



# Over het voorkomen van deuterohaematine (copratine) in de ontlasting

<https://hdl.handle.net/1874/346465>

A. qu. 192, 1940

OVER HET VOORKOMEN VAN  
DEUTEROHAEMATINE (COPRATINE)  
IN DE ONTLASTING

door  
G. SCHALIJ



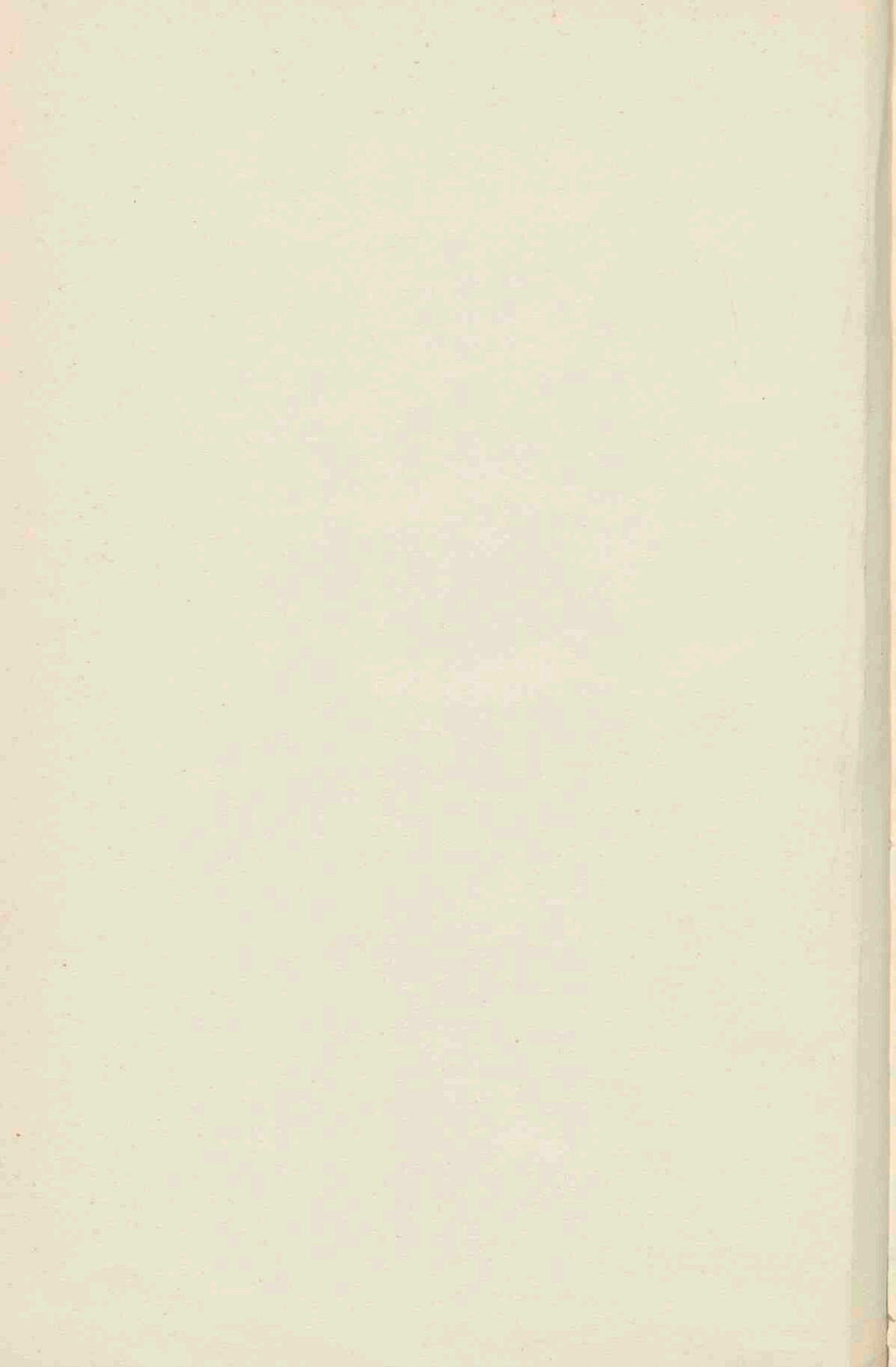
W. L. & J. BRUSSE N.V. ROTTERDAM











OVER HET VOORKOMEN VAN  
DEUTEROHAEMATINE (COPRATINE)  
IN DE ONTLASTING.





*Diss. Utrecht, 1940*

OVER HET VOORKOMEN VAN  
DEUTEROHAEMATINE (COPRATINE)  
IN DE ONTLASTING

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van den graad van  
Doctor in de Geneeskunde aan de Rijks-  
Universiteit te Utrecht, op gezag van  
den Rector-Magnificus Dr. F. H. Quix,  
Hoogleraar in de Faculteit der Genees-  
kunde, volgens besluit van den Senaat  
der Universiteit tegen de bedenkingen  
van de Faculteit der Geneeskunde te  
verdedigen op Dinsdag 25 Juni 1940  
des namiddags te 4 uur  
door

GEERT SCHALIJ

arts

geboren te Rotterdam



Rotterdam 1940

W. L. & J. Brusse's Uitgeversmaatschappij N.V.

WAT HET TOEGANG EN DE  
BESITTING VAN DE  
BIBLIOTHEEK

De wet van 1900, houdende bepalingen omtrent de  
toegang tot de openbare bibliotheken, is in 1901  
in werking getreden. Volgens deze wet is de  
toegang tot de openbare bibliotheken voor allen  
vrij. De wet van 1900 is in 1901 in werking  
getreden. Volgens deze wet is de toegang tot de  
openbare bibliotheken voor allen vrij.



Utrecht, 1900

AAN MIJN OUDERS.



## INHOUD.

Voorrede . . . . .	xI
I. Inleiding . . . . .	1
II. Literatuuroverzicht over het deuterohaematine vraagstuk . . . . .	4
III. Samenstelling en voornaamste eigenschappen van deuterohaematine . . . . .	20
IV. Bereidingswijze van deuterohaematine. . . . .	23
V. Algemeene beschouwingen over het onderzoek naar de aanwezigheid van bloed in ontlasting . . . . .	27
VI. Techniek van het onderzoek naar de aanwezigheid van deuterohaematine . . . . .	32
VII. Bewerking van de bij onderzoek van eigen materiaal verkregen gegevens . . . . .	38
VIII. Critische beschouwingen aan de hand van aanvullende gegevens . . . . .	54
IX. Enkele onderzoekingen betreffende de omstandigheden waaronder deuterohaematine in de ontlasting verschijnt . . . . .	59
X. Beschouwingen naar aanleiding van de in het voorgaande hoofdstuk beschreven waarnemingen. . . . .	77
XI. Samenvatting en conclusies . . . . .	83
Résumé et conclusions . . . . .	86
Zusammenfassung und Konklusionen. . . . .	89
Summary and conclusions. . . . .	92
Lijst van geraadpleegde literatuur . . . . .	95



## VOORREDE.

Het gereedkomen van dit proefschrift stelt mij in de gelegenheid tot hen, die tot mijn vorming hebben bijgedragen, woorden van dank te richten.

Ik wend mij daarbij in de eerste plaats tot hem, die mij in de afgelopen jaren wel het meest in alle opzichten tot een onmisbare steun is geweest.

Zeerervaren, beste Vader, zonder de vele gesprekken der laatste jaren, waardoor mij ongemerkt de beginselen, noodzakelijk voor de vorming tot geneesheer werden bijgebracht, zou mijn opleiding niet volledig geweest zijn. Meer en meer dringt het tot mij door welk een voorrecht het is en welke verplichtingen het met zich brengt, een telg te zijn van geslachten, waaruit vele geneesheeren zijn voortgekomen. Van uwe rijke ervaring op het gebied van de ziekten van maag en darmkanaal heb ik reeds thans in vele opzichten profijt getrokken. Van ganscher harte hoop ik, dat wij nog vele jaren in de gelegenheid zullen kunnen zijn, op de zelfde prettige wijze als in den korten tijd, dat ik naast U werkzaam ben, het geval is geweest, samen te werken.

U, Hoogleraren en Docenten van de Medische en Philosophische Faculteit van de Utrechtsche Universiteit ben ik zeer erkentelijk voor het van U genoten onderwijs.

Hooggeleerde DE LANGEN, voor den tijd, gedurende welken ik in Uwe Kliniek als assistent werkzaam mocht zijn ben ik U zeer dankbaar. Niet zoozeer voor de gelegenheid, die ge mij hebt geboden dit proefschrift te bewerken, als wel voor de wijze waarop ge mij steeds tot het werk, dat door den loop der omstandigheden in moeilijkheden dreigde te geraken, hebt aangespoord en niet in de laatste plaats voor de aanwijzingen, die tot nieuwe gezichtspunten hebben geleid, ben ik U zeer erkentelijk.

Niet licht zal ik vergeten hoeveel steun ge mij hebt geboden bij mijn pogingen mij verder op het gebied der gastro-enterologie te bekwamen.

Hooggeleerde HIJMANS VAN DEN BERGH, de U eigen wijze van denken en de critiek waaraan ge U zelve steeds onderwierp en die ge Uwe assistenten nimmer spaarde, hebben een onuit-



wisbaar stempel gedrukt op mijn klinisch denken en mijn therapeutisch handelen. In de huidige omstandigheden, waarin geestelijke waarden op den achtergrond dreigen te geraken, is het heilzaam terug te denken aan den onbezorgden tijd, dat ik als assistent in Uw kliniek onder Uw leiding mij mocht wijden aan de problemen van de Interne Geneeskunde.

Zeergeleerde GROTEPASS, U ben ik dankbaar voor den steun, dien ge met Uw diepgaande kennis van het mij bezighoudende onderwerp, mij hebt willen verleenen.

Zeergeleerde HULST, zeergeleerde JORDAN, dank zij Uw veelzijdige kennis en groote klinische ervaring hebt ge zeer veel tot mijn vorming bijgedragen. De aangename wijze, waarop gij anderen van Uw gaven weet deelachtig te doen worden, is daarvan wel de voornaamste oorzaak. Aan de jaren, gedurende welke ik onder Uwe leiding arbeidde, zal ik steeds de meest prettige herinnering bewaren.

De assistenten met wie ik in de afgelopen jaren mocht samenwerken ben ik bijzonder dankbaar voor hunne vriendschap en voor de hulp, die zij mij hebben verleend bij het bewerken van dit proefschrift.

Ook de verpleegsters, zonder welker toegewijde hulp ik niet in staat geweest zou zijn het benodigde materiaal te verkrijgen, betuig ik mijn welgemeenden dank.

Tenslotte gedenk ik met groote dankbaarheid hetgeen het lidmaatschap van het Utrechtsch Studentencorps mij heeft geboden.

# HOOFDSTUK I.

## INLEIDING.

Dank zij de schitterende onderzoeken door FISCHER en SCHUMM en hunne leerlingen over de bloedkleurstoffen in de jaren na 1920 verricht, zijn wij thans tot in de bijzonderheden op de hoogte van de samenstelling der prothetische groep van haemoglobine. Zij hebben ons bovendien bekend gemaakt met een groot aantal afbraakproducten van deze kleurstof en hebben gevonden, dat deze in het planten- en dierenrijk alom in verschillende vormen voorkomen. Wij weten nu, dat onder physiologische omstandigheden, bijvoorbeeld in de ontlasting van gezonde personen, bloedafbraakproducten (porphyrinen) aangevoerd kunnen worden. Bij tal van ziekten wordt het bloed op verschillende wijzen afgebroken, zoodat onderling afwijkende porphyrinen worden gevormd, die met de urine en vooral met de ontlasting worden uitgescheiden.

De chemische samenstelling van vele dezer stoffen is ons tot in bijzonderheden bekend evenals hunne eigenschappen. Het is genoemde onderzoekers en ook KÄMMERER zelfs gelukt een groot aantal dezer afbraakproducten in het laboratorium te bereiden. <sup>1)</sup>

Het was bij onderzoeken van dezen aard, dat een afbraakproduct werd gevonden, dat door FISCHER en SCHUMM ongeveer tegelijkertijd werd beschreven.

H. FISCHER en LINDNER <sup>2)</sup> deelden in 1926 mede, dat zij bij hunne proeven, gericht op het verkrijgen van porphyrinen, een tot op dat oogenblik nog niet bekende stof hadden gevonden. Bij hun proeven de bloedrotting zoo te leiden, dat een maximum aan porphyrinen zou worden verkregen, merkten zij op, dat bij het rottingsproces van ossenbloed na verloop van vele maanden in soda-alkalisch milieu bij 37° C slechts zeer weinig porphyrine gevormd was. Waar verwacht werd, dat bij het gebruikelijke spectroscopische onderzoek de voor porphyrine typische absorptiebanden zichtbaar zouden worden, bleek, dat het bloed een omzetting had ondergaan, die zich in een verandering van het haemochromgeen absorptiespectrum uitte. Laatstge-

noemde stof geeft een tweebandig absorptiespectrum waarvan de donkerste band bij  $557 \mu\mu$  en een zwakkere en dunnere band bij  $527 \mu\mu$  gelegen is. Het bleek nu, dat tijdens het rottingsproces deze eerste band langzamerhand verschoof naar blauw, zoodat tenslotte na 8 maanden rotting de haemochromogeen-absorptieband geheel verdwenen was. Een band waarvan het maximum bij  $545 \mu\mu$  gelegen was en een veel zwakkere band bij  $516 \mu\mu$  bleven over.

Er was dus geen porphyrine ontstaan, doch het bloed was tot een nog niet bekende stof omgezet.

SCHUMM deelde in 1925 mede bij overeenkomstige proeven geheel onafhankelijk van eerstgenoemde onderzoekers een zelfde verschijnsel te hebben opgemerkt.

Reeds eerder had hij waargenomen, dat in faeces van personen, die bloedhoudend voedsel genuttigd hadden, stoffen aanwezig waren, die in alcalisch milieu (pyridine) spectroscopisch onderzocht, een absorptiespectrum vertoonden, bestaande uit twee dicht bij elkaar gelegen banden bij  $557$  en  $545 \mu\mu$ . Hij vermoedde, dat de meest naar blauw gelegen band evenals de eerste (haemochromogeenband) op de aanwezigheid van een tweede bloedafbraakproduct zou wijzen.

SCHUMM kon verder de aanwezigheid van deze onbekende stof aantoonen in de faeces van personen, die alleen bloedworst als bloedhoudend voedingsmiddel gebruikt hadden, in die van een patiënt lijdende aan carcinoma ventriculi en in die van twee patiënten met een bloedend ulcus ventriculi. Bij zijn latere onderzoekingen vond SCHUMM deze stof herhaaldelijk in de ontlasting van personen met bloedingen in het maagdarmkanaal. In de meeste gevallen komt deze stof tezamen met haematine voor. Er werd door SCHUMM echter ook eenige malen in de faeces uitsluitend een stof gevonden, die bij spectroscopisch onderzoek een band bij  $545 \mu\mu$  en een band bij  $516 \mu\mu$  vertoonde.

Zooals te verwachten was, werd reeds spoedig aan de stof een naam gegeven. SCHUMM spreekt in een van zijn eerste publicaties van copratine. Hij vermeldt, dat over een dergelijke stof noch door DILLING in diens Atlas der Haemochromogene, noch ook door LEERS, ZIEMKE, HOPPE-SEYLER-THIERFELDER in hunne leerboeken wordt gesproken.

H. FISCHER en LINDNER slaagden erin de genoemde stof te kristalliseeren en in zuiveren vorm te bereiden. Na het opstellen van de structuurformule gaven zij haar den naam deuterohaematine.

Zij eischten, zoo het SCHUMM zou mogen gelukken de identiteit van het door hem beschreven copratine en de door analyse tot in onderdeelen bekende zuivere verbinding te bewijzen, volgens oud gebruik den naam copratine te schrappen en in den vervolge door deuterohaematine te vervangen.

Wij zullen ons, daar genoegzaam vaststaat, dat het door SCHUMM beschreven, in de ontlasting voorkomende bloedafbraakproduct en het door FISCHER nader bekend geworden bloedrottingsproduct identiek zijn, in dit proefschrift van den naam deuterohaematine bedienen.

Na SCHUMM en FISCHER hebben zich tal van onderzoekers met deuterohaematine beziggehouden. Sommigen van hen meenen aan het voorkomen van deuterohaematine in de ontlasting geen bijzondere waarde te mogen hechten. Anderen daarentegen zijn van oordeel, dat de aanwezigheid van de stof van belang kan zijn bij differentiaal diagnostische overwegingen.

Wij hebben getracht ons aan de hand van een aantal onderzoekingen een oordeel te vormen over de beteekenis van deuterohaematine, in het bijzonder over zijn klinische beteekenis.

Daarenboven hebben wij gezocht naar de omstandigheden, die tot de vorming van de stof in het menschelijk lichaam bijdragen.

## HOOFDSTUK II.

### LITERATUUROVERZICHT OVER HET DEUTEROHAEMATINE VRAAGSTUK.

Zooals in de inleiding reeds in het kort werd vermeld, hield vooral SCHUMM zich in de jaren 1920—1925 in het bijzonder bezig met het onderzoek van de stoffen, die ontstaan tijdens rotting van vleesch, organen en bloed van dieren en menschen. <sup>3) 4) 5) 6)</sup>

Zoo vond hij o.a. bij rotting van vleesch bijvoorbeeld porphyrienen, die haematinen opleverden, waarvan de bijbehorende haemochromogenen in alcalisch milieu absorptiespectra toonden, die van het van haematine afgeleide haemochromogeen (Verdauungshaematine van VON ZEYNECK) min of meer duidelijke verschillen vertoonden.

Bij voortgezet onderzoek van de bij rotting van vleesch en bloed ontstane haemochromogenen en haematinen vond SCHUMM absorptiespectra, die wezen op de aanwezigheid van een mengsel van de ijzerverbindingen van verschillende reeds bekende porphyrienen en die bovendien het bestaan van enkele nog niet geïdentificeerde porphyrienen deden vermoeden.

De absorptiebanden, die kenmerkend zijn voor het van  $\alpha$ -haematine afgeleide haemochromogeen, liggen bij 557  $\mu\mu$  en 526—527  $\mu\mu$  (deze laatste band is veel zwakker dan de eerste band). Bij de bedoelde rottingsproeven vond SCHUMM nu, dat het kleurstofmengsel bestond uit stoffen, die haemochromogeen-spectra opleverden waarin absorptiebanden zichtbaar waren bij 550, 549 en 548  $\mu\mu$ . Deze banden wezen dus op de aanwezigheid van de van meso-, copro- en haematoporphyrine afgeleide haemochromogenen. Het grootste en opvallendste verschil met het  $\alpha$ -haemochromogeenabsorptiespectrum gaf een omzettingproduct, dat verkregen was uit menschenbloed door langdurige rotting bij 37° C na enting met een „bloedcultuur”.

In alcalisch milieu (pyridine-hydrazinehydraat) bedroeg het verschil in afstand tusschen den sterksten band van het bekende haemochromogeen van haematine en den eersten band van het tot op dat oogenblik onbekende secundaire omzettingproduct: 12  $\mu\mu$ . Deze band lag dus bij 545  $\mu\mu$ .

Ook het na ontijzeren uit deze stof verkregen porphyrine vertoonde een absorptiespectrum, dat ten opzichte van dat van de reeds bekende porphyrinen een afwijkende ligging bleek te hebben: het bandencomplex was in zijn geheel naar violet verschoven. Het verschil in ligging van den eersten en sterksten band was ten opzichte van die van haematoporphyrine  $11 \mu\mu$ , ten opzichte van die van haematoporphyrine van NENCKI  $2.5-3 \mu\mu$ , ten opzichte van die van meso- en coproporphyrine  $1.5 \mu\mu$  \*).

Doch niet alleen bij de rotting van bloed in vitro werd dit vooralsnog onbekende afbraakproduct gevonden. Het was SCHUMM <sup>4)</sup> bij het onderzoek van faeces van personen, die bloedvrij voedsel tot zich genomen hadden, opgevallen, dat het absorptiespectrum der faeces in alcalisch milieu in sommige gevallen afwijkingen vertoonde. Een zelfde liggingsverandering der banden vond hij bij het onderzoek van faeces van personen, die aan een bloeding in het darmkanaal leden.

Hij vond namelijk naast den absorptieband van haematine bij  $557 \mu\mu$  een tweeden band bij  $545 \mu\mu$ . Het lag op grond van de bovenvermelde bevindingen voor de hand aan te nemen, dat ook in deze gevallen naast haematine een secundair omzettingproduct van de bloedkleurstof aanwezig was, dat met de vermelde, door rotting van vleesch verkregen stoffen, op één lijn gesteld kon worden.

Wanneer bij de pyridine-hydrazinehydraat proef met faeces verricht een absorptiespectrum zichtbaar werd, dat slechts één donkeren band bij  $545 \mu\mu$  en een veel zwakkeren band bij  $516 \mu\mu$  vertoonde, dan mocht volgens den stand der toenmalige kennis wel verondersteld worden, dat een omzettingproduct van bloedkleurstof of haematine zich in de faeces moest bevinden. Was te voren zeker geen bloedhoudend voedsel genuttigd, dan oordeelde SCHUMM de mogelijkheid niet uitgesloten, dat de aanwezigheid van de nog niet nader geïdentificeerde stof als een bewijs voor een voorafgegene bloeding zou mogen worden aangevoerd.

\*) Een der eersten, die bij het spectroscopisch faecesonderzoek een dubbelbandig absorptiespectrum waarnam, was waarschijnlijk BISCHOFF (Diss. Lausanne 1920) Daar het spectroscopisch onderzoek toen nog in de kinderschoenen stond, wist deze onderzoeker deze vondst nog niet naar waarde te schatten.

Deze veronderstelling hield tevens in, dat zou moeten worden aangenomen, dat de stof ook in het darmkanaal kan ontstaan.

Uit het in de faeces gevonden secundaire omzettingsproduct kon SCHUMM eveneens een porphyrine bereiden, dat met het porphyrine, bereid uit de bij rotting van vleesch verkregen haematine-achtige stof, identiek bleek te zijn. Na invoering van een ijzeratoom vormde zich dan ook weer het bijbehorende haematine.

Toen SCHUMM nu in de faeces herhaaldelijk de ons bezighoudende stof gevonden had, deed zich bij hem de vraag voor of met zekerheid mocht worden aangenomen of zij in den darm uit bloed of haematine gevormd wordt en in het bijzonder of haar aanwezigheid als bewijs voor een bloeding mocht worden beschouwd. Wanneer de stof te zamen met haematine in de faeces voorkomt, behoeft men aan het bestaan van een darmbloeding niet te twijfelen, daar het ontstaan van haematine uit bloedkleurstof volkomen vast staat. Anders is het, wanneer, zoals meermalen door SCHUMM werd gevonden, slechts de onbekende stof bij het spectroscopisch onderzoek wordt aangetroffen. Het kwam er dus op aan zekerheid te verkrijgen omtrent het al of niet enterogene ontstaan van de stof, die door SCHUMM in een der bedoelde publicaties copratine werd genoemd.

Te meer was een oplossing van deze vraag van belang, daar met name in de forensische geneeskunde zoo groote waarde gehecht wordt aan het spectroscopisch onderzoek van faeces.

SCHUMM onderzocht nu de ontlasting van een aantal personen en was in staat copratine (wij zullen ons om redenen, die reeds eerder werden uiteengezet, in den vervolge van den naam deuterohaematine bedienen) in de ontlasting van de volgende proefpersonen aan te toonen:

1. een gezonden man, die vleesch-arm voedsel gebruikte.
2. id. op groentenvrij dieet, waaraan bloedworst was toegevoegd.
3. denzelfden persoon na eenige dagen volkomen vleeschvrije voeding. (In dit geval werd uitsluitend deuterohaematine gevonden.)
4. een gezonden volwassene, wien geen beperkende maatregelen wat betreft voeding waren opgelegd.

5. en 6. nog twee zich op dezelfde wijze voedende personen.
7. een ouden man met inoperabel maagcarcinoom.
- 8.—11. vier patiënten met bloedend ulcus ventriculi.

Op grond van deze bevindingen meent SCHUMM te mogen besluiten tot het enterogene ontstaan van deuterohaematine.

Dat de ontlasting van den onder no. 3. beschreven persoon toch deuterohaematine bevatte, moge vreemd schijnen. Het is echter ook uit de onderzoekingen van later te noemen onderzoekers gebleken, dat, van het oogenblik af dat geen bloedhoudend voedsel genuttigd wordt, eenige dagen verlopen voordat de darm alle resten van dit voedsel heeft verwijderd. SCHUMM geeft dan ook zelf aan, dat eerst eenige dagen na het ophouden van vleeschgebruik geen spoor deuterohaematine in de ontlasting meer gevonden kan worden.

SCHUMM vermeldt te zelfder plaatse, dat het van dit deuterohaematine afgeleide porphyrine waarschijnlijk ook enterogeen kan ontstaan, daar hij het in de ontlasting van een man, die tevoren bloedworst had gebruikt, kon aantoonen en na invoering van een ijzeratoom als deuterohaematine kon identificeeren.

Het gelukte SCHUMM <sup>7)</sup> niet deuterohaematine in gal of in groene groenten aan te toonen. Wel schijnt het volgens hem af en toe (eenmaal op 20 gevallen) in meconium voor te komen.

Wederom wijst SCHUMM er op, dat bij het uittreden van zeer kleine hoeveelheden bloed in het darmkanaal herhaaldelijk uitsluitend deuterohaematine werd gevonden.

Dat de stof ook kan voorkomen in de faeces van personen, die tevoren gekookt bloed of haemine, dat volgens VON ZEYNECK bereid was, gebruikt hadden, wordt door SCHUMM <sup>8)</sup> aangegeven, terwijl hij tevens vermeldt in staat geweest te zijn deuterohaematine te bereiden, door een mengsel van gist en konijnenbloed te laten rotten.

Meer dan alleen theoretische beteekenis kent SCHUMM <sup>9)</sup> aan deuterohaematine toe op grond van een volgende waarneming.

De ontlasting van een patiënt, die aan carcinoma ventriculi leed, bleek slechts sporen haematine en verdere bloedafbraakproducten te bevatten, terwijl daarentegen het gehalte aan deuterohaematine en het daarvan afgeleide porphyrine zeer groot bleek te zijn.

Op grond van deze bevinding wordt de meening van SCHUMM,



dat de aanwezigheid van deuterohaematine als bewijs voor het bestaan van een kleine bloeding in het darmkanaal mag worden aangevoerd, wederom bevestigd.

Te zelfder plaatse vermeldt schrijver intusschen weer twee patiënten te hebben kunnen onderzoeken, die aan „maagbloedingen” leden. De ontlasting van den één bevatte behalve haematine ook deuterohaematine. De faeces van den tweeden patiënt bevatte behalve weinig haematine overwegend deuterohaematine. Over de oorzaak van de bloedingen wordt niets vermeld.

Het aantal onderzoekers, dat zich met het deuterohaematine heeft beziggehouden, is gering. Toch zijn nog enkele publicaties, vrijwel uitsluitend van Duitsche zijde, verschenen waarin de omstandigheden, waaronder deuterohaematine voorkomt, nader worden besproken.

HAUROWITZ<sup>10)</sup>, terugkomende op de onderzoekingen van SCHUMM, meent, dat, daar de bloedkleurstof van verschillende dieren wisselende resistentie hebben ten opzichte van zuren, logen en misschien fermenten, geen conclusies mogen worden getrokken uit proeven waarbij bloed, dat op een of andere wijze behandeld en daardoor misschien veranderd is, per os wordt toegediend. Daarom deed hij eenige proeven met personen, die citraat-menschenbloed tot zich namen. Na het toedienen van 50 cc op 10° C afgekoeld menschenbloed, onderzocht hij, onder in acht neming van de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen, de ontlasting op natief bloed, haemine-derivaten en porphyrinen.

De door hem onderzochte proefpersoon bleek inderdaad haematine doch tevens deuterohaematine met de ontlasting uit te scheiden. De hoeveelheden waren zoo groot, dat quantitative metingen konden worden verricht. Dit geschiedde door mengsels van proto- en deuterohaematine van bekende samenstellingen voor een handspectroscoop met de uit de ontlasting verkregen extracten te vergelijken. Zoo vond HAUROWITZ bij een persoon een verhouding van 85 % proto-( $\alpha$ -haematine) tot 15 % deuterohaematine.

Een tweede proef leerde in overeenstemming met hetgeen SCHUMM reeds eerder had aangegeven, dat gedurende de dagen volgende op die waarop menschenbloed werd gebruikt, het

gehalte aan deuterohaematine toenam. In onderstaande tabel worden de in de ontlasting van dezen patient teruggevonden hoeveelheden haematine en deuterohaematine opgegeven. Gedurende de eerste proefdagen werd een dieet vrij van vleesch en groene groenten gehouden. Op den vierden proefdag werd 50 cc menschenbloed gebruikt, bevattende 6.6. gram haemoglobine.

Op den 2en proefdag		bevatte de ontlasting					
			8.6 mg.	protohaematine	en	5.7 mg.	deutero-
„	„	3en	3.4	„	„	3.4	„ haema-
„	„	4en	0.3	„	„	0.	„ tine
„	„	5en	3570	„	„	0	„ „
„	„	6en	1785	„	„	315	„ „
„	„	7en	42.5	„	„	42.5	„ „
„	„	8en	14	„	„	41	„ „

De halfquantitatieve schatting leerde, dat 90 % van het opgenomen bloed als protohaematine en 6.5 % als deuterohaematine werd uitgescheiden. Uit de tabel blijkt nog, dat ook door HAUROWITZ de aanwezigheid van deuterohaematine bij een algemeen dieet werd vastgesteld.

Genoemde schrijver is er van overtuigd, dat de vorming van deuterohaematine op een rottingsproces berust: bij splitsing van de menschelijke bloedkleurstof door pepsine, trypsine en de combinatie van deze fermenten werd spectroscopisch slechts protohaematine gevonden.

HULST <sup>11)</sup> was de eerste, die aan het voorkomen van deuterohaematine in de ontlasting klinische beteekenis toeschreef. Bij het spectroscopisch onderzoek van de ontlasting van een aantal patiënten, lijdende aan ziekten, die tot bloedingen in het maagdarmkanaal aanleiding hadden gegeven, komt hij tot de conclusie, dat deuterohaematine veel vaker in de ontlasting van patiënten, lijdende aan carcinoma ventriculi voorkomt, dan in de ontlasting van patiënten, die lijden aan een ulcus (dus „benigne” bloeding). Hij geeft de volgende getallen, welke hier nog eens mogen worden aangehaald.

Een eerste groep omvat 38 patiënten, waarvan 29 een carcinoma ventriculi en 3 een carcinoma oesophagei, 1 een carcinoma capitis pancreatis en 5 een carcinoma coli hadden.

In de ontlasting van 9 dezer patiënten werd geen deutero-

haematine gevonden namelijk in die van 5 lijdens aan carcinoma ventriculi, 3 lijdens aan carcinoma oesophagei en 1 patiënt met een malignen tumor van den kop van het pancreas \*).

Hoewel het aantal malen, dat de faeces van elken patiënt werd onderzocht wel wordt opgegeven, blijkt niet of deuterohaematine steeds in elk monster ontlasting werd aangetroffen. Slechts van 1 patiënt wordt een geheele serie onderzoekingen gemeld, waaruit blijkt, dat het onderhavige afbraakproduct niet constant aanwezig was: tijdens een periode van 31 dagen gedurende welke 13 monsters ter onderzoek kwamen, werd in 3 opeenvolgende monsters (de 9e, 10e, en 11e) geen deuterohaematine gevonden.

Een tweede groep omvat 37 patiënten, allen lijdend aan ulcus ventriculi of duodeni. Slechts in de ontlasting van één dezer patiënten werd deuterohaematine gevonden.

HULST bespreekt de mogelijke oorzaken van deze verschillen en overweegt de volgende mogelijkheden:

- aard der voeding,
- hoeveelheid maagzuur,
- graad van anaemie,
- bestaan van obstipatie of diarrhee.

Op grond van hetgeen de ziektegeschiedenissen der patiënten daaromtrent leeren, neemt HULST aan, dat deze factoren geen invloed op het al of niet ontstaan van deuterohaematine hebben.

Ook acht HULST het een verzinsel het verschil uit den aard der bloeding te verklaren. Het lijkt hem echter niet onmogelijk, dat een verandering in de samenstelling van het bloed de vorming van deuterohaematine in het darmkanaal van een bepaalde categorie patiënten begunstigt. Deze verandering in samenstelling van het bloed kan plaats hebben ergens in het lichaam, zoodat het geheele circuleerende bloed veranderd is. Het is echter ook mogelijk, dat een dergelijke verandering kan plaats vinden in een ziekelijk proces, dat zich in het slijmvlies van het maagdarmkanaal afspeelt, bijvoorbeeld een carcinoom.

De opvatting, dat de samenstelling van het bloed, dat aan de

\*) De ontlasting van deze drie patiënten met carcinoma oesophagei en van twee patiënten met carcinoma ventriculi bevatte ook geen haematine of protohaemochromogeen, wel porphyrinen.

rottingsprocessen in den darm wordt aangeboden, van overwegend belang is, vindt volgens HULST steun in het resultaat van eenige proeven, die hij in navolging van o.a. SCHUMM verrichtte.

Wanneer proefpersonen, die te voren geen vleesch gebruikt hadden, bloedworst \*) nuttigden, gelukte het in vele gevallen in hun ontlasting deuterohaematine aan te toonen. HULST was echter niet in staat deuterohaematine te vinden in de faeces van een 10-tal personen, die 50 cc eigenbloed terstond nadat het per venapunctie ontnomen was, nuttigden. (Deze laatste resultaten zijn in lijnrechte tegenspraak met die van eenige anderen, o.a. HÄCKER). Hoe dit ook zij, men moet toegeven, dat wanneer in overigens gelijkblijvende omstandigheden per os toegediend bloed in den eenen vorm wel doch in den anderen vorm niet tot het ontstaan van deuterohaematine aanleiding geeft, de bovengenoemde veronderstelling van HULST aannemelijk lijkt. Zij opent eo ipso de mogelijkheid langs experimenteelen weg haar waarde te toetsen o.a. door het antwoord te zoeken op de vragen, die HULST aan het einde van zijn proef-schrift stelt en die luiden: hoe wordt het bloed van een patiënt, lijdende aan carcinoom van den darm, in het spijsverteringskanaal van een gezonden proefpersoon afgebroken; geschiedt deze afbraak op dezelfde wijze met het bloed van een patiënt, die lijdt aan een carcinomateuse aandoening elders in het lichaam?

BOAS<sup>12)</sup> vermeldt, dat hij eveneens herhaaldelijk deuterohaematine in faeces-monsters heeft gevonden, doch dat het percentage van de patiënten, die aan carcinoom leden, geringer was dan HULST aangeeft. BOAS vond deuterohaematine niet zelden bij darmbloedingen van ontwijfelbaar goedaardigen oorsprong. „In ieder geval wijst het herhaalde voorkomen van deuterohaematine in de ontlasting van patiënten, die aan carcinoom lijden, op een versterkte rotting in het darmkanaal zooals vaak bij maligne gezwellen wordt waargenomen.”

HÄCKER<sup>13)</sup> vindt bij aanwezigheid van haematine herhaaldelijk deuterohaematine en deuteroporphyrine en wel in die gevallen waar zeer kleine hoeveelheden bloed in den darm uitgestort waren. Hij uit reeds het vermoeden dat er wel eens verband zou kunnen blijken te bestaan tusschen anaciditeit

\*) in bloedworst werd *nimmer* deuterohaematine gevonden.

van het maagsap en het verschijnen van genoemde stoffen.

Bij de quantitative bepalingen van deuterohaematine bedient HÄCKER zich van een kunstmatig bereid deuterohaematine in een verdunning van 1 : 200 000 als vergelijkingsmateriaal. Van goed gedroogde faeces wordt  $\frac{1}{2}$  gr met 2.4 cc ijszijn verwreven en in 18—36 cc pyridine uitgeschonken.

Het verkregen filtraat wordt daarna snel, na toevoeging van hydrazinehydraat, voor een vergelijkingspectroscop met de testvloeistof vergeleken.

Naar aanleiding van het onderzoek van HULST vroeg HÄCKER zich af of de door SCHUMM verdedigde meening, dat deuterohaematine reeds onder physiologische omstandigheden voorkomt, juist is of dat het slechts bij verschillende ziekten van het darmkanaal aantoonbaar wordt.

Hij komt dan in overeenstemming met HAUROWITZ<sup>12)</sup> tot de conclusie, dat na het gebruik van eigenbloed wel degelijk deuterohaematine aantoonbaar is en meent hiermede de opvatting van HULST, dat deuterohaematine vrijwel uitsluitend voorkomt bij patiënten, lijdende aan een carcinomateuse aandoening van het darmkanaal, weerlegd te hebben. Misschien niet geheel terecht, daar HULST wel degelijk onder omstandigheden, waarbij niet van een ziekelijke aandoening sprake was, in staat was deuterohaematine aan te toonen (men denke aan de ook door HULST uitgevoerde proef met bloedworst).

Overigens verandert deze meening niets aan de opvatting van HULST, dat het door een carcinomateuse aandoening veranderde bloed mogelijk sneller en vaker in deuterohaematine wordt omgezet dan bloed van patiënten met benigne aandoeningen of dierlijk bloed, dat per os genuttigd is.

Nagaande in welke hoeveelheden deuterohaematine met de faeces wordt uitgescheiden na het gebruik van eigenbloed, merkte HÄCKER op, dat in twee proefreeksen duidelijke verschillen waren aan te toonen.

Na het toedienen van 20 cc eigenbloed werd bij de eerste proef 1.3 gram deuterohaematine teruggevonden, bij een tweede proef bedroeg de teruggewonnen hoeveelheid 3.3 gr \*). Het eenige verschil tusschen beide proeven was, dat gedurende

\*) Het is ons niet duidelijk hoe uit 20 cc bloed, die ruim 2.5 gram haemoglobine bevatten, 1.3 resp. 3.3 gram haematine kan worden teruggevonden.

de tweede periode „geringe” obstipatie bestond, hetgeen schr. de opmerking ontlokt, dat de vermeerdering van de hoeveelheid deuterohaematine bij langer duur tusschen opname en uitscheiding van het bloed een bewijs zou zijn voor de opvatting, dat het omzettingsproces van bacteriochemischen aard is. Dientengevolge is het verklaarbaar, dat een dergelijk proces bij langer duur vollediger kan zijn. Deze veronderstelling heeft HÄCKER echter niet aan verdere onderzoekingen getoetst.

In zijn conclusies vermeldt HÄCKER, dat wanneer eigenbloed gebruikt werd, de hoeveelheid in de faeces teruggevonden deuterohaematine ongeveer de helft was van de hoeveelheid teruggevonden haematine.

Ook HÄCKER meent in overeenstemming met HULST dat de aard van het toegediende bloed van invloed is op de hoeveelheid deuterohaematine, die in de ontlasting kan worden gevonden. Toen hij namelijk dierlijk bloed, dat met 10—20 maal de hoeveelheid absolute alcohol gemengd was, na eenige dagen affiltreerde, droogde en aan een proefpersoon toediende, vond hij oppervlakkig geschat veel meer deuterohaematine dan haematine in de ontlasting terug. Of aan deze waarneming waarde mocht worden gehecht werd helaas niet verder nagegaan.

Tenslotte concludeert HÄCKER op grond van zijn proeven, dat bloed, hetwelk zich in den darm bevindt, des te vollediger in deuterohaematine wordt omgezet naarmate deze hoeveelheid bloed geringer is.

VERHAGEN deed een mededeeling<sup>14)</sup> over het voorkomen van deuterohaematine bij een reeks door hem onderzochte patiënten. Van de resultaten gaf hij de tabel op blz. 14.

Hieruit volgt, dat in de ontlasting van patiënten met carcinoom steeds deuterohaematine werd gevonden, dat in de ontlasting van patiënten met ulcera herhaaldelijk deuterohaematine werd aangetroffen, doch in tegenstelling met de vorige groep niet constant. Men zij dus volgens schr. voorzichtig bij de beoordeeling van zijn resultaten en hechte bij zijn differentiaaldiagnostische overwegingen voorloopig niet te veel waarde aan de aanwezigheid van de stof.

Bij de poging om de oorzaak van het ook ons bezighoudende verschijnsel op te sporen, deed VERHAGEN eenige proeven en

Diagnose	Haematine + Deuterohaematine +		Haematine + Deuterohaematine zwak +		Haematine + Deuterohaematine —	
	1 ×	meermaal	1 ×	meermaal	1 ×	meermaal
Maagcardiacaar-cinoom . . . .	2	7	0	0	0	0
Pancreaskopcar-cinoom . . . .	0	3	0	0	0	0
Carcinoma coli .	1	2	0	0	0	0
Ulcus ventr. et duodeni . . . .	2	2	1	2	10	14
Colitis ulcerosa .	0	0	1	0	2	6
Andere ziekten .	1	2	1	0	4	3
Onbekend . . . .	2	2	0	0	0	0

rangschikte de resultaten naar het voorkomen van achylia gastrica bij zijn proefpersonen, die eigenbloed tot zich namen. Schr. vond nu:

	Haematine + Deuterohaematine +	Haematine + Deuterohaematine zwak +	Haematine + Deuterohaematine —
Vrij HCl in de maag . . . . .	0	3	11
achylia gastrica. .	10	2	3

VERHAGEN vermoedt, dat de „werkzame” maaginhoud de vorming van deuterohaematine belemmert. Om den directen invloed van den werkzamen maaginhoud te ontgaan, bracht hij bloed per duodenaalsonde in den darm. In 7 gevallen kon hij het gezochte deuterohaematine steeds aantoonen. Omstandigheden, die het ontstaan van deuterohaematine kunnen verhinderen, noemt schr.: aanwezigheid van pepsine met zoutzuur,

van zoutzuur alleen of van alcalien. In overeenstemming met dit laatste vermoeden werd geen deuterohaematine gevonden in de ontlasting van personen met normale maagzuurwaarden of achylia gastrica, wanneer per os of per duodenaalsonde bloed gegeven werd, waarvan de kleurstofcomponent tevoren met HCl, NaOH of azijnzuur in haematine was omgezet.

Samenvattend concludeert VERHAGEN, dat 2 processen van invloed zijn op het verschijnen van deuterohaematine in de ontlasting: „het onveranderd in het darmlumen komen van bloed en waarschijnlijk het veranderen van het haemoglobine door (hypothetische) carcinoomfermenten”.

HERTZNER <sup>15)</sup> stelde zich tot doel een onderzoek in te stellen naar de frequentie van het voorkomen van deuterohaematine in de faeces van een groot aantal zieken en gezonden. Hij onderzocht de ontlasting van 199 personen, die het gewone ziekenhuisvoedsel tot zich namen. Voorzorgsmaatregelen (verbod van vleesch en groene groenten) werden dus niet genomen. Slechts een deel der maagpatiënten gebruikte vleeschvrij voedsel. Van elken proefpersoon werd, zooals uit de door schr. opgegeven tabel blijkt, steeds slechts één monster faeces onderzocht. In deze tabel worden vermeld: 12 normale personen, 10 personen, die voor een keuring waren opgenomen, 7 patiënten, die leden aan gastritis, 41 patiënten met „ulcus” (zonder nadere localisatie), 1 patiënt met maagbloeding, 9 patiënten met maagcarcinoom en 119 patiënten met andere diagnosen.

In 65 der onderzochte faecesmonsters werd deuterohaematine gevonden. In 13 monsters werd slechts een spoor dezer stof waargenomen. In 8 monsters werd uitsluitend deuterohaematine aangetroffen.

In 52 monsters was wel haematine aanwezig doch werd geen deuterohaematine gevonden.

De conclusie, die schrijver uit zijn onderzoekingen trekt, is de volgende: het voorkomen van deuterohaematine in faeces, die bloedkleurstof of haematine bevat, is geenszins zeldzaam; als diagnostisch hulpmiddel komt het vinden van deuterohaematine niet in aanmerking zoo de te onderzoeken patiënt niet minstens 3—4 dagen vleesch- en bloedvrij voedsel heeft gebruikt.



In verband met ons onderzoek is het van belang te vermelden, dat uit de tabel blijkt, dat alle monsters faeces van lijdens aan maagcarcinoom deuterohaematine bleken te bevatten. In de faeces van 8 der 41 aan ulcus lijdende patiënten werd deuterohaematine gevonden, in 3 monsters slechts een spoor.

Het onderzoek van HERTZNER heeft dus de door de meerderheid der onderzoekers gehuldigde opvatting, dat het voorkomen van deuterohaematine in de faeces meer als physiologisch dan als pathologisch verschijnsel behoort te worden opgevat, versterkt.

Eens te meer is komen vast te staan, dat deuterohaematine in den darm uit bloed of haematine kan worden gevormd.

Of bij bloedvrije voeding een differentiaal diagnostische waarde aan het voorkomen van deze stof gehecht kan worden is uit de genoemde onderzoekingen niet gebleken.

Evenmin als bij andere onderzoekers vonden wij in de besproken publicatie waarnemingen, die eenige aanwijzing zouden kunnen geven omtrent de omstandigheden, die tot de vorming van het deuterohaematine bijdragen.

Tot dusver hebben wij ons uitsluitend beziggehouden met hetgeen in de literatuur gevonden wordt aangaande deuterohaematine. Wij hebben nog niet gesproken over het van deuterohaematine afgeleide porphyrine: het deuteroporphyrine. Het ligt voor de hand te veronderstellen, dat er een paralellisme bestaat tusschen het ontstaan van deuterohaematine en zijn porphyrine, d.w.z. dat verondersteld mag worden, dat de omstandigheden, die tot de vorming van deuterohaematine leiden, ook het ontstaan van deuteroporphyrine zullen bevorderen.

Deze veronderstelling wordt in de literatuur herhaaldelijk uitgesproken o.a. door SCHUMM en BOAS. Deze onderzoekers hebben gevonden, dat de ontlasting van patiënten, die aan carcinoma ventriculi lijden, zeer rijk is aan deuteroporphyrine. Zelfs werd meer dan eens waargenomen, dat, terwijl de gebruikelijke reacties op occult bloed negatief uitvielen, de ontlasting veel porphyrinen bleek te bevatten, een vermeerdering, die voor een groot deel veroorzaakt werd door het verhoogde deuteroporphyrine gehalte. Aangenomen werd daarom door SCHUMM en BOAS, dat ook deze stof zonder eenigen twijfel op het bestaan

van een darmbloeding moest wijzen, mits natuurlijk behoorlijke voorzorgsmaatregelen waren getroffen.

Het is dus niet te verwonderen, dat men ook aan de aanwezigheid van dit porphyrine meer dan alleen theoretische beteekenis heeft willen toekennen.

Zoo hebben bijvoorbeeld BECKERMANN en SCHULKE<sup>16)</sup>, op de hoogte van de bevindingen en daarop gegronde verwachtingen van HULST, diens onderzoekingen voortgezet. Zij trachtten echter niet het haematine doch het daarvan afgeleide porphyrine aan te toonen.

Ook zij gingen van de veronderstelling uit, dat slechts factoren van geheel ondergeschikt belang verantwoordelijk gesteld konden worden voor een verschuiving van de verhouding haematine-porphyrine ten gunste van laatstgenoemde stof. Theoretisch is het zeer wel mogelijk, dat in sommige gevallen om onbekende redenen de bloedkleurstof in den darm geheel en zeer snel afgebroken wordt tot porphyrinen, zoodat men niet in de gelegenheid is in de faeces het bijbehorende haematine aan te toonen. Zoo zou het mogelijk kunnen zijn, dat de aanwezigheid van deuteroporphyrine een nog gevoeliger symptoom voor een bloeding van malignen oorsprong is dan de aanwezigheid van deuterohaematine.

BECKERMANN en SCHULKE onderzochten de faeces van 31 patiënten lijdend aan *ulcus ventriculi* of *duodeni* en 27 patiënten lijdend aan *carcinoma ventriculi*. (De diagnose werd zooveel mogelijk Röntgenologisch of autoptisch vastgesteld.) Ter contrôle werd de ontlasting van 100 patiënten, wier ziekte niets met het maagdarmkanaal te maken had, onderzocht.

Het resultaat van hunne onderzoekingen was, dat deuteroporphyrine bij de aan carcinoom lijdende patiënten zeer vaak werd gevonden; in 22 % der gevallen viel het onderzoek echter negatief uit. Daartegenover werd in de ontlasting van 11 patiënten met *ulcus* eveneens deuteroporphyrine gevonden (35 %). In de ontlasting van de contrôlepersonen werd in 150 monsters 22 maal zeker deuteroporphyrine aangetroffen, in niet weinig gevallen werd een spoor gevonden terwijl een aantal monsters een twijfelachtige uitkomst opleverde. De conclusie uit de resultaten van dit onderzoek getrokken luidt, dat de aanwezigheid van deuteroporphyrine in faeces slechts een aanduiding

voor het uittreden van bloedkleurstof of haematine in het darmkanaal is, doch niet als bewijs voor een maligne slijmvlies-aandoening kan gelden. Misschien, zoo zeggen schr., kan de hoeveelheid deuteroporphyrine een aanwijzing in de gezochte richting geven. Het scheen hun echter niet loonend hieromtrent verdere onderzoekingen te verrichten.

### SAMENVATTING.

Deuterohaematine is een bloedafbraakproduct, dat, wat samenstelling en eigenschappen betreft, ongeveer op één lijn te stellen is met protohaematine.

Meende men aanvankelijk, dat deze stof slechts gevonden werd tijdens rotting van vleesch of bloed, later (SCHUMM) bleek, dat deuterohaematine ook in de faeces van den zieken en gezonden mensch veelvuldig voorkomt.

Reeds spoedig kon worden aangetoond, dat ook deze vorm van haematine in den darm uit bloed gevormd kan worden.

Ook deze vorm van haematine wees dus op de aanwezigheid van bloed in het darmkanaal, het zij dat dit bloed per os was opgenomen, het zij ten gevolge van een ziekelijke afwijking in het darmlumen uitgestort.

HAUROWITZ en HÄCKER zijn van meening, dat de aanwezigheid van deuterohaematine in de ontlasting geen andere gevolgtrekkingen toelaat dan dat bloed in het darmkanaal is afgebroken.

HAUROWITZ diende zijn proefpersonen menschenbloed per os toe, dat opgevangen was in citraat om het bloed zoo min mogelijk veranderingen te doen ondergaan.

HÄCKER liet zijn proefpersonen eveneens eigenbloed gebruiken.

Eerstgenoemde meende, dat obstipatie het omzettingsproces vollediger zou doen zijn, laatstgenoemde veronderstelde, dat anaciditeit van het maagsap begunstigend op de vorming van deuterohaematine zou kunnen werken.

Beiden zijn positief in hun uitspraak, dat geen termen aanwezig zijn deuterohaematine anders dan als een physiologisch afbraakproduct te beschouwen.

HULST was de eerste, die op grond van zijn materiaal meende,

dat deuterohaematine, wanneer het in de ontlasting van personen, die geen bloed of derivaten daarvan per os hadden genuttigd, voorkomt, wijst op het bestaan van maagcarcinoom. Daarmee was hij de eerste, die aan de aanwezigheid van deuterohaematine klinische beteekenis toeschreef.

Ter verklaring van dit verschijnsel gaf hij als zijn veronderstelling, dat een „verandering” van het bloed van carcinoompatiënten dit geschikt maakte om tot deuterohaematine te worden afgebroken.

Veel aanhangers heeft deze meening niet gevonden, vrijwel alle onderzoekers, die zich op grond van de ervaring van HULST met een soortgelijk onderzoek bezig hebben gehouden, hechten op grond van hunne eigen bevindingen aan het voorkomen van deuterohaematine in ontlasting geen waarde (HÄCKER, HERTZNER, BECKERMANN en SCHULKE).

Even weinig beteekenis schijnt de aanwezigheid van deuteroporphyne in faeces te hebben (BECKERMANN en SCHULKE).

Betreffende de factoren, die voor de vorming van deuterohaematine aansprakelijk gesteld moeten worden, zijn in de geraadpleegde literatuur niet meer dan vage vermoedens te vinden.

Genoemd worden obstipatie, anaciditeit van het maagsap, veranderingen van het bloed, vermeerderde rotting in het darmkanaal.

Slechts door VERHAGEN werd een uitgebreider onderzoek ingesteld naar den invloed, welke het maagsap op de vorming van deuterohaematine uitoefent. Hij vond, dat bijv. bloed na uitschakeling van werkzaam maagsap (bijv. per duodenaalsonde) toegediend, omgezet wordt in deuterohaematine, terwijl bloed, dat te voren of in de maag tot protohaematine was omgezet, niet tot deuterohaematine werd afgebroken. Ook hij meent, dat een „verandering” van bloed bij carcinoompatiënten de voornaamste reden van het abnorm verloopende afbraakproces is.

Later zullen wij gelegenheid hebben de verschillende meeningen, die ten aanzien van de beteekenis van deuterohaematine bestaan, nader te bespreken.

### HOOFDSTUK III.

#### SAMENSTELLING EN VOORNAAMSTE EIGENSCHAPPEN VAN DEUTEROHAEMATINE.

Dank zij de baanbrekende onderzoeken van HOPPE-SEYLER, NENCKI e.a. en niet in het minst van H. FISCHER c.s.

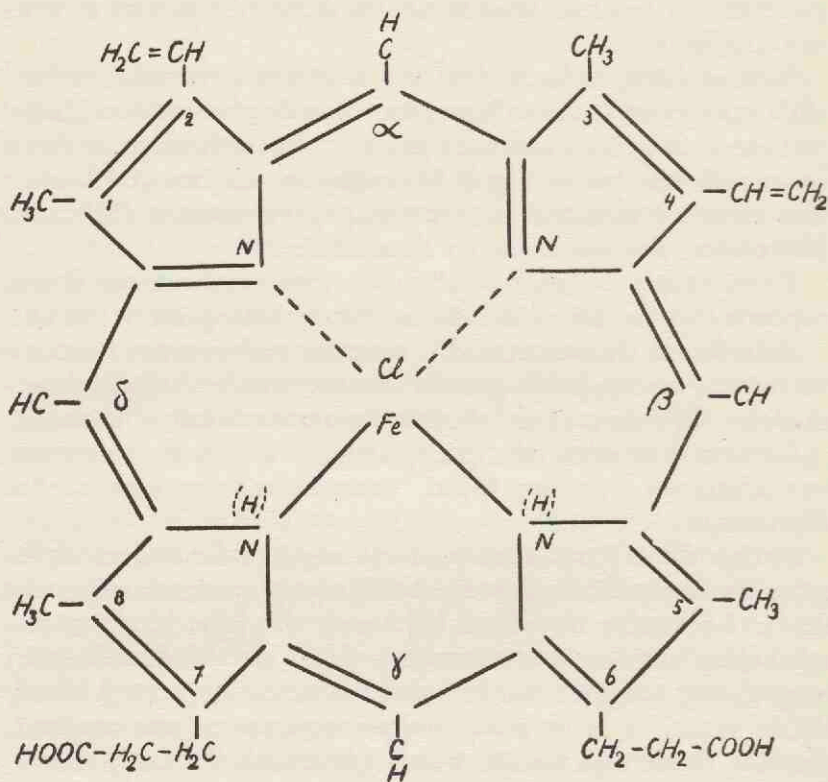


Fig. 1.

zijn wij thans volkomen op de hoogte van de samenstelling der prosthetische groep van haemoglobine. Wij weten, dat deze stof uit eiwit (globine) en een prosthetische groep (het kleurstof-deel) bestaat. Reeds TEICHMANN gaf in 1853 een methode aan om het haemoglobine te splitsen. Wanneer haemoglobine met azijnzuur, dat keuzenzout bevat, gekookt wordt, kan men de kleurstofgroep in den vorm van een chloorhoudende verbin-

ding afsplitsen. De zoo ontstane stof kreeg den naam „chlorhaemine”.

Aangezien deze stof gemakkelijk in kristallijnen vorm verkregen kan worden, diende zij als uitgangspunt voor verdere onderzoekingen. Deze brachten aan het licht, dat chlorhaemine de elementen C, H, N, O, Fe en Cl bevat en de volgende samenstelling heeft:  $C_{34} H_{32} O_4 N_4 Fe Cl$ .

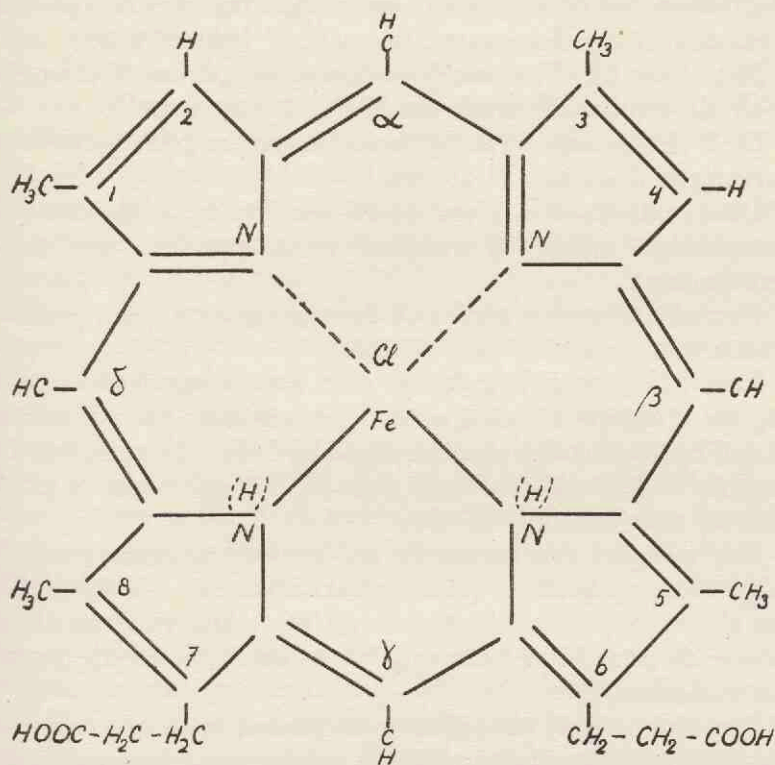


Fig. 2.

Voor de chloor- en volkomen eiwitvrije stof stelden ANSON en MIRSKY<sup>17)</sup> den naam „haem” voor.

Uit de proefnemingen van reeds eerder genoemde onderzoekers is komen vast te staan, dat de structuurformule van het haemine moest luiden als in fig. 1 aangegeven.

Zooals men ziet, bestaat deze verbinding uit 4 pyrrolringen, die onderling door methin-groepen verbonden zijn. Als sub-

stituenten van de 4 pyrrolringen vinden wij 4 methyl-, 2 vinylgroepen en 2 propionzuurresten. Aan het ijzeratoom van deze ook protohaematine genoemde stof is steeds een negatieve rest verbonden bijvoorbeeld een chlooratoom of een OH groep (protochlor- en protooxyhaematine).

Dit protooxyhaematine kortweg oxyhaemine genaamd is de verbinding, welke in bloedextravasaten en in faeces bij occulte bloedingen gevonden wordt en in de klinische terminologie algemeen onder den naam „haematine” bekend staat.

Het door H. FISCHER<sup>2)</sup> onderzochte „deuterohaematine” heeft de structuurformule als in fig. 2 voorgesteld.

De 2 vinylgroepen van het protohaematine zijn afgesplitst en vervangen door een H atoom.

Deuterohaematine is een geelbruine amorphe kleurstof, die gemakkelijk oplost in verdund loog, pyridine, aniline en aethylacetaat.

Evenals haematine geeft ook deuterohaematine een positieve reactie met benzidine en guajachars.

Zeer karakteristiek gedraagt zich het deuterohaematine bij het spectroscopische onderzoek. Het vertoont na reductie een uiterst kenmerkenden absorptieband bij  $545 \mu\mu$  in pyridine. Een tweede veel zwakkere band ligt bij  $516 \mu\mu$ : deze is echter meestal zeer moeilijk te zien.

Een mengsel van haematine en deuterohaematine geeft dus in pyridine na reductie (met hydrazinehydraat of hydrosulfiet) een absorptiespectrum bestaande uit 4 banden, waarvan al naar gelang de hoeveelheid der opgeloste bestanddeelen de intensiteit verandert.

Met een mengsel van kaliloog en cyaannatrium na toevoeging van zwavelammonium vormt zich een op cyaan-haemochromogeen gelijkend absorptiespectrum, dat zich door een afwijkende ligging der lijnen kenmerkt.

Evenals dat met haemine het geval is, ontstaat na koken met een mengsel van ijszijn en hydrazinehydraat uit deuterohaematine het bijbehorende porphyrine: het deuteroporphyrine. Na koken met ferroacetaat en ijszijn neemt de verbinding ijzer op onder vorming van een met deuterohaematine identieke stof.

## HOOFDSTUK IV.

### BEREIDINGSWIJZE VAN DEUTEROHAEMATINE.

Wel geeft SCHUMM aan in staat geweest te zijn deuterohaematine te doen ontstaan door versch bloed te laten rotten na enting met een bacteriencultuur, verkregen uit rottend vleesch, het was hem echter nog niet gelukt de stof in zuiveren vorm te isoleeren.

H. FISCHER en LINDNER <sup>2)</sup> slaagden er in bij hun rottingsproeven zooveel deuterohaematine te doen ontstaan, dat een zeer nauwkeurige analyse kon worden verricht, nadat de stof in voldoende mate gezuiverd was.

Zij mengden versch ossenbloed met 2 % soda oplossing, entten deze massa met oude rottingsbacterien en lieten het rottingsproces voortgaan bij 37° C.

Tijdens de rotting werd herhaaldelijk de reactie van het mengsel gecontroleerd en eventueel door toevoeging van meer soda alcalisch gehouden. Na eenige weken konden veranderingen in het absorptiespectrum van het mengsel worden opgemerkt: allereerst een vage naschaduw van den band bij 557  $\mu\mu$ , later viel een duidelijke verdubbeling van dezen band waar te nemen. Na 6—8 maanden was de band van het haemochromogeen geheel verdwenen en was slechts één band te zien bij 545  $\mu\mu$ . Een zelfde resultaat werd veel sneller verkregen door aan het mengsel van bloed en soda gist toe te voegen. Dan was reeds na 8 dagen een volledige verschuiving van den  $\alpha$ -haemochromogeenband zichtbaar, deze bevond zich echter bij 546.6  $\mu\mu$ . Daar het opwerken van de massa in dit geval echter veel moeilijker was, werd de methode niet verder uitgewerkt.

Uit het op bovenstaande wijze ontstane mengsel is het haemine te isoleeren op de door MÖRNER beschreven methode. Na de daarvoor vereischte behandeling werd een ester verkregen, die een smeltpunt bleek te hebben, dat bij 255° C lag. De analyse van deze stof leerde de samenstelling kennen:  $C_{32} H_{30} O_4 N_4 Fe Cl$ . Het absorptiespectrum vertoonde een zeer donkeren band bij 545.6  $\mu\mu$  en een minder intensieven band bij 515.2  $\mu\mu$ .



Uit dit haemine werd een porphyrine bereid, dat door genoemde onderzoekers uitvoerig werd onderzocht en welks eigenschappen tot in bijzonderheden werden nagegaan. Uit dit porphyrine werd door invoering van een ijzeratoom wederom het deuterohaemine verkregen. Daar deze manier van bereiding van deuterohaemine veel minder omslachtig is dan de methode volgens MÖRNER werd zij later door FISCHER uitsluitend gevolgd. Ook anderen hebben zich met de bereiding van een zuiver deuterohaemine beziggehouden. Zoo werd bijvoorbeeld getracht uit een mengsel van haemine en deuterohaemine de samenstellende bestanddeelen af te zonderen.

HULST had waargenomen, dat meermalen in het alcohol-extract (25 %) van faeces deuterohaemine aantoonbaar was. Dit deed hem denken aan de mogelijkheid, dat de alcohol wellicht gebruikt kon worden om haemine en deuterohaemine te scheiden. Inderdaad mocht hem dit enkele malen gelukken en wel op de volgende wijze:

De na reiniging met aceton gedroogde faeces werd geëxtraheerd met een mengsel van ijsazijn en aether. Het ijsazijn werd vervolgens zoo veel mogelijk met water uitgewasschen en de porphyrinen door herhaald uitschudden met 1 % HCl verwijderd. De overblijvende vloeistof reageert dan duidelijk zuur. Zij werd zoolang met water gewasschen tot congopapier niet meer blauw kleurde. Vervolgens werd ingedampt.

De daarna in den regel snel stollende vloeistof werd overgoten met 10 cc 25 % alcohol, waarna de vloeistof nog zuur reageert. Daarna werd gefiltreerd en de doorloopende vloeistof ingedampt. Na afkoelen werden een weinig pyridine en 1—2 druppels zwavelammonium of hydrazinehydraat toegevoegd. Een enkele maal gelukte het nu in het filtraat uitsluitend deuterohaemine aan te toonen, terwijl het praecipitaat zoowel haemine als deuterohaemine bevatte. Waarschijnlijk hangt de mogelijkheid van scheiding af van den juisten zuurgraad waarbij deuterohaemine wel in 25 % alcohol overgaat doch haemine nog niet.

Het feit, dat in pyridine-hydrazinehydraat de absorptieband van deuterohaemochromogeen veel langer zichtbaar blijft dan die van haemochromogeen, is aanleiding geweest tot de ver-

onderstelling, dat hiervan voor de scheiding van de twee stoffen gebruik zou kunnen worden gemaakt.

Een derde mogelijkheid is de scheiding te bewerkstelligen door het toepassen van de chromatographische methode.

Het was wederom SCHUMM<sup>18)</sup>, die een methode aangaf om in vitro deuterohaematine uit haematine te vervaardigen, namelijk door deze laatste stof te smelten met pyrogallol of resorcine. Bij deze behandeling van haematine zag SCHUMM allereerst een stof ontstaan, die zich in pyridine-hydrazine-hydraat ongeveer als mesohaemine gedroeg: bij spectroscopisch onderzoek was een duidelijke absorptieband te zien bij 547.5  $\mu\mu$  en een zwakke band bij 517.5  $\mu\mu$ . Of voordien een andere verbinding ontstond, die overeenkwam met de ijzercomplex-verbinding van het haematoporphyrine van NENCKI stond voor SCHUMM nog niet vast.

Bij korte verhitting met de genoemde stoffen treedt allereerst een verbreding en verplaatsing van het haemochromogeen-absorptiespectrum op in dien zin, dat het midden van den eersten band in plaats van bij 557  $\mu\mu$  nu bij 553  $\mu\mu$  of 552  $\mu\mu$  ligt, of dat er een splitsing van den eersten band te zien is, zoodat er thans van een tweebandig absorptiespectrum sprake is, waarvan de eerste band ligt bij 557  $\mu\mu$  en de tweede bij 548  $\mu\mu$ . Bij voortgezet verhitten vindt men daarna slechts één band op de plaats van die van mesohaemine (547  $\mu\mu$ ), terwijl tenslotte alle haematine omgezet blijkt te zijn in een stof die bij 545  $\mu\mu$  den eersten band heeft en dus spectroscopisch overeenkomt met deuterohaemochromogeen. Langduriger verhitten doet den beschreven band niet verder van plaats veranderen.

Bij het ontijzeren van het aldus verkregen praeparaat vormt zich een porphyrine, dat in alle opzichten overeenkomt met deuteroporphyrine.

Hoewel de op deze wijze verkregen stof alle eigenschappen van het natuurlijke deuterohaematine vertoont, meent SCHUMM<sup>19)</sup> toch nog niet zeker te zijn van een in alle opzichten overeenstemmen van het natuurlijke en het kunstmatige product. Hij stelt daarom voor het ijzerhoudend kunstproduct pyratine en het bijbehorende porphyrine pyroporphyrine te noemen.

De praktische uitvoering van deze bereiding luidt als volgt: men voege aan 100 gram gesmolten resorcine ongeveer 2.3 gram

haemine, dat volgens SCHALFEJEFF omgekristalliseerd is, toe en verwarmde zoolang op 190°, dat spectroscopisch slechts een scherpe band bij 545  $\mu$  te zien is.

Het gelukt ook met kokend resorcine haemine volledig om te zetten, doch het nadeel van het werken bij deze hooge temperatuur is, dat groote hoeveelheden gekleurde omzettingen-producten ontstaan, die moeilijk te verwijderen zijn en het absorptiespectrum verontreinigen.

SCHUMM geeft ter verkrijging van de zuivere verbinding de volgende werkwijze aan. Men giete de op de zoojuist beschreven wijze verkregen gesmolten massa in 50—100 maal de hoeveelheid gedestilleerd water en filtreere het neerslag af. Het neerslag wordt dan met water gewasschen of na oplossing in  $\frac{1}{2}$  % kaliloog met ijsazijn neergeslagen om gekleurde omzettingen-producten te verwijderen. Het aldus gevormde pyratine lost gemakkelijk in zwak alcalisch milieu op en slaat bij aanzuren even gemakkelijk weer neer. Het chloride verkrijgt men ten slotte door volgens KÜSTER <sup>20)</sup> de stof in weinig pyridine op te lossen, met chloroform te verdunnen en in 30—50 maal de hoeveelheid van een mengsel van 1—2 % HCl en ijsazijn te gieten en af te koelen.

Pyratine is ook te bereiden, door haemine te koken met paraffine, in pyrocatechine of hydrochinon te verwarmen tot 280° of met orcine te verwarmen tot 277°.

Tenslotte gelukt het ook haemine met trioxybenzolen (pyrogallol, phloroglucine, dioxynaphthaline) om te zetten in een stof, die oogenschijnlijk identiek is met pyratine.

## HOOFDSTUK V.

### ALGEMEENE BESCHOUWINGEN OVER HET ONDERZOEK NAAR DE AANWEZIGHEID VAN BLOED IN ONTLASTING.

Sinds het baanbrekende werk van BOAS over het aantoonen van occult bloed in de ontlasting en de interpretatie van de resultaten daarvan, hebben tal van onderzoekers zich met de verbetering van de door BOAS aangegeven werkwijzen beziggehouden.

De meest gevolgde wijze van onderzoek was en is nog steeds de benzidineproef. Deze reactie is gebaseerd op de peroxydatische eigenschap van haemoglobine en haematine. Hierbij dient één der zuurstofatomen van het toegevoegde waterstof-superoxyde om een niet gekleurde stof (in dit geval benzidine) door oxydatie in een gekleurde stof om te zetten.

Na vele modificaties wordt deze reactie tegenwoordig op de door GREGERSEN uitgewerkte wijze verricht. <sup>21)</sup> <sup>22)</sup>

SNAPPER komt in zijn uitvoerige kritische beschouwingen over dit probleem <sup>23)</sup> tot de conclusie, dat de op deze wijze uitgevoerde reactie voor de praktijk zeer goed bruikbaar is, hoewel het negatief uitvallen niet steeds een bewijs is voor de afwezigheid van kleinste sporen bloedkleurstof in de ontlasting. Doch ook het positief uitvallen van de reactie is volgens hem niet bewijzend voor de aanwezigheid van een bloeding in den darm, daar het bekend is, dat eenige niet met bloed of afbraakproducten hiervan in verband staande stoffen een quasi positieve reactie kunnen geven (wij noemen slechts joodkalium, fermenten, witte boonen enz.).

Een methode volgens welke men even nauwkeurig de aanwezigheid van bloed in de ontlasting kan aantoonen, is het spectroscopisch onderzoek van faeces of extracten daarvan. Tenminste wanneer dit onderzoek goed en onder de juiste voorwaarden wordt uitgevoerd.

Beschouwen wij eerst de voorwaarden, die voor het verkrijgen van betrouwbare uitkomsten voor deze methode van belang zijn.

Vele moeilijkheden moesten overwonnen worden, voordat het bewijs geleverd werd, dat het spectroscopisch onderzoek van de faeces voor de kliniek van nut kon zijn. Aanvankelijk bleek men een verkeerde methode van onderzoek te volgen: een zekere hoeveelheid faeces werd in water gebracht en met het spectroscop zonder meer bekeken. De sterke licht-absorptie van normale faeces en de onoplosbaarheid van haematine in water maakten een eenigszins betrouwbare uitkomst van dit onderzoek onmogelijk. Men filtreerde de suspensie na aanzuren, en extraheerde vervolgens met aether en onderzocht tenslotte spectroscopisch de aetherlaag. Ook deze methode was voor klinische en dus zeker voor wetenschappelijke doeleinden niet gevoelig genoeg. Een groote verbetering bleek gevonden te zijn, toen haematine omgezet kon worden in haemochromogeen, dat een veel beter zichtbaar absorptiespectrum geeft. Nog gevoeliger werd de proef door volgens DONOGANY<sup>24)</sup> <sup>25)</sup> het extract na toevoeging van pyridine te onderzoeken.

Pyridine reduceert haematine tot haemochromogeen, doch gaat met het gevormde product een verbinding aan (pyridin-haemochromogeen), dat eenzelfde absorptiespectrum geeft als haemochromogeen.

Toch bleef de op die manier verrichte reactie minder gevoelig dan de beste oxydase reactie en wel ten gevolge van de gebrekkige methoden, volgens welke men de bloedkleurstoffen uit de faeces extraheerde.

SNAPPER<sup>26)</sup> geeft voor het eerst een technische verbetering aan, volgens welke eenerzijds storende kleurstoffen zooveel mogelijk worden verwijderd, anderzijds de gevoeligheid van het onderzoek door concentratie van de aanwezige bloedkleurstoffen wordt verhoogd. Hij beveelt aan de faeces met aceton te extraheeren, waardoor allereerst een groote hoeveelheid storende kleurstoffen wordt verwijderd (bijv. urobiline), bovendien het water grootendeels wordt medegesleept en ten derde het haemoglobine als gevolg van denaturatie wordt neergeslagen.

Nog is elk willekeurig faeces monster voor een betrouwbaar onderzoek op bloed niet geschikt. Vooreerst is het noodzakelijk, dat de te onderzoeken patiënt zich van het nuttigen van bloedhoudende voedingsmiddelen onthoudt en ten tweede diene

men er zich van te overtuigen, dat geen bloed uit neus, keel of mond in het darmkanaal komt, waarvan het terugvinden in de ontlasting natuurlijk geen enkele waarde heeft.

Een tweede voorwaarde, die vervuld moet worden wil men betrouwbare uitkomsten verkrijgen, is die, dat de te onderzoeken patiënt chlorophyllvrij voedsel nuttigt enkele dagen voordat met het faeces-onderzoek begonnen wordt. De reden hiervan is, dat de groene plantenkleurstof in het milieu, waarin het onderzoek op bloedafbraakproducten geschiedt (pyridinehydrosulfiet) een absorptiespectrum geeft, dat alleen bij voldoende ervaring met vrij groote zekerheid van dat van de gezochte bloedafbraakproducten is te onderscheiden.

Wanneer kleine hoeveelheden deuterohaematine aanwezig zijn, wordt de beoordeeling van het absorptiespectrum door verontreinigingen als chlorophyll ernstig bemoeilijkt. Het absorptiespectrum van chlorophyll is namelijk: donkere band in het rood bij  $670 \mu\mu$ , weinig intensieve band bij ongeveer  $615 \mu\mu$ , zwakke band bij  $570 \mu\mu$ , iets donkerder band bij  $545-535 \mu\mu$ . Deze laatste band is het, die de beoordeeling over het aanwezig zijn van deuterohaematine, dat immers zijn donkersten band bij  $545 \mu\mu$  heeft, bemoeilijkt.

Vindt men dan ook in een oplossing van pyridinehydrosulfiet een donkeren band in het rood ter hoogte van  $670 \mu\mu$  dan moet het onderzoek als niet voldoende betrouwbaar na beter voorbereiding herhaald worden.

Hoewel SCHUMM<sup>27)</sup> in overeenstemming met KEYLIN<sup>28) 29)</sup>, kon aantoonen, dat planten cytochroom bevatten, dat zoowel een positief uitvallen der benzidine reactie als een spectroscopisch positieve haemochromogeen reactie kan veroorzaken, vond SNAPPER, dat wanneer men zijn proefpersonen ook het gebruik van groene groenten verbiedt, de gewoonlijk gebruikte peroxydase reactie en het spectroscopisch onderzoek niet zoo uitermate gevoelig zijn, dat voor de praktijk storende fouten worden gemaakt.

Naar reeds is uiteengezet, bestaat over de omstandigheden waaronder deuterohaematine in de ontlasting voorkomt en de conclusie, die men uit een positieve uitkomst van het onderzoek mag trekken, geenszins overeenstemming. De cenige, die aan de aanwezigheid van deuterohaematine in de ontlasting onder

voldoende voorzorgen beteekenis meent te mogen hechten, is HULST<sup>11)</sup>, terwijl VERHAGEN<sup>14)</sup> in mindere mate van het klinisch belang van deze stof overtuigd is.

De onderzoekingen van den eerstgenoemde vooral hebben er den stoot toe gegeven om aan de hand van een grooter materiaal een oordeel te verkrijgen over de klinisch differentiaal diagnostische beteekenis van de aanwezigheid van deuterohaematine in de ontlasting. Hoewel in een moderne kliniek de laboratoria en de Röntgenkamer ons vele hulpmiddelen bieden, die het stellen van een juiste diagnose bevorderen, gevoelen wij toch herhaaldelijk de behoefte aan argumenten, die ons in onze uitspraak, of een benigne dan wel maligne aandoening bestaat, kunnen steunen.

Bovendien doen zich meermalen omstandigheden voor, waarin wij niet in de gelegenheid zijn van deze verfijnde hulpmiddelen gebruik te maken.

Men stelle zich bijv. het geval voor, dat een patiënt door langdurig of door kortdurend doch hevig bloedverlies in een toestand is gekomen, die niet toelaat hem naar een kliniek te vervoeren; dat hij in een kliniek opgenomen, te zwak blijkt om aan nadere onderzoekingen te worden onderworpen of dat er contraindicaties bestaan tegen het in den darm brengen van contrastpap. Dan zou het voor den behandelenden arts een groote steun en voor den patiënt van niet te onderschatten belang zijn, wanneer mocht blijken, dat een betrekkelijk gemakkelijk uitvoerbare onderzoekingsmethode een waardevolle bijdrage voor het stellen van de juiste diagnose zou kunnen leveren.

Immers men zal moeten toegeven, dat de werkmethode vrij eenvoudig is. Bovendien beschikt men naast de meer bewerkelijke extractie methode nog over een veel eenvoudiger wijze van onderzoek, die hoewel veel minder zuiver toch voor het beoogde doel bevredigend is (zie blz. 36).

Men moet echter in beide gevallen over een spectroscop beschikken.

Het doel, dat wij ons bij de bewerking van dit proefschrift hebben gesteld, is allereerst na te gaan of de meening van HULST, dat bij een aandoening van malignen aard in het darmkanaal en wel met name van de maag in meer gevallen deuterо-

haematine gevonden wordt dan bij aandoeningen van benignen aard, juist is.

Aan de hand van de daarbij verkregen gegevens zouden wij dan tevens in staat zijn een antwoord te geven op de vraag of de aanwezigheid van deuterohaematine een plaats verdient in de rij van symptomen, die bij differentiaal diagnostische overwegingen van belang zijn.

Vervolgens zullen wij ons bezig houden met de vraag welke de factoren zijn, die voor het vormen van deuterohaematine in het maagdarmkanaal verantwoordelijk gesteld moeten worden.

Een antwoord op deze vraag zal voornamelijk langs experimenteelen weg gevonden moeten worden.



## HOOFDTUK VI.

### TECHNIEK VAN HET ONDERZOEK NAAR DE AANWEZIGHEID VAN DEUTEROHAEMATINE.

De belangrijkste en voor klinisch gebruik voldoende gevoelige wijze om occult bloed in de faeces aan te toonen langs spectroscopischen weg, wordt door SCHUMM als volgt beschreven <sup>30)</sup>.

Een nootgroot stuk faeces (van breiige of dunne ontlasting worde ongeveer 20 cc genomen) wordt met een flinke hoeveelheid alcohol fijn gewreven. Eenzelfde hoeveelheid zuivere aether wordt toegevoegd; nadat de vaste bestanddeelen zich op den bodem van de mortier hebben verzameld wordt de bovenstaande vloeistof afgegoten, of er wordt terstond gefiltreerd. De rest wordt op een filtreerpapier eerst met een kleine hoeveelheid alcoholaether en daarna met aether gewasschen totdat de doorlopende aether kleurloos is. De alcoholrest wordt verwijderd. Op de zich op het filter bevindende massa giet men nu zooveel zuivere ijszijn, dat de massa geheel bedekt is en mengt voorzichtig met een glasstaaf. Wanneer het grootste gedeelte gefiltreerd is, giet men het filtraat weer op het filter en mengt weer. Dit wordt een derde maal herhaald. Het filtraat wordt nu in een scheitrechter opgevangen en wordt na toevoeging van een 3—5 voudige hoeveelheid aether met  $\frac{1}{2}$  volumen water gewasschen. De waterlaag laat men vervolgens wegloopen, en wast nog eenmaal met water. Het aetherextract wordt nu op een waterbad in een porceleine schaal ingedampt, het schaaltje afgekoeld en de rest in eenige cc pyridine opgelost, gefiltreerd en spectroscopisch op mogelijk aanwezige absorptiebanden onderzocht. Tenslotte wordt een druppel hydrazinehydraat toegevoegd en opnieuw gespectroscopiseerd. De aanwezigheid van haemochromogeen verraadt zich door een absorptieband bij 557,5  $\mu\mu$ , die van deuterohaematine door een band bij 545  $\mu\mu$ .

„Het vinden van een mengsel van haematine en deuterohaematine of van deuterohaematine alleen bewijst, wanneer van buiten toegevoerd bloed of haematine uitgesloten kan worden, even

zeker de aanwezigheid van bloedkleurstof in het darmkanaal als het vinden van haematine alleen" (SCHUMM).

Door SCHUMM worden eenige factoren opgegeven, die de beoordeeling van de resultaten foutief kunnen beïnvloeden. Allereerst is het denkbaar, dat de ijzercomplexverbinding van coproporphyrine stoort. Deze stof geeft namelijk een absorptieband bij  $547,5\mu$ . In de tweede plaats kan de extractvloeistof storende porphyrienen bevatten. Hoewel de hoeveelheid dezer stoffen meestal zeer gering is, kan toch het vierbandig absorptiespectrum der porphyrienen (meest copro-) de beoordeeling bemoeilijken. Daarom beveelt SCHUMM aan de van ijsazijn bevrijde aetherfractie eerst met 5 % HCl te wasschen, daarna met water te reinigen en dan na indampen op de bovenbeschreven wijze op haematinen te onderzoeken.

Tenslotte moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid, dat planten haematine-achtige stoffen bevatten, die tot verwarring met uitbloed gevormde haematinen zouden kunnen leiden.

HULST<sup>11)</sup> wijzigde de methode eenigszins. Een niet te groote hoeveelheid faeces wordt op de door SNAPPER aangegeven wijze met aceton verwreven, totdat de vloeistof nagenoeg kleurloos blijft. De aldus van urobiline en andere storende kleurstoffen bevrijde faeces worden gedroogd. 10 gram van deze poedervormige massa worden met 50 cc ijsazijn en 150 cc aether verwreven. Na ongeveer  $\frac{1}{4}$  uur wordt gefiltreerd, het heldere filtraat in een scheidtrechter opgevangen. De aether wordt nu door schudden met  $\frac{1}{3}$  volumen water van ijsazijn bevrijd. Daarna worden steeds met  $\frac{1}{5}$  volumen 5 % HCl eventueel aanwezige porphyrienen uitgewasschen.

Wederom wordt  $\frac{1}{4}$  volumen pyridine toegevoegd en de vloeistof met een mespuntje hydrosulfiet voor een handspectroscopie onderzocht.

HÄCKER werkte op de door SCHUMM aangegeven wijze, doch gebruikte steeds 20 gr. faeces. De met alcoholaether gereinigde faeces werden met 20 cc ijsazijn geëxtraheerd, met 50 cc aether gemengd en met resp. 30, 20, 20 cc water gewasschen. Vervolgens werd 2 maal met 5 cc 10 % HCl uitgeschud, de aether met water zuurvrij gewasschen en op een waterbad ingedampt. Tenslotte werd na toevoeging van pyridine en hydrazinehydraat spectroscopisch onderzocht.

Het verschil tusschen de twee bovenbeschreven werkwijzen is dus, dat HULST het aetherextract na toevoeging van pyridine terstond spectroscopisch onderzoekt, terwijl HÄCKER dit doet na verdamping van den aether.

HERTZNER<sup>15)</sup> vroege zich op grond van deze verschillen af of de waarnemingen van HULST, dat deuterohaematine in de faeces van patiënten met ulcus of van proefpersonen na het nuttigen van eigenbloed vrijwel steeds afwezig is, misschien voor een deel op de geringere concentratie van het spectroscopisch onderzochte extract berustte.

HERTZNER concludeert na eenige proeven, dat de methode van HULST minder gevoelig is, wanneer de ontlasting minder kleurstoffen bevat. De storende invloed van bijkomstige kleurstoffen wordt natuurlijk grooter wanneer hun concentratie grooter is, zoodat de methode van HÄCKER slechts gevoeliger kan zijn in die gevallen, waarin de onderzochte ontlasting zoo min mogelijk verontreinigingen bevat.

HERTZNER acht het echter uitgesloten, dat het verschil in gevoeligheid der methoden een verklaring kan zijn voor het verschil in uitkomsten der proeven van HULST en HÄCKER.

HERTZNER volgde bij zijn onderzoekingen de door SCHUMM aangegeven werkwijze, met dit verschil, dat hij slechts 10 gram faeces opwerkte. Hij raadt met nadruk aan zoo zuiver mogelijke aether te gebruiken, daar met peroxyden verontreinigde aether tijdens het indampen kleine hoeveelheden deuterohaematine volledig kan afbreken.

Vóór HERTZNER de klinische gevallen onderzocht, vergeleek hij de voorbehandeling zooals deze door SCHUMM (reiniging der faeces met alcohol-aether) en door SNAPPER (reiniging met aceton) werd aangegeven.

Hij vond daarbij geen duidelijk verschil in verlies aan deuterohaematine. De laatst genoemde methode heeft het praktische voordeel, dat de filtratie sneller verloopt.

Wij volgden bij de bewerking van de faeces monsters geheel de door HULST aangegeven werkwijze.

Ook wij voegden aan het gezuiverde extract steeds een kleine hoeveelheid pyridine toe. De hoeveelheid hiervan was echter niet steeds dezelfde. Het extract van zeer veel bloedkleurstof houdende faeces moest steeds vele malen meer ver-

dund worden met pyridine dan licht gekleurde en dan meestal weinig bloedkleurstof bevattende extracten. Van haematine- en deuterohaematine-rijke extracten smelten de absorptiebanden samen bij grootere concentratie. Eerst na sterke verdunning van het aether-pyridine mengsel gelukt het in deze gevallen de haemochromogeen- en deuterohaemochromogeen-banden afzonderlijk te zien te krijgen.

Wanneer in het op de bovenbeschreven wijze verkregen en onderzochte extract geen deuterohaemochromogeenband te zien was, hebben wij herhaaldelijk den overgebleven aether alsnog ingedampt. Het gelukte ons echter nimmer in een extract, dat op de eerste wijze onderzocht geen deuterohaematine scheen te bevatten, na het indampen toch nog deze stof te vinden.

Vrijwel alle onderzoekers zijn het er over eens, dat de voor het extraheeren meest geschikte faeces monsters die zijn, die gevormd doch week van consistentie zijn. Bij serie onderzoekingen zal men echter herhaaldelijk monsters krijgen (bijvoorbeeld na het gebruik van laxantia), die breiig en zelfs dun van consistentie zijn. Het reinigen met aceton kost dan meer of minder moeite, daar de aceton zich zeer moeilijk laat affiltreren. Wij maakten dan meermalen gebruik van een zuigfilter waardoor het filtratieproces werd versneld.

Bij het onderzoek van faeces, die veel bloed bevatten, gaat reeds tijdens het reinigen met aceton een kleine hoeveelheid bloedkleurstof verloren. Dit verlies is echter gering en voor de beoordeeling der resultaten van geen betekenis. Zoo deuterohaematine in de ontlasting aanwezig is, kan deze stof na de gebruikelijke bewerkingen bij het spectroscopisch onderzoek zelfs in zeer kleine hoeveelheden worden waargenomen. HERTZNER<sup>15)</sup> geeft bijvoorbeeld aan, dat een hoeveelheid van 5—10 gamma deuterohaematine in 5 gr. faeces, die weinig verontreinigende kleurstoffen bevatten, goed aantoonbaar is. De gevoeligheid der spectroscopische methode is echter geringer wanneer donker gekleurde ontlasting onderzocht wordt.

Het is daarom overbodig de geheele dag-hoeveelheid faeces op te werken. In het algemeen is de spectroscopische onderzoekingsmethode zoo gevoelig, dat bloedkleurstoffen in zeer groote verdunning gemakkelijk aantoonbaar zijn. In een oplossing, die bijvoorbeeld zuiver deuterohaematine in een ver-

dunning van 1 : 1 000 000 bevat, kan bij een laagdikte van 2 cm volgens HERTZNER nog een duidelijke absorptieband worden waargenomen.

Bij ons onderzoek vonden wij herhaaldelijk een dubbelbandig absorptiespectrum waarvan de meest naar blauw gelegen band niet juist bij 545  $\mu\mu$  lag, doch tusschen 545 en 550  $\mu\mu$ , zoodat niet met zekerheid van de aanwezigheid van deuterohaematine kon worden gesproken.

Welke stof een dergelijk absorptiespectrum geeft, is niet met zekerheid bekend. De waarneming komt echter overeen met die van SCHUMM bij het in vitro bereiden van deuterohaematine. Zooals reeds eerder werd vermeld, vond SCHUMM, dat bij het smelten van haematine met resorcine de haemochromogeen band zich splitst en dat de meest naar blauw gelegen band langzamerhand verschuift. Het is dus mogelijk, dat zich ook in vivo een dergelijk intermediair omzettingsproduct vormt, dat zijn sterkste absorptieband heeft tusschen 545 en 550  $\mu\mu$ .

Het verdient aanbeveling het extract terstond na toevoeging van pyridine en hydrazinehydraat te spectroscopiseeren, daar de ervaring leert, dat de absorptiebanden snel in intensiteit afnemen. Het is opmerkelijk, dat de haemochromogeen-band sneller verdwijnt dan de band van het deuterohaemochromogeen. Deze waarneming heeft geleid tot pogingen om haematine en deuterohaematine te scheiden. Men kan tenslotte de uitgebreide en kostbare reinigings- en extractiemethoden ten koste van minder zuivere uitkomsten achterwege laten, door faeces met pyridine te extraheeren. Het nadeel van deze methode is, dat behalve haematinen ook de verontreinigende kleurstoffen, b.v. chlorophyll worden geëxtraheerd.

Een tweede bezwaar aan deze methode verbonden is volgens HULST het geringe reduceerende vermogen van pyridine, zoodat groote hoeveelheden van deze vloeistof moeten worden gebruikt. Tenslotte verdwijnt het absorptiespectrum in dit milieu zeer snel, zoodat na het langdurig filtreeren van het extract de absorptiebanden aan intensiteit zeer veel verliezen.

Het is wel mogelijk met kleinere hoeveelheden pyridine te extraheeren, doch dan moet een reductiemiddel in den vorm van hydrosulfiet, zwavelammonium of hydrazinehydraat worden toegevoegd.

Wij hebben deze laatste methode herhaaldelijk met de meer uitgebreide werkwijze vergeleken. Wij vonden, dat, vooral tengevolge van de aanwezigheid van verontreinigingen, de scherpte der absorptiebanden belangrijk verminderd was en dat het dientengevolge vaak moeilijk was te zien of men inderdaad met een dubbelbandig absorptiespectrum te maken had. Om zich snel omtrent de aanwezigheid van bloedafbraakproducten en vooral ook van chlorophyll te oriënteren en zich zodoende het opwerken van ongeschikte faecesmonsters te besparen, is deze methode zeer wel bruikbaar.

## HOOFDSTUK VII.

### BEWERKING VAN DE BIJ ONDERZOEK VAN EIGEN MATERIAAL VERKREGEN GEGEVENS.

Daar het ons doel was, na te gaan of de aanwezigheid van deuterohaematine in de ontlasting een aanwijzing zou kunnen zijn voor het bestaan van een maligne aandoening in het maagdarmkanaal, hebben wij ons materiaal in een aantal groepen onderverdeeld.

De patiënten, in wier ontlasting bloed kon worden aangetoond, werden gerangschikt in groepen, al naar gelang den aard hunner aandoeningen.

Zoo verkregen wij 5 groepen van patiënten met:

1. maligne aandoeningen van het maagdarmkanaal.
2. vermoedelijk maligne aandoeningen van het maagdarmkanaal.
3. benigne aandoeningen van het maagdarmkanaal.
4. vermoedelijk benigne aandoeningen van het maagdarmkanaal.
5. aandoeningen van andere organen, welke echter tot het uitstorten van bloed in het maagdarmkanaal hadden aanleiding gegeven.

Deze groepen omvatten 118 patiënten, van wie 267 faeces monsters, op de wijze als in het vorige hoofdstuk werd beschreven, zijn onderzocht.

Aangezien onze onderzoekingen niet alleen tot doel hadden het verschil in voorkomen van deuterohaematine bij maligne en benigne aandoeningen van het darmkanaal na te gaan, doch ook gericht waren op het zoeken naar de oorzaken van dit eventueele verschil, zijn alle patiënten, wier faeces aan een onderzoek werden onderworpen, in de verschillende beschouwingen opgenomen. Daarom werden ook de patiënten, die leden aan ziekten, welke niet met zekerheid te diagnostiseeren waren, in afzonderlijke groepen samengebracht.

De diagnose van de patiënten uit groep 1 staat in alle gevallen voldoende vast; waar mogelijk werden operatie- of obductieverslagen geraadpleegd, terwijl in de andere gevallen

het Röntgenonderzoek voldoende zekerheid ten aanzien van de diagnose verschafte.

In de groepen 2 en 4 zijn opgenomen de patiënten, die op klinische gronden met groote waarschijnlijkheid aan resp. maligne of benigne aandoeningen van één der spijsverteringsorganen leden. Het ontbreken van definitieve gegevens rechtvaardigde niet het rangschikken dezer patiënten onder één der andere groepen.

Groep 3 omvat de patiënten lijdende aan een ulcus ventriculi of duodeni, dat door het Röntgenologisch onderzoek was vastgesteld en bovendien die patiënten, die met haematemesis of melaena in de kliniek werden opgenomen. Van deze laatste patiënten stond de diagnose meestal niet onomstootelijk vast, d. w. z. er werd of Röntgenologisch geen ulcus gevonden of geen pathologisch-anatomisch onderzoek verricht. Op grond van het klinische beeld en het beloop van de ziekte werd aangenomen, dat het bestaan van een maligne aandoening uitgesloten mocht worden geacht.

Een deel dezer patiënten werd vóór het ontslag uit de kliniek aan een Röntgenologisch onderzoek onderworpen, waarbij nimmer een ulcus werd gevonden. De overigen onttrokken zich aan verder onderzoek.

De patiënten samengebracht in groep 5, hadden allen duidelijke en gemakkelijk te diagnostiseeren afwijkingen, die tot het uitstorten van bloed in het maagdarmkanaal hadden aanleiding gegeven. Het primaire ziekteproces lag in deze gevallen echter buiten het maagdarmkanaal (longtuberculose, uraemie).

*Overzicht der gevallen in hun groepsverband.*

Groep 1. Maligne aandoeningen van het maagdarmkanaal  
(49 patiënten).

No.	Status	No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
1.	281	D	40	m	Ca ventriculi praepylorisch.
2.	261	D	53	m	id.
3.	4511	D	66	m	id.
4.	9011	C	49	m	Ca van geheele curv. min.
5.	1676	A	58	v	Ca ventriculi praepylorisch.



No.	Status No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
6.	9897 C	71	m	Ca antri.
7.	9691 C	44	m	Maligne gedegeneerd papilloom.
8.	416 D	51	m	Ca ventriculi praepylorisch.
9.	291 D	43	m	id.
10.	1493 D	48	m	Ca van pylorus tot $\frac{1}{2}$ curv. min.
11.	1533 D	81	m	Ca ventriculi praepylorisch.
12.	1556 D	49	m	Ca antri.
13.	1569 D	57	v	Ca ventriculi (metastase halsklier).
14.	1208 D	61	m	Ca ventriculi praepylorisch.
15.	1685 D	61	m	Ca cardia.
16.	1993 D	58	m	Ca ventriculi praepylorisch.
17.	4419 D	64	m	id.

In alle gevallen werd de diagnose bij obductie bevestigd.

No.	Status No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
18.	180 D	32	v	Ca curv. min. tot cardia.
19.	268 D	56	v	Ca curv. min.
20.	3757 D	61	m	Ca ventriculi praepylorisch.
21.	7452 C	75	m	id.
22.	9769 C	67	m	Linitis plastica.
23.	1378 D	55	m	Ca ventriculi.
24.	1200 D	43	m	Ca van pylorus tot $\frac{1}{2}$ curv. min.
25.	1484 D	59	m	Ca curv. min. tot cardia.
26.	1874 D	55	m	Ca van pylorus tot cardia.
27.	1187 D	51	m	Ca ventriculi praepylorisch.

In alle gevallen werd de diagnose bij operatie bevestigd.

No.	Status No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
28.	205 D	60	m	Ca ventriculi praepylorisch.
29.	4561 D	59	m	id.
30.	4610 D	70	m	id.
31.	4688 D	62	m	id.
32.	92 D	51	m	Ca corporis ventriculi.
33.	89 D	62	m	id.
34.	61 D	64	m	Ca ventriculi praepylorisch.
35.	9690 C	40	m	Ca corporis ventriculi.
36.	9588 C	80	m	id.

No.	Status No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
37.	1221 D	74	m	Ca cardiaea.
38.	295 D	51	m	Scirrhus ventriculi.
39.	1540 D	50	m	Ca ventriculi praepylorisch.
40.	1909 D	51	m	Ca hoog aan curv. min.

In al deze gevallen werd de diagnose op grond van het klinische en Röntgenologische onderzoek gesteld.

Deze groep omvat dus:

40 patiënten met carcinoma ventriculi, waarvan de diagnose  
 17 maal pathologisch anatomisch,  
 10 maal operatief,  
 13 maal Röntgenologisch werd gecontroleerd.

Bovendien werden in deze groep geplaatst:

No.	Status No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
41.	4393 D	54	m	Ca oesophagei.
42.	9666 D	52	m	id.
43.	1650 D	57	m	id. et cardiaea.
44.	3976 C	58	m	Ca coli.
45.	1464 D	52	m	Ca capitis pancreatis.
46.	445 D	46	m	Ca coli.
47.	1990 D	57	v	Ca recti.

In de eerste drie gevallen werd de diagnose Röntgenologisch vastgesteld. In de gevallen 44 en 45 werd bij operatie, in de gevallen 46 en 47 werd door den patholoog-anatoom de diagnose gesteld.

Tenslotte worden hier nog 2 patiënten met sarcoom vermeld.

No.	Status No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
48.	2449 C	85	m	Sarcoma ventriculi.
49.	990 D	54	v	Sarcoma ovarii.

In beide gevallen werd de diagnose door den patholoog-anatoom gesteld. Hoewel de primaire tumor in het laatste geval in het ovarium gezeteld was, werd deze patiënte toch in deze groep opgenomen, daar het gezwel voortgewoekerd was in het rectum en tot uitgebreide veranderingen van het slijmvlies had aanleiding gegeven.

De uitkomsten van het ontlastingonderzoek worden ook in den vervolge gerangschikt in groepen al naar gelang positieve of negatieve bevindingen.

No.	Aantal malen onderzocht.	Uitkomsten.
1.	3	3 × —
6.	1	1 × —
11.	2	2 × —
12.	3	3 × —
13.	2	2 × —
16.	2	2 × —
18.	3	3 × —
19.	1	1 × —
21.	1	1 × —
22.	1	1 × —
25.	3	3 × —
30.	1	1 × —
39.	1	1 × —
2.	10	7 × —, daarna 3 × +
3.	1	1 × +
4.	4	4 × +
5.	4	+ , — , + , —
7.	1	1 × +
10.	3	2 × +, 1 × twijfelachtig
14.	3	2 × +, 1 × —
15.	3	3 × +
17.	2	1 × +, 1 × twijfelachtig
20.	1	1 × +
23.	1	1 × +
24.	2	1 × +, 1 × —
26.	2	2 × +
27.	1	1 × +
28.	7	1 × —, daarna 6 × +
29.	5	4 × +, daarna 1 × twijfelachtig
31.	1	1 × +
32.	5	2 × +, 1 × —, 2 × twijfelachtig
33.	4	4 × +
34.	2	2 × +

No.	Aantal malen onderzocht.	Uitkomsten.
35.	2	2 × +
36.	1	1 × +
40.	1	1 × +

In de faeces van 4 patiënten werd een stof gevonden, die spectroscopisch wel een absorptieband vertoonde rechts van 550  $\mu\mu$ . De donkerste band hiervan lag echter niet bij 545  $\mu\mu$ , doch tusschen 545  $\mu\mu$  en 550  $\mu\mu$ . Wij achtten het niet gerechtvaardigd in deze gevallen te spreken van een afbraakproduct dat op één lijn gesteld mag worden met deuterohaematine, zoolang omtrent deze stof geen nadere gegevens bekend zijn.

In de volgende gevallen werd een dergelijk absorptiespectrum gevonden.

No.	Aantal malen onderzocht.	Uitkomsten.
8.	2	2 ×
9.	1	2 ×
37.	1	2 ×
38.	2	1 ×, 1 × —

Bij de samenvattende beschouwingen en conclusies worden de resultaten van deze laatste gevallen niet onder de positieve uitkomsten vermeld.

De uitkomsten van het onderzoek van de ontlasting der patiënten met maligne aandoeningen buiten de maag en der patiënten met sarcomen luiden:

No.	Diagnose.	Aantal malen onderzocht.	Uitkomsten.
48.	Sa ventriculi.	2	2 × +
49.	Sa ovarii.	1	1 × +
41.	Ca oesophagei.	1	1 × +
43.	id. et cardiaae.	1	1 × +
44.	Ca coli.	2	2 × +
46.	Ca coli.	3	3 × +
42.	Ca oesophagei.	1	1 × +
45.	Ca capitis pancreatis.	1	1 × —
47.	Ca recti.	1	1 × —

Uit de tabellen blijkt dus dat bij:

- 23 patiënten met Ca ventriculi 1 of meermalen deuterohaematine gevonden werd.
- 13 patiënten met Ca ventriculi 1 of meermalen geen deuterohaematine gevonden werd.
- 4 patiënten met Ca ventriculi een twijfelachtig absorptiespectrum gevonden werd.

Het ontlastingsonderzoek van 40 patiënten met Ca ventriculi had:

- in 57,50 % der gevallen een positieven uitslag,
- in 32,50 % der gevallen een negatieven uitslag,
- in 10 % der gevallen een twijfelachtigen uitslag.

Een percentage berekening van de uitslagen der overige groepen heeft wegens het kleine aantal gevallen dezer groepen geen beteekenis.

Van het totale aantal patiënten, lijdende aan maligne aandoeningen van het spijsverteringskanaal, die tot het uitstorten van bloed aanleiding hadden gegeven, bleken de faeces van:

- 59,10 % deuterohaematine te bevatten,
- 32,65 % geen deuterohaematine te bevatten,
- 8,15 % een voorloopig onbekende stof te bevatten.

(Opvallend was, dat herhaaldelijk werd opgemerkt, dat de aanwezigheid van deuterohaematine in opeenvolgende faeces monsters niet constant was. Uit de tabel blijkt, dat dit het geval was bij 9 patiënten, van wie meerdere faeces monsters ter onderzoek kwamen. Het is mogelijk, dat een dergelijk verschijnsel ook bestond in die gevallen, dat slechts eenmaal een monster faeces werd onderzocht.)

Groep 2. Vermoedelijk maligne aandoeningen (9 patiënten).

No. Status No.

- 50. 534 D Man 52 j. In het Cavum Douglasi worden knobbels gevoeld, die doen vermoeden, dat een maligne tumor tot metastaseering heeft aanleiding gegeven. Geen primaire tumor gevonden.  
Macrocytair bloedbeeld. Achylia gastrica.

- No. Status No.
51. 8619 D Vrouw 66 j. Vermoedelijk maligne tumor van het colon descendens.
  52. 2528 D Man 42 j. Groote tumor in den bovenbuik. Vermoedelijk maligne pancreastumor.
  53. 1312 D Man 47 j. Bij Röntgenologisch onderzoek verdacht voor carcinoma ventriculi. Anaemie, verhoogde bezinkingssnelheid der erythrocyten, voortdurend occult bloed in de faeces, vrij HCl in het maagsap.
  54. 1770 D Man 56 j. Waarschijnlijk carcinoma ventriculi. Anaemie, verhoogde bezinkingssnelheid der erythrocyten, voortdurend occult bloed in de faeces, histamine refractaire achylia gastrica.
  55. 3107 D Vrouw 67 j. Langzaam groeiende tumor in den bovenbuik. Wisselende icterus. Vermoedelijk tumor van het pancreas.
  56. 3693 D Man 65 j. Tumor in den bovenbuik. Snel toenemende icterus. Overleden korten tijd na ontslag.
  57. 1128 D Man 45 j. Groote hobbelige lever. Gedestrueerde lumbaalwervels. Vermoedelijk levercarcinoom. Overleden korten tijd na ontslag.
  58. 1538 D Man 67 j. Waarschijnlijk maligne tumor van long en pleura.

Daar de diagnose in geen dezer gevallen voldoende vaststond, hebben wij gemeend deze patiënten niet onder groep 1 te mogen rangschikken.

De uitkomsten van het ontlastingonderzoek van deze patiënten luiden:

No.	Aantal malen onderzocht.	Uitkomsten.
50.	3	3 × —
51.	1	1 × —
52.	1	1 × —
53.	5	5 × —
54.	2	2 × —
55.	2	2 × +

No.	Aantal malen onderzocht.	Uitkomsten.
56.	3	3 × +
57.	1	1 × +
58.	5	1 × +, 3 × —, 1 × +

Van een percentageberekening kan ook hier geen sprake zijn.

Merkwaardig is echter, dat in deze kleine groep zoo vaak deuterohaematine werd gevonden.

### Groep 3. Benigne aandoeningen van het maagdarkanaal (45 patiënten).

De patiënten uit deze groep worden in 2 ondergroepeeringen gerangschikt. De eerste groep (3a) bestaat uit 26 patiënten bij wie, hetzij na Röntgenologisch onderzoek, hetzij bij operatie, hetzij door den patholoog-anatoom, het bestaan van een ulcus duodeni of ventriculi werd vastgesteld. De tweede groep (3b) omvat 18 patiënten, die met haematemesis of melaena in de kliniek ter verpleging werden opgenomen, en bij wie geen nadere diagnose kon worden gesteld, bij wie echter van een maligne aandoening geen sprake was. Van deze laatste patiënten werden 9 later nog Röntgenologisch onderzocht. In geen dezer gevallen werden daarbij aan maag of duodenum afwijkingen gevonden. Desalniettemin werden deze patiënten toch in één groep samengebracht, omdat met klinische zekerheid mocht worden aangenomen, dat de bloeding niet door de aanwezigheid van een maligne aandoening werd veroorzaakt. Hoewel het waarschijnlijk is, dat een ulcus in een aantal dezer gevallen toch de oorzaak van de bloeding is geweest, zullen ongetwijfeld ook andere aandoeningen bestaan hebben. Zoo somt GUTTMANN<sup>31)</sup> eenige oorzaken van bloedingen op: gastritis, dyspepsien, cholecystitis e. d. Hij heeft vastgesteld, dat van 100 patiënten, die met een groote bloeding in zijn kliniek werden opgenomen, slechts een minderheid aan een ulcus lijdende was \*).

Daar ons onderzoek gericht was op het vinden van een eventueelen samenhang tusschen de aanwezigheid van deuterohaematine in de ontlasting en de aanwezigheid van een malignen tumor, hebben wij gemeend ook deze patiënten met onduidelijke

\*) Onze ervaringen komen niet met die van GUTTMANN overeen.

groote bloedingen van zeker benignen aard in ons materiaal te mogen verwerken.

Een patiënte met colitis ulcerosa werd in deze groep opgenomen.

Het materiaal werd geleverd door de volgende patiënten:

Groep 3a.

No.	Status	No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
59.	9567	C	33	m	Ulcus pepticum jejuni.
60.	7094	C	67	v	Ulcus juxta pyloricum.
61.	5355	A	39	m	Ulcus pepticum jejuni.
62.	369	D	52	m	Ulcus curv. min. ventriculi.
63.	1522	D	46	m	id.
64.	1763	D	25	m	Ulcus duodeni.
65.	429	D	58	m	id.

De diagnose werd in alle gevallen bij operatie bevestigd.

No.	Status	No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
66.	516	D	71	v	Ulcus curv. min. ventriculi.
67.	9801	D	33	v	Ulcus praepyloricum.

In beide gevallen werd de diagnose bij pathologisch onderzoek gesteld.

No.	Status	No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
68.	289	D	44	m	Ulcus curv. min.
69.	219	D	45	v	Ulcus duodeni.
70.	2658	C	73	m	id.
71.	2447	C	35	m	id.
72.	4647	A	66	m	Ulcus curv. min.
73.	9107	B	53	m	Ulcus duodeni.
74.	404	D	60	m	Ulcus curv. min.
75.	9939	C	37	m	Ulcus pepticum jejuni.
76.	1527	D	43	m	Ulcus duodeni.
77.	1230	D	21	m	id.
78.	1669	D	36	m	Ulcus curv. min. et duodeni.
79.	2759	C	30	m	Ulcus curv. min.
80.	1446	D	26	v	Ulcus duodeni.
81.	843	D	38	m	id.
82.	1687	D	61	m	id.
83.	3633	C	58	m	id.



In alle gevallen werd de diagnose door het Röntgenonderzoek bevestigd.

No.	Status No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
84.	1916 D	56	m	Waarschijnlijk ulcus ventriculi.

### Groep 3b.

No.	Status No.	Leeftijd.	Ge- slacht.	Diagnose.
85.	1573 D	50	v	Melaena.
86.	9855 D	42	m	id.
87.	9709 C	36	m	Haematemesis + melaena.
88.	1236 D	36	m	Occult bloed in faeces.
89.	1373 D	55	m	Melaena.
90.	3 D	49	m	id.
91.	682 D	77	m	Haematemesis.
92.	5356 D	26	m	id.
93.	5799 B	35	m	Haematemesis.
94.	4130 D	23	m	Melaena.
95.	4315 D	24	m	id.
96.	3787 C	47	m	Haematemesis + melaena.
97.	9243 C	63	m	id.
98.	381 D	39	m	Melaena + haematemesis.
99.	1564 D	28	m	Melaena.
100.	1793 D	26	m	Melaena + haematemesis.
101.	2863 C	63	m	Melaena.
102.	5527 D	27	m	Veel occult bloed in faeces.
103.	2516 D	34	v	Colitis ulcerosa.

De resultaten van het ontlastingonderzoek rangschikken wij weer in groepen al naar gelang de uitkomsten.

No.	Diagnose.	Aantal malen onderzocht.	Uitkomsten.
59.	Ulcus ventr.	8	4 × +, 4 × —
68.	Ulcus duod.	2	2 × +
70.	id.	4	2 × +, 2 × —
71.	Ulcus pept. jej.	1	1 × +
79.	Ulcus ventr.	4	2 × +, 2 × —
83.	Ulcus duod.	2	1 × +, 1 × twijfelachtig
90.	Haematemesis.	8	1 × —, 2 × +, 5 × —
91.	id.	2	2 × +

No.	Aantal malen onderzocht.	Uitkomsten.	No.	Aantal malen onderzocht.	Uitkomsten.
60.	1	1 × —	84.	1	1 × —
61.	1	1 × —	85.	1	1 × —
62.	6	6 × —	86.	3	3 × —
63.	2	2 × —	87.	2	2 × —
64.	2	2 × —	88.	1	1 × —
65.	4	4 × —	89.	1	1 × —
66.	1	1 × —	92.	1	1 × —
67.	4	4 × —	93.	1	1 × —
69.	3	3 × —	94.	2	2 × —
72.	1	1 × —	95.	3	3 × —
73.	3	3 × —	96.	4	4 × —
74.	1	1 × —	97.	1	1 × —
75.	1	1 × —	98.	2	2 × —
76.	1	1 × —	99.	1	1 × —
77.	3	3 × —	100.	1	1 × —
78.	3	3 × —	101.	1	1 × —
80.	3	3 × —	102.	1	1 × —
81.	1	1 × —	103.	1	1 × —
82.	2	2 × —			

Uit de tabellen blijkt, dat van een totaal van 45 patiënten met benigne aandoeningen de ontlasting van:

- 80 % nimmer deuterohaematine bevatte,
- 17,77 % één of meermalen deuterohaematine bevatte,
- 2,23 % een nog onbekende stof bevatte.

Ook in de groep van patiënten in wier ontlasting deuterohaematine kon worden aangetoond, vinden wij 5 patiënten, die in enkele monsters faeces geen deuterohaematine hadden.

Groep 4. In deze groep behoefde slechts één patiënte te worden ondergebracht. Het betrof een vrouw van 67 j. bij wie bij obductie een cysteuse tumor werd gevonden, die uitging van het ovarium. Bij microscopisch onderzoek werden verdachte cellen gevonden. Overtuigende kenmerken van maligniteit werden echter niet gezien.

In 3 monsters ontlasting werd geen deuterohaematine gevonden.

Groep 5. Patiënten met afwijkingen, welke hun primairen zetel buiten het maagdarmkanaal hadden (14 patiënten).

No.	Status	No.	
105.	3952 B	Man 10 j.	Neus- en mondslijmvlies bloedingen tengevolge van haemophilie.
106.	4576 D	Man 61 j.	Gedecompenseerde aorta- en mitralis-insufficiëntie. Opgeven van bloederig sputum.
107.	66 D	Man 25 j.	Haemoptoë bij longtuberculose.
108.	9924 D	Man 58 j.	Haematemesis bij levercirrhose.
109.	525 D	Vrouw 31 j.	Haematemesis en melaena bij milt-venenthrombose.
110.	537 D	Vrouw 53 j.	Bloeding tengevolge van chronische leveratrophie.
111.	963 D	Vrouw 15 j.	Darmbloedingen bij haemorrhagische diathese.
112.	996 D	Vrouw 19 j.	Haematemesis en melaena bij milt-venenthrombose.
113.	4190 D	Man 62 j.	Uraemische mond- en neusbloedingen.
114.	4481 D	Vrouw 32 j.	Uraemische mond- en neusbloedingen.
115.	28 D	Man 27 j.	Haemoptoë bij longtuberculose.
116.	1316 D	Man 76 j.	Pneumonie met ophoesten van bloederig sputum.
117.	9781 D	Man 29 j.	Uraemische mond- en neusbloedingen.
118.	3968 D	Man 43 j.	Vage maagklachten. Occult bloed in de faeces.

De uitkomsten van het ontlastingonderzoek luiden:

No.	Aantal malen onderzocht.	Uitkomsten.	No.	Aantal malen onderzocht.	Uitkomsten.
105.	1	1 × —	112.	1	1 × —
106.	1	1 × —	113.	1	1 × +
107.	3	3 × —	114.	1	1 × +
108.	2	2 × —	115.	4	2 × —, 2 × +
109.	4	4 × —	116.	4	4 × +
110.	2	2 × —	117.	2	2 × +
111.	3	3 × —	118.	1	1 × twijfelachtig

*Samenvatting van de bij het ontlastingsonderzoek verkregen gegevens.*

Hoewel het materiaal niet zeer groot is, biedt het toch de gelegenheid op de volgende vragen een antwoord samen te stellen.

1. Wijst het voorkomen van deuterohaematine in de ontlasting op de aanwezigheid van een malignen tumor in het maagdarmlkanaal?
2. Kan het voorkomen van deuterohaematine in de ontlasting de diagnose maagcarcinoom steunen?

Uit de tabellen, waarin de resultaten van het ontlastingsonderzoek werden vermeld, blijkt, dat deuterohaematine werd gevonden in de ontlasting van:

- 23 patiënten met maagcarcinoom,
  - 1 patiënt met maagsarcoom,
  - 2 patiënten met oesophagus carcinoom,
  - 2 patiënten met colon carcinoom,
  - 1 patiënte met ovarium sarcoom,
- 4 patiënten met vermoedelijk carcinomateuse aandoeningen (van pancreaskop, lever (2) en long),
- 8 patiënten met bloedingen tengevolge van ulcus ventriculi of duodeni of van anderen benignen oorsprong,
- 5 patiënten met resp. longtuberculose, uraemie (3) en pneumonie.

Hiervan waren dus:

- 29 gevallen van maligne aandoeningen,
  - 4 gevallen van twijfelachtig malignen aard, samen 71,74 %
  - 8 gevallen van benigne maagbloedingen, 17,39 %
  - 5 gevallen van anderen aard, 10,87 %

Duidelijk wordt dus, dat het voorkomen van deuterohaematine in de ontlasting in het door ons bewerkte materiaal in 71,74 % der gevallen samengaat met het bestaan van een malignen tumor, die tot het uitstorten van bloed in het maagdarmlkanaal heeft aanleiding gegeven.

Wanneer men uit deze reeks de patiënten, lijdende aan uraemie, longtuberculose en pneumonie weglaat, omdat zij buiten het kader van de vraagstelling vallen, dan blijven over:

- 41 patiënten, waarvan 33 met maligne of vermoedelijk maligne tumoren,
- 8 met benigne bloedingen.

In 80,48 % der gevallen gaat het voorkomen van deuterohaematine samen met het bestaan van een bloedenden malignen tumor van het maagdarmkanaal.

De overige gevallen, waarin deuterohaematine in de ontlasting werd gevonden, doch waar geen ziekten van het maagdarmkanaal bestonden, zijn vooral van belang voor het opsporen van de oorzaak van de vorming van deuterohaematine.

Voor het zoeken naar een antwoord op de tweede vraag moeten alleen de uitkomsten van het ontlastingsonderzoek van de patiënten met maligne tumoren van de maag met die van de patiënten met aandoeningen van benignen aard vergeleken worden.

Dan blijkt, dat in de ontlasting van 23 patiënten der eerste categorie en in die van 8 patiënten der tweede categorie deuterohaematine werd gevonden.

75 % der positieve uitkomsten kwamen dus bij maligne aandoeningen van de maag voor,

25 % der positieve uitkomsten kwamen bij benigne aandoeningen van de maag voor.

Een onderlinge vergelijking der negatieve uitkomsten levert eveneens belangwekkende gegevens op.

Uit de tabellen valt op te maken, dat patiënten met de volgende aandoeningen geen deuterohaematine in de faeces bleken te hebben:

- 13 patiënten met carcinoma ventriculi,
- 1 patiënt met carcinoma oesophagei,
- 1 patiënt met carcinoma capitis pancreatis,
- 1 patiënt met carcinoma recti,
- 5 patiënten met vermoedelijk maligne aandoeningen,
- 1 patiënt met vermoedelijk benigne aandoening van het ovarium,
- 36 patiënten met bloedingen bij benigne aandoeningen,
- 9 patiënten met niet primair in het darmkanaal gezetelde aandoeningen,
- 4 patiënten met carcinoma ventriculi (waar het onderzoek een niet nader geïdentificeerd absorptiespectrum opleverde).

Schakelt men de patiënten met aandoeningen, die niet primair in het darmkanaal gezeteld waren, uit, dan blijven 62 patiënten met aandoeningen, die tot bloeding in het maagdarmkanaal hadden aanleiding gegeven.

Hiervan waren:

20 gevallen van maligne aandoeningen	} 40%
5 gevallen van vermoedelijk maligne aandoeningen	
37 gevallen van benigne aandoeningen	

Uit de samenvattingen valt dus te besluiten, dat wanneer deuterohaematine in de ontlasting gevonden wordt, in 80 % der gevallen een maligne aandoening de oorzaak van de bloeding was.

Wanneer echter geen deuterohaematine gevonden wordt, kunnen geen conclusies uit de uitkomsten worden getrokken.

Onze eindconclusie luidt derhalve, dat alleen de aanwezigheid van deuterohaematine een differentiaal diagnostisch hulpmiddel kan zijn, in gevallen waarin men in het onzekere verkeert of een maligne dan wel benigne aandoening van het maagdarmkanaal, meer in het bijzonder van de maag, bestaat.

## HOOFDSTUK VIII.

### CRITISCHE BESCHOUWINGEN AAN DE HAND VAN AANVULLENDE GEGEVENS.

Talloos zijn de factoren, die, theoretisch beschouwd, in aanmerking komen genoemd te worden in de rij van mogelijkheden, die de vorming van deuterohaematine kunnen beïnvloeden.

Als zoodanig werden reeds eerder genoemd: *achylia gastrica*, graad van anaemie, verandering in samenstelling van het bloed, aanwezigheid van carcinoomfermenten, bestaan van obstipatie. Daaraan zouden nog toe te voegen zijn: aard van bacterienflora in het darmkanaal in zijn verschillende deelen, aard van de voeding, gebruik van medicamenten, lichaamstemperatuur of andere misschien zeer geringe veranderingen in het lichaam. Elke dezer factoren kan weer aanleiding geven tot een zoo groote verscheidenheid van secundaire veranderingen, dat het welhaast ondoenlijk wordt deze alle op te noemen, laat staan te onderzoeken.

Behalve de onvolmaaktheid van onze onderzoekingsmethoden, d. w. z. ons onvermogen allerlei toestanden in het menschelijk lichaam naar willekeur te veranderen, verhindert ook de toestand waarin de patiënt, die in de kliniek ter onderzoek wordt opgenomen, ons vaak de voor de waardeering van de bovengenoemde factoren vereischte onderzoekingen te verrichten.

Derhalve moeten wij ons beperken tot de onderlinge vergelijking van de resultaten van de meest gebruikelijke en meest eenvoudige onderzoekingsmethoden, verkregen bij het routine-onderzoek van de patiënten uit de in het vorige hoofdstuk besproken groepen.

Ons materiaal heeft ons de gelegenheid geboden na te gaan of de veronderstelling, dat de aanwezigheid van vrij HCl in de maaginhoud en het bestaan van obstipatie in een voldoende percentage samengaan met het al of niet aanwezig zijn van deuterohaematine in de ontlasting, om een causaal verband tusschen deze verschijnselen met eenige zekerheid te veronderstellen. Ook zijn de ziektegeschiedenissen van alle besproken

patiënten uitvoerig bestudeerd, om na te gaan of uit de waarden, bij bloedonderzoek verkregen, of uit andere gegevens, aanwijzingen konden worden verkregen voor de richting in welke gezocht moet worden, om een verklaring te kunnen geven van het vraagstuk der deuterohaematine vorming.

#### A. Toestand van het maagsap.

Bij het onderzoek van het maagsap van 23 patiënten met maagcarcinoom, die deuterohaematine in de ontlasting hadden, vonden wij:

geen HCl bij fract. test.	geen HCl in braaksel.	wel HCl in maaginhoud.	niet onderzocht.
10	6	3	4

De maaginhoud van 4 patiënten met resp. carcinoma oesophagei (2), carcinoma coli (2) werd niet onderzocht.

De 4 patiënten met maagcarcinoom, wier ontlasting een twijfelachtig absorptiespectrum opleverde, hadden allen vrij HCl in den maaginhoud.

Hetzelfde was het geval bij een patiënte met sarcoma ovarii.

Van 13 patiënten met maagcarcinoom, in wier ontlasting geen deuterohaematine werd gevonden, hadden:

geen HCl bij fract. test.	geen HCl in braaksel.	wel HCl in braaksel.	wel HCl bij fract. test.
2	3	2	3

De maaginhoud der 3 overige patiënten werd niet onderzocht.

Van de 3 patiënten met resp. carcinoma oesophagei, pancreatis en recti, bevatte alleen de maaginhoud van laatstgenoemde vrij HCl, terwijl in de ontlasting van allen deuterohaematine werd aangetroffen.

Van 22 patiënten, die aan ulcera van maag of duodenum leden en in wier ontlasting geen deuterohaematine werd gevonden, bevatte de maaginhoud van 16 patiënten vrij HCl, terwijl de maaginhoud van de 6 anderen niet werd onderzocht.

De maaginhoud van 3 patiënten uit de groep van hen, die een ulcus hadden en bovendien deuterohaematine in de ontlasting, bevatte eveneens vrij HCl, terwijl de maaginhoud van de 3 anderen uit deze groep niet aan een desbetreffend onderzoek werd onderworpen.

Slechts van 4 patiënten, die met een groote maagbloeding



in de kliniek werden opgenomen, werd de maaginhoud op de aanwezigheid van vrij HCl met positieven uitslag onderzocht.

Het resultaat van het maagonderzoek van de patiënten, die deuterohaematine in de ontlasting hadden, doch die in een afzonderlijke groep werden ingedeeld, omdat zij niet aan primaire maagziekten leden, luidt als volgt:

deuterohaematine pos.	deuterohaematine neg.
maaginhoud HCl neg.: 1	maaginhoud HCl pos.: 3
„          onbekend: 4	„          onbekend: 6

Dezelfde onderzoekingen bij de patiënten met twijfelachtig maligne aandoeningen leverden op:

deuterohaematine neg.	deuterohaematine pos.
maaginhoud HCl pos.: 3	maaginhoud HCl pos.: 2
„          neg.: 2	„          onbekend: 2

De patiënt met vermoedelijk benigne aandoening had wel vrij HCl in den maaginhoud, doch geen deuterohaematine in de ontlasting.

Weliswaar vindt men meermalen, dat de afwezigheid van zoutzuur in het maagsap van patiënten met maagcarcinoom samengaat met het vinden van deuterohaematine in hun ontlasting, men is echter niet gerechtigd hierin meer dan een toevallige coïncidentie te zien. Het feit, dat verschillende malen vrij HCl in de maag van dergelijke patiënten werd gevonden, pleit voorloopig wel sterk tegen de opvatting van VERHAGEN, dat de afwezigheid van vrij HCl van overwegend belang is voor de enterale vorming van deuterohaematine.

B. Ook wanneer men leeftijd en geslacht van de patiënten der verschillende groepen vergelijkt, vindt men geen aanwijzingen, die in een of andere richting wijzen.

C. Evenmin is dit het geval, wanneer men het haemoglobine gehalte van de patiënten, die wel, met dat van diegenen, die geen deuterohaematine in de ontlasting uitscheiden, vergelijkt.

D. De bezinkingssnelheid der roode bloedlichamen was op een 5-tal uitzonderingen na sterk verhoogd, zoodat ook deze waarde geen constant verschil ten gunste van het al of niet ontstaan van deuterohaematine liet zien.

E. Obstipatie. Aangezien o. a. HÄCKER meende, dat een langdurig verblijf van de ontlasting in het darmkanaal be-

gunstigend zou werken op het biochemische proces, dat tot de afbraak van bloedkleurstof tot deuterohaematine leidt, hebben wij nagegaan of ons materiaal bewijzen voor deze opvatting zou kunnen geven.

Wij achten obstipatie aanwezig, wanneer 2 of meer dagen tusschen 2 opeenvolgende defaecaties verliepen. Aldus vonden wij bij patiënten met maagcarcinoom even vaak obstipatie als normale defaecatie in de groep van hen, die deuterohaematine in de ontlasting hadden, als bij hen in wier faeces deze stof niet kon worden aangetoond. Hetzelfde was het geval met alle andere patiënten in alle andere groepen.

Opmerkelijk was dat 3 patiënten, die wegens abundantie maagbloedingen in de kliniek werden opgenomen (aangenomen werd dat deze bloedingen van benignen aard waren) en resp. 14, 10 en 12 dagen na binnenkomst voor het eerst defaeceerden, geen deuterohaematine in hun darmkanaal hadden gevormd. Hiermede vooral is wel het overtuigende bewijs geleverd, dat ook niet het bestaan van obstipatie voor het ons bezighoudende proces aansprakelijk kan worden gesteld.

F. De tijdens klinische behandeling toegediende medicamenten bleken van zoo uiteenlopenden aard te zijn, dat eenige conclusies omtrent den invloed van deze chemische stoffen op het ons bezighoudende biochemische proces niet gerechtvaardigd zijn.

G. De weinige overige bijzonderheden, bij chemisch of ander aanvullend onderzoek verkregen, worden hier stilzwijgend voorbijgegaan, aangezien zij geen verdere aanknoopingspunten opleverden.

Zoals uit de tabellen blijkt, werd herhaaldelijk gevonden, dat de aanwezigheid van de deuterohaematine in opeenvolgende monsters faeces niet constant was.

In de eerste groep (patiënten met maagcarcinoom en deuterohaematine in de ontlasting) komt 9 maal een dergelijke inconstante aanwezigheid van het bloedafbraakproduct voor.

Wij laten hier den wisselenden uitslag van het onderzoek van 3 patiënten volgen:

No. 2. Aanvankelijk bevatten 7 monsters faeces geen deuterohaematine, daarna bevatten 3 monsters wel deuterohaematine.

No. 28. Het eerste monster faeces bevatte geen deuterohaematine, de volgende 6 monsters bevatten echter alle deuterohaematine.

No. 5. Van 5 monsters faeces bevatten 3 wel en 2 geen deuterohaematine, terwijl de uitslagen elkaar regelmatig opvolgden.

In eenige gevallen was aanvankelijk met zekerheid deuterohaematine aanwezig, terwijl tenslotte wel een dubbelbandig absorptiespectrum zichtbaar werd. Er was echter geen fraaie band van deuterohaematine te zien bij  $545 \mu\mu$ , doch een band tusschen  $550$  en  $545 \mu\mu$ . Verondersteld werd daarom, dat nog slechts een tusschenproduct aanwezig was.

Ook kwam het voor, dat na enkele malen positieven uitslag van het onderzoek tenslotte slechts het absorptiespectrum van  $\alpha$ -haemochromogeen zichtbaar werd. Doordat de desbetreffende patiënten de kliniek verlieten, kon daarna niet meer worden nagegaan of toch weer deuterohaematine onder dezelfde omstandigheden kon worden gevormd.

Dit verschijnsel werd in de groep van patiënten met benigne bloedingen eveneens regelmatig waargenomen. In 3 gevallen, waar aanvankelijk resp. 4, 2 en 2 monsters faeces deuterohaematine bevatten, volgden resp. 4, 2 en 2 monsters, waarin wel haematine doch geen deuterohaematine werd gevonden, terwijl daarna in de faeces geen bloed kon worden aangetoond.

Volledigheidshalve zij nog vermeld, dat in een geval van longtuberculose met haemoptoë, de eerste monsters faeces, die bloed bevatten, slechts haematine-houdend bleken te zijn, terwijl daarna 2 monsters ook deuterohaematine bleken te bevatten. In de ontlasting van een patiënt met vermoedelijk longcarcinoom werd aanvankelijk eenmaal geen, vervolgens 3 maal wel en tenslotte wederom geen deuterohaematine gevonden.

In hoeverre diëtveranderingen van deze laatste verschijnselen de oorzaak kunnen zijn, zal aan de hand van later te beschrijven experimenten uitvoeriger besproken worden.

## HOOFDSTUK IX.

### ENKELE ONDERZOEKINGEN BETREFFENDE DE OMSTANDIGHEDEN WAARONDER DEUTERO- HAEMATINE IN DE ONTLASTING VERSCHIJNT.

In de in den aanvang van dit proefschrift uitvoeriger besproken literatuur wordt herhaaldelijk gewezen op de omstandigheden, die de vorming van deuterohaematine in het darmkanaal zouden kunnen bevorderen. Het meerendeel van de onderzoekers noemt terloops eenige factoren, die volgens hun meening hiervoor in aanmerking komen. Deze veronderstellingen worden echter meestal niet aan de uitkomsten van een daarop gericht onderzoek getoetst.

Een der weinigen, die zijn theorieën wel aan de hand van proeven heeft nagegaan, was VERHAGEN.

Aangezien hij vond, dat de ontlasting van patiënten met achylia gastrica na het per os toedienen van bloed deuterohaematine bevatte, meende hij, dat de normale maaginhoud het toegediende bloed dusdanig veranderde, dat het ongeschikt werd om in deuterohaematine te worden omgezet.

Derhalve bracht hij bloed in het darmkanaal van patiënten met normale maagzuurwaarden door een duodenaalsonde. Het resultaat van het toedienen van onveranderd bloed was, dat in 7 proeven steeds deuterohaematine in de ontlasting kon worden aangetoond.

Werd het bloed tevoren in haematine omgezet, dan vormde zich, ook wanneer het op deze wijze voorbehandelde bloed per duodenaalsonde in den darm werd gebracht, geen deuterohaematine.

Wanneer men met VERHAGEN op grond van de eerste waarnemingen meent, dat het ontbreken van normaal maagsap het ontstaan van deuterohaematine vergemakkelijkt en men steeds onder deze omstandigheden toegediend bloed tot deuterohaematine zou zien worden afgebroken, kan men een groot aantal veranderingen opnoemen, die het gevolg zijn van het ontbreken van maagsap.

Men zou kunnen veronderstellen, dat de voor vorming van deuterohaematine noodzakelijke veranderingen het gevolg

zouden kunnen zijn uitsluitend van de afwezigheid van zoutzuur. Het zou echter evengoed mogelijk kunnen zijn, dat de afwezigheid van fermenten, die steeds tezamen met zoutzuur voorkomen, in dezen de voornaamste rol spelen.

Een volledige achylia gastrica heeft bovendien zeer waarschijnlijk een invloed op de processen, die zich verderop in het darmkanaal afspelen. Het is bijvoorbeeld mogelijk, dat het ontbreken van zoutzuur in de maag veranderingen in de bacteriënflora van het darmkanaal tengevolge heeft.

Wanneer inderdaad zonder uitzondering het bestaan van achylia gastrica en het verschijnen van deuterohaematine in de ontlasting samengaan, zou men reeds iets dichterbij de oplossing van het probleem gekomen zijn. In ieder geval zou men een aanwijzing voor verder onderzoek in handen hebben. VERHAGEN, die in deze richting zijn proeven leidde, vond voor zijn veronderstelling, dat de normale maaginhoud het vormen van deuterohaematine tegengaat, steun door de uitkomsten van zijn proeven waarbij hij, met uitschakeling van den normalen maaginhoud, bloed terstond in het duodenum inspoot. Hij noemt echter zelf reeds uitzonderingen op dezen regel, zoodat het opstellen van hulptheorieën noodzakelijk werd. Het vinden van deuterohaematine in de ontlasting van patiënten in wier maaginhoud wel vrij HCl kon worden aangetoond en het vinden van de stof in de ontlasting van patiënten met massieve bloedingen, kon door de eerste theorie alleen niet worden verklaard.

Op grond van eenige waarnemingen bij ons materiaal blijkt, dat inderdaad de theorie van VERHAGEN niet zonder meer kan worden aanvaard. Ook wij vonden in de ontlasting van patiënten, wier maaginhoud vrij HCl bevatte, deuterohaematine. VERHAGEN veronderstelt, dat bij massieve bloedingen een deel van het in groote hoeveelheid in de maag uitgestorte bloed niet met actieven, normalen maaginhoud in aanraking komt en derhalve wel tot deuterohaematine kan worden afgebroken.

De door ons bedoelde patiënt had echter geen massieve bloeding. Bovendien werd in zijn maag vrij zoutzuur gevonden. Met zekerheid kon worden aangenomen, dat het overgrootste deel van het bloed, dat afkomstig was van een Röntgenologisch vastgesteld ulcus aan de kleine curvatuur, in aanraking was geweest met normaal maagsap.

Daar dus niet alle gegevens, bij het ontlastingsonderzoek verkregen, in de genoemde theorie pasten, namen VERHAGEN en met hem HULST aan, dat het bloed van patiënten, lijdende aan maagcarcinoom, voordat het in het darmkanaal uitgestort werd, een verandering moest hebben ondergaan, die het geschikt maakte om tot deuterohaematine te worden afgebroken. Een dergelijke verandering behoeft echter niet uitsluitend bij carcinoom patiënten voor te komen. Immers, wanneer men proefpersonen per os bloedworst toedient, ziet men eveneens deuterohaematine ontstaan. HULST meent dan ook, dat de verandering (denaturatie), die het bloed, dat in bloedworst verwerkt is, heeft ondergaan, ook voldoende kan zijn om het tot afbraak tot deuterohaematine geschikt te maken. Deze meening wint door de waarneming, dat eigenbloed, terstond nadat het ontnomen is, na oraal gebruik niet tot deuterohaematine wordt omgezet.

Van welken aard de veronderstelde verandering moet zijn is noch HULST, noch VERHAGEN duidelijk.

De beide genoemde theorieën hebben dus een principiëel verschillenden grondslag.

De eerstgenoemde neemt aan, dat een verandering van het milieu waarin het uitgestorte bloed terecht komt, voor het vormen van deuterohaematine aansprakelijk gesteld moet worden.

De tweede theorie veronderstelt een tot deuterohaematine afbraak-*praedisponerende* verandering van het aangeboden bloed en hecht weinig waarde aan de omstandigheden waaronder deze afbraak geschiedt.

Wij hebben nu getracht om ons een eigen inzicht te verschaffen in dit probleem. Daartoe hebben wij allereerst eenige der reeds door HULST en VERHAGEN verrichte proeven herhaald. Anderzijds eenige tot dusver niet beschreven proeven verricht.

Wij zullen deze proeven rangschikken in 2 groepen:

Groep A. omvat een reeks proefpersonen en patiënten, wien bloed of bloedkleurstoffen werden toegediend, zonder dat daarbij op den aard der voeding werd gelet.

Groep B. omvat een aantal proefpersonen, wien bloed werd toegediend, nadat zij eenige dagen een bepaald diët hadden gevolgd.

Groep A. In de eerste plaats gaven wij bloed aan patiënten met achylia gastrica, voorkomend bij pernicieuse anaemie of bij chlorosis tarda (wij gaven in tegenstelling met VERHAGEN geen eigenbloed).

Het bloed werd, terstond nadat het per venapunctie ontnomen was, zonder anti-stollingsmiddelen, door een duodenaal-sonde in het duodenum gespoten. Deze wijze van werken wijkt dus eenigszins af van die van VERHAGEN, die aan patiënten met achylia gastrica bloed per os toediende.

Wij wilden ook elk contact van het bloed met den maaginhoud vermijden en uitsluitend het effect van de vertering in het darmkanaal van patiënten, in wier maaginhoud geen vrij HCl kon worden aangetoond, nagaan. Hoewel niet steeds werd gecontroleerd of behalve zoutzuur ook de andere fermenten ontbraken, mocht in het bijzonder bij de patiënten, lijdende aan pernicieuse anaemie, worden aangenomen, dat deze inderdaad afwezig waren. In de gevallen waar de mogelijkheid van aanwezigheid van nog werkzame bestanddeelen van het maagsap bestond, werd op deze wijze direct contact met het toegediende bloed vermeden.

In de tweede plaats dienden wij aan een aantal patiënten met en zonder achylia gastrica bloedworst per os toe. Hiermede werd dus de invloed, die een verandering, welke het bloed tevoren heeft ondergaan, kan hebben op het afbraakproces van bloedkleurstoffen, nogmaals onderzocht.

Uit overeenkomstige overwegingen werd ook aan een groep patiënten een zoo zuiver mogelijke, eiwitvrije bloedkleurstof, in den vorm van chloorhaemine, toegediend. Dit praeparaat werd in capsules door een aantal patiënten met normale maagzuurwaarden en enkele patiënten met achylia gastrica gebruikt.

Wij laten thans de resultaten van deze onderzoekingen volgen.

1. Patiënten met achylia gastrica wien bloed per duodenaal-sonde werd toegediend.

Deze groep omvat 7 patiënten, bij wien na volledig onderzoek geen andere afwijkingen aan de maag dan het ontbreken van vrij zoutzuur kon worden aangetoond. Indien na het controleren van de benzidine-reactie gebleken was, dat geen tot

bloeding aanleiding gevende ziekten in het darmkanaal bestonden, werd des morgens in nuchteren toestand een duodenaalsonde ingebracht. Wanneer met voldoende zekerheid kon worden aangenomen, dat het uiteinde hiervan zich in het duodenum bevond, werd bloed, dat tevoren per venapunctie aan een gezonden persoon was ontnomen, in het duodenum gespoten. Na eenigen tijd werd de sonde verwijderd en werd den patiënt toegestaan een gewoon ontbijt te nuttigen. Eenige dagen werd vervolgens nog het gebruik van groene groenten en vleesch verboden, totdat de benzidine reactie negatief was geworden.

TABEL I.

No.	Status No. leeftijd, geslacht.	Diagnose.	Wijze van bloedtoediening.	Resultaten van het ontlasting-onderzoek.			
				datum	benzidine reactie	hae- matine	deutero- haematine
1.	3874 D M. 60 j.	Achyilia gastrica	4.2. 15 cc bloed per duodenaalsonde	3.2.	—		
				5.2.	+	+	—
				6.2.	+	+	—
2.	4042 D Vr. 45 j.	Chlorosis tarda	15.3. 20 cc bloed per duodenaalsonde	14.3.	—		
				17.3.	+	+	+
				18.3.	+	+	+
3.	3474 D Vr. 43 j.	Chlorosis tarda	11.2. 20 cc bloed per duodenaalsonde	10.2.	—		
				14.2.	+	+	+
				15.2.	+	+	+
4.	4369 D M. 49 j.	Sim- monds cachexie. Achyilia gastrica	4.5. 20 cc bloed per duodenaalsonde	3.5.	—		
				8.5.	+	+	—
				9.5.	+	+	—
5.	2744 D Vr. 64 j.	Achyilia gastrica	25.8. 20 cc bloed per duodenaalsonde	24.8.	—		
				25.8.	+	+	—
				26.8.	+	+	—



No.	Status No. leeftijd, geslacht.	Diagnose.	Wijze van bloedtoediening.	Resultaten van het ontlasting-onderzoek.			
				datum	benzidine reactie	haema- tine	deutero- haematine
6.	2793 B Vr. 63 j.	Achyilia gastrica	28.7. 20 cc bloed per duodenaalsonde	28.7.	—		
				29.7.	+	+	+
			4.8. 10 cc bloed per duodenaalsonde	30.7.	+	+	—
				6.8.	+	+	—
				7.8.	+	+	—
7.	570 C Vr. 34 j.	Chlorosis tarda	7.12. 20 cc bloed per duodenaalsonde	7.12.	—		
				8.12.	+	+	—
				9.12.	+	+	—

De inconstante resultaten van deze proeven bevestigen dus de bevindingen, die in het vorige hoofdstuk werden vermeld. Zij versterken ons in onze overtuiging, dat achyilia gastrica niet noodzakelijk is voor de afbraak van bloedkleurstof tot deuterohaematine.

2. Proefpersonen, wien bloedworst werd toegediend.

Deze groep omvat 11 personen. Hiervan hadden 3 achyilia gastrica. De maagzuurwaarden van 8 anderen waren normaal.

TABEL II.

No.	Status No. leeftijd, geslacht.	Diagnose.	Bloedworst toediening.	Resultaten van het ontlasting-onderzoek.			
				datum	benzidine reactie	haema- tine	deutero- haematine
1.	4637 D Vr. 35 j.	T. B. C. pulmonum et abdomi- nis	13.6. 25 gram	14.6.	+	+	—
			14.6. 50 „				
			15.6. 50 „				
			16.6. 25 „				
			19.6.				
2.	4667 D Vr. 30 j.	Hyperaci- diteit	13.6. 25 gram	14.6.	+	+	—
			14.6. 50 „				
			15.6. 50 „				
			16.6. 25 „				
			17.6.				

No.	Status No. leeftijd, geslacht.	Diagnose.	Bloedworst toediening.		Resultaten van het ontlasting-onderzoek			
					datum	benzidine reactie	haema- tine	deutero- haematine
3.	2529 D M. 29 j.	Ureter steen	11.7.	100 gram	12.7. 13.7. 16.7.	+ + +	+ + +	— — —
			12.7.	100 „				
4.	3773 D M. 64 j.	Vage buik- klachten	21.1.	100 gram	23.1. 24.1.	+ +	+ +	— —
			22.1.	100 „				
			23.1.	100 „				
		bij gewoon vleeschgebruik				+ +	— —	
5.	4598 D Vr. 33 j.	Struma parenchy- matosa	6.6.	50 gram	9.6.	+	+	—
			7.6.	50 „				
			8.6.	50 „				
6.	4587 D M. 64 j.	Ca meta- stasen in beenderen	2.6.	50 gram	3.6. 4.6. 5.6. 6.6.	+ + + +	+ + + +	+ + + +
			3.6.	50 „				
			4.6.	50 „				
7.	4612 D Vr. 23 j.	Rheumatoid	5.6.	50 gram	6.6. 7.6. 8.6. 9.6.	+ + + +	+ + + +	— — — —
			6.6.	50 „				
			7.6.	50 „				
8.	4730 D Vr. 53 j.	Carcinoma ventriculi	8.7.	50 gram	11.7. 12.7.	+ +	+ +	— —
			9.7.	50 „				
			10.7.	50 „				
9.	2283 D Vr. 53 j.	Pernicieu- se anaemie	24.6.	100 gram	25.6. 26.6. 27.6.	+ + +	+ + +	— — —
			25.6.	100 „				
			26.6.	100 „				
10.	2354 D M. 33 j.	Pernicieu- se anaemie	24.6.	100 gram	27.6. 28.6.	+ +	+ +	— —
			26.6.	100 „				
			27.6.	100 „				
11.	3946 D Vr. 52 j.	Hypophysis tumor	10.2.	100 gram	11.2. 12.2.	+ +	+ +	— —
			11.2.	100 „				
			12.2.	100 „				

Bij het bestudeeren van de ziektegeschiedenissen van deze personen werden geen vermeldenswaardige bijzonderheden wat betreft haemoglobine gehalte van het bloed, bezinkings-snelheid der roode bloedlichamen, obstipatie e. d. gevonden. De personen nuttigden het gewone ziekenhuisvoedsel. Zij kregen echter geen vleesch of groene groenten.

Uit de tabel blijkt, dat het ons slechts in 2 gevallen gelukte, deuterohaematine in de ontlasting aan te toonen na het gebruik van bloedworst. Ten overvloede zij nogmaals vermeld, dat wij in bloedworst zelf geen deuterohaematine konden aantoonen. Wat de oorzaak is van de groote verschillen van onze proeven met die van HULST, is ons niet duidelijk. Het is mogelijk, dat een ander soort bloedworst werd toegediend. De verschillen zouden ook afhankelijk kunnen zijn van den aard der voeding, die tijdens de proeven werd genuttigd. Het is niet mogelijk hierover achteraf nog naspeuringen te doen.

### 3. Patiënten, wien chloorhaemine per os werd toegediend.

Aan 10 personen werd op eenige achtereenvolgende dagen chloorhaemine in capsules of in den gewonen poedervorm toegediend.

TABEL III.

No.	Status No. leeftijd, geslacht.	Diagnose.	Wijze van toediening van chloorhaemine.	Resultaten van het ontlasting-onderzoek.			
				datum	benzidine reactie	hae- matine	deutero- haematine
1.	3803 D M. 40 j.	Ulcus duodeni	2.2. 50 mgr		—		
			3.2. 50 „	3.2.	+	+	—
			4.2. 50 „	4.2.	+	+	—
2.	9989 C M. 28 j.	Ulcus duodeni	7.6. 50 mgr in caps.				
			12.6. id.	9.6.	—		
				13.6.	+	+	—
				14.6.	+	+	—
			16.6. id.	16.6.	+	+	—
			18.6.	+	+	—	

No.	StatusNo. leeftijd, geslacht.	Diagnose.	Wijze van toediening van chloorhaemine.	Resultaten van het ontlasting-onderzoek.			
				datum	benzidine reactie	haema- tine	deutero- haematine
3.	8224 B M. 52 j.	Lever- cirrhose	23.6. 50 mgr in caps.	23.6.	—		
			24.6. id.				
			25.6. id.	25.6.	+	+	—
				26.6.	+	+	—
				27.6.	—		
4.	9212 C M. 35 j.	Ulcus duodeni	21.7. 50 mgr in caps.				
			22.7. id.	22.7.	+	+	—
			23.7. id.	23.7.	+	+	—
			24.7. id.	24.7.	+	+	—
			25.7. id.	25.7.	+	+	—
				27.7.	+	+	—
5.	4064 D M. 49 j.	Ulcus duodeni	17.3. 50 mgr in caps.	tevorens	—		
			18.3. id.				
			19.3. id.	19.3.	+	+	—
				20.3.	+	+	—
				21.3.	+	+	—
6.	2658 C M. 73 j.	Ulcus duodeni		3.8.	+	+	+
				4.8.	+	+	+
				daarna	—		
			14.8. 50 mgr in caps.				
			15.8. id.	15.8.	+	+	—
				19.8.	+	+	—
7.	1316 D M. 76 j.	Pneu- monie		31.12.	+	+	+
				1-2-3.1.	+	+	+
				6.1.	—		
			28.1. 50 mgr in caps.	29.1.	+	+	—
8.	2283 D Vr. 53 j.	Perni- cieuse anaemie	16.6. 3 × 25 mgr				
			17.6. 3 × 25 mgr	17.6.	+	+	—
			18.6. 3 × 25 mgr				
			19.6. 2 × 50 mgr	19.6.	+	+	—
			20.6. 2 × 50 mgr	20.6.	+	+	—
				21.6.	+	+	—
9.	4042 D Vr. 45 j.	Chlorosis tarda	11.3. 50 mgr		Zie tabel 1. No. 2.		
			12.3. id.				
				14.3.	+	+	—

No.	Status No. leeftijd, geslacht.	Diagnose.	Wijze van toediening van chloorhaemine.	Resultaten van het ontlasting-onderzoek.			
				datum	benzidine reactie	hae- matine	deutero- haematine
10.	2354 D M. 33 j.	Perni- cieuse anaemie	16.6. 3 × 25 mgr in caps.				
			17.6. id.	17.6.	+	+	—
			18.6. id.	18.6.	+	+	—
			19.6. 2 × 50 mgr in caps.	19.6.	+	+	—
			20.6. id.	20.6.	+	+	—
				21.6.	+	+	—
				22.6.	+	+	—
				Zie verder tabel 2. No. 10			

Opvallend is in deze proefreeks, dat geen enkele maal deuterohaematine in de ontlasting van deze proefpersonen kon worden aangetoond. Men is op grond van deze bevindingen wel gerechtigd aan te nemen, dat bloedkleurstof, in dezen vorm toegediend, ten eenen male ongeschikt is om tot deuterohaematine te worden afgebroken.

Er moge hier nog eens op gewezen worden, dat wanneer gesproken wordt van deuterohaematine, niet als vaststaand wordt aangenomen, dat de stof, die haar donkersten absorptieband in alcalisch milieu bij 545  $\mu\mu$  heeft, in alle opzichten identiek is met de verbinding, die door FISCHER werd beschreven. Slechts omdat het absorptiespectrum volkomen overeenstemt met dat der zuivere verbinding (in het laboratorium door FISCHER bereid), meenen wij het recht te hebben van deuterohaematine te spreken. Wij hebben niet de gelegenheid gehad, na te gaan of bij onze proeven het tot in bijzonderheden bekende deuterohaematine dan wel een daarmee in hoofdzaak overeenstemmende stof werd aangetroffen. Een der belangrijkste redenen hiervan is, dat het tot nu toe vrijwel onmogelijk is, uit een oplossing, die zoowel haematine als deuterohaematine bevat, de stoffen geheel van elkaar te scheiden.

Groep B. In deze groep werden ondergebracht de proefpersonen wien bloed per os werd toegediend, nadat zij eenige dagen een bepaald diët hadden gevolgd.

Het is reeds lang bekend, dat de aard van de voeding van grooten invloed is op de verteringsprocessen, die zich in het darmkanaal afspelen.

Niet alleen de reactie van den darminhoud, doch ook de bacteriënflora ondergaan groote veranderingen onder invloed van den aard van het opgenomen voedsel. De reactie van de faeces, die in normale omstandigheden neutraal is, wordt zuur wanneer veel koolhydraten worden genuttigd (GAULTRIER)<sup>32</sup>). Een verandering in reactie treedt ook op bij stoornissen in de externe secretie van het pancreas en bij stoornissen in de galsecretie.

Talrijk zijn de soorten bacteriën, die in de faeces en dus ook in het darmkanaal worden aangetroffen (*bact. coli*, *bifidus*, *lactis aerogenes*, *acidophilus*, *exilis*, *coprogenes parvis*, *putrificus coli*, *proteus vulgaris* en onder pathologische omstandigheden nog tal van andere). Bovendien vindt men regelmatig sarcinen en gistcellen.

Tenslotte treft men in den darm een aantal nog weinig nader bekende enzymen aan.

Tengevolge van veranderingen in de voeding ondergaan al deze bestanddeelen van den darminhoud onderlinge verschuivingen.

Het spreekt vanzelf, dat de bacteriën en enzymen op de stoffen, die met de voeding worden opgenomen en op de producten, die door de verteringsprocessen in het darmkanaal worden gevormd, kunnen inwerken.

Na te gaan welke veranderingen elk der genoemde elementen afzonderlijk op de vertering van voedingsstoffen en hetgeen ons hier in het bijzonder interesseert, op bloedkleurstoffen kunnen veroorzaken, is een zeer moeilijke opgave.

Men zou daartoe de eigenschappen van elk der in de ontlasting gevonden bacteriën-stammen moeten nagaan en vervolgens moeten onderzoeken, op welke wijze zij zich ten opzichte van bloedkleurstoffen gedragen.

Bovendien zou men moeten bestudeeren welke veranderingen de bloedkleurstof ondergaat, wanneer zij blootgesteld wordt aan de inwerking van combinaties van bacteriën-stammen onder wisseling van talloze andere factoren. Daar het ons voorloopig nog ten eenen male onbekend was of wij aan de bacteriënflora

dan wel aan de reactie in het darmkanaal of aan nog geheel andere factoren de meeste waarde moesten hechten, hebben wij den eenvoudigsten weg gekozen om een radicale verandering in het darmkanaal te verkrijgen. Wij hebben namelijk door het voorschrijven van een zeer eenzijdig dieet nagegaan of het mogelijk zou zijn, in den darm zoodanige omstandigheden te scheppen, dat uit per os toegediend bloed deuterohaematine kon worden gevormd.

Theoretisch is het voorschrijven van een zeer eenzijdige voeding een zeer gemakkelijke zaak. Het is echter in de praktijk niet zoo eenvoudig om een patiënt, die in een kliniek verpleegd wordt, uitsluitend vleesch of uitsluitend brood te laten gebruiken.

Slechts practische overwegingen brachten ons ertoe aan een aantal patiënten een dieet voor te schrijven, dat door de meesten gemakkelijk wordt verdragen. Wij lieten hen namelijk uitsluitend vruchten gebruiken. Het dieet bestond uit sinaas-appelen, appelen (appelmoes), compote van perziken, pruimen, kersen en bessensap.

Dit dieet werd, nadat de ontlasting te voren bloedvrij was gebleken, gedurende drie dagen gevolgd. Op den ochtend van den vierden dag werd door een maagsonde bloed ingebracht.

20 cc bloed werden bij alle proeven aan denzelfden gezonden persoon per venapunctie ontnomen, in 200 cc physiologisch water opgevangen en daarna terstond door de maagsonde in de maag van de proefpersonen gebracht.

Gedurende dezen dag werd nog het vruchtendieet gevolgd. Den volgenden dag kregen de proefpersonen een dieet zonder vleesch en groene groenten. Nadat deze voeding gedurende 3 of 4 dagen dezelfde gebleven was, werd zoo noodig wederom bloed op dezelfde wijze toegediend.

1. Wij laten thans de protocollen van de proeven van een 6-tal proefpersonen, die op deze wijze waren voorbehandeld, volgen.

*Tabel 4. No. 1—6.*

Het blijkt dus, dat in al deze gevallen het gebruik van vruchten in het darmkanaal zoodanige veranderingen had te-

TABEL IV.

No.	Status No. leeftijd, geslacht.	Diagnose.	Vorbereiding en wijze van bloedtoediening.	Resultaten van het ontlasting-onderzoek.			
				datum	benzidine reactie	haema- tine	deutero- haematine
1.	6019 D M. 46 j.	Ulcus duodeni. Normale maagzuur- waarden.	Van 26.1. tot en met 30.1. vruchtendieet. 29.1. 20 cc bloed per sonde.	28.1.	—		
				29.1.	+	+	—
			Na 30.1. vleesch en groene groenten vrij dieet.	30.1.	+	+	+
				1.2.	+	+	+
			3.2. 20 cc bloed per sonde.	3.2.	—		
				4.3.	+	+	—
				5.2.	+	+	—
7.2.	+	+		—			
2.	3937 D M. 22 j.	Ulcus duodeni. Verhoogde maagzuur- waarden.	Van 31.1. tot en met 4.2. vruchtendieet. 3.2. 20 cc bloed per sonde.	2.2.	—		
				4.2.	+	+	+
			Na 5.2. vleesch en gr. groenten vrij dieet.	5.2.	+	+	+
				8.2.	zw. +	zw. +	
			9.2. 20 cc bloed per sonde.	10.2.	—		
				12.2.	+	+	—
				14.2.	+	+	—
3.	46 C M. 62 j.	Cardio- spasmus.	Van 21.2. tot en met 24.2. vruchtendieet. 24.2. 20 cc bloed per sonde.	20.2.	—		
				22.2.	—		
			26.2. 's middags 20 cc bloed per sonde.	25.2.	+	+	+
				26.2.	+	+	+
			Vleesch en gr. groen- ten vrij dieet.	27.2.	—		
				28.2.	+	+	—
				29.2.	+	+	—
4.	5955 D M. 34 j.	Melaena gehad.	Van 17.1. tot en met 22.1. vruchtendieet. 22.1. 20 cc bloed per sonde.	21.1.	+	+	—
				22.1.	+	+	—
			Na 22.1. vleesch en gr. groenten vrij dieet.	24.1.	+	+	+
				25.1.	+	+	+
			29.1. 20 cc bloed per sonde.	27.1.	+	+	—
				28.1.	+	+	—
				30.1.	+	+	—
			1.2.	+	+	—	



No.	Status No. leeftijd, geslacht.	Diagnose.	Voorbereiding en wijze van bloedtoediening.	Resultaten van het ontlasting-onderzoek.			
				datum	benzidine reactie	haema- tine	denturo- haematine
5.	6152 D Vr. 41 j.	Essentiele hypertensie.	Van 24.2. tot en met 28.2. vruchtendieet. 28.2. 20 cc bloed per sonde Na 29.2. vleesch en gr. groenten vrij dieet.  4.3. 20 cc bloed per sonde.	26.2.	—		
				27.2.	—		
				28.2.	—		
				1.3.	+	+	+
				3.3.	—		
				4.3.	—		
				5.3.	+	+	— (zwakke naschaduw)
				6.3.	+	+	— (zwakke naschaduw)
7.3.	—						
6.	6297 D Vr. 52 j.	Decompen- satio cordis.	Van 24.2. tot en met 28.2. vruchtendieet. 28.2. 20 cc bloed per sonde. Na 29.2. vleesch en gr. groenten vrij dieet.  4.3. 20 cc bloed per sonde.	26.2.	—		
				28.2.	—		
				1.3.	+	+	—
				2.3.	+	+	+
				3.3.	+	+	+
				10.3. 15.3.	+	+	+
7.	5977 D Vr. 20 j.		Van 10.2. tot en met 13.2. vruchtendieet met bananen. 13.2. 20 cc bloed per sonde.	10.2.	—		
				13.2.	—		
				14.2.	+	+	—
				15.2.	+	+	—
8.	6082 D M. 44 j.	Ulcus duodeni.	Van 8.2. tot en met 11.2. vruchtendieet met bananen. 10.2. 20 cc bloed per sonde.	8.2.	—		
				10.2.	—		
				12.2.	+	+	—
				14.2.	+	+	—
9.	6227 D M. 37 j.	Geen dui- delijke or- ganische af- wijkingen.	Van 1.3. tot en met 5.3. vruchtendieet met 4—5 bananen à 50 gr per dag. 5.3. 20 cc bloed per sonde.	2.3.	—		
				3.3.	—		
				5.3.	—		
				6.3.	+	+	—
				7.3.	+	+	—

No.	StatusNo. leeftijd, geslacht,	Diagnose.	Voorbereiding en wijze van bloedtoediening.	Resultaten van het ontlasting-onderzoek			
				datum	benzidine reactie	haema- tine	deutero- haematine
10.	6257 D M. 36 j.	Maag- of darm- bloeding.	Van 3.3. tot en met 6.3. vruchtendieet met 4—5 bananen à 50 gr per dag. 6.3. 20 cc bloed per sonde.	4.3.	—		
				6.3.	+	+	—
				7.3.	+	+	—
11.	5520 B M. 50 j.	Ulcus duodeni.	Van 6.3. tot en met 9.3. vruchtendieet met op 8. en 9.2 maal per dag 150 gr aard- appelpuree. 9.3. 20 cc bloed per sonde. Na 9.3. vleesch en gr. groenten vrij dieet. 14.3. 20 cc bloed per sonde.	6.3.	—		
				9.3.	+	+	—
				10.3.	+	+	+
				13.3.	+	+	—
				16.3.	+	+	—
				17.3.	—		
12.	6343 D M. 56 j.	Haemate- mesis gehad.	Van 16.3. tot en met 19.3. vruchtendieet met dagelijks gezeef- de boonen of erwten. 19.3. 20 cc bloed per sonde. Na 19.3. vleesch en gr. groenten vrij dieet. 23.3. 20 cc bloed per sonde.	16.3.	zw.+		
				17.3.	—		
				18.3.	—		
				19.3.	—		
				20.3.	+	+	+
				21.3.	+	+	+
				24.3.	+	+	—
				25.3.	+	+	—
13.	6319 D M. 32 j.	Ulcus duodeni.	Van 11.3. tot en met 14.3. vruchtendieet met eiwit van 4 eieren per dag. 14.3. 20 cc bloed per sonde. Na 14.3. vleesch en gr. groenten vrij dieet. 19.3. 20 cc bloed per sonde.	14.3.	—		
				15.3.	—		
				16.3.	+	+	+
				17.3.	+	+	+
				18.3.	zw.+		
				21.3.	+	+	—

No.	StatusNo. leeftijd, geslacht.	Diagnose.	Voorbereiding en wijze van bloedtoediening.	Resultaten van het ontlasting-onderzoek			
				datum	benzidine reactie	haema- tine	deutero- haematine
14.	6318 D M. 41 j.	Ulcus ventriculi.	Van 14.3. tot en met 17.3. vruchtendieet met 600 cc melk per dag. 17.3. 20 cc bloed per sonde.	15.3.	—		
				16.3.	—		
				17.3.	—		
				18.3.	—		
				19.3.	—		
				20.3.	+	+	—
				21.3.	+	+	—
15.	6337 D Vr. 64 j.	Carcinoma ventriculi. Diabetes mellitus.	28.2. en 1. en 2.3. vleesch en groene groenten vrij dieet. 65 cc melk per dag.  3.3. krijgt thans uit- sluitend pap en melk. 3 eieren en 2—4 sinaasappels.	1.3.	++	+	+
				2.3.	++	+	+
				3.3.	++	+	+
				4.3.	++	+	—
				5.3.	++	+	—
				5.3.	++	+	—
				6.3.	++	+	—
16.	6320 D M. 47 j.	Ulcus duodeni.	Van 17.3. tot en met 21.3. vruchtendieet. 20.3. 20 cc bloed per sonde. 21.3. thans ook bana- nen. 22.3. 20 cc bloed per sonde.	18.3.	—		
				19.3.	—		
				20.3.	—		
				21.3.	—		
				21.3.	+	+	+
				22.3.	+	+	+
				23.3.	+	+	—
				24.3.	+	+	—

weeggebracht, dat per os toegediend bloed (dat met normalen maaginhoud in aanraking geweest was) voor een groot deel tot deuterohaematine was afgebroken.

Dat deze wijze van afbraak inderdaad mogelijk gemaakt was door het vooraf gebruikte vruchtendieet, bleek in de eerste 4 gevallen met zekerheid. Immers tijdens het gebruik van gewoon voedsel werd per os toegediend bloed niet meer tot deuterohaematine afgebroken.

In geval 5 was bij het contrôle-onderzoek wel is waar rechts van den haemochromogeen absorptieband een zeer vage tweede band zichtbaar. Deze lag echter niet bij 545  $\mu\mu$  doch bij ongeveer 548—549  $\mu\mu$ . Deuterohaematine was in ieder geval niet ontstaan.

In geval 6 was bij het contrôle-onderzoek wel deuterohaematine aanwezig. Wij vermoeden, dat het bestaan van een uitgesproken obstipatie (7 dagen) hieraan ten grondslag ligt. Het is geenszins onaannemelijk, dat de bestaande obstipatie de door het voorafgegane vruchtendieet veroorzaakte veranderingen in het darmkanaal heeft laten voortbestaan.

2. Merkwaardig waren de resultaten van een tweetal proeven, die op dezelfde wijze als bovenbeschreven werd, waren verricht.

*Tabel 4. No. 7 en 8.*

De reden van de verschillen in uitkomsten ten opzichte van de vorige proeven, was ons aanvankelijk niet duidelijk. Bij nauwkeuriger navraag bij de verpleegsters bleek ons echter, dat deze 2 patiënten behalve het hun voorgeschreven vruchtendieet (zie blz. 70) ook nog dagelijks bananen hadden gebruikt. Om na te gaan of deze uitkomsten slechts toevallig waren of dat inderdaad het gebruik van bananen invloed op de bloedafbraak heeft, hebben wij daarna aan het dieet van nog een tweetal proefpersonen bananen toegevoegd.

*Tabel 4. No. 9 en 10.*

Wederom werd dus waargenomen, dat het toevoegen van bananen aan het standaardvruchtendieet de vorming van deuterohaematine verhinderde.

Het ligt voor de hand, dat wij ons afvroegen welke der samenstellende bestanddeelen van bananen voor de remming van het afbraakproces aansprakelijk gesteld moesten worden.

3. Allereerst gingen wij na, welke veranderingen per os toegediend bloed ondergaat, wanneer aan het basis vruchtendieet andere weinig samengestelde voedingsstoffen werden toegediend. Wij breidden daarom in eenige gevallen het dieet uit met resp. aardappelpuree (toebereid zonder melk of andere stoffen), boonpuree en kippeneiwit.

*Tabel 4. No. 11—13.*

Het bleek dus, dat noch de koolhydraten noch het eiwit, zooals wij dat toegediend hadden, de vorming van deuterohaematine verhinderd hadden.

4. Vervolgens werd aan een proefpersoon behalve het vruchtendieet ook melk voorgeschreven.

*Tabel 4. No. 14.*

In dit geval werd dus geen deuterohaematine in het darmkanaal gevormd. Hiermede in overeenstemming was de volgende waarneming.

*Tabel 4. No. 15.*

De resultaten van deze beide proefnemingen leidden tot overwegingen, welke later uitvoeriger zullen besproken worden.

Tenslotte gingen wij na, of het ons zou kunnen gelukken om daar, waar op een basis vruchtendieet deuterohaematine was gevormd, door het toevoegen van bananen deze deuterohaematine vorming te remmen. Wanneer ons dit inderdaad zou mogen gelukken, zouden wij een bewijs te meer in handen hebben voor den grooten invloed, die de aard van de voeding op de afbraak van bloedkleurstoffen heeft.

*Tabel 4. No. 16.*

Wij vonden dus, dat bepaalde voedingsmiddelen in bijzondere omstandigheden de vorming van deuterohaematine kunnen tegengaan. De tijd heeft ons ontbroken om aan de hand van een grooter materiaal meerdere zekerheid in deze kwesties te verkrijgen.

## HOOFDSTUK X.

### BESCHOUWINGEN NAAR AANLEIDING VAN DE IN HET VOORGAANDE HOOFDSTUK BESCHREVEN WAARNEMINGEN.

Wel is waar is de reeks van proeven, die in het vorige hoofdstuk werden beschreven, klein en maken zij geenszins aanspraak op volledigheid, toch geven zij aanleiding tot overdenkingen.

In de eerste plaats stellen zij ons in staat richtlijnen aan te geven voor verder onderzoek en in de tweede plaats nopen zij ons stelling te nemen in de vraag of het vinden van deuterohaematine in de ontlasting van patiënten zijn waarde blijft behouden.

Hoewel wij op grond van de verrichte proeven aanleiding hebben gevonden te veronderstellen, dat, althans bij gezonde proefpersonen, de aard van het genuttigde voedsel van grooten invloed kan zijn op de afbraak van bloedkleurstoffen, zijn wij voorloopig slechts weinig nader gekomen tot het begrijpen van het wezen dezer omzettingsprocessen.

Immers wij weten nog geenszins, welke veranderingen het nuttigen van bijvoorbeeld uitsluitend fruit op de vertering in het algemeen tengevolge heeft. Nog steeds is het een open vraag of verschuivingen in de onderlinge verhoudingen der reeds aanwezige bacteriënstammen dan wel het optreden van nieuwe stammen voor een en ander aansprakelijk gesteld moet worden. Even weinig weten wij voorloopig nog van de veranderingen die het toegediende bloed ondergaat door direct contact met vruchtensappen of tengevolge van in andere verhoudingen afgescheiden darmsappen. Hiermede hangt ten nauwste samen, dat wij van de deuterohaematine vorming remmende werking van bananen en melk nog niets begrijpen. Daarom zouden opgestelde theorieën als ongefundeerde fantasie terstond terzijde gelegd moeten worden.

De tijd heeft ons ontbroken om de zeer veel omvattenden arbeid, die het onderzoek naar de chemische en bacteriologische verhoudingen in de faeces of den darminhoud onder normale en pathologische omstandigheden vereischt, zelf ter hand te

nemen. Wij moeten daarom volstaan met hier aan te geven, hoe wij een dergelijk onderzoek ons hadden voorgesteld.

Het komt ons voor, dat een volgens onderstaand schema geleid onderzoek, tot oplossing van het ons bezighoudende probleem zou kunnen voeren.

1. Onderzoek naar den aard en de onderlinge verhouding der bacteriën-stammen in de ontlasting van:

- a. normale personen onder gemengde voeding.
- b. „ „ bij vruchtendieet.
- c. „ „ „ „ na toevoeging van eenvoudige voedingsbestanddeelen.
- d. „ „ bij andere basisdieeten.
- e. „ „ „ „ „ na toevoeging van eenvoudige voedingsbestanddeelen.
- f. patiënten met carcinoma ventriculi (die wel en die geen deuterohaematine in de faeces hebben).
- g. patiënten met benigne, tot bloeding aanleiding gevende maag- en darmziekten.
- h. patiënten in wier faeces deuterohaematine wordt gevonden, doch die niet lijden aan maagziekten.

2. Onderzoek naar het gedrag van de gevonden bacteriën ten opzichte van bloed.

Dit zou kunnen geschieden door bacteriën-stammen in reinen vorm en combinaties van bacteriën-stammen in verhoudingen, zooals die bij het onderzoek als sub 1. bedoeld werd, zijn gevonden, met bloed samen te brengen en gedurende korten of langen tijd bij 37° te bewaren. In dit verband zou behalve bloed van normale personen ook bloed van aan carcinoom lijdende patiënten moeten worden gebezigd.

(Wij zelf dienden aan een hond bloed van dergelijke zieken toe. Het gelukte ons echter niet in de ontlasting van het proefdier deuterohaematine te vinden.)

3. Onderzoek van mengsels van bloed (van gezonden en van patiënten lijdende aan carcinoom) en ontlasting (van proef-

personen onder verschillende omstandigheden en van patiënten met carcinoom en andere ziekten die tot darmbloedingen hebben aanleiding gegeven), die gedurende korten of langen tijd bij 37° zijn bewaard.

Zoo zulks mogelijk ware, zou het interessant zijn bovengenoemde proeven eveneens te verrichten met inhoud uit verschillende gedeelten van den darm. Wij kwamen tot deze overweging op grond van de volgende waarnemingen. Na den dood van de patiënten No. 2, 12, 113 en 114 werd de inhoud onderzocht van het laatste gedeelte van:  
het ilium,  
het coecum,  
het sigmoid.

In den inhoud van het laatste gedeelte van het ilium van No. 2, 12 en 113 werd geen deuterohaematine gevonden, wel daarentegen in het coecum en in het sigmoid. In het laatste gedeelte van het ilium van No. 114 kon echter wel deuterohaematine worden aangetoond.

4. Zoo er duidelijke verschillen in de uitkomsten van het onderzoek van de onder 1. en 2. genoemde proeven en die onder No. 3 opgesomd, mochten worden gevonden, zou moeten worden nagegaan of deze verschillen verklaard kunnen worden door de aanwezigheid van stoffen, die zich wel in de ontlasting, doch niet in zuivere bacteriën-stammen bevinden.

Voorloopig blijft de wetenschap, dat de aard der voeding van belang is voor de vorming van deuterohaematine, een belangrijke aanwinst voor de kennis van het bloedafbraakproces in het algemeen.

Vermoedelijk kan hierdoor ook verklaard worden, waarom de bevindingen van de in den aanvang van dit proefschrift genoemde onderzoekers zoo uiteenlopend zijn.

SCHUMM, HÄCKER, BECKERMANN en SCHULKE deelden mede, dat zij in de ontlasting van personen, die gemengde voeding tot zich namen, deuterohaematine vonden. Het is zeer wel mogelijk, dat de voeding, die hun (Duitsche, dus zich volgens Duitsche gewoonte voedende) proefpersonen tot zich namen, weinig of geen bestanddeelen bevatte, die de afbraak van bloed



tot deuterohaematine remmen. Evengoed is het mogelijk, dat de proefpersonen van VERHAGEN, wien eigen bloed per duodenaalsonde toegediend werd, zich onbewust van het nuttigen van deuterohaematine vorming remmende voedingsmiddelen onthielden. (Hier zij overigens vermeld, dat ook wij een patiënt met normale maagzuurwaarden bloed per duodenaalsonde in den darm inspoten. Het gelukte ons echter niet deuterohaematine in zijn ontlasting te vinden.)

Misschien berusten de verschillen in uitkomsten van de proeven na toediening van bloedworst eveneens op veranderingen van voeding. Het is namelijk nog steeds zeer moeilijk anders te verklaren, waarom HULST bij dergelijke proeven steeds deuterohaematine vond, terwijl het ons slechts twee maal gelukte. Het is helaas achteraf niet mogelijk na te gaan, welke de aard der voeding was, die HULST en wij tijdens genoemde proefnemingen aan onze proefpersonen toedienden.

Het uitblijven van de vorming van deuterohaematine bij één der in het vorige hoofdstuk beschreven proefpersonen (No. 15) en het verdwijnen van deze stof uit de ontlasting van de patiënte met carcinoma ventriculi na het invoeren van een dieet, bestaande uit pap en melk, heeft ons er toe gebracht nog eens uitvoerig de uitslagen van het ontlasting-onderzoek van onze patiënten na te gaan, vooral met het oog op het tijdens de perioden van ontlasting-onderzoek gebruikte voedsel.

Allereerst richtten wij onze aandacht op de resultaten van het onderzoek van de in Hoofdstuk VII genoemde patiënten No. 59, 68, 70, 71, 79, 83, 90, 91.

Uit de tabellen blijkt, dat in de meeste gevallen in faeces monsters, die het eerste ter onderzoek kwamen, wel deuterohaematine werd gevonden, terwijl in de daarop volgende monsters deze stof niet kon worden aangetoond.

Op grond van de proeven meenden wij nu, dat deze bevindingen misschien verklaard konden worden door de wijze, waarop deze patiënten behandeld werden. Wanneer een patiënt met een maagbloeding in de kliniek wordt opgenomen, is hij of wel reeds thuis behandeld met een dieet, bestaande uit pap en melk, of de behandeling vangt eerst aan na opname in de kliniek. In dit geval wordt, wanneer veel bloed is verloren, gedurende de eerste dagen een zeer strenge behandeling toe-

gepast. De patiënten krijgen uitsluitend kalkwater, waaraan langzamerhand grooter wordende hoeveelheden melk worden toegevoegd.

Op grond van proef 15 \*) zou men verwachten, dat de patiënten in wier faeces deuterohaematine werd gevonden, geen melk hadden gebruikt. Uit de ziektegeschiedenissen blijkt echter, dat wel aan enkele der bedoelde patiënten in wier ontlasting deuterohaematine werd gevonden, een zeer strenge behandeling werd voorgeschreven, doch dat enkele andere terstond na opname in de kliniek groote hoeveelheden melk gebruikten en weer andere reeds thuis met een gewijzigde Sippykuur waren begonnen. In ieder geval konden wij geen duidelijke verschillen vinden in de voeding van patiënten met benigne bloedingen, die wel en die geen deuterohaematine in de ontlasting hadden.

Voorzoover uit de ziektegeschiedenissen blijkt, maakte melk ook van de voeding van vrijwel alle andere patiënten uit alle andere groepen deel uit. Het overgrootste gedeelte der patiënten gebruikte fruit, een aantal hunner misschien iets meer dan andere, doch de verhouding van de voedingsmiddelen, die bij onze proeven de deuterohaematine vorming verhinderden en bevorderden, is niet meer te achterhalen. Ook het onderzoek naar den invloed van de onderlinge verhouding van dergelijke voedingsmiddelen op de vorming van deuterohaematine zou in de lijst van desiderata kunnen worden opgenomen.

Wij vermoeden, dat het afwisselende aan- en afwezig zijn van deuterohaematine afhankelijk is van den aard der voeding. Overtuigende bewijzen voor deze veronderstelling kunnen wij echter niet aanvoeren.

Dat de ontlasting van 3 patiënten met uraemie deuterohaematine bevatte, verwondert ons thans niet meer. Deze patiënten werden namelijk reeds eenigen tijd uitsluitend met vruchtensappen gevoed.

Hoewel het voor ons vaststaat, dat de voeding een der factoren is, die de vorming van deuterohaematine beïnvloeden, hebben wij hiermede nog niet kunnen verklaren, dat deze stof door patiënten met carcinoma ventriculi veel vaker wordt gevormd dan door patiënten met ulcus ventriculi of duodeni.

\*) Tabel IV.

In hoeverre verschillen in voeding hiervoor aansprakelijk zijn, zal in de toekomst moeten worden onderzocht.

Voorloopig blijven wij echter bij onze meening, dat bij patiënten met carcinoom de omstandigheden voor de vorming van deuterohaematine gunstiger zijn dan bij patiënten met andere maagziekten.

De aanwezigheid van deuterohaematine in de ontlasting van een aantal patiënten, die niet aan ziekten van het maagdarmkanaal leden en de resultaten van onze proeven maken, dat wij er meer en meer tegenop zien om aan carcinoom specifieke deuterohaematine vormende eigenschappen toe te kennen.

Men vergeete echter niet, dat de omstandigheden waaronder de proeven bij gezonde proefpersonen werden genomen, in vele opzichten anders zijn dan bij zieken. Uit een nog anderen gezichtshoek beschouwe men het onderzoek van materiaal van geheel normale personen, wier gewoonten (o. a. van voeding) zich in geen enkel opzicht van het normale onderscheiden.

De incongruentie tusschen de resultaten van de proeven en het materiaal verkregen van patiënten, geeft ons de gelegenheid nog eens op het volgende te wijzen.

De Duitse onderzoekers (SCHUMM, HÄCKER e. a.) die, daarop attent gemaakt door HULST, de waarde van de aanwezigheid van deuterohaematine in ontlasting onderzochten, ontzegden elke klinische beteekenis aan deze stof.

Zij voerden hiervoor als bewijs aan, dat in de ontlasting van zoovele gezonden ook deuterohaematine kon worden aangetoond. Deze onderzoekers maken o. i. de principieele fout door patiënten lijdende aan carcinoom of andere ziekten op één lijn te stellen met volmaakt gezonde personen.

Wij meenen, dat wij wel degelijk verschil moeten blijven maken tusschen verschijnselen, die vermoedelijk veroorzaakt worden door een ziekelijke afwijking en overeenkomstige, althans daarop gelijkende verschijnselen, die elke klinische beteekenis missen.

Ook daarom zouden wij, zoolang het tegendeel nog niet is bewezen, iets meer dan een toevalligheid willen zien in het voorkomen van deuterohaematine in de ontlasting van patiënten met carcinoma ventriculi.

## HOOFDSTUK XI.

### SAMENVATTING EN CONCLUSIES.

Het is reeds lang bekend, dat de aanwezigheid van haematine in de ontlasting een bewijs is voor een bloeding in het maag-darmkanaal, tenminste zoo geen vleesch of andere bloedhoudende voedingsmiddelen werden genuttigd.

Bij het systematisch onderzoek van faeces vond SCHUMM herhaaldelijk tezamen met haematine, soms zelfs uitsluitend, een stof welke in alcalisch milieu een absorptiespectrum vertoonde, dat van het  $\alpha$ -haemochromogeen absorptiespectrum duidelijk verschilde. Het maximum van den donkersten band dezer door SCHUMM copratine genoemde stof, lag bij 545  $\mu\mu$ , het maximum van een tweeden, zwakkeren band lag bij 516  $\mu\mu$ .

Het gelukte FISCHER en medewerkers om in het laboratorium een bloedafbraakproduct te vormen en te identificeeren, hetwelk een met dat van copratine volkomen overeenstemmend absorptiespectrum opleverde \*). De identiteit van deze stoffen wordt uitsluitend op grond van het volledig overeenstemmen van hunne absorptiespectra in alcalisch milieu aangenomen.

Weldra bleek, dat ook de aanwezigheid van deuterohaematine in de ontlasting als een bewijs voor een bloeding ergens in het darmkanaal mocht worden aangevoerd.

Enkele onderzoekers (HULST) meenden zelfs, dat het vinden van deze stof in ontlasting van patiënten een aanwijzing was voor het bestaan van een carcinoma ventriculi. HULST vond namelijk in de ontlasting van een reeks patiënten met carcinoma ventriculi vrijwel steeds deuterohaematine, terwijl in de ontlasting van patiënten met ulcus ventriculi of duodeni slechts haematine en nimmer deuterohaematine werd aangetroffen. Van Duitsche zijde werd herhaaldelijk iedere klinische beteekenis en zeker iedere differentiaal-diagnostische waarde aan deuterohaematine ontzegd.

Velerlei oorzaken werden voor de vorming van deuterohaematine mogelijk geacht. Men meende aan achylia gastrica, obstipatie, carcinoomfermenten e. d. grooten invloed te moeten toekennen.

\*) Aan deze stof gaven zij den naam deuterohaematine.

Zelfs meenden HULST en VERHAGEN, dat het bloed van patiënten met carcinoma ventriculi een zekere verandering had ondergaan, die het voor de afbraak tot deuterohaematine voorbereidde. Nadat het VERHAGEN gelukt was, na toediening van bloed aan patiënten met achylia gastrica regelmatig deuterohaematine te doen ontstaan, verkreeg hij dezelfde resultaten, toen hij bloed terstond in het duodenum van personen met normale maagzuurwaarden, inspoot. Daarmede achtte hij be-  
wezen, dat normale maaginhoud de vorming van deuterohaematine uit per os toegediend bloed verhindert.

Voor zijn stelling, dat het bloed veranderingen moet hebben ondergaan, voordat het tot deuterohaematine kan worden afgebroken, voerde HULST als bewijs aan, dat in de ontlasting van proefpersonen, die bloedworst hadden genuttigd (hetwelk gedenatureerd bloed bevat), regelmatig deuterohaematine kon worden aangetoond.

Wij hebben wederom de ontlasting van een groot aantal patiënten met ziekten van het maagdarmkanaal en van patiënten met afwijkingen van andere organen (waarbij bloed in het maagdarmkanaal was uitgestort) op de aanwezigheid van deuterohaematine onderzocht. Inderdaad was, wanneer deze stof in de ontlasting van patiënten met ziekten van de maag gevonden werd, meestal een carcinomateuse aandoening de oorzaak van de bloeding. Daarentegen vonden wij herhaaldelijk deuterohaematine in de ontlasting van patiënten met ulcus ventriculi of duodeni, ja zelfs in de ontlasting van patiënten met uraemische bloedingen, haemoptoë bij longtuberculose e. a. In tegenstelling met HULST namen wij waar, dat deuterohaematine in de ontlasting van een vrij groot aantal patiënten met carcinoma ventriculi afwezig was.

Wanneer deuterohaematine gevonden werd, bestond wel dikwijls een maligne aandoening van het maagdarmkanaal, doch wij ontkennen, dat deze stof op maligne aandoeningen wijst en voor afwijkingen van dezen aard specifiek is.

Ook wij onderzochten of een der reeds genoemde factoren voor de vorming van deuterohaematine aansprakelijk kon worden gesteld.

Evenals HULST en VERHAGEN vonden ook wij, dat wanneer deuterohaematine aantoonbaar was, daarbij noch achylia gastri-

ca, noch obstipatie, noch eenig ander verschijnsel constant aanwezig was.

Het gelukte ons in het meerendeel der gevallen niet om na toediening van bloed aan patiënten met achylia gastrica of na het toedienen van bloedworst of chloorhaemine aan proefpersonen, deuterohaematine in hunne ontlasting te vinden. Daarentegen werd per os toegediend bloed wel tot deuterohaematine afgebroken, wanneer proefpersonen eenige dagen tevoren uitsluitend vruchten hadden gebruikt.

Toevoeging van aardappelpuree, boonpuree of zuiver kippeneiwit aan dit basis-vruchten dieet verhinderde de vorming van deuterohaematine niet. Wanneer echter melk of bananen aan een dergelijk dieet werden toegevoegd werd het per os toegediende bloed niet tot deuterohaematine afgebroken. Op grond hiervan veronderstellen wij, dat de aard der voeding voor de vorming van deuterohaematine van overwegende beteekenis kan blijken te zijn. Wij achten het niet onwaarschijnlijk dat in het darmkanaal van patiënten lijdende aan carcinoma ventriculi, alsook van andere patiënten, bijvoorbeeld met uraemie of longtuberculose, de omstandigheden voor de vorming van deuterohaematine bijzonder gunstig zijn.

Het is mogelijk, dat o. a. de bacteriënflora in het darmkanaal onder invloed van verschillende voedingsmiddelen of ziekteprocessen veranderingen ondergaat, die de vorming van deuterohaematine bevorderen.

Het is gewenscht deze veronderstellingen aan de hand van een schema, dat werd aangegeven, nader te onderzoeken.

## RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.

On sait depuis longtemps que la présence d'haematine dans les fèces est la preuve d'une hémorrhagie dans le tube digestif, à moins qu'on n'ait mangé de la viande ou d'autres aliments sanguins.

Par l'analyse systématique de fèces, SCHUMM constata à plusieurs reprises ensemble avec l'haematine, et parfois même exclusivement, une matière qui dans un centre alcalin, présenta un spectre d'absorption distinctement différent du spectre d'absorption de l'hémochromogène.

Le maximum du ruban le plus foncé de cette matière, que SCHUMM appela copratine, était situé à 545  $\mu\mu$ , le maximum d'un second ruban plus faible à 516  $\mu\mu$ .

FISCHER et ses collaborateurs réussirent dans le laboratoire, à former et à identifier un produit de désintégration du sang, qui produisit un spectre entièrement identique à celui de copratine. Ce produit fut appelé deuterohaematine. L'identité de ces deux matières est fixée exclusivement en vertu de la complète conformité de leurs spectres d'absorption dans un milieu alcalin.

Bientôt il paraissait en outre que la présence de deuterohaematine dans les fèces pouvait constituer une preuve d'hémorrhagie dans le tube digestif. Quelques auteurs (HULST) croyaient même que la présence de cette matière dans les fèces de malades pût être une indication d'un cancer de l'estomac. HULST par exemple, trouva presque toujours de la deuterohaematine dans les fèces d'une série de malades souffrant d'un cancer de l'estomac, tandis que l'haematine seulement et non pas la deuterohaematine fut observée dans les fèces de malades atteints d'un ulcère gastrique ou duodenal. Du côté allemand on nia à la deuterohaematine plusieurs fois toute signification clinique et certainement toute valeur pour le diagnostic différentiel.

Quant à la question des causes, favorisant la formation de la deuterohaematine, on estimait devoir attribuer une grande influence à l'anachlorhydrie, à l'obstipation, aux ferments de carcinome, etc.

Même HULST et VERHAGEN croyaient-ils que le sang de malades d'un cancer de l'estomac avait subi un certain changement qui le préparait à une désintégration, telle que résultait

la formation de la deuterohaematine. Lorsque VERHAGEN avait réussi à faire former régulièrement de la deuterohaematine après avoir administré du sang à des malades présentant une anachlorhydrie, il obtenait les mêmes résultats après l'injection immédiat de sang dans le duodenum de sujets ayant une acidité normale du suc gastrique.

Par là il estimait prouvé que la formation de deuterohaematine ne se produit pas dans ces cas où le sang administré oralement a eu contact avec du suc gastrique normal.

En faveur de sa thèse, d'après laquelle le sang doit avoir subi des changements avant qu'il n'ait pu être transformé en deuterohaematine, HULST avançait comme preuve que dans les fèces de personnes ayant mangé à titre expérimental du boudin noir (qui contient du sang dénaturé) on trouvait régulièrement de la deuterohaematine.

Nous avons de nouveau examiné en vue de la présence de deuterohaematine, les fèces d'un grand nombre de malades atteints de maladies du tube digestif et de malades ayant des maladies d'autres organes, qui avaient donné lieu à un épanchement sanguin dans le tube digestif.

Lorsque cette matière fut constatée dans les fèces de malades de l'estomac, la cause de l'hémorragie était en effet généralement une affection carcinomateuse.

Par contre nous trouvions plusieurs fois de la deuterohaematine dans les fèces de malades porteurs d'un ulcère gastrique ou duodenal, voire même dans les fèces de malades ayant une hémorragie urémique, de l'hémoptoe en cas de phtisie pulmonaire et autres. En contradiction avec HULST nous avons constaté que la deuterohaematine faisait défaut dans les fèces d'un assez grand nombre de malades souffrant d'un cancer de l'estomac.

Quand on trouve de la deuterohaematine, il existe en effet souvent une affection maligne du tube digestif, mais nous nions que cette matière soit un symptôme caractéristique d'affections malignes et soit spécifique pour des conditions pathologiques de ce genre.

Nous aussi avons examiné si un des facteurs déjà mentionnés pouvait être considéré responsable pour la formation de deuterohaematine.



Tout comme HULST et VERHAGEN, nous aussi avons trouvé que lorsqu'on constata la présence de deuterohaematine, ni l'anachlorhydrie, ni l'obstipation ni tout autre phénomène était constamment présent.

Dans la majorité des cas, nous n'avons pas réussi à trouver de la deuterohaematine dans les féces de malades ayant de l'anachlorhydrie après administration de sang ou de boudin noir ou de chlorhaemine.

Par contre du sang, administré oralement à des sujets d'essai, qui avaient mangé quelques jours auparavant exclusivement des fruits, fut transformé en deuterohaematine.

L'addition de purée de pommes de terre, de purée d'haricots ou de blanc d'œuf pur de poule à ce régime de fruits, n'empêchait pas la formation de deuterohaematine. Par contre, dans ces cas ou les personnes d'essai consommaient outre des fruits, du lait ou des bananes, le sang administré oralement ne fut plus désintégré en deuterohaematine. Selon notre opinion il est vraisemblable que dans le canal intestinal de malades porteurs d'un cancer de l'estomac, ainsi que d'autres malades, p.e. atteints d'urémie ou de phtisie pulmonaire, les circonstances pour la formation de deuterohaematine sont excessivement favorables.

Il est possible, que sous l'influence de différents produits alimentaires ou en présence de différentes maladies, la flore microbienne du canal intestinal subisse de tels changements que la formation de deuterohaematine est favorisé.

Il est désirable d'examiner de plus près ces suppositions d'après un schéma qui a été donné.

## ZUSAMMENFASSUNG UND KONKLUSIONEN.

Es ist bereits lange bekannt, daß die Anwesenheit von Hämatine im Stuhl ein Beweis für eine Blutung im Magen und Darmkanal ist, wenigstens wenn kein Fleisch oder andere blutenthaltende Nahrungsmittel genossen werden.

Bei der systematischen Untersuchung von Fäkalien fand SCHUMM wiederholt zusammen mit Hämatin, bisweilen sogar ausschließlich, einen Stoff, der in alkalischem Milieu ein Absorptionsspektrum aufwies, das sich von dem hämochromogen Absorptionsspektrum deutlich unterschied. Das Maximum des dunkelsten Streifens dieses von SCHUMM Copratin genannten Stoffes lag bei 545  $\mu\mu$ , das Maximum eines zweiten, schwächeren Streifens lag bei 516  $\mu\mu$ .

Es gelang FISCHER und Mitarbeitern, im Laboratorium ein Blutabbauprodukt zu bilden und zu identifizieren, das ein mit dem von Copratin vollkommen übereinstimmendes Absorptionsspektrum ergab und das Deuterohämatin genannt wurde. Die Identität dieser Stoffe wird ausschließlich auf Grund der völligen Übereinstimmung ihrer Absorptionsspektren in alkalischem Milieu angenommen.

Bald stellte es sich heraus, daß auch die Anwesenheit von Deuterohämatin im Stuhl als ein Beweis für eine Blutung irgendwo im Darmkanal angeführt werden dürfte.

Einige Forscher (HULST) meinten sogar, daß die Auffindung dieses Stoffes im Stuhl von Patienten ein Hinweis für das Bestehen eines Carcinoma ventriculi wäre. HULST fand nämlich im Stuhl einer Reihe von Patienten mit Carcinoma ventriculi fast stets Deuterohämatin, während im Stuhl von Patienten mit Ulcus ventriculi oder duodeni nur Hämatin und nie Deuterohämatin angetroffen wurde. Von deutscher Seite wurde wiederholt jede klinische Bedeutung und sicher jeder differentialdiagnostische Wert dem Deuterohämatin abgesprochen.

Vielerlei Ursachen wurden für die Bildung von Deuterohämatin für möglich gehalten. Man meinte, Achylia gastrica, Obstipation, Carcinomfermenten u. d. großen Einfluß zuschreiben zu müssen.

HULST und VERHAGEN meinten sogar, daß das Blut von Patienten mit Carcinoma ventriculi eine gewisse Veränderung

durchgemacht hätte, die es für den Abbau zu Deuterohämatin vorbereitete. Nachdem es VERHAGEN gelungen war, nach Verabfolgung von Blut an Patienten mit Achylia gastrica regelmäßig Deuterohämatin entstehen zu lassen, bekam er dieselben Resultate, als er Blut sofort in das Duodenum von Personen mit normalen Werten der Magensäure einspritzte. Damit erachtete er es für bewiesen, daß normaler Mageninhalt die Bildung von Deuterohämatin aus durch den Mund zugeführtem Blute verhindert.

Für seine Behauptung, daß das Blut Veränderungen haben durchmachen müssen, bevor es zu Deuterohämatin abgebaut werden könne, führte HULST als Beweis an, daß im Stuhl von Versuchspersonen, die Blutwurst genossen hatten (die denaturiertes Blut enthielt), regelmäßig Deuterohämatin nachgewiesen werden konnte.

Wir wiederum haben den Stuhl einer großen Anzahl von Patienten mit Krankheiten des Magens und Darmkanals und von Patienten mit Abweichungen anderer Organe (bei denen Blut in den Magen und Darmkanal sich ergossen hatte) auf die Anwesenheit von Deuterohämatin hin untersucht. Tatsächlich war, wenn dieser Stoff im Stuhl von Patienten mit Krankheiten des Magens gefunden wurde, meist eine carcinomatöse Erkrankung die Ursache der Blutung. Dahingegen fanden wir wiederholt Deuterohämatin im Stuhl von Patienten mit Ulcus ventriculi oder duodeni, ja sogar im Stuhl von Patienten mit urämischen Blutungen, Hämoptysis bei Lungentuberkulose u. a. Im Gegensatz zu HULST nahmen wir wahr, daß Deuterohämatin im Stuhl von einer recht großen Anzahl von Patienten mit Carcinoma ventriculi fehlte.

Wenn Deuterohämatin gefunden wurde, bestand wohl oft eine maligne Erkrankung des Magens und Darmkanals, jedoch leugnen wir, daß dieser Stoff auf maligne Erkrankungen hinweist und für Abweichungen dieser Art spezifisch ist.

Auch wir untersuchten, ob einer der bereits genannten Faktoren für die Bildung von Deuterohämatin verantwortlich gemacht werden kann.

Wie HULST und VERHAGEN so fanden auch wir, daß, wenn Deuterohämatin nachweisbar war, dabei weder Achylia gastrica, noch Obstipation, noch irgendeine andere Erscheinung konstant anwesend war.

Es gelang uns bei der Mehrzahl der Fälle nicht, um nach Verabfolgung von Blut an Patienten mit Achylia gastrica oder nach Verabreichung von Blutwurst oder Chlorhämין an Versuchspersonen, Deuterohämatin in ihrem Stuhl zu finden. Dagegen wurde durch den Mund zugeführtes Blut wohl zu Deuterohämatin abgebaut, wenn Versuchspersonen einige Tage zuvor ausschließlich Früchte genossen hatten.

Hinzufügung von Kartoffelbrei, Bohnenbrei oder reinem Hühnereiweiß zu dieser Grunddiät von Früchten verhinderte die Bildung von Deuterohämatin nicht. Wenn jedoch Milch oder Bananen einer dergleichen Diät hinzugefügt wurden, wurde das durch den Mund zugeführte Blut nicht zu Deuterohämatin abgebaut. Auf Grund dessen nehmen wir an, daß die Art der Nahrung für die Bildung von Deuterohämatin sich als von überwiegender Bedeutung herausstellen kann. Wir halten es nicht für unwahrscheinlich, daß im Darmkanal von Patienten, die an Carcinoma ventriculi leiden, wie auch von anderen Patienten, beispielsweise mit Urämie oder Lungentuberkulose, die Umstände für die Bildung von Deuterohämatin besonders günstig sind.

Es ist möglich, daß u. a. die Bakterienflora im Darmkanal unter Einfluß verschiedener Nahrungsmittel oder Krankheitsprozessen Veränderungen erleidet, die die Bildung von Deuterohämatin befördern.

Es ist wünschenswert, diese Annahmen an Hand eines Schemas, das angegeben wurde, näher zu untersuchen.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS.

It is well known that the presence of haematin in the stool is a proof of a haemorrhage in the intestinal canal, at least provided no meat or other articles of food containing blood have been consumed.

During a systematic research of faeces, SCHUMM repeatedly found sometimes together with haematin, sometimes exclusively, a substance which in an alkaline milieu showed an absorption spectrum which clearly differed from the haemochromogen absorptionspectrum. The maximum of the broadest band of this substance, called by SCHUMM copratine, lay at 545  $\mu\mu$ , the maximum of a second weaker band lay at 516  $\mu\mu$ .

FISCHER and his collaborators succeeded in the laboratory in forming and identifying a product of blood disintegration, which yielded an absorptionspectrum corresponding entirely to that of copratine, and which they called deuterohaematin. The identity of these substances was assumed exclusively on the ground of the perfect resemblance of their absorptionspectra in an alkaline milieu.

It soon proved that also the presence of deuterohaematin in the stool might be put forward as a proof of a haemorrhage somewhere in the intestinal canal.

A few investigators (HULST) were even of opinion, that the discovery of this substance in the stool of patients was an indication of the existence of a cancer of the stomach. HULST, for example, practically always found deuterohaematin in the stool of a series of patients with cancer of the stomach, whilst in the stool of patients with gastric or duodenal ulcers, only haematin and never deuterohaematin was met with. From the German side, deuterohaematin was repeatedly denied any clinical significance and certainly any differential-diagnostic value.

Causes of many kinds were thought of being of importance for the formation of deuterohaematin. It was suggested that a great influence should be assigned to anacidity of the gastric juice, to constipation, to carcinoma ferments, and suchlike.

HULST and VERHAGEN were even inclined to think that the blood of patients with cancer of the stomach had undergone

a certain change, which prepared it for the disintegration to deuterohaematin. After VERHAGEN had succeeded in regularly producing deuterohaematin after the administration of blood to patients with anachlorhydria, he obtained the same results when he injected blood immediately into the duodenum of persons with normal gastric acidity values. He thereby regarded it as conclusive that normal gastric contents prevent the formation of deuterohaematin from orally administered blood.

In support of his assertion that the blood must have undergone changes before it can be disintegrated to deuterohaematin, HULST submitted as proof that in the stools of probandi who had partaken of „black-pudding” (blood-sausage), which contains denatured blood, deuterohaematin could be regularly proved to be present.

We have again examined the stools of a great number of patients with diseases of the stomach or the intestinal canal, and of patients with diseases of other organs (whereby blood was excreted in the stomach or the intestinal canal) with regard to the presence of deuterohaematin. When this substance was found in the stools of patients with diseases of the stomach, a carcinomatous affection was indeed mostly the cause of the haemorrhage. On the other hand, we repeatedly found deuterohaematin in the stools of patients with gastric or duodenal ulcer, yes even in the stools of patients with uremic haemorrhage, haemoptysis in the case of tuberculosis of the lungs. In contradistinction to HULST, we observed that deuterohaematin was not present in the stools of a rather large number of patients with cancer of the stomach.

When deuterohaematin was found, there did indeed often exist a malign affection of the stomach or intestinal canal, but we deny that this substance is an indication of malign affections and can be taken as specific for pathological conditions of this nature.

We also investigated whether one of the factors already mentioned may be regarded as responsible for the formation of deuterohaematin. Just like HULST and VERHAGEN, we also found that when deuterohaematin was in evidence, neither anachlorhydria nor constipation, nor any other phenomenon was constantly present.

After the administration of blood to patients with anachlorhydria or after the administration of blood-sausage or chlorhaemin to probandi, we did not succeed in the majority of such cases in finding deuterohaematin in the stools. On the other hand, orally administered blood was indeed disintegrated to deuterohaematin, when probandi had for some days previously consumed meals consisting exclusively of fruits.

The addition of mashed potatoes, mashed beans or pure white of a hens' egg to this basic fruit diet did not prevent the formation of deuterohaematin.

When, however, milk or bananas, were added to such a diet, the orally administered blood was not disintegrated to deuterohaematin.

It seems to us that it is not improbable that in the intestinal canal of patients suffering from cancer of the stomach, as well as of other patients, e. g. with uraemia or tuberculosis of the lungs, the circumstances for the formation of deuterohaematin are particularly favourable.

It is possible that, *inter alia*, the bacterial flora of the intestinal canal undergoes changes under the influence of various articles of food or in presence of pathological processes, which changes promote the formation of deuterohaematin.

It is desirable to further investigate these suppositions in the light of a diagram which has been recorded.

## LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

1. KÄMMERER. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 88. Blz. 248.
2. H. FISCHER en LINDNER. Hoppe Seyler. Bd. 161. Blz. 7.
3. SCHUMM. Hoppe Seyler. Bd. 141. Blz. 153.
4. SCHUMM. Hoppe Seyler. Bd. 144. Blz. 272.
5. SCHUMM. Hoppe Seyler. Bd. 147. Blz. 184.
6. SCHUMM. Hoppe Seyler. Bd. 147. Blz. 221.
7. SCHUMM. Hoppe Seyler. Bd. 151. Blz. 126.
8. SCHUMM. Hoppe Seyler. Bd. 155. Blz. 245.
9. SCHUMM. Hoppe Seyler. Bd. 156. Blz. 61.
10. HAUROWITZ. Boas Archiv. Bd. 50. Blz. 33.
11. HULST. Ac. Proefschrift. Utrecht. 1933.
12. BOAS. Boas Archiv. Bd. 58. Blz. 249.
13. HÄCKER. Boas Archiv. Bd. 58. Blz. 268.
14. VERHAGEN. Nederl. Tijdschrift v. Geneeskunde. Bd. 83. 11. Blz. 1647.
15. HERTZNER. Ac. Proefschrift. Hamburg. 1935.
16. BECKERMANN EN SCHULKE. Klin. Wochenschrift. No. 38. Blz. 1311. 1937.
17. ANSON en MIRSKY. Physiological Reviews. Vol. X. No. 3. Blz. 506.
18. SCHUMM. Hoppe Seyler. Bd. 176. Blz. 122.
19. SCHUMM. Hoppe Seyler. Bd. 178. Blz. 1.
20. KUSTER. Hoppe Seyler. Bd. 40. Blz. 391.
21. GREGERSEN. Boas Archiv. Bd. 23. Blz. 64.
22. GREGERSEN. Boas Archiv. Bd. 25. Blz. 49.
23. SNAPPER. Ergebnisse d. Inn. Med. u. Kinderheilkunde. Bd. 32. Blz. 35.
24. DONOGANY. Virchows Archiv. Bd. 148. Blz. 234.
25. DONOGANY. Math. u. Naturw. Ber. aus Ungarn. Bd. 40. 1893. Cit. Virchow's Archiv. Bd. 148. Blz. 234.
26. SNAPPER. Berl. Klin. Wochenschrift. Bd. 35. 1919.
27. SCHUMM. Hoppe Seyler. Bd. 154. Blz. 171.
28. KEYLIN. Proc. of the Royal Soc. of Med. Vol. 98. 1925.
29. KEYLIN. Presse Méd. No. 44. 1927.
30. SCHUMM. Die spectrochemische Analyse der Org. Farbstoffe.
31. GUTTMANN. Syndromes douloureux d. l. rég. épigastrique. 3e Ed. Blz. 82.
32. GAULTRIER. Nouveau Traité de Méd. Tome. XIV. Blz. 427.





Schalij

## STELLINGEN

1. Bij de operatieve behandeling van fractura colli femoris volge men de methode van Vals.

2. Door de nieuwere inzichten in de pathogenese van de apoplexia cerebri dient men meer dan vroeger rekening te houden met de mogelijkheid, dat een haemorrhagia cerebri, zelfs indien deze gelocaliseerd is in de streek waar spontane bloedingen voorkomen, door een trauma is veroorzaakt.

3. Bij de verpleging van zwakke kinderen aan zee en in de bosschen moet — in de bosschen nog meer dan aan zee — des zomers tegen blootstelling der kinderen aan te fellen zonneschijn worden gewaakt.

4. Bij alle vormen van kerato-coniunctivitis scrophulosa passe men, behalve een locale, ook een algemeene behandeling toe met groote doses vitamine A, in geconcentreerden vorm.

5. Een deel der klachten, die na de operatieve behandeling van de maagzweer blijven bestaan, kan men op grond van de onderzoekingen van Stöhr Jr. beschouwen als het gevolg van het voortduren van degeneratieve veranderingen in het intramurale zenuwstelsel.

6. Het is niet voldoende neurodermitis te behandelen met uitwendig toegepaste middelen.

7. Men verrichte bij lijdens aan ongecompliceerde blaasdivertikels, die moeilijk urineeren en de blaas niet geheel kunnen ledigen, eerst transurthrale resectie van den sphincter vesicae internus.

8. Er bestaat geen primair toxische vorm van zwangerschapsbraken.

9. De vaccinatie-wet 1939, waarbij op ouders slechts een zachte drang wordt uitgeoefend, hun kinderen op zeer jeugdigen leeftijd te doen vaccineeren, is weinig doeltreffend.

10. De arts schrijve met het oog op de huidige omstandigheden aan patiënten met maagklachten uitsluitend na een zoo volledig mogelijk onderzoek van dit orgaan een diëet voor.

11. De aard van de voeding is van grooten invloed op het enterale ontstaan van deuterohaematine.

12. Het zoutloos diëet, voorgeschreven bij toestanden van intoxicatie gedurende de zwangerschap, kan het uitbreken van eclampsie niet geheel voorkomen; de prognose van de zwangerschapsstuipen wordt echter gunstig beïnvloed.













U  
19