GULEKE. Zur Theorie der Pankreasvergiftung. Münch. Med. W.schr. Nr. 32; 1910.
- BERNHARD. Über bemerkenswert starke Blutzuckererhöhung bei einem Fall von akuter Pankreasnekrose. Zbl. Chir. Blz. 1152; 1930.
- BERNHARD. Die Beziehungen zwischen den Erkrankungen der Gallenwege und akuten Pankreasnekrosen. Dtsch. Z. Chir. Bd. 231. Blz. 1; 1931.
- BERNHARD. Das Auftreten des Diabetes Mellitus nach akuten Pankreaserkrankungen. Klin. W.schr. I. Blz. 632; 1931.
- BERNHARD. Die Chirurgie der akuten Pankreaserkrankungen. Zbl. Chir. Blz. 71; 1935.
- BERNHARD. Ursachen, Diagnose und Behandlung der akuten Pankreaserkrankungen. Dtsch. Med. W.schr. Blz. 667; 1935.
- BERNHARD. Die Bedeutung der R.N.-Bestimmung für die Klinik der akuten Pankreaserkrankungen. Dsch. Z. Chir. Bd. 245. Blz. 398; 1935.
- BERNHARD. Akute Pankreaserkrankungen trotz vorausgegangener und längere Zeit zurückliegender operativer Behandlung des Gallensteinleidens. Bruns Beitr. Bd. 165. Blz. 513; 1937.
- BERNHARD. Über neuere Gesichtspunkte aus der Chirurgie der Gallenwege. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 189. Blz. 627; 1937.
- BERTRAM. Inhalationsnarkose und Blutzucker. Zschr. f. d. Ges. Exp. Med. Bd. 37. Blz. 99; 1923.

- BINET. La pancréatite aiguë hémorragique. Leçons de physiologie medico-chirurgicale. Masson et Cie. 1935.
- BINET, BROcq en UNGAR. Le Syndrome humoral de la pancréatite hémorragique. Presse médicale. Blz. 348; 1929.
- BIRCHER. IV Tagung der Freien Vereinigung alpländischer Chirurgen, Graz 1928. Zbl. Chir. Blz. 3221. 1928.
- BIRCHER. Schweiz. med. W.schr. 10. Blz. 640; 1929.
- BLAD. Studien über Gallenperitonitis ohne Perforation der Gallenwege. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 109. Blz. 101; 1917.
- BLEYL. Beitrag zur Entstehung der akuten Pankreasnekrose. Inaug. Diss. Kiel; 1934.
- BORCHARD. Discusie Berliner Gesellschaft für Chirurgie, 13 Juni 1932. Zbl. Chir. Blz. 3070; 1932.
- BORELIUS. Zur Kasuistik der akuten Pankreasaffektionen. Bruns Beitr. Bd. 73. Blz. 261; 1911.
- BOSHAMER. Der Peptidasenhaushalt im Verlauf akuter Pankreasnekrosen. Klin. W.schr. Blz. 1957; 1929.
- BOSHAMER. Untersuchungen über die Pankreasnekrose. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 167. Blz. 207; 1931.
- BOSHAMER. Art und Verhütungsmöglichkeiten der Autointoxikation bei der akuten Pankreasnekrose. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 171. Blz. 574; 1932.
- BOSHAMER. Bekämpfung der Giftwirkung von Pankreasnekrosen und sonstigen Eiweisszerfallserkrankungen beim Tier. Zbl. Chir. Blz. 2664; 1931.
- BRENTANO. Subphrenischer Abszess nach Pankreasnekrose. Ref. Zbl. Chir. Blz. 1357; 1899.
- BROcq et MIGINIAC. Chirurgie du Pancréas. Masson et Cie.; 1934.
- BROcq et VARANGOT. Traitement chirurgical des pancréatites. Rapport II du Congrès Français de Médecine, Québec 1934. Masson et Cie.; 1934.
- BROcq et VARANGOT. Les modifications de la glycémie dans la nécrose aiguë du pancréas. Journ. d. Chir. Tome 49. Blz. 177; 1937.
- BRUÏNE GROENEVELD, DE —. Ned. Maandschr. v. Gen. 9. Blz. 672; 1920.
- BRÜTT. Deutsche Chirurgen Congres; 1927.
- BRÜTT. Gasbacilleninfektion des Pankreas und Pankreasnekrose. Virchows Archiv. Bd. 246. Blz. 33; 1923.
- BRYANT. Two cases of acute hemorrhagic pancreatitis. Lancet, Nov.; 1900.
- BUNDSCHUH. Gleichzeitige Bauchspeichel- und Gallenperitonitis, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Aetiologie der perforationslosen Gallenperitonitis. Dtsch. Zschr. Chir. Bd. 203 en Bd. 204; 1927.
- CALZAVARA. Necrosi acuta del pancreas ed occlusione intestinale. Ref. Zentrbl. Chir. Blz. 2819; 1924.
- CALZAVARA. Die akute hochgradige Hyperglykämie als charakteristi-

- ches Frühsymptom bei experimentell erzeugten Pankreasnekrosen. Zbl. Chir. Blz. 1405; 1924.
- CAMERON en NOBLE. Reflux of bile up the duct of Wirsung caused by an impacted biliary calculus. Journ. Americ. Med. Ass. Vol. 82. Blz. 1410; 1924.
- CHIARI. Über Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. Z. Heilk. Bd. 17. Blz. 69; 1896.
- CHRIST. Über akute Pankreatitis. Schweiz. med. W.schr. Blz. 554; 1925.
- CLAIRMONT. Über Pankreasschädigungen bei und nach der Duodenalresektion wegen Ulcus. Schweiz. med. W.schr. Blz. 301; 1923.
- CLAIRMONT. Über eine bisher nicht beobachtete Form der Pleuritis. Zbl. Chir. Blz. 2934; 1926.
- CLAIRMONT en HABERER. Gallige Peritonitis ohne Perforation der Gallenwege. Mitt. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 22. Blz. 154; 1910.
- CLAIRMONT en HADJIPETROS. Zur Anatomie des Ductus Wirsungianus und Ductus Santorini; ihre Bedeutung für die Duodenalresektion wegen Ulcus. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 159. Blz. 251; 1920.
- CLAVEL en DELATOUR. La syphilis peut-elle être la cause d'une pancréatite aiguë haemorrhagique? Presse med. I. Blz. 919; 1934.
- COLP. Acute pancreatitis. Ann. Surg. 91. Blz. 392; 1930.
- CRUMP. Surg. Gyn. Obst. 53, Blz. 447; 1931. Cit. n. Hamperl.
- DELLAL. Acute pancreatitis following lysol poisoning. Lancet I. Blz. 407; 1931.
- DEMEL. Umstrittene Fragen bei akuter Pankreasnekrose. Wien. Klin. W.schr. Blz. 1273 en 1309; 1936.
- DESPLAS en EBRARD. Bull. Soc. nat. Chir. Blz. 127; 1924; en cit. naar BROCG en MIGINIAC.
- DIECKHOFF. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Pankreas. Inn. Diss. Rostock; 1894.
- DOBBS. Acute pancreatitis in childhood. Lancet II. Blz. 989; 1935.
- DOBERAUER. Über die sogenannte akute Pankreatitis und die Ursachen des schweren, oft tödlichen Verlaufs derselben. Bruns Beitr. Bd. 48; 1906.
- DRAGSTEDT, HAYMOND en ELLIS. Pathogenesis of acute pancreatic necrosis. Arch. Surg. 28. Blz. 232; 1934.
- DREESMANN. Diagnose und Behandlung der Pankreatitis. Ned. T. v. G. I. Blz. 1460; 1909.
- DREESMANN. Über Pankreatitis und Unfall. Zeitschr. f. ärztl. Fortb. Nr. 5; 1912.
- DUNN, VATCHER en WOODWARK. Diabetes as sequela to acute pancreatitis. Lancet. Blz. 595; 1926.
- EHRMANN. Diagnose und Behandlung der akuten Pankreasnekrose. Med. Klin. Blz. 1363; 1930.
- ELMAN. Acute interstitial pancreatitis. Surg. Gyn. Obst. 57. Blz. 291; 1933.

- ENDERLEN. Pankreasschuss Verletzung. Bruns Beitr. 98. Blz. 423.
- EPPINGER. Zur Pathogenese der Pankreasfettgewebsnekrosen. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Ther. Bd. 2. Blz. 216.
- FAHR. Diabetesstudien. Virchows Archiv. Bd. 215. Blz. 247; 1914.
- FELSENREICH. Klinik der akuten und subakuten Pankreasnekrose. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 168. Blz. 307; 1932.
- FELSENREICH. Akute Pankreasnekrose. (Umfrage Nordmann). Med. Klin. Blz. 1520; 1934.
- FINSTERER. Unmittelbare Erfolge und Dauerresultate der operativen Behandlung des Gallensteinleidens. Wien. Klin. W.schr. Blz. 943; 1935.
- FISHER. Discussie: Mittelrheinische Chirurgenvereinigung 1934. Zentralbl. Chir. Blz. 537; 1935.
- FITZ. Acute haemorr. pancr. The medical Record. Vol. 35. Blz. 197, 225, 253; 1889.
- FLEXNER. Experimental pancreatitis. Bull. John Hopkins Hosp. Blz. 1562; 1900.
- FRIEDENWALD en MORRISON. Diabetes Mellitus. Arch. int. Medic. 4. Blz. 40; 1927.
- GAILLARD en CHIFOLIAU. Cit. n. Martens. Dtsch. Zeitschr. Chir. Bd. 177. Blz. 123; 1923.
- GILBERT en CHABROL. La deviation du complément dans la pancréatite aigue expérimentale. Soc. Biol. Blz. 615; 1910, en cit. n. Brocq en MIGINIAC.
- GOBIET. Beiträge zur operativen Behandlung der akuten und chronischen Pankreatitis. Wien. Klin. W.schr. Blz. 1672; 1910.
- GROOT, S. B. DE —. Acute pancreatitis. Ned. T. v. G. I. Blz. 457; 1916.
- GROSS en GULEKE. Die Erkrankungen des Pankreas. Verlag Springer; 1924.
- GRUBER. In: HENKE-LUBARSCH. Handbuch der spez. Pathol. Anat. Bd. 5; 1929.
- GULEKE. Über die experimentelle Pankreasnekrose und die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 78. Blz. 845 en Bd. 85. Blz. 615; 1908.
- GULEKE. Die neueren Ergebnisse in der Lehre der akuten und chronischen Erkrankungen des Pankreas, mit besonderer Berücksichtigung der entzündlichen Veränderungen. Ergebn. d. Chir. und Orthop. Bd. 4. Blz. 408; 1912.
- GULEKE. Die Chirurgie des Pankreas. Verhandl. der IV Tagung für Verdauungs- und Stoffwechsellkrankh.; Oct. 1926.
- GULEKE. Discussie Mittelrheinische Chirurgenvereinigung 1934. Z. Bl. Chir. Blz. 535; 1935.
- GULEKE en v. BERGMANN. Zur Theorie der Pankreasvergiftung. Münch. Med. W.schr. Blz. 1673; 1910.

- HAHN. Über die operative Behandlung bei Pancreatitis haemorrhagica acuta. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 58. Blz. 1; 1901.
- HALSTED. Retrojection of bile into the pancreas a cause of acute haemorrhagic pancreatitis. Bull. John Hopkins Hosp. Vol. 12; 1901.
- HAMPERL. Zur pathologischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Wien. Klin. W.schr. Blz. 1537; 1933.
- HARMS. Über die Erzeugung einer passiven Giftfestigkeit gegen die Trypsinvergiftung bei der akuten Pankreasnekrose. Bruns Beitr. Bd. 138 en Bd. 148; 1926.
- HARMS. Über Druckmessungen im Gallen- und Pankreasgangsystem. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 147. Blz. 637; 1927.
- HAYNES. A new surgical procedure for acute pancreatitis. Arch. Surg. 26. Blz. 288; 1933.
- HEGGE. Untersuchung über den Verlauf des Gallen- und Pankreasganges bei Kranken mit Pankreasnekrose. Norsk. Mag. Laegevidensk. 91. Blz. 786; 1930. Ref. Zentr. Org. f. Chir. Bd. 51. Blz. 752.
- HEIBERG. Die Entstehungsweise der Inselveränderungen und ihr Verhalten bei Diabetes. Beitr. pathol. anat. Bd. 51. Blz. 178; 1911.
- HEIDENHAIN. Cit. uit HENKE-LUBARSCH.
- HELLER. Fortschritte der Pankreaschirurgie. Zbl. Chir. Blz. 1667; 1930.
- HERSCHEIMER en CARPENTIER. Über das Verhalten der Langerhansschen Inseln des Pankreas und die Insulinbildung nach Gangunterbindung. Beitr. z. Pathol. Anat. und alg. Path. Bd. 76. Blz. 270; 1926.
- HESS. Experimenteller Beitrag zur Ätiologie der Pankreas- und Fettgewebsnekrose. Münch. Med. W.schr. Nr. 44; 1903.
- HESS. Experimentelles zur Pankreas- und Fettgewebsnekrose. Münch. Med. W.schr. Nr. 14; 1905.
- HESS. Pankreasnekrose und Chronische Pankreatitis. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. Bd. 19. Blz. 637; 1909.
- HILDEBRAND. Neue Experimente am Pankreas zur Erzeugung von Pankreatitis haemorrh. und von Fettnekrosen. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 57. Blz. 435; 1898.
- HINZ. Discussie na voordracht v. NORDMANN. Zbl. Chir. Blz. 2068; 1934.
- HOCHHAUS. Weitere Beiträge zur Pathol. der Pankreasnekrose und -blutung. Münch. Med. W.schr. Blz. 645; 1904.
- HOFFMANN. Beitrag zur akuten Pankreasnekrose. Med. Klin. Nr. 3; 1927.
- HOFFMANN. Zur Operation der akuten Pankreatitis. Münch. Med. W.schr. Blz. 2456; 1913.
- HOLTEN. Akute Pankreasnekrose. Dtsch. Med. W.schr. Blz. 237; 1924.
- HOUWENINGE GRAFTDIJK. Acute pancreatitis. Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied. IV. Blz. 435; 1933.

- HULSCHER. Lipase in het bloedserum en diastase in de urine in het bijzonder bij aandoeningen van pancreas en lever. Acad. Proefschr. Scheltema en Holkema, Amsterdam; 1935.
- HULTEN. Beitrag zur Röntgendiagnose der akuten Pankreasaffektionen. Acta Radiolog. Vol. IX. Blz. 222; 1928.
- INSINGER. Over perforaties van maag- en duodenumzweren. Acad. Proefschr. Kemink, Utrecht; 1929.
- JEZLER. Zur Pathogenese der extrarenal bedingten Harnstoffretention. Klin. W.schr. Blz. 370; 1932.
- JONG, J. H. DE —. Acute Pancreasnecrose. Acad. Proefschr. Scheltema en Holkema, Amsterdam. 1925.
- JORN. Experimentelle und klinische Beiträge zur Pathologie der Langerhansschen Inseln des Pankreas. Bruns Beitr. Bd. 146. Blz. 51 en 269; 1929.
- JUDD. Relation of the liver and the pancreas to infection of the gall bladder. Journ. Americ. Med. Ass. Vol. 77. Blz. 197; 1921.
- JUNG. Über akute Pankreatitis. Bruns Beitr. Bd. 102. Blz. 531; 1916.
- KACZANDER. Die bakterielle und abakterielle Genese von Pankreas-erkrankungen. Ergebn. Inn. Med. Bd. 43. Blz. 639; 1932.
- KAESTNER. Zur akuten Pankreasnekrose. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 138. Blz. 119; 1925.
- KAPPIS. Konservative oder operative Behandlung der akuten Pankreatitis? Med. Klin. Blz. 842; 1931.
- KATSCH. Die Diagnose der leichten Pankreatitis. Klin. W.schr. Blz. 289; 1925.
- KEHR. Über Erkrankungen des Pankreas unter besonderer Berücksichtigung der bei der Cholelithiasis vorkommende Pancreatitis chronica. Mitt. a. d. Grenzgeb. der Med. u. Chir. Bd. 20; 1909.
- KEHR. Chirurgie der Gallenwege. Neue Deutsche Chirurgie. Bd. 8.
- KERSCHNER. Über akute Pankreasnekrose. Bruns Beitr. Bd. 147. Blz. 14; 1929.
- KIRCHHEIM. Über die Giftwirkung des Trypsins und seine Fähigkeit, lebendes Gewebe zu verdauen. Arch. f. exper. Path. und Pharmacol. Bd. 66. Blz. 352; 1911.
- KIRSCHNER. Die Behandlung der akuten eitrigen freien Bauchfell-entzündung. Deutsche Chirurgencongres 1926.
- KLIPPEL. Über das Zustandekommen der Azotämie bei den akuten Pankreas-erkrankungen. Inaug. Diss. Gießen; 1935.
- KNAPF. Die Pankreashämorrhagie. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 121. Blz. 471.
- KNOPFLACH, J. Pankreasatrophie und Lipomatosis. Virchows Archiv. Bd. 261. Blz. 666; 1926.
- KNOPFLACH. Akute Pankreasnekrose. (Umfrage Nordmann). Med. Klin. Blz. 1519; 1934.
- KNOPFLACH. Die Erfolge der operativen Eingriffe bei Pankreas-erkrankungen. Med. Klin. Blz. 1037; 1935.

- KÖRTE. Die chirurgischen Krankheiten und die Verletzungen des Pankreas. Deutsche Chirurgie, Lief. 45 d. Stuttgart; Ferdinand Enke; 1898.
- KÖRTE. Zur Chirurgie des Pankreas. Berl. Klin. W.schr. Blz. 967; 1896.
- KÖRTE. Die chirurgische Behandlung der akuten Pankreatitis. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 96. Blz. 557; 1911.
- KRAUL. Ein Beitrag zur Kenntnis der Pankreasnekrose. Ein Fall totaler Sequestration. Wien. Klin. W.schr. Blz. 687; 1922.
- KRAUS. Die pathol. anat. Veränderungen des Pancreas beim Diabetes mellitus. In HENKE-LUBARSCHE, Handbuch der Spez. Pathol. Anat. Bd. VII. Blz. 622; 1929.
- KÜTTNER. Über zirkumskripte Tumorbildung durch abdominale Fettnekrose und Subkutane Fettsplaltung. Berlin. Klin. W.schr. Blz. 9; 1913.
- KYRLE. Über die Regenerationsvorgänge im tierischen Pancreas. Arch. mikrosk. Anat. 72. Blz. 141; 1908.
- LABBÉ en BOULIN. Diabète et Obésité. Presse Med. Blz. 1137. 1925;
- LANGDORN. A case of hemorrhagic Pancreatitis. Brit. med. Journ. Vol. I. Blz. 1452; 1898.
- LANGERHANS. Über multiple Fettgewebsnekrose. Virchows Arch. Bd. 122. Blz. 252; 1890.
- LATTES. Über Pankreasvergiftung. Virchows Arch. Bd. 211. Blz. 1 en 43; 1913.
- LAURELL. Röntgenologische Zeichen Abdomineller Ergüsse. Zugleich ein Beitrag zur Röntgendiagnostik der Peritonitis. Acta Radiolog. Vol. V. Blz. 62; 1926.
- LOEFFLER. Über die vermeintlichen Wechselbeziehungen zwischen Krankheiten des Pankreas und der Gallenwege. Zeitschr. f. Klin. Med. 110. Blz. 748; 1929.
- MAHNER. Erfahrungen mit akuten Pankreaserkrankungen. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 187. Blz. 691; 1937.
- MANN en GIORDANO. The bile factor in pancreatitis. Arch. of Surg. Pt. I. Bd. 6. Blz. 1; 1923.
- MARCUS. Discussie Berliner Gesellschaft für Chirurgie, Juni 1929. Zbl. Chir. Blz. 2794; 1929.
- MARCUS. Akute Pankreaserkrankungen und Gestationsvorgänge. Bruns Beitr. 149. Blz. 129; 1930.
- MARTENS, M. Über akute Pankreasnekrose. Med. Klin. I. Blz. 155; 1931.
- MARTENS, W. Über das Vorkommen von Histamin oder histaminähnlichen Stoffen im Blute bei Pankreasnekrose. Inaug. Diss. Jena; 1934.
- MATTHAES. Untersuchungen der Pankreasfunktion nach überstandener Pankreatitis. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 164. Blz. 266; 1931.
- MAYO. Case of acute pancreatitis with fatnecrosis, operation, recovery. Journ. of Americ. Med. Ass.; Jan. 1902.
- MAYO-ROBSON. The pathology and surgery of certain diseases of the

- pancreas. *Lancet*. Blz. 773; 1904. — *Surg. Gyn. Obst.* 6. Blz. 1, 1908.
- MICKULICZ. Über den heutigen Stand der Chirurgie des Pankreas mit besonderer Rücksicht auf die Verletzungen und Entzündungen des Organes. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* Bd. 12. Blz. 1; 1903.
- MIKKELSEN. Pancreatitis acuta. Schwere Fälle, besonders hinsichtlich ihrer konservativen Behandlung. *Acta Chir. Scand.* Vol. LXXV. Blz. 373; 1934.
- MININ. *Ref. Zentr. Org. Chir.* 58. Blz. 574; 1932.
- NATUS. Beiträge zur Lehre von der Stase nach Versuchen am Pankreas des lebenden Kaninchens. *Virchows Arch.* Bd. 199. Blz. 1 en 82; 1910.
- NEUMANN. Zur Diagnose der Pankreaserkrankungen. *Dtsch. Zeitschr. f. Chir.* Bd. 74. Blz. 298; 1904.
- NEY. Über das Auftreten von Störungen im Kohlhydratenabbau und von Diabetes mellitus nach Erkrankungen des Pankreas. *Arch. f. Klin. Chir.* Bd. 154. Blz. 378; 1929.
- NOETZEL. Akute Pankreasnekrose. (Umfrage Nordmann). *Med. Klin.* Blz. 1520; 1934.
- NORDMANN. Experimente und klinische Betrachtungen über die Zusammenhänge zwischen akuter Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenblase. *Congresber. Deutsche Chir. Ver.* Blz. 362; 1913.
- NORDMANN. Pankreatitis und Cholecystitis acuta; Berliner Gesellschaft f. Chir. Juni 1929. *Zbl. Chir.* Blz. 2789; 1929.
- NORDMANN. Akute Pankreasnekrose (Umfrage). *Med. Klin.* Blz. 1516; 1934.
- NORDMANN. Zur Behandlung der akuten Pankreasnekrose. *Zbl. Chir.* Blz. 2066; 1934.
- NORDMANN. *Deutsche Chirurgencongres*; 1938.
- NYSTRÖM. Tagung d. Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen in Lund, Juni 1927. *Zbl. Chir.* 1927.
- OEHLECKER. Akute Pankreasnekrose. (Umfrage Nordmann). *Med. Klin.* Blz. 1517; 1934.
- OEHLER. Über einen geheilten Fall von Pankreasnekrose. *Bruns Beitr.* Bd. 77. Blz. 356; 1912.
- OPIE. The Etiology of acute hemorrhag. pancreatitis. *Bull. Hopkins Hosp.* 12. Blz. 121; 1901.
- OPIE en MEAKINS. Date concerning the etiology and pathology of hemorrhagic necrosis of the pancreas. *Journ. of exp. med.* Blz. 561; 1909.
- ORTHNER. Monatsversammlung der Ärzte von Oberösterreich in Linz, Juli 1925. *Ref. Wien. Klin. W.schr.* Blz. 1050; 1925.
- PATZER. Zustand des Pancreas nach einer vor fünf Jahren durchgemachten Pancreasnekrose. *Inaug. Diss. Jena*; 1934.
- PAYER en MARTINA. Experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie

- der Fettgewebsnekrose und Leberveränderungen bei Schädigung des Pankreasgewebes. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 83. Blz. 189; 1906.
- PEIČIČ. Akute eitrige Pankreatitis mit subcutanen Fettgewebsnekrosen. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 159. Blz. 362; 1920.
- PEISER. Zur Kenntnis der Pankreasnekrose. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 65. Blz. 302; 1902.
- PETERMANN. Pancreatitis und Parotitis traumatica. Zbl. Chir. Blz. 3068; 1932.
- PETERSON. Betrachtungen über die Behandlung der akuten Pankreaserkrankungen. Zbl. Chir. Blz. 1886; 1931.
- PEUS. Zur Klinik und Anatomie der Nebennierennekrose bei Pankreasfettgewebsnekrose. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 41. Blz. 13; 1928.
- PEUTZ. Klinische en experimentele bijdrage tot de Diagnostiek en interne therapie van Pancreasstoornissen. Acad. Proefschr. Utrecht; 1921.
- PFANNER. Ascariasis und Pankreatitis acuta. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 187. Blz. 125; 1924.
- POLYA. Zur Pathogenese der akuten Pankreasblutung und Pankreasnekrose. Berl. Klin. W.schr. Nr. 49; 1906.
- POLYA. Über die Pathogenese der akuten Pankreaserkrankungen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 24. Blz. 1; 1912.
- POLYA. Die Chirurgische Behandlung der akuten Pankreaserkrankungen im Lichte der Pankreaspathologie. Ref. Zentr. Org. Chir. Bd. 41. Blz. 224; 1927.
- POP en JAMANDI. Pankreasnekrose nach akuter Salzsäurevergiftung. Zbl. Chir. Blz. 2382; 1931.
- POPPER. Pankreassaft in den Gallenwegen. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 175. Blz. 660; 1933.
- POPPER. Die Pathogenese der akuten Pankreaserkrankungen. Wien. Klin. W.schr. Blz. 295; 1934.
- POPPER. Die Bedeutung des Eindringens von Pankreassaft in die Gallenwege. Bruns Beitr. Bd. 164. Blz. 125; 1936.
- PRIESEL. Pathologische Anatomie des Pankreas. Wien. Klin. W.schr. Blz. 1207; 1936.
- RANZI. Discussie Duitse Chirurgencongr. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 138. Blz. 125; 1925.
- REMIJNSE. Pancreatitis acuta. Ned. T. v. Gen. I. Blz. 2043; 1922.
- RESCHKE. Discussie na voordracht Nordmann. Zbl. Chr. Blz. 2069; 1934.
- REUBOLD. Über Pankreasblutung vom gerichtlichen Standpunkt. Festschrift für Kölliker 1887. Gecit. v. Peiser.
- RICKER en REGENDANZ. Beiträge zur Kenntnis der örtlichen Kreislaufstörungen. Virchows Archiv. Bd. 231. Blz. 1.
- RODRIGUEZ. Acute pancreatitis with fatnecrosis complicated by diabetic coma. J. Americ. Med. Ass. 82. Blz. 203; 1924.

- ROEGHOLT. Acute pancreatitis. Ned. T. v. Gen. Blz. 4970; 1933.
- ROLLMANN. Pancreatitis acuta. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 128. Blz. 116; 1914.
- RÖPKE. Discussie na voordracht van Bernhard. Zbl. Chir. Blz. 536; 1935.
- ROSENBAACH. Experimentelle Studien über tryptische Digestion. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 94. Blz. 402; 1911.
- ROSENBERG. Funktionsstörungen des Inselapparates bei akuten Pankreatitis. Klin. W.schr. Blz. 917; 1931.
- ROSENO en DREYFUSS. Fehler und Gefahren bei der Diagnose der Pankreatitis. Zbl. Chir. Blz. 80; 1928.
- ROSENO en DREYFUSS. Diagnostisches zur akuten Pankreatitis. Dtsch. Med. W.schr. Blz. 783; 1928.
- ROST. Über instrumentelle Erweiterung der Papilla Vateri und Naht des Choledochus nach Choledochotomie. Zbl. f. Chir. Blz. 20; 1927.
- ROSTOCK. Die Verbreitungswege der Pankreasfettgewebsnekrose. Bruns Beitr. Bd. 138. Blz. 171; 1926.
- RUPPANNER. Pathologie der akuten Pankreasnekrose. Schweiz. Med. W.schr. Blz. 505; 1927.
- RUPPANNER. Gallige Peritonitis ohne erkennbare Perforation. Schweiz. Med. W.schr. Blz. 717; 1928.
- SANDMEYER. Über die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund. Zeitsch. f. Biologie. Bd. 31. Blz. 12; 1895.
- SAUERBRUCH. Discussie Berliner Gesellschaft für Chirurgie, Juni 1932. Zbl. Chir. Blz. 3072; 1932.
- SCHLOFFER. Akute Pankreasnekrose (Umfrage Nordmann). Med. Klin. Blz. 1517; 1934.
- SCHMIEDEN en SEBENING. Chirurgie des Pankreas. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 148. Blz. 319; 1927.
- SCHNITZLER. Die akute Pankreatitis und ihre differential-diagnostische Abgrenzungsmöglichkeit. Wien. Klin. W.schr. Blz. 210; 1932.
- SCHNITZLER. Akute Pankreasnekrose (Umfrage Nordmann). Med. Klin. Blz. 1518; 1934.
- SCHOTT. Pankreasnekrose beim Diabetiker-Koma. Münch. Med. W.schr. Blz. 1185; 1926.
- SCHRADER. Pankreasnekrose und Trauma. Monatschr. f. Unfallheilk. Blz. 225; 1935.
- SEBENING. Folgezustände nach akuter Pankreasnekrose. Med. Klin. Blz. 551; 1927.
- SEBENING. Die Erkrankungen des Pankreas und die Fortschritte ihrer operativen Behandlung. Med. Klin. Blz. 107; 1933.
- SEBENING. Discussie na voordracht van Bernhard. Zbl. Chir. Blz. 536; 1935.
- SEHRT. Bauchspeicheldrüse. Med. Klin. Blz. 817; 1931.
- SEIDEL. Klinische und experimentelle Beiträge zur akuten Pankreasnekrose. Bruns Beitr. z. klin. Chir. Bd. 85. Blz. 239; 1913.

- SKOOG. Über den Wert der Wohlgemuthschen Diastasereaktion im Harn als Differentialdiagnostisches Hilfsmittel bei akuten Pankreasaffektionen. Acta. Chir. Scand. 65; 1929.
- SKUBISZEWSKI. Ref. Kalk. Bull. intern. Acad. pol. Sci. cl. Méd. 4; 1930. Gecit. naar PATZER.
- SNOO, K. DE —. Over vetnecrosen en ziekten van het pancreas. Ned. T. v. G. I. Blz. 336; 1907.
- SPANJAARD. Een geval van bijna algeheele uitstooting van het pancreas langs intestinalen weg. Ned. T. v. Gen. II. Blz. 2013; 1908.
- SPRENGELL. Klinische und anatomisch-histologische Untersuchungen an ausgeheilten Pankreasfettgewebsnekrosen. Bruns Beitr. z. klin. Chir. Bd. 140. Blz. 117; 1927.
- STEINTHAL. Pankreasverletzungen. Münch. Med. W.schr. Nr. 7; 1919.
- STICH. Akute Pankreasnekrose (Umfrage Nordmann). Med. Klin. Blz. 1518; 1934.
- STOCKER. Untersuchungen über das Verhalten des Kohlhydratstoffwechsels bei Verletzungen und Reduktionen des Pankreas. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 222. Blz. 215; 1930.
- STOCKER. Die Dyskinese der Gallenwege als Wegbereiterin der akuten Pankreasnekrose. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 237. Blz. 498; 1932.
- TAKATS en MACKENZIE. Acute pancreatic necrosis and its sequelae. Ann. Surg. Bd. 96. Blz. 418; 1932.
- TAMMAN. Über Spätschädigungen des Pankreas nach akuten Entzündungen. Zbl. Chir. Blz. 1121; 1930, en Bruns Beitr. 148, blz. 49; 1929.
- TERBRÜGGEN. Über Diabetes mellitus, Inselregeneration und Inseladenome. Münch. Med. W.schr. Nr. 43; 1933.
- TSCHERNING. Zur Klinik der Pankreasnekrose. Arch. f. Verdauungs- und Stoffw. Bd. 35. Blz. 103; 1925.
- TURNER. Local discoloration of the abdominal wall as a sign of acute pancreatitis. Brit. Journ. of Surg. Vol. 7. Nr. 27; 1920.
- UDVARDY. Röntgenpraxis. Blz. 785; 1934.
- UKAI. Morphologisch-biologische Pankreasstudien. Mitt. Allgem. Pathol. und pathol. An. 1926. Gecit. naar Patzer.
- UMBER. Entwicklung eines insulären Diabetes als Folge einer schweren Pancreasnekrose. Zbl. Chir. Nr. 33; 1925.
- UNGER en SOSTMANN. Erfahrungen an 100 Fällen akuter Pankreas-erkrankung. Med. Klin. Blz. 198; 1931.
- VOGEL. Erfahrungen über Pankreatitis acuta. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 185. Blz. 71; 1924.
- VRIES, W. M. DE —. Pankreasnekrose. Ned. T. v. Gen. II. Blz. 1482; 1911.
- VRIES, M. W. DE —. Over necrose van vetweefsel, onafhankelijk van pancreasaandoeningen. Ned. T. v. Gen. II. Blz. 2486; 1931.
- WALZEL. Die postoperative Pankreasnekrose. Deutsche Chirurgencongres 1925.

- WALZEL. Über die postoperative Reaktion des Pankreas nach Operationen an seinen Nachbarorganen. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 137. Blz. 512; 1925.
- WALZEL. Einige aktuelle Fragen zum biliären Typus der akuten Pankreasnekrose. Wien. Klin. W.schr. Blz. 498; 1927.
- WALZEL. Über das Symptom der flecken- und gitterförmigen Zyanose bei akuter Pankreasnekrose. Wien. Klin. W.schr. Blz. 218; 1927.
- WALZEL. Zur Diagnose und Therapie der akuten Pankreasnekrose. 18. Tagung der Südostdeutschen Chirurgenvereinigung 1929. Bruns Beitr. Bd. 147. Blz. 3.
- WALZEL. Verblutungstod im Spätstadium einer operierten akuten Pankreasnekrose durch eitrige Arrosion der Arteria pancreaticoduodenalis. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 222. Blz. 102; 1930.
- WALZEL. Die Erkrankungen und Verletzungen der Bauchspeicheldrüsen. Wien. Klin. W.schr. Blz. 1441; 1933.
- WALZEL. Akute Pankreasnekrose (Umfrage Nordmann). Med. Klin. Blz. 1518; 1934.
- WARFIELD. Acute pancreatitis followed by diabetes. Journ. Americ. Med. Ass. Vol. 89. Blz. 654; 1927.
- WESTPHAL. Die Gallenwegserkrankungen in ihrer Beziehung zur Pankreatitis. Münch. Mediz. W.schr. Blz. 1553; 1936.
- WESTRA. Chronische pancreatitis bij Galblaasziekten. Ned. T. v. Gen. II. Blz. 2799; 1933.
- WILDEGANS. Die funktionelle Pankreasdiagnostik. Chirurg. I. Blz. 343; 1929.
- WILDEGANS. Abwartende oder primär chirurgische Behandlung der akuten Pankreasnekrose? Chirurg 8 Blz. 598; 1936.
- WILKIE. Duodenal diverticula and duplicature of the duodenal Wahl. Edinburgh med. Journ. 11. Nr. 3. Blz. 219; 1913. Gecit. naar Schmieden.
- WILMS. Die Seltenheit der akuten Pankreatitis während der Kriegszeit. Münch. Med. W.schr. Blz. 204; 1918.
- WOHLGEMUTH. Über eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des diastatischen Ferments. Biochem. Zeitschr. Bd. 9. H. 1; 1908.
- WOHLGEMUTH. Pathologische Fermentwirkung. Berlin. Klin. W.schr. Blz. 2182 en 2249; 1910.
- WYMER. Eine experimentelle Studie über Narkose. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 195. Blz. 353; 1926.
- ZENKER. Haemorrhagie des Pankreas als Ursache plötzlichen Todes. 47. Versammlung deutscher Naturforscher. Breslau. Blz. 211; 1874.
- ZOEPFFEL. Über die Rolle der Blutung und des Blutbrechens im Bilde der akuten Pankreasnekrose. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 163. Blz. 24; 1921.
- ZOEPFFEL. Das akute Pankreasödem, eine Vorstufe der akuten Pankreasnekrose. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 175. Blz. 301; 1922.
-

STELLINGEN

I

Van de operaties ter behandeling van habitueele schouderluxatie verdient die volgens Oudard de voorkeur.

Journ. de Chir. Sept. 1931.

II

Voor het ontstaan van malacie van het os lunatum zijn storingen in de circulatie van ondergeschikte beteekenis.

Jaroschy, Brun's Beitr. Bd. 143

III

Enchondrale beenvorming komt voor aan oppervlakten, die aan druk bloot staan.

Verhandl. Anat. Gesellsch. Bd. 81 Blz. 138.

IV

De methode van Ashby is niet geschikt om den bestaansduur van getransfundeerde erythrocyten te bepalen.

Diss. Dekkers 1938.

V

De kapsel van de lens van het oog is van ectodermalen oorsprong.

Graefe's Arch. Bd. 136 Blz. 333.

VI

De onderzoekingen van Urbach en zijn medewerkers bewijzen niet, dat pemphigus vulgaris door een filtreerbaar virus veroorzaakt wordt.

Arch. Dermat. Bd. 175 Blz. 265.

VII

Bronchoscopisch onderzoek is noodig, wanneer bij kinderen atelectase in de onderste longgedeelten is vastgesteld.

Acta Oto-Laryng. Vol. XXIV Blz. 222.

VIII

Tegen bloedingen tijdens de menopauze verdient de behandeling met diathermische verhitting van de mucosa uteri de voorkeur boven Röntgencastratie.

IX

Carcinoom van den uterus opereere men bij voorkeur langs vaginalen weg.

X

Het sulfanilamide-pyridine is een aanwinst voor de behandeling der croupeuze pneumonie.

Lancet, 2 Juli, 1938.

XI

„Neuritis retrobulbaris” tijdens de zwangerschap berust niet zelden op afwijkingen in de streek van het chiasma.

Amer. Journ. Ophthalm. Vol. 20 Blz. 690.

XII

Epituberculose moet veelal als atelectase worden beschouwd.

XIII

Er bestaat een erfelijke dispositie voor het optreden van dementia paralytica.

XIV

Bij hardnekkige vormen van de ziekte van Simmonds transplantere men de hypophyse van het kalf.

D. Arch. Klin. Med. Bd. 182 Blz. 351.

XV

Het staatstoezicht op de volksgezondheid dient te worden uitgebreid met het toezicht op het drinkwater van zeeschepen.

