



# **Beschadiging van de lever bij thyreotoxicose : (een klinische studie)**

<https://hdl.handle.net/1874/359245>

BESCHADIGING VAN DE LEVER  
BIJ THYREOTOXICOSE  
(EEN KLINISCHE STUDIE)

te

1









UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3822 6282







BESCHADIGING VAN DE LEVER  
BIJ THYREOTOXICOSE  
(EEN KLINISCHE STUDIE)

WETENSCHAP

BESCHADIGING VAN DE LEVER BIJ THYREOTOXICOSE  
(EEN KLINISCHE STUDIE)

TEK VERZEKERING VAN DE RECHTEN VAN  
DOCTOR IN DE WETENSCHAPEN VAN DE  
LEVER BIJ THYREOTOXICOSE  
(EEN KLINISCHE STUDIE)

MARIUS WILHELM VAN WELLE  
LEVERBIJ THYREOTOXICOSE

DE WETENSCAPEN VAN DE LEVER BIJ THYREOTOXICOSE  
1914



*Diss. Utrecht 1941.*

BESCHADIGING VAN DE LEVER  
BIJ THYREOTOXICOSE  
(EEN KLINISCHE STUDIE)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE  
RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GE-  
ZAG VAN DEN WAARNEMENDEN RECTOR  
MAGNIFICUS L. VAN VUUREN, HOOG-  
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN  
EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT  
VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT TE  
VERDEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN  
VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE  
OP DINSDAG 9 DECEMBER 1941, DES NA-  
MIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

MARIUS WILLEM VAN WEEL

GEBOREN TE BATAVIA (N.O.I.)

KEMINK EN ZOON N.V. — DOMPLEIN 2 — UTRECHT  
1941



BESCHADIGING VAN DE LEVER  
BIJ THYREOTOXICOSE  
(EEN KLINISCHE STUDIE)

PROFESOR

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE ONDERSCHEIDDE KLASSE  
RIJSCHE UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP  
DAG VAN DEN WAARNEMDEN RECHT  
MAGISTRUS L. VAN NELLEWIJDE  
LEERZAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTEN  
EN WISSENSCHAPTE VOORDE RECHTEN  
VAN DEN RECHT DER UNIVERSITEIT TE  
UTRECHT VERDIENST VERKRIJVENDE  
VAN DE FACULTEIT DER RECHTEN  
ORDE VAN DEN RECHT DER  
MILIEU



MAGISTRUS WILHELM VAN WHEEL  
ORDE VAN DEN RECHT DER

NUMMER EN JOER N.Y. — DOMINICA 2 — UTRECHT

... van de ...  
... van de ...  
... van de ...

... van de ...  
... van de ...  
... van de ...

... van de ...  
... van de ...  
... van de ...

... van de ...  
... van de ...  
... van de ...

... van de ...  
... van de ...  
... van de ...

... van de ...  
... van de ...  
... van de ...

... van de ...  
... van de ...  
... van de ...

... van de ...  
... van de ...  
... van de ...

AAN MIJN OUDERS  
AAN MIJN VROUW





Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid een woord van dank te richten, allereerst tot U, mijne Ouders, die mij in de gelegenheid hebt gesteld mij tot arts te bekwamen.

Voor Uw vele goede zorgen en de groote moeiten, welke U zich hebt getroost Uwe kinderen gereed te maken voor hun bestemming, gevoel ik een diepe dankbaarheid.

Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en overige Docenten van de Geneeskundige en Philosophische Faculteiten der Utrechtsche Universiteit, U betuig ik gaarne mijn dank voor het ontvangen onderwijs.

Hooggeleerde L a m é r i s, Hooggeachte Promotor, U hebt mij de gelegenheid geboden in Uw Kliniek als assistent werkzaam te zijn, en aldus is mij het groote voorrecht ten deel geworden in Uw School tot chirurg gevormd te zijn.

Hoezeer dit door mij wordt gewaardeerd is moeilijk weer te geven; slechts diegenen, die zich met mij Uw leerling mogen noemen zullen mijn gevoelens van erkentelijkheid geheel naar waarde kunnen schatten.

Niet alleen hebt U mij het verrichten van het onderzoek, waaruit dit proefschrift is voortgekomen, mogelijk gemaakt, doch bovendien hebt U mij zoowel bij de opzet van het onderzoek als bij de bewerking ervan de grootst mogelijke vrijheid gelaten.

Ik vat dit op als een bewijs van vertrouwen, dat mij met dankbaarheid vervult, wel wetend hoe zeer elk onderdeel van het thyreotoxicosevraagstuk Uw bijzondere belangstelling heeft.

Hooggeleerde K ö g l, U hebt onmiddellijk Uw laboratorium ter beschikking gesteld voor het vervaardigen van een voor mijn onderzoek onontbeerlijke stof, toen deze, tengevolge van de oorlogsomstandigheden, niet meer in ons land was te verkrijgen. Ik breng U hiervoor mijn grooten dank.

Zeergeleerde v a n R o m b u r g h, U bent het geweest, die zeer veel tijd en moeiten heeft besteed om het probleem van de vervaardiging van de bedoelde stof tot oplossing te brengen. Aan U heb ik het te danken dat mijn onderzoek kon worden voortgezet. Ik ben U hiervoor zeer erkentelijk.

Zeergeleerde Muller, U bent direct bereid geweest mij ter zijde te staan bij het overwinnen van technische moeilijkheden, welke zich, vooral in het begin van het onderzoek, herhaaldelijk voordeden. Gaarne betuig ik U hiervoor mijn welgemeenden dank.

Zeergeleerde Vogelenzang, U dank ik zeer voor Uw hulp, die ik tal van malen heb mogen inroepen.

Zeergeleerde Mansens, U hebt met de grootste bereidwilligheid het pathologisch-anatomisch onderzoek van het in dit proefschrift bewerkte strumamateriaal op U genomen. Ook voor de belangstelling die U steeds in mijn onderzoek hebt getoond, dank ik U ten zeerste.

Zeergeleerde van Veelen, U hebt mij laten profiteeren van Uw bijzondere ervaring aangaande de pathologisch-anatomische zijde van het vraagstuk van de thyreotoxische beschadiging van de lever. Gaarne betuig ik U hiervoor mijn grooten dank.

Oud-assistenten en mede-assistenten, U ben ik veel dank verschuldigd voor Uw vriendschap en Uw samenwerking. De bijzondere sfeer, welke den staf van de Heelkundige Kliniek eigen is, en welke een zeer wezenlijk element vormt bij de „Opleiding“ te Utrecht, zal ik mij steeds met vreugde herinneren.

Zeer geachte Mevrouw Pauw—Damen, en U, zeer geachte Mejuffrouw Ebelis, U beiden ben ik veel dank verschuldigd voor de wijze waarop U mij steeds bij dit onderzoek ter zijde hebt gestaan.

De omstandigheid, dat een groot gedeelte van de bepalingen met de meeste nauwgezetheid door U is verricht, verhoogt in belangrijke mate de waarde van de vergaarde gegevens.

Tot slot betuig ik een ieder, die mij verder op eenigerlei wijze behulpzaam is geweest bij het tot stand komen van dit proefschrift, hiervoor mijn hartelijken dank.

## INHOUD.

|  | Blz. |
|--|------|
| INLEIDING . . . . .                                | 1    |
| <br>   |      |
| HOOFDSTUK I. OVER DE BIJ THYREOTOXICOSE            |      |
| VOORKOMENDE LEVERVERANDERINGEN . . . . .           | 4    |
| a. De oudste gegevens . . . . .                    | 4    |
| b. Icterus bij thyreotoxicose . . . . .            | 5    |
| c. Pathologisch-anatomische waarnemingen . . . . . | 7    |
| d. Experimenteele waarnemingen . . . . .           | 11   |
| De taak van de lever bij de hormoonstofwisseling   | 16   |
| De theorie van Abelin . . . . .                    | 17   |
| Histo-pathologische orgaanveranderingen . . . . .  | 21   |
| e. Klinische waarnemingen . . . . .                | 25   |
| <br>   |      |
| HOOFDSTUK II. OVER DE MOGELIJKE BETEEKENIS         |      |
| VAN DEN „LEVERFACTOR” VOOR HET ONTSTAAN            |      |
| VAN DE POST-OPERATIEVE CRISIS . . . . .            | 31   |
| <br>   |      |
| HOOFDSTUK III. OVER DE VOOR- EN NABEHANDE-         |      |
| LING BIJ OPERATIE WEGENS THYREOTOXICOSE            | 47   |
| De voorbehandeling . . . . .                       | 48   |
| a. sol. Lugoli . . . . .                           | 48   |
| b. Bedrust enz. . . . .                            | 51   |
| c. Het dieet . . . . .                             | 52   |
| I. Eiwitten . . . . .                              | 53   |
| II. Vetten . . . . .                               | 54   |
| III. Koolhydraten . . . . .                        | 55   |
| (Suiker als levertherapeuticum) . . . . .          | 56   |
| IV. Vitaminen . . . . .                            | 63   |
| De nabehandeling . . . . .                         | 66   |
| <br>   |      |
| HOOFDSTUK IV. OVER EXPERIMENTEEL- EN FUNC-         |      |
| TIONEEL LEVERONDERZOEK . . . . .                   | 68   |
| Experimenteel onderzoek . . . . .                  | 68   |
| Functioneel onderzoek . . . . .                    | 69   |



|   |     |
|---|-----|
| I. De intermediaire stofwisseling . . . . .                                     | 74  |
| A. De koolhydraatstofwisseling . . . . .  | 74  |
| B. De vet- en lipoidstofwisseling . . . . .                                     | 78  |
| C. De eiwitstofwisseling . . . . .  | 79  |
| II. De ontgiftende werking van de lever . . . . .                               | 80  |
| De Quick-test . . . . .   | 80  |
| III. Excretorische leverfuncties . . . . .                                      | 86  |
| Bilirubine . . . . .  | 87  |
| Urobiline en urobilinogeen . . . . .  | 91  |
| Excretorische belastingsproeven . . . . .                                       | 93  |
| De Bromsulphaleinproef . . . . .  | 96  |
| <br>  |     |
| HOOFDSTUK V. EIGEN ONDERZOEK . . . . .  | 103 |
| Vraagstelling . . . . .   | 103 |
| Wijze van onderzoek . . . . .   | 104 |
| Methodiek . . . . .   | 107 |
| Materiaal . . . . .   | 113 |
| Uitwerking van de gegevens . . . . .  | 180 |
| <br>  |     |
| SLOTBESCHOUWING . . . . .   | 203 |
| <br>  |     |
| SAMENVATTING . . . . .  | 213 |
| <br>  |     |
| ZUSAMMENFASSUNG . . . . .   | 217 |
| <br>  |     |
| SUMMARY . . . . .   | 221 |
| <br>  |     |
| LITERATUUROVERZICHT . . . . .   | 225 |
| <br>  |     |
| HOOFDSTUK IV. OVER EXPERIMENTEEL EN FINEEL<br>TITRABEL LEVERONDERZOEK . . . . . | 68  |
| Experimenteel onderzoek . . . . .   | 68  |
| Fijnere onderzoek . . . . .   | 68  |

## INLEIDING.

Hoewel onze kennis over de verrichtingen van de lever in de laatste 20 jaar, vooral door den vooruitgang van het experimenteele leveronderzoek, aanzienlijk is toegenomen, blijft het buitengewoon moeilijk er zich in de kliniek een goede voorstelling van te maken in hoeverre de lever in de pathogenese van een ziekelijke afwijking een rol speelt en in hoeverre de aan het ziekbed waargenomen verschijnselen veroorzaakt kunnen zijn door een stoornis in de functie van dit orgaan.

Men is er zich van bewust, dat de lever met haar talrijke en unieke functies een zeer groot aandeel heeft in het tot stand komen van de levensverrichtingen onder normale omstandigheden; evenzoo weet men, dat een normale leverfunctie voor de normaliseering van de door ziekte gewijzigde omstandigheden van het grootste belang is.

Toch valt niet te loochenen, dat tot op heden in de chirurgische kliniek bij het bepalen van het operatierisico en bij de voor- en nabehandeling van operatiepatiënten in de meeste gevallen aan de lever niet die aandacht wordt besteed, die dit orgaan toekomt; dit in tegenstelling met andere organen als hart, longen en nieren, die voor het ziektebeloop waarschijnlijk niet van grooter belang zijn, maar voor wie het voornoemde reeds sinds jaar en dag als een axioma geldt.

Ongetwijfeld is de oorzaak van deze tegenstrijdigheid gelegen in de omstandigheid, dat géén ander orgaan zich zoo slecht leent tot onderzoek. Slechts bij uitzondering zijn tastbare verschijnselen van leververandering aanwezig, doch zelfs dan kan hieruit niet altijd met zekerheid tot functioneele minderwaardigheid geconcludeerd worden. Hetzelfde geldt voor die gevallen waar icterus bestaat.

Leverinsufficiëntie kan in den regel pas na speciaal onderzoek worden vastgesteld. Aangenomen mag worden, dat in de overgrootste meerderheid der gevallen, waarin deze ernstige complicatie zich voordoet, het klinische beeld totaal over-

heerscht wordt door verschijnselen van de zijde van andere organen en de leverinsufficiëntie in het geheel niet wordt herkend.

Gelukkig heeft de vooruitgang, die de laatste 15 jaar bij het functioneel leveronderzoek is geboekt, mogelijkheden geschapen, waardoor eenig licht is gebracht in de duisternis, die het levervraagstuk bij chirurgische afwijkingen en vooral bij operaties, heeft omhuld.

Hoewel het functioneel leveronderzoek in zijn huidige vorm nog allerm minst is, zooals men het zich zou wenschen en er zelfs geen leverfunctieproef bestaat, waarop niet in eenigerlei opzicht gerechtvaardigde kritiek mogelijk is, is het goed te bedenken, dat het in de practijk bruikbaar is gebleken.

Naarmate men er zich meer op heeft toegelegd op leverinsufficiëntie te letten is gebleken, dat deze toestand veel meer voorkomt dan tot dusver werd vermoed, en hoogstwaarschijnlijk de oorzaak is van den letalen afloop in veel gevallen, waarvoor tot nog toe geen redelijke verklaring was te vinden.

Hiermee is de belangstelling voor het levervraagstuk, vooral in de chirurgische kliniek, aanzienlijk toegenomen. Vooral in Amerika heeft men de nieuwere onderzoekingsmethoden op groote schaal in de heekunde toegepast, en wel in de eerste plaats bij afwijkingen van de lever en de galwegen en bij abdominale afwijkingen, waarbij de lever rechtstreeks is betrokken. Men is tot de overtuiging gekomen, dat de aldus vergaarde gegevens van waarde zijn bij het bepalen van het operatierisico. Bovendien bleken zij een bruikbaren maatstaf te vormen aan de hand waarvan niet alleen de wenschelijkheid, maar ook het resultaat van een op verbetering van de leverfunctie gerichte voor- en nabehandeling kon worden beoordeeld. De indicatiestelling tot operatie, de vóór- en nabehandeling hebben hierdoor wijzigingen ondergaan, die een belangrijke verbetering van de resultaten der behandeling ten gevolge hebben gehad, wat blijkt uit de aanmerkelijke daling van de operatieve mortaliteit in deze klinieken.

Zonder eenigen twijfel speelt de lever behalve in de bovengenoemde categorie van afwijkingen ook bij andere ziekten een „chirurgische” rol.

Zoo zijn er goede redenen om aan te nemen, dat dit bij de



*thyreotoxicose* het geval zal zijn. Zoowel klinisch, pathologisch-anatomisch als experimenteel is aangetoond, dat hierbij leverbeschadiging voorkomt. Niet duidelijk is echter wat de klinische beteekenis is van den „leverfactor“ bij *thyreotoxicose*.

De reeds vermelde gunstige resultaten, verkregen bij de lever- en galblaaschirurgie door rekening te houden met den leverfactor, waren voor mij aanleiding een onderzoek in te stellen naar het voorkomen van leverbeschadiging bij *thyreotoxicose*. Hierbij heb ik die leverfunctieproeven toegepast, die mij na raadplegen van de literatuur voor dit doel het meest geschikt toeschenen. Hiervan noem ik de Hippuurzuurproef vlg. Quick, en de Bromsulphaleintest (Rosenthal) die, uitgevoerd in de recente modificatie van MacDonald, vooral voor vergelijkende bepalingen groote voordeelen biedt. Door het verrichten van serie-bepalingen zoowel vóór als ná de operatie, heb ik gepoogd een bijdrage te leveren tot een beter inzicht in het vraagstuk van de klinische beteekenis van den leverfactor, in het bijzonder bij de operatieve behandeling van *thyreotoxicose*. Daarbij heb ik getracht de vraag te beantwoorden of er aanleiding voor is de tegenwoordige voor- en nabehandeling uit te breiden met een therapie, die verbetering van de leverfunctie tot doel heeft, en indien dit het geval is, of deze therapie bij *thyreotoxicose* inderdaad tot het gewenschte resultaat kan leiden.

Aan dit onderzoek gaat vooraf een kort overzicht over den stand van het huidige functioneel leveronderzoek; een literatuuroverzicht over de pathologisch-anatomische, experimentele, en klinische gegevens betreffende het verband tusschen *thyreotoxicose* en leverfunctiestoornissen; een bespreking van de beteekenis die de leverfactor mogelijkerwijs heeft bij het ontstaan van de post-operatieve reactie, en tenslotte enkele opmerkingen over de chirurgische behandeling van *thyreotoxicose* en de uitwerking van een behandeling die verbetering van de leverfunctie ten doel stelt.



## HOOFDSTUK I.

### OVER DE BIJ THYREOTOXICOSE VOORKOMENDE LEVERVERANDERINGEN.

#### *a. De oudste gegevens.*

Waarnemingen over het voorkomen van leverafwijkingen bij thyreotoxicose zijn reeds langen tijd geleden verricht.

Zoo beschreef Paul in 1865 reeds een geval van een 23-jarige vrouw, die sinds 4 jaar leed aan de ziekte van Basedow, die met icterus gepaard ging, en bij wie bij obductie een levercirrhose werd gevonden.

Sindsdien zijn regelmatig mededeelingen in de literatuur verschenen, waarin de aandacht wordt gevestigd op het voorkomen van icterus bij patiënten met thyreotoxicose, of wel melding wordt gemaakt van pathologisch-anatomische leververanderingen bij deze ziekte.

Aanvankelijk wordt niet gedacht aan de mogelijkheid, dat deze afwijkingen van de lever in causaal verband zouden kunnen staan met de thyreotoxicose.

Van deze casuïstische mededeelingen kunnen worden genoemd die van Habershon (1874), Eger (1880), Buschan (1894), Askanazy (1898), Kocher (1902), en Matti (1912), waarin vette degeneratie van de lever bij de ziekte van Basedow beschreven wordt; Hale White (1886), Askanazy (1898), Gebele (1910), Landau (1911), Marine en Lenhart (1911) en in ons land van Rijssel (1922) leggen den nadruk op het voorkomen van levercirrhose bij thyreotoxicose; weer anderen vinden atrophie van de lever met of zonder fibrose (Eger, Pettavel (1912), Raab en Terplan (1923).

Voorts wordt in een aantal publicaties bericht over het voorkomen van een stuwingslever (Farner (1896), Askanazy (1898), Gebele (1910), Matti (1912), Pettavel (1912, 1914), Rautmann (1915)).

*b. Icterus bij thyreotoxicose.*

Even lang als bekend is, dat in sommige gevallen van thyreotoxicose pathologisch-anatomische leververanderingen worden gevonden, weet men al, dat ook icterus kan voorkomen. Dit blijkt uit een aantal publicaties waarvan ik behalve die van Paul (1868) zou willen noemen, die van Habershon (1874), Eger (1880), Gaill (1883), Burton (1888), Westedt (1889), Sutcliffe (1898) en Eder (1906). Ook in latere jaren is hier herhaaldelijk van verschillende zijden den nadruk op gelegd. In de meeste leerboeken en monographiën, die zich met de ziekte van Basedow bezig houden, wordt dan ook van de mogelijkheid van het optreden van icterus melding gemaakt. (Strümpell (1886), Moebius (1896), Sattler (1906), Rautmann (1914—'15), Marine en Lenhart, Crotti (1922) en Klose (1929)).

Een der eersten, die rekening hield met de mogelijkheid van een oorzakelijk verband tusschen thyreotoxicose en icterus was Eder (1906), die drie van dergelijke gevallen beschreef. Het heeft echter eenigen tijd geduurd voor men tot overeenstemming is gekomen over de oorzaken, die aan den icterus ten grondslag kunnen liggen.

De meeste schrijvers zijn van oordeel dat icterus, die in het verloop van een thyreotoxicose optreedt, in het algemeen prognostisch als een buitengewoon ongunstig verschijnsel geldt. Zoo was Chvostek, die de mogelijkheid van leverbeschadiging bij de ziekte van Basedow niet ontkende, evenals Mouriquand en Bouchut toch de meening toegedaan, dat icterus in de meeste gevallen een prae-mortaal optredend verschijnsel is. Leververanderingen, door agonale hartzwakte veroorzaakt, zouden hieraan ten grondslag liggen.

In andere gevallen werd de icterus gezien als uiting van een intercurrente infectie. (Habershon, Gaill).

Later zijn echter door verschillende onderzoekers (o.a. Kerr en Rusk, Raab en Terplan) gevallen beschreven, waar geen sprake was van hartinsufficiëntie of intercurrente infectie, en waarbij letaal verloopende icterus optrad tengevolge van een zeer ernstige toxische leverbeschadiging; in een aantal gevallen werd bij pathologisch-anatomisch onderzoek zelfs het beeld van de acute gele leveratrophie gevonden!

In 1931 heeft Aszmann de verschillende icterusvormen, die zich tijdens het ziektebeloop van een thyreotoxicose kunnen voordoen, als volgt geëlassificeerd:

I. Icterus als toevallige complicatie.

(catarrhale icterus, cholelithiasis, lues of andere infecties.)

II. Icterus bij hartinsufficiëntie.

De lever is hierbij vergroot, de consistentie vermeerderd; oedemen treden op. De prognose is meestal infaust omdat een hartinsufficiëntie, die dergelijke vormen heeft aangenomen, bij thyreotoxicose therapeutisch buitengewoon slecht is te beïnvloeden.

Pathologisch-anatomisch wordt in deze gevallen een nootmuscaat-lever gevonden; de sterke vervetting, die dikwijls wordt waargenomen, doet hier toch ook aan toxische invloeden denken.

III. Icterus zonder begeleidende verschijnselen van hartinsufficiëntie.

De ernstigste vorm van zulk een toxische leverbeschadiging is de acute gele leveratrophie, die o.a. werd beschreven door Kerr en Rusk (1922), Raab en Terplan (1923), en in ons land door Zeldenrust en van Beek (1939).

IV. Levercirrhose en icterus.

Deze combinatie is bij thyreotoxicose herhaaldelijk beschreven; het lijdt geen twijfel of ook hier bestaat oorzakelijk verband.

Bij de beoordeeling van een bij thyreotoxicose voorkomenden icterus doet men dus goed voor oogen te houden, dat dit een op zichzelf staand verschijnsel kán zijn; evenzoo kan de icterus het gevolg zijn van circulatiestoornissen, die in de lever tengevolge van hartzwakte kunnen optreden. Hier is dus wel een samenhang met de thyreotoxicose doch bestaat geen diréct aetiologisch verband.

Icterus wordt bij thyreotoxicose echter zoo vaak beschreven, dat deze verklaringen onvoldoende lijken en een toxische leverbeschadiging in een groot deel van de gevallen waarschijnlijk wordt.

Zoo vindt Heilmeyer icterus in 6 van de 101 gevallen; Youmans en Warfield in 7 van de 44; Weller in 8 van de 35 tot



obductie gekomen gevallen en Beaver en Pemberton in 23 van de 101!

Werd langzamerhand op grond van het meer en meer bekend worden van den aard van de pathologisch-anatomische leververanderingen en het niet zelden voorkomen van icterus een oorzakelijk verband tusschen thyreotoxicose en leverbeschadiging waarschijnlijk, in de laatste 25 jaar is dit tot zekerheid geworden. Hiertoe hebben bijgedragen het pathologisch-anatomisch onderzoek op groote schaal, het dierexperiment, en de verbetering van het functioneel leveronderzoek.

### *c. Pathologisch-anatomische waarnemingen.*

De klinische verschijnselen, die de extra-thyreoidale organen bij de ziekte van Basedow geven, hebben in het algemeen geen pathologisch-anatomischen grondslag; deze symptomen moeten berusten op functioneele veranderingen wat in overeenstemming is met het wisselende en vluchtige karakter van de verschijnselen.

Niettemin komen in een groot aantal organen, hoewel niet constant, veranderingen voor. Genoemd kunnen worden het hart (Fahr, Goodpasture), de hypophyse, de thymus (Kocher, Gebele, Matti, Pettavel), het lymphatisch systeem, het beenderstelsel, de musculatuur (Askanazy), de milt, het pancreas (Holst, Pettavel), de bijniere, de ovaria, en verder ook de longen en de nieren. Het is evenwel waarschijnlijk, dat de veranderingen van deze laatste organen opgevat moeten worden als te zijn ontstaan in het terminale stadium van de ziekte.

De leververanderingen, die gevonden worden bij thyreotoxicose, zijn van een zeer groote verscheidenheid, en hoewel zij voor het grootste deel bij tal van andere ziekelijke toestanden, die niets met thyreotoxicose hebben uit te staan (Weller) worden aangetroffen, komen zij zoo constant voor, dat het geen twijfel lijdt of zij staan er mee in causaal verband. Bovendien worden dezelfde veranderingen door de experimenteele thyreotoxicose veroorzaakt.

Deze leververanderingen bestaan in hoofdzaak uit: vette infiltratie, degeneratieve celveranderingen van den lichtsten graad tot echte necrose toe; eigenaardige circulatiestoornis-

sen, pericapillaire oedemen; chronische veranderingen: atrophie van het leverparenchym, wisselende bindweefselvorming, min of meer uitgebreide celinfiltraten. Ook de sterzellen van Kupffer zijn dikwijls veranderd (vettige degeneratie).

De beschreven toestanden varieeren van de acute gele leverathrophie, als voorbeeld van extreme, acute leverdegeneratie, tot de levercirrhose als eindstadium van chronisch leververval.

Dikwijls worden in dezelfde lever in verschillende gebieden alle mogelijke soorten van veranderingen, of, zoo men wil, verschillende stadia van één zelfde ziekteproces aangetroffen. In den regel is het gewicht van de lever verminderd (Beaver en Pemberton, Habán, Cameron en Karunaratne).

In de laatste jaren zijn een aantal uitvoerige publicaties over de pathologisch-anatomische leververanderingen bij de ziekte van Basedow verschenen.

Warthin (1930) is getroffen door het groote aantal gevallen waarbij degeneratieve, vettige infiltratie wordt gevonden. Deze veranderingen kunnen zoo ernstig zijn, dat men preparaten vindt die sterk gelijken op de klassieke phosphorlever. Hij ziet in deze veranderingen alle kenmerken van een ernstig toxisch proces.

Weller (1933) besteedt vooral aandacht aan de meer chronische leververanderingen, die hij beschrijft onder den naam: „patchy chronic parenchymatous hepatitis“. Hij vond ze in 54 % van een groep van 44 gevallen; in een met zorg samengestelde contróle-serie van gevallen waarin geen thyreotoxicose had bestaan, werden soortgelijke veranderingen slechts bij 2 % gevonden.

Hij onderscheidt lichte graden van hepatitis met lymphocyttaire infiltraten, en meer uitgesproken gevallen met een zeer duidelijke bindweefseltoename, waardoor de leverkwabjes geheel omgeven kunnen worden door bindweefselzónes en het beeld veel gelijkenis vertoont met den atrophischen vorm van levercirrhose. Hij meent deze vormen echter met zekerheid van de echte cirrhose te kunnen onderscheiden.

De veranderingen hebben zijns inziens een toxische genese: door groote hoeveelheden thyroxine zouden destructieve en degeneratieve veranderingen (zelfs necrosen) veroorzaakt



worden, waarna de cirrhotische veranderingen kunnen optreden.

Habán (1933) verdeelt zijn serie van 26 gevallen in twee groepen: één groep (8 gevallen) waarbij verschijnselen van stuwung op den voorgrond stonden;

de tweede groep (18 gev.) vertoonde veranderingen die als onafhankelijk van stase moesten worden beschouwd: twee hiervan vertoonden uitgebreide necrosen en leken op de acute gele leveratrophie; 6 gevallen vertoonden vette degeneratie en infiltratie, terwijl bij 10 gevallen, die hij beschrijft onder den naam van „cirrhosis basedowiana“, de bindweefselvermeerdering en de atrophie op den voorgrond stond.

Ook Habán meent dat deze laesies, voor zoover zij niet door stuwung kunnen worden verklaard, het gevolg zijn van het op het organisme inwerkende Basedow-gift.

Rössle (1933) verdeelt zijn materiaal van 30 gevallen in een groep met acute veranderingen (centro-acinaire- en periveneuze necrosen, die zoo uitgebreid kunnen zijn dat het beeld van de acute gele leveratrophie ontstaat) en in een groep met chronische veranderingen: deze zouden bestaan uit een bij voorkeur subcapsulair optredende, skleroseerende schrompeling van het weefsel, locale fibrose en (zelden) cirrhose.

Hij meent, dat onder invloed van het thyroxine vooral in de capillairen veranderingen ontstaan, die leiden tot een pericapillair oedeem en een sereuze hepatitis. In het aldus ontstane exsudaat zouden onafhankelijk van fibroblasten bindweefsel-fibrillen kunnen optreden met als resultaat fibrose. De veranderingen zijn het sterkst aan het leveroppervlak en wel speciaal in aan den leVERRAND gelegen gebieden, wat mogelijk zijn oorzaak heeft in de slechte circulatieverhoudingen die hier bestaan.

Het voorkomen van een sereuze hepatitis, waarvan de oorzaak dus volgens Rössle zou zijn gelegen in een capillaritis, is van verschillende zijden bestreden.

Heinemann slaagde er niet in deze veranderingen experimenteel op te wekken. Zij houdt het pericapillaire oedeem voor het gevolg van cardiale stuwung.

Van Veelen, die in ons land een groot aantal Basedow-levers heeft onderzocht, gelooft, dat de veranderingen van de

capillairen tot stand komen onder neurogene invloeden. Het peri-capillaire oedeem zou optreden doordat onder invloed van het Basedow-gift een discongruentie ontstaat in de contractiliteit van de arteriolen en capillairen van de lever: terwijl de arteriolen zich sterk samentrekken, hebben de capillairen daartoe de macht verloren, met het gevolg, dat zij sterk uitzetten, verlangzaming van den bloedstroom en tenslotte stase optreedt. Dit heeft dan weer transsudatie van vocht en later van cellen tengevolge (z.g. „peristatische toestanden” vlg. Ricker).

Beaver en Pemberton (1933) onderzochten een zeer groot materiaal (110 gevallen).

Zij onderscheiden:

a. *Acute veranderingen*: vettige degeneratie, centrale- of haardnecrosen; verder veranderingen tengevolge van stuwing, die echter nooit diffuus, maar steeds in geïsoleerde gebieden bleken te bestaan.

Deze veranderingen werden in een zoo groot percentage (91,5 %) gevonden, dat hun beteekenis onmogelijk ontkend kan worden. De ernst van de acute veranderingen ging parallel met den ernst van de thyreotoxicose: in alle gevallen waarbij de patiënt in een thyreoïd crisis was gestorven, werden deze afwijkingen aangetroffen!

b. *Chronische atrophie*: in 63,5 %; hierbij werden nagenoeg steeds ook acute veranderingen gevonden. De lever is klein (< 1400 Gr.); vertoont bindweefseltoename van verschillenden graad.

c. *Subacute toxische atrophie en toxische cirrhose*: in 59 %. Het beeld komt overeen met het door Weller beschrevene. Deze afwijkingen worden gevonden in ernstige gevallen van langen duur (> 3 jaar), bij oudere mensen.

De schrijvers komen tot de conclusie, dat de genoemde vormen zeer waarschijnlijk aanverwante toestanden zijn, en dat de leverlaesie het directe gevolg is van de thyreotoxicose, daar de ernst ervan evenredig is met de intensiteit en den duur van de ziekte.

Cameron en Karunaratne (1935) deelen hun 30 gevallen in naar die met acute veranderingen (vettige degeneratie, stase), en die met verschijnselen van progressieve leverbeschadiging (verschillende stadia van cirrhose). Verder onder-



scheiden zij een groep, de „arrested cases” (atrofie, gelocaliseerde bindweefselvorming) waarbij de veranderingen spontaan of na succesvolle behandeling tot staan zijn gekomen.

Ook zij meenen, dat er geen twijfel over kan bestaan, dat de leverafwijkingen door de thyreotoxicose worden veroorzaakt. De cirrhotische veranderingen treden op bij die gevallen waar de ziekte lang heeft geduurd.

In wezen gelijke bevindingen worden nog door een aantal andere onderzoekers medegedeeld. Hiervan noem ik: Holst (1933), Wegelin (1933), Manzini (1937), van Veelen (1939), Wyndham (1940).

*Samenvattend kan worden vastgesteld, dat alle schrijvers het er over eens zijn, dat bij thyreotoxicose de lever regelmatig afwijkingen vertoont.*

*Over de wijze van ontstaan van deze veranderingen wordt verschillend geoordeeld. Door de meeste onderzoekers wordt een directe beschadiging door het „Basedow-gift” waarschijnlijk geacht; anderen meenen dat deze veranderingen het gevolg zijn van cardiale stuwning. Hier wordt dus een secundair verband met de thyreotoxicose aangenomen.*

*Veelal worden beide verklaringen gecombineerd.*

#### *d. Experimenteele waarnemingen.*

Sinds Moebius in 1886 de theorie grondvestte, dat een vermeerderde, en misschien ook kwalitatief veranderde functie van de schildklier oorzaak is van het ontstaan van de ziekte van Basedow, heeft de schildklier in het middelpunt van de belangstelling gestaan van alle onderzoekers die zich met het bestudeeren van het „Basedow-probleem” hebben bezig gehouden.

De theorie van Moebius is thans algemeen als juist aanvaard en voor de hedendaagsche behandeling van de thyreotoxicose vormt de vermeerderde functie van de pathologisch veranderde schildklier ongetwijfeld het kern-probleem.

Het is echter nog de vraag of in de schildklierafwijking zélf de primaire oorzaak van de ziekte gezocht moet worden, of dat deze schildklierafwijking weer het gevolg is van stoornissen die elders zijn gelocaliseerd.

Zoo heeft de ontdekking van het thyreotroop hormoon van de hypophyse-voorkwab, dat de eigenschap heeft de schildklier tot vermeerderde functie aan te zetten, het waarschijnlijk gemaakt, dat aan de hypophyse beteekenis moet worden toegekend voor het ontstaan van de thyreotoxicose.

In hoeverre dit orgaan hierbij weer onderhevig is aan andere invloeden, — b.v. van het zenuwstelsel of van andere endocrine klieren —, is moeilijk na te gaan.

Het Basedow-probleem, dat gedeeltelijk hand in hand gaat met het krop-vraagstuk, is zoo gecompliceerd dat een groot aantal van de vragen, die zich hierbij voordoen, ondanks de enorme moeiten die men zich voor de oplossing ervan heeft getroost, nog onbeantwoord zijn.

Alvorens de onderzoekingen te bespreken, die er toe bijdragen het verband tusschen thyreotoxicose en leverbeschadiging te verduidelijken, wil ik zeer in het kort en uiteraard onvolledig, enkele punten bespreken die van belang zijn voor de beoordeeling van het experimenteel onderzoek over thyreotoxicose.

Allereerst moge als verklaring voor het gebruik van den term „thyreotoxicose” het volgende dienen:

Door vele schrijvers wordt een onderscheid gemaakt tusschen een toestand dien zij met den naam „hyperthyreose” betitelen en „de ziekte van Basedow in engeren zin”.

Op de IIe internationale Kropconferentie in Bern (1933), heeft de Josselin de Jong hieromtrent het volgende uiteen gezet: Hij maakt een onderscheid tusschen de hyperthyreose waarbij de overmatige functie van de schildklier aanleiding geeft tot de ontwikkeling van het bekende symptomen-complex (verhoogen van de grondstofwisseling enz.), en de ziekte van Basedow in engeren zin, die hij kenschetst als een bijzonder constitutioneel lijden waarbij de gestoorde functie van de schildklier zeer zeker een belangrijke factor is, maar waarbij evenzeer het zenuwstelsel (vooral het autonome-), andere endocrine organen (thymus, bijniere, hypophyse), en het lymphatische systeem zijn betrokken.

Hij deelde mede, dat vele onderzoekers (Biedl, Warthin, Aschoff, Chvostek, Sauerbruch, Marine, Bowers, Plummer, Wegelin) een soortgelijk standpunt innemen, terwijl anderen



geen principieel verschil tusschen beide toestanden erkennen, doch meenen dat alleen van een quantitatief verschil sprake kan zijn; de „klassieke“ ziekte van Basedow is voor hen den hoogsten graad van hyperthyreose (Moebius, J. Bauer, Laméris, Rienhoff, Hellwig).

Zeker is, dat in een aantal gevallen klinisch niet is uit te maken, met welken vorm men te doen heeft, zoodat ik er de voorkeur aan gegeven heb, zoo veel mogelijk van den algemeen term „thyreotoxicose“ gebruik te maken.

Over de wijze waarop het schildklierhormoon zijn werking uitoefent, loopen de meeningen uiteen.

Gewoonlijk wordt aangenomen dat thyroxine peripheer werkt, d.w.z. direct in de celstofwisseling ingrijpt in den vorm van een katalysator (Kendall). De proefnemingen van Ahlgren, von Euler, Dresel, e.a., die de oxydatie-verhoogende werking van thyroxine, zelfs in zeer sterke verdunningen, op weefseldeelen in vitro konden aantonen, spreken ten gunste van deze opvatting.

Aan den anderen kant zijn er feiten bekend geworden, die er op duiden, dat het zenuwstelsel waarschijnlijk een belangrijke rol speelt bij het tot stand komen van de thyroxine-werking.

Von Issekutz vond, dat men door decapitatie en doorsnijding van vagus en halssympathicus bij katten de stofwisseling-verhoogende werking van thyroxine geheel kan verhinderen. Wordt het halsmerg partieel doorsneden en het dier op deze wijze poikilotherm gemaakt, dan is thyroxine nog wel in staat de stofwisseling te verhoogen; tegelijk wordt de poikilothermie opgeheven. Hij verklaart dit, door aan te nemen, dat de warmtereguleerende centra door het thyroxine sterk worden geprikkeld, waardoor zij het vermogen terug krijgen om via de intact gebleven vegetatieve banen een verhooging van de warmteproductie te weeg te brengen. Worden ook nu weer vagus en sympathicus doorsneden, dan wordt het dier weer poikilotherm.

Schittenhelm en Eisler vonden in het tuber cinereum een gebied dat onder normale omstandigheden rijkelijk jodium bevat; het jodiumgehalte nam sterk toe wanneer thyroxine aan de dieren werd toegediend.

Dit „jodium-centrum" in het gebied van den hypothalamus versterkt het vermoeden, dat er een nauw verband bestaat tusschen de centrale nerveuze centra en de thyroxinewerking. Sturm heeft de beschreven proeven bevestigd.

Eppinger heeft er op gewezen, dat een groot aantal van de thyreotoxische verschijnselen opgevat kunnen worden als uiting van een prikkelingstoestand van den sympathicus resp. den parasymphicus. Door aan te nemen, dat het thyroxine in hoofdzaak centraal aangrijpt, en dus bij de ziekte van Basedow de verschijnselen via de nerveuze centra in den hypothalamus tot stand komen, geraakt hij tot de veronderstelling, dat behalve zuiver thyreogene Basedowvormen, mogelijk ook zuiver centrale vormen voorkomen.

Wanneer men de correlatieve invloeden van de schildklier op andere organen met interne secretie buiten beschouwing laat, kan men zeggen dat het thyreoïdea-increet hoofdzakelijk de energiestofwisseling beïnvloedt. Daargelaten of dit nu geschiedt via het vegetatieve zenuwstelsel, dan wel door direct ingrijpen in de celstofwisseling, zeker is, dat onder invloed van thyroxine de verbranding der lichaamsstoffen in intensiteit toeneemt; ook de specifiek-dynamische werking der voedingsstoffen (eiwit, vetten en koolhydraten) neemt toe, m.a.w. van de toegevoerde stof wordt meer dan normaal verbrand en minder dan normaal opgeslagen.

De waterhuishouding is gestoord (Eppinger): het grootste gedeelte van het opgenomen water wordt onmiddellijk weer uitgescheiden. Keukenzout en vermoedelijk vele andere stoffen gedragen zich evenzoo; ook hiervan is de afzetting in het lichaam ernstig gestoord.

Behalve in de versnelde afbraak der stoffen heeft men dus vooral in de beschadiging van het restitutievermogen het essentieele te zien van de werking van schildklierincreet op de celstofwisseling (Abelin).

Door het toedienen van schildklierpreparaten gelukt het in het dierexperiment een ziektebeeld te verwekken, dat zoo zeer gelijkt op de menschelijke thyreotoxicose, dat men gerechtigd is de gegevens, die uit het experimenteele onderzoek voortkomen, ook voor den mensch van toepassing te achten.



Tachycardie treedt regelmatig op, evenzoo wordt steeds vermagering van de proefdieren waargenomen.

Melding wordt gemaakt van het voorkomen van haaruitval, het optreden van digestiestoornissen (diarrhoe), verder van nerveuze stoornissen (agitatie, prikkelbaarheid, enz.).

Exophthalmus treedt volgens één groep van onderzoekers wél op, terwijl anderen mededeelen, dat dit niet het geval is.

Wanneer men bedenkt, hoe weinig constant dit verschijnsel bij den mensch voorkomt, is het niet te verwonderen, dat experimenteel tegenstrijdige waarnemingen worden gedaan.

De bij den mensch voorkomende orgaanveranderingen ontstaan meereendeels ook in het dierexperiment.

Voor het verwekken van experimenteele thyreotoxicose wordt gebruik gemaakt van versche en gedroogde schildklierpreparaten, van thyroxine — dat volgens de literatuur dezelfde werking heeft als het schildklierincreet (Kendall, Abelin, Bauer, Hirsch, Trendelenburg) — en tenslotte wordt veelal door injectie van thyreotroop hormoon een hyperfunctie van de schildklier veroorzaakt.

Na inspuiten van thyreotroop hormoon bij *caviae* treden reeds zeer spoedig (na 2 uur) histologische veranderingen in de schildklier op, waardoor een beeld ontstaat, dat in veel opzichten gelijkt op dat van de Basedowstruma. De schildklier wordt bloedrijk, het colloïd verdwijnt; men vindt onregelmatige rangschikking van de acini; het epitheel wordt hoog waardoor de lumina verkleind worden. Histologisch worden dus de verschijnselen van een versterkte klierwerking gevonden; tegelijkertijd stijgt het basale metabolisme; de behoefte aan voedselopname neemt toe; exophthalmus ontwikkelt zich; jodiumverarming van de schildklier treedt op tegelijk met verhooging van den jodiumspiegel van het bloed. Alles wijst op een verhoogde functie van de schildklier, die hiertoe wordt aangezet door het thyreotroop hormoon (schildklierlooze dieren reageeren in het geheel niet op een injectie). Hoewel het, evenmin als bij de ziekte van Basedow, mogelijk is direct een toename van schildklierstoffen in het bloed aan te toonen, wijst de verhoogde jodiumspiegel en de biologische werkzaamheid van het bloed er op, dat dit hoogst waarschijnlijk het geval is. Wordt bij normale menschen thyreotroop hormoon toegediend, dan treden evenzoo verschijnselen van hyperthyreoïdie op (Eitel en Loeser).

De taak van de lever bij de hormoonstofwisseling.

Evenals de andere lichaamsstoffen ondergaan de hormonen een voortdurende afbraak en opbouw; deze „hormoonstofwisseling” is voornamelijk gebonden aan het gebeuren, dat door het betreffende increet wordt ondersteund. Voor insuline is dit de suikeromzetting, voor parathormon de calciumstofwisseling, en voor het schildklierhormoon de energieomzetting.

Hoe meer schildklierincreet den lichaamcellen ter beschikking wordt gesteld, hoe meer moet ook worden afgebroken hetwelk dus geschiedt onder verhoogde energieomzetting. De stijging van de grondstofwisseling bij thyreotoxicose kan als streven van het organisme tot snelle hormoonvernietiging en eliminatie worden opgevat (Abelin).

*Er bestaan tal van aanwijzingen dat de lever bij het afbreken en elimineeren van schildklierproducten uit het bloed een zeer belangrijke rol vervult.*

Kendall (1919) vond, dat wanneer men bij een hond inééns een zeer groote hoeveelheid thyroxine (200 mG) inspuit, deze dosis goed wordt verdragen en dat binnen 50 uur 43 % van de totale hoeveelheid jodium die het thyroxine bevatte, in de gal wordt uitgescheiden, en slechts 13 % door de nieren. Hij veronderstelde dat de rest door de schildklier en andere weefsels wordt opgenomen; na 50 uur zou al het toegediende thyroxine uit de circulatie zijn verdwenen.

Dat de lever een hooger jodiumgehalte heeft dan bloed en andere weefsels, zou kunnen wijzen op de rol, die de lever onder normale omstandigheden speelt bij de verwerking van schildklierincreet.

Blum en Grützner (1920) konden door proeven in vitro aantonen, dat de lever het eenige orgaan is dat het vermogen bezit om het jood-eiwitproduct van de schildklier te kunnen afbreken tot eenvoudige eiwitplitsingsproducten en jodiden; ook bij het overlevende orgaan kon deze eigenschap worden aangetoond.

Zawadowsky en Perelmutter (1927), die bloed en organen van gehyperthyreoïdiscerde kippen onderzochten op thyroxine door een biologische reactie toe te passen (de me-



tamorphose van de axolotl wordt door thyroxine aanzienlijk versneld), vonden dat het bloed positief reageerde; van alle onderzochte organen bleek de lever verreweg de grootste hoeveelheid thyroxine te bevatten.

O. K r a y e r (1928) spoot bij ratten thyroxine intraveneus in; het bleek hem, dat een groot gedeelte onmiddellijk werd opgevangen en geëlimineerd: na 5—6 uur was  $\pm 50\%$  van het toegediende jodium met de ontlasting uitgescheiden.

De uitscheiding door de nieren was na intraveneuze injectie onbelangrijk; werden de dieren met schildkliersubstantie gevoederd, dan bleek het aandeel van de nieren in de jodiumuitscheiding wat grooter te zijn; de overgrote hoeveelheid werd ook nu in de gal uitgescheiden.

De uitscheiding is bemoeilijkt wanneer de lever van het proefdier van te voren glycogeenarm is gemaakt (d a S i l v a).

Dat de lever ook bij de verwerking van het thyreotroop hormoon een belangrijke plaats inneemt, moge blijken uit de mededeelingen van S t u r m en P e t s c h: zij onderzochten een groot aantal organen op thyreotroop hormoon. Hiervan bleek de lever de grootste hoeveelheid te bevatten (tot 600000 cavia E.); hierop volgden de bijnieren (2670 E.) en de ovaria (2180 E.).

#### De theorie van Abelin.

Volgens A b e l i n is de lever het belangrijkste orgaan dat het verdere organisme in eerste instantie beschermt tegen een te veel aan schildklierincret: het vormt hiervoor een soort van barrière, die het thyroxine uit de circulatie opvangt, het snel afbreekt en in de gal uitscheidt.

Het stofwisselingsmechanisme van de levercel ondergaat bij dit proces echter een groote wijziging. Bij een te veel aan thyroxine reageert het organisme met zijn energiestofwisseling op overmatige wijze op de het treffende prikkels: voor verrichtingen, die het organisme onder normale omstandigheden zonder eenige moeite tot stand brengt, zijn nu groote hoeveelheden energie noodig. De stofwisselingsinrichting van de levercel wordt overmatig belast; de levercel verwerkt en distribueert ononderbroken de verschillende stoffen; iedere rust-phase vervalt. Het gevolg is, dat het niet meer komt tot opsta-



peling van reservestoffen: het eiwit, vet en glycogeen in de cellen vermindert eerst en verdwijnt vervolgens geheel.

Bij voortgezette thyroxinetoevoer zal een oogenblik aanbreeken waarop de reserves van de levercel zijn uitgeput, de cel in haar functie tekort schiet en het thyroxine „doorgeleaten“ wordt in den algemeenen bloedsomloop, waar nu in de andere lichaamcellen (speciaal van spieren, hart, longen en darmkanaal) de in wezen gelijke beschadiging van het celmechanisme optreedt als in de lever n.l. een verlies der reserves en de onmogelijkheid om deze weer aan te vullen.

De lever kan dus op verschillende manieren in de hormoonregulatie ingrijpen:

I. Vooral in het begin van een thyroxine-intoxicatie wordt een groot gedeelte in waarschijnlijk niet meer actieven vorm in de gal uitgescheiden.

II. Doordat zij ten koste van eigen glycogeen-, vet- en eiwitstofwisseling een gedeelte van het thyroxine afbreekt en buiten de circulatie houdt.

Volgens deze theorie van Abelin vervult de lever dus een bijzonder belangrijke rol in de pathogenese van de thyreo-toxicose, welk feit voor de therapie van het grootste belang zou kunnen blijken te zijn.

Zeker is, dat een aantal experimenteele waarnemingen gemakkelijk met behulp van deze theorie kunnen worden verklaard:

Dieren met een glycogeen- en vetvrije lever reageeren bijzonder snel en intensief op thyroxine.

De initiale verhooging van het basale metabolisme bij de experimenteele thyreotoxicose berust waarschijnlijk grotendeels op de verhoogde leverfunctie; pas na het tekort schieten van de lever, waardoor het thyroxine in de algemeene circulatie komt, ontstaat het trapvormig verder stijgen van de grondstofwisseling.

Begrijpelijk wordt ook het experiment van Kendall, dat later o.a. door Romeis werd bevestigd: Geeft men een dier inééns een zeer groote hoeveelheid thyroxine, dan wordt dit goed verdragen; het dier blijft leven en men ziet weinig van toxische symptomen.

Verdeelt men echter dezelfde hoeveelheid thyroxine in porties, die in den loop van enkele dagen worden toegediend, dan wordt hierdoor den dood veroorzaakt, of, wanneer het dier blijft leven, ziet men de heftigste thyreotoxische verschijnselen optreden.

De groote dosis ineens wordt blijkbaar door het gezonde organisme relatief gemakkelijk vernietigd en geëlimineerd. Bij herhaald toedienen van kleinere hoeveelheden echter, wordt de lever geleidelijk zoo zwaar beschadigd, dat zij telkens minder van het thyroxine kan „tegenhouden”, de andere organen onder den invloed van het voortdurend uitstroomende thyroxine geraken, en ernstige thyreotoxische verschijnselen, ja zelfs de dood het gevolg kan zijn.

In overeenstemming met het bovenstaande is ook, dat de lever onder invloed van thyroxine glycogeen-, vet- en eiwitarm wordt.

Cramer en Krause hebben in 1913 als eersten er de aandacht op gevestigd dat, wanneer ratten met een koolhydraatrijk dieet werden gevoed en daarnaast kleine hoeveelheden thyreoïdextract werd gegeven, de lever haar glycogeen verloor. Sindsdien is dit verschijnsel door tal van onderzoekers, o.a. Kuriyama, Romeis, Bösl, Dresel, Abelin, Frazier en Frieman, Habán en Sciaky, bevestigd.

Eitel en Loeser konden door inspuiten van thyreotroop hormoon de lever bij caviae glycogeenvrij maken.

Over het algemeen is men van meening, dat de lever onder invloed van thyroxine het vermogen om glycogeen te fixeeren totaal verliest.

Zoo constant is deze werking van schildklierincret, dat Dresel hierop een nieuwe biologische test heeft gebaseerd: kleine hoeveelheden (1—2 cc) bloedserum van Basedowpatiënten werden bij ratten ingespoten en bleken voldoende te zijn om de rattenlever glycogeenvrij te maken. Himmeberger vond deze test ook voor urine van thyreotoxicoseliijders nagenoeg steeds positief; hij raadt aan deze test als differentiaal-diagnosticum te gebruiken in de overigens zeldzame gevallen waar de diagnose op moeilijkheden stuit.

Schönholzer toonde aan, dat behalve het glycogeen, ondanks het gebruik van een eiwitrijk dieet, ook het eiwit



onder invloed van kleine doses thyroxine uit de levercellen verdwijnt.

Naar zijn meening is de door Forsgren aangetoonde 24 uurs-rhythmiek van de leverfunctie het gevolg van den regelenden invloed, die de schildklier onder normale omstandigheden op het stofwisselingsmechanisme van de levercel uitoefent.

Bij thyroxinevergiftiging verdwijnt dit rythme dan ook en verkeert de levercel in een permanente secretie-phase.

Ook Kaster was in staat histologisch aan te toonen, dat onder invloed van thyroxine het glycogeen, eiwit en vet, dat bij een gemengd dieet regelmatig in de rattenlever is waar te nemen, uit de levercellen verdwijnt.

Dresel deed een onderzoek in vitro bij weefseldeelen van verschillende rattenorganen, en ging de oxydatievermeerderende werking van thyroxine hierbij na. Alleen in de lever en de testikel bleken de oxydaties verhoogd te zijn.

Na subcutane injectie van thyroxine kon reeds na 5 uur een stijging van de oxydaties in de lever en in mindere mate ook in de nieren worden aangetoond; terwijl deze oxydatievermeerdering in de nieren na enkele dagen tot den norm was teruggekeerd, steeg deze in de lever steeds verder om na 3 maal 24 uur haar maximum te bereiken.

Ook uit deze proeven blijkt weer dat de lever, meer dan welk ander orgaan ook, reageert op het schildklierincret.

Markoff vond, dat door thyroxine-injecties bij ratten de weefseloxydasen van milt en hersenen niet worden beïnvloed; in de lever nemen zij echter sterk toe. Ook hij vond een sterke toename van het zuurstofverbruik, die echter pas na een latentietijd van 3 dagen evident werd.

Alles wijst er op, dat thyroxine in het bijzonder in de lever een intensivering van de stofwisselingsfuncties bewerkstelligt.

Simonds en Brandes hebben aangetoond, dat in tegenstelling met den toestand, die door hongeren wordt verkregen, waarbij het gewicht van de lever door glycogeenverlies ongeveer evenredig met het lichaamsgewicht vermindert, het levergewicht bij experimenteele thyreotoxicose ondanks volledig verlies van glycogeen, zeer weinig afneemt, zoodat van een relatieve, zoo niet van een absolute hypertrophie van het orgaan

gesproken kan worden. De verklaring hiervan zoeken zij in den, met de toegenomen activiteit van de lever parallel gaande, vermeerderden bloedtoevoer.

#### Histo-pathologische orgaanveranderingen.

Tenslotte moge een overzicht volgen van de histo-pathologische orgaanveranderingen, die bij thyroxinetoediening worden waargenomen.

De onderzoekingen, die hierover zijn verricht, varieeren sterk wat betreft duur en doseering van de thyreoïdeasubstantie(s), terwijl van verschillende soorten van proefdieren werd gebruik gemaakt.

De onder invloed van thyroxine veroorzaakte orgaanveranderingen treden in hoofdzaak op in de lever, het hart en de nieren. Minder dikwijls worden afwijkingen gevonden in andere organen (pancreas, milt).

De gevonden *hartafwijkingen* worden beschreven als:

hyaliene degeneratie van de spiervezels (Farrant); interstitieele proliferatieve ontsteking en diffuse parenchymateuze degeneratie (Hashimoto), terwijl Heinlein en Dieckhoff na langdurige thyroxinetoediening zware degeneratieve veranderingen van de hartspier vonden met hyaliniseering en schollig verval der spiervezels, uitgebreide infiltraten in- en om deze spiernecrosen en diffuse interstitieele infiltratie, die als reactie op het weefselverval moesten worden opgevat. Dikwijls bestond zware beschadiging van de coronairvaten.

Sciaky vindt minder uitgebreide veranderingen; kleine lymphocyttaire infiltraten; hyperaemische naast anaemische gebieden.

Bij de menselijke thyreotoxicose worden in het algemeen opvallend weinig afwijkingen aan het hart gevonden (Hollst).

Niettemin is van verschillende zijden gewezen op het voorkomen van toxische myocarditis (Fahr, Goodpasture).

In het experiment verkregen *nierafwijkingen* zijn over het algemeen van geringen omvang.

Hoewel Heinlein en Dieckhoff zware degeneratieve veranderingen zagen optreden, werden door Farrant in het geheel geen, door Hashimoto en Habán slechts lichte veranderingen in de nierepitheliën waargenomen. De



laatste onderzocht de nieren van 29 aan thyreotoxicose overleden patiënten en komt tot de conclusie, dat de gevonden afwijkingen (stuwing, degeneratieve veranderingen van de tubuli contorti) géén toxische genese hebben, maar op te vatten zijn als te zijn ontstaan in het terminale stadium van de ziekte onder invloed van stofwisselingsstoornissen en stoornissen in de circulatie. Ook *H o l s t* is deze meening toegedaan.

Op grond van een experimenteel onderzoek komt *H a b á n* tot de conclusie, dat thyroxine geen sterke affiniteit tot de nieren heeft.

De experimenteel ontstane *leververanderingen* treden niet steeds op den voorgrond, doch komen zeer constant voor.

*F a r r a n t* (1913) beschrijft vette degeneratie, vooral in het centrum van de kwabjes.

*H a s h i m o t o* (1921) vindt parenchymateuze degeneratie in verschillende vormen; atrophie van de levercellen; stuwing; verder naast necrose verschijnselen van regeneratie. Proliferatie van de sterzellen van Kupffer.

*G e r l e i* (1933) zag na thyroxinetoediening in hooge doses (4 mG. p. d.) aan konijnen, waardoor de dieren na 5—7 dagen stierven, in alle gevallen necrose in de lever, en wel voornamelijk in het centrum der kwabjes; verder vond hij regelmatig verschijnselen van stuwing.

Gaf hij de dieren een nog hoogere dosis (2 maal 10 mG), dan gingen zij binnen 48 uur hieraan te gronde: in deze gevallen vertoonde de lever een zeer uitgebreide necrose.

*H a b á n* (1935) onderzocht verschillende diersoorten (konijnen, katten en caviae) die gedurende geruimen tijd kleine hoeveelheden thyroxine kregen. De lever van de cavia bleek het meest resistent te zijn; hier bleken de levercellen nog relatief veel glycogeen te bevatten; het bleef bij atrophie van de levercellen en necrose over geringe uitbreiding. Bij de andere dieren was het glycogeen geheel uit de lever verdwenen. De ernstigste leververanderingen (uitgebreide necrosen, paralytische capillairverwijding, endotheelwoekeringen) werden bij die dieren gevonden, die gestorven waren tengevolge van een pneumonie of waarbij complicaties in den vorm van etterig-toxische processen tot den dood hadden geleid.

Schönholzer (1936) die ratten behandelde met kleine hoeveelheden thyroxine, bereikte hiermee, dat de lever glycogeenarm werd, doch behalve atrophie van de levercellen en matige hyperaemie vond hij geen ernstige leververanderingen, met name geen necrose.

Heinlein en Dieckhoff (1936) vonden bij katten, die gedurende langen tijd thyroxine parenteraal kregen toegediend, dat de leververanderingen minder duidelijk waren dan die, welke in het hart ontstonden.

Zij beschreven veranderingen in den zin van Rössle (haardvormige capillairverwijding, loslaten van het endotheel en gering pericapillair oedeem, beschadiging der leverepitheliën) en vervetting. De stercellen van Kupffer en de milt vertoonden een duidelijke haemosiderose; blijkbaar het gevolg van een te sterke bloedafbraak.

Sciaky (1938) die konijnen, katten, ratten en caviae gedurende langen tijd met thyroxine behandelde, vond karakteristieke leverafwijkingen: de beginstadia, die kunnen eindigen in fibrose, bestaan uit hyperaemie, parenchymateuze degeneratie, proliferatie van het stroma zonder leucocytair- en lymphocytair reacties. Steeds was de lever glycogeenrij. Dit ontbreken van reservestoffen acht hij van groot belang voor het ontstaan van de leverlaesies. Behalve de toxische factor zou ook stase een belangrijk element vormen bij het tot stand komen van de leverbeschadiging.

In ons land hebben Zeldenrust en van Beek een experimenteel onderzoek bij konijnen verricht; zij vonden glycogeen vermindering en atrophie van de levercellen, hyperaemie, degeneratieve levercelveranderingen, circumscripte en uitgebreide necrosen.

De experimenteel verkregen leverafwijkingen vertoonen dus een duidelijke overeenkomst met de pathologisch-anatomische veranderingen, die bij den mensch bij de ziekte van Basedow worden waargenomen.

Het meerendeel der onderzoekers is van meening, dat dit toxische leververanderingen zijn, ontstaan door directe inwerking van thyroxine. De slechte toestand van de levercel, die van al haar reservestoffen is beroofd, is voor het tot stand komen van deze veranderingen van groote beteekenis.



Kastert meent, dat van een echt „toxine” geen sprake kan zijn, redeneerend, dat dit niet strookt met het bekende feit, dat juist de lever buitengewoon resistent is tegen allerlei giften. Bij de experimenteele thyreotoxicose zijn de veranderingen in de andere organen relatief gering, terwijl deze organen, wanneer thyroxine een „celgift” was, ernstiger zouden moeten zijn aangedaan dan de lever. Hij meent, dat de verklaring van de gevonden leverafwijkingen gezocht moet worden in de overmatige functioneele belasting van het stofwisselingsmechanisme van de levercel, waardoor de resistentie zoo wordt verzwakt, dat bij toevallig aanwezig zijn van echte toxinen (intercurrente infecties) een zware celbeschadiging kan ontstaan.

De experimenten van Habán geven steun aan deze opvatting. Ook Heinlein en Dieckhoff hebben opgemerkt, dat de ernstige acute leververanderingen (necrosen) juist dan optreden, wanneer naast de thyreotoxicose een andere toxische component (pneumonie, absces) aanwezig is.

Anderzijds maken de onderzoekingen van Gerlei en van Zeldenrust en van Beek — deze laatsten konden door bacteriologisch onderzoek een compliceerende toxische component uitsluiten, en desondanks werden door thyroxine uitgebreide necrosen veroorzaakt — het waarschijnlijk, dat thyroxine wel degelijk als celgift werkt.

*Samenvatting: De taak, het organisme van een thyroxineoverschot te bevrijden, wordt in hoofdzaak door de lever vervuld.*

*Dit orgaan vormt door het uitoefenen van deze functie waarschijnlijk een soort „barrière”, waardoor de andere organen in zekere mate beschermd worden tegen het teveel aan schildklierincreet; dit gebeurt echter niet zonder dat de lever zelf van het thyroxine te lijden heeft.*

*Vóórdat dit nog in de andere organen mogelijk is, gelukt het in het experiment de typische uitingen van de thyroxinewerking in de lever aan te toonen.*

*Het schildklierincreet grijpt direct of indirect aan in het stofwisselingsmechanisme van de levercel, waarvan een versterking van alle stofwisselingsfuncties en een zware stoornis in de resynthese van reservestoffen het gevolg is.*



De bij de experimenteele thyreotoxicose optredende leververanderingen komen overeen met die afwijkingen, die bij den mensch bij de ziekte van Basedow in de lever worden gevonden. Het is waarschijnlijk, dat zij deels het gevolg zijn van directe toxische inwerking van het thyroxine; deels moeten zij worden opgevat als veroorzaakt te zijn door compliceerende infecties.

In beide gevallen is de resistentie-vermindering van de levercel, die het gevolg is van de, door thyroxine veroorzaakte, voortdurende overbelasting van de celstofwisseling, van fundamenteele beteekenis voor het ontstaan van deze afwijkingen.

e. *Klinische waarnemingen.*

De eenige mogelijkheid om zich in de kliniek een oordeel te vormen over het al of niet voorkomen van leverbeschadiging bij thyreotoxicose is gelegen in het functioneel leveronderzoek.

Zooals in een volgend hoofdstuk zal worden besproken, is het functioneel leveronderzoek onderhevig aan groote moeilijkheden.

Ondanks het gebrekkige van de verschillende onderzoekingsmethoden en de mogelijke fouten, die de interpretatie van de daaruit voortkomende gegevens kunnen aankleven, kan echter met zekerheid worden aangenomen, dat in een groot aantal gevallen van thyreotoxicose inderdaad leverfunctiestoornissen voorkomen.

De meeste mededeelingen in de literatuur hebben betrekking op de gestoorde koolhydraatstofwisseling, die (mede) het gevolg zou zijn van de gestoorde leverfunctie. Wat betreft de „leverspecificiteit“ van deze proeven is echter een zekere reserve geboden, omdat, zooals nog nader zal worden uiteengezet, juist de koolhydraatstofwisseling en de regeling van het bloedsuikergehalte afhankelijk zijn van de meest verschillende extrahepatische invloeden.

Hirose (1912) was de eerste, die de aandacht vestigde op het voorkomen van alimentaire galactosurie bij thyreotoxicose. Bij 9 patiënten met deze ziekte vond hij steeds na belasting met galactose een sterk positieve uitkomst. Deze bevindingen werden spoedig bevestigd door Strausz en R. Bauer.

Sanger en Hun (1922) vonden abnormale bloedsuiker-

curven (abnormaal hoog stijgen van de bloedsuikerwaarden gevolgd door een langzame daling) bij thyreotoxicoselijders na belasting met glucose. Hier moge worden opgemerkt, dat dit type van curve niet regelmatig bij thyreotoxicose voorkomt. Sommige onderzoekers vinden een te hoog stijgen van de bloedsuikerwaarden gevolgd door een normale daling (Troell, Abraham, Thore Olovsen); door anderen (Kahler, Schlumm, Hegler) wordt slechts bij uitzondering een hyperglycaemische curve gevonden, terwijl een derde groep van onderzoekers (Offenbach, Hahn) verhooging van de nuchtere bloedsuikerwaarden vaststelt<sup>1)</sup>.

Hieruit blijkt wel, dat aan de hyperglycaemische curve bij thyreotoxicose geen al te groote waarde gehecht kan worden.

Sanger en Hun verklaren de door hun gevonden hyperglycaemie uit het onvermogen van de lever om koolhydraten in den vorm van glycogeen te fixeeren, wat het gevolg van toxische leverbeschadiging zou zijn.

Y o u m a n s en W a r f i e l d (1926) konden met de phenol-tetrachloorphtaleine test van Rosenthal in bijna 50% van hun gevallen een leverfunctiestoornis aantoonen (22 van de 48 gev.), terwijl in 21 van de 27 gevallen de glucosetolerantie was gestoord.

Zij vonden geen parallel tusschen den graad van functiestoornis, zooals die door middel van de kleurstofproef was aangetoond, en de suikertolerantiestoornis; evenmin vonden zij een duidelijk verband tusschen den ernst van de ziekte (basale metabolisme!) en de gevonden leverfunctiestoornis. Wel werd in die gevallen, waar een zeer sterk gewichtsverlies had plaats gehad, in het algemeen een duidelijke leverfunctiestoornis aangetoond.

Ook zij zijn van meening, dat de veranderingen van de lever, die tot deze functiestoornissen aanleiding geven, direct of indirect veroorzaakt zijn door het schildklierincreet.

K u g e l m a n n (1930) vond na belasting met 100 Gr. laevulose abnormale bloedsuikercurven bij Basedowpatiënten (zeer hoog stijgen van de suikerwaarden en zeer lang aanhouden van de hyperglycaemie), die identiek waren aan de curven die bij

1) Geciteerd naar Mager.



leverlijders worden gevonden (Isaac en Grafe). Zijn conclusie was, dat bij thyreotoxicose niet alleen het glycogeendepôt van de lever is verminderd, doch ook het vermogen om laevulose in glucose om te zetten sterk is gestoord.

Schmidt (1931) vond in 34 van de 41 gevallen ( $\pm 81\%$ ) sterke alimentaire galactosurie, die na de operatie dikwijls verdween. Kleurstofretentie (tetrachloorphtaleïne) werd eigenlijk alleen in die gevallen aangetoond, waar men een stuwingslever kon verwachten.

Heilmeyer (1931) vond bij 3 van de 6 Basedowgevallen die hij onderzocht, een verhoogde urobilinequotiënt (verhouding urobiline urine/urobiline faeces), wat, gezien de versnelde defaecatie die in deze gevallen bestond, met zekerheid wijst op een functiestoornis van de levercellen. De bilirubinewaarden waren normaal.

Bij 5 patiënten werd door middel van de bilirubinebelastingsproef, vlg. v. Bergmann en Eilbott, steeds een duidelijke leverfunctiestoornis gevonden. Een parallel tusschen urobilinestoornis en bilirubineproef kon niet worden vastgesteld.

Mager (1932), die den bloedsuikerspiegel onderzocht na toedienen van galactose, vond bij Basedowpatiënten hogere nuchtere waarden dan bij gezonden; er ontstond een afwijkende suikercurve (steile daling, dikwijls tot subnormale waarden).

Hij komt tot de conclusie, dat het bij thyreotoxicose wel is waar komt tot glycogeenvermindering in de lever, doch dat het vermogen om glycogeen op te stapelen en galactose in glucose om te zetten zeker niét verdwenen is.

De koolhydraathuishouding is zijns inziens in de eerste plaats in de war door de verhoogde prikkelbaarheid van het vegetatieve zenuwstelsel.

Lichtman (1932) vond bij 20 thyreotoxicoselijders géén stoornis in de galactosetolerantie; bij 3 patiënten bestond verhoogde urobilinurie, terwijl in 16 gevallen een stoornis in de oxydatie van cinchophen kon worden aangetoond. Daar dit proces in de lever zou plaats vinden, wijzen deze uitkomsten op functioneele leverbeschadiging.

Een verband tusschen den graad van de leverfunctiestoornis, het basale metabolisme, de duur van de ziekte en het gewichtsverlies werd niet gevonden.



Hurxthal (1932) verrichtte een uitgebreid onderzoek (505 gevallen) naar het cholesterinegehalte van het bloed bij thyreotoxicose. Hierbij werden lage cholesterinewaarden gevonden, die toenamen onder een doelmatige behandeling (Lugol, kaloriënrijk dieet) en na de operatie normaal werden. Hoe hoger het basale metabolisme was, hoe lager het cholesterinegehalte; de waarden waren lager bij de echte Basedow, dan bij de nodulaire toxische vormen. Bij niet-toxische kropvormen werd een normaal cholesterinegehalte gevonden.

In een recent onderzoek hebben Brøchner-Mortensen en Møller (1940) bij 51 patiënten vastgesteld, dat het cholesterinegehalte, hoewel de gemiddelde waarden aan den lagen kant waren, in het algemeen binnen de normale variatiebreedte bleef. Bij een aantal seriebepalingen bleek het hun, dat tegelijk met een verbetering van den algemeenen toestand van den patiënt, en een daling van het basale metabolisme, de cholesterinewaarden stegen. Ook na strumectomie trad in het algemeen een duidelijke stijging van het cholesterinegehalte op.

Gissel (1932) onderzocht een aantal patiënten door de insulineproef, vlg. Bürger, toe te passen. De normaal optredende initiale hyperglycaemie bleef veelal uit, wat zou berusten op glycogeengebrek van de lever. Ook na belasting met laevulose werden steeds abnormale suikercurven verkregen. Verbetering trad na de operatie op.

Schneider en Widmann (1933) vonden regelmatig een vermindering van het natriumgetal van het bloedserum. Dit zou het gevolg zijn van leverfunctiestoornis. Zij kwamen aan de hand van klinische gegevens tot de conclusie, dat dit getal een prognostische waarde zou hebben: terwijl het natriumgehalte normaal  $\pm 281$  mG % bedraagt, raadden zij af tot operatieve behandeling over te gaan wanneer dit getal lager was dan 100 mG %.

Deze publicatie heeft ook in ons land de aandacht getrokken (Sickemeier). Het bleek echter weldra, dat het natriumgetal niet aan de gestelde verwachtingen voldeed. Tal van onderzoekers (Maddock, Coller en Pedersen, Feldmaus, Swertz) vonden bij thyreotoxicose regelmatig geheel normale natriumwaarden. In overeenstemming met deze tegenspraak van klinische zijde is het experimenteele onderzoek van Verschure,

die geen invloed van thyroxine op den natriumspiegel van het bloed kon vaststellen.

R a g i n s (1935) vond in 6 van de 14 door hem onderzochte gevallen van thyreotoxicose een positieve Takata-Ara reactie.

S c h r u m p f (1936) vermeldt een positieven uitslag van de galactosebelastingsproef in 4 van de 9 gevallen, terwijl de Bromsulphaleinproef negatief was. De thyreotoxicose zou van langen duur moeten zijn vóórdat het assimilatievermogen van de lever voor galactose vermindert. Bij acute, zware gevallen kan de proef normaal uitvallen.

R e t z l a f f (1937) vond bij een na-onderzoek, dat de urobilinurie bij Basedowpatiënten regelmatig voorkomt en sterker is uitgesproken, naarmate het basale metabolisme meer verhoogd is.

M e y l e r (1937) verrichtte in ons land bij 30 thyreotoxicosepatiënten, die urobilinurie vertoonden, de galactoseproef vlg. Fiessinger, en vond slechts in 3 gevallen een normalen uitslag. De helft der patiënten had een diabetische bloedsuikercurve.

De functiestoornis verdween na succesvolle operatie.

Een parallel tusschen de hoogte van het basale metabolisme en de leverfunctiestoornis werd niet gevonden.

A l t h a u s e n e n W e v e r (1937) gingen de galactosetolerantie na bij 26 Basedowpatiënten: de bloedsuikercurve verliep op een hooger niveau dan normaal het geval is. Dit zou gedeeltelijk het gevolg zijn van versnelde resorptie van suiker uit den darm, wat blijkt uit het vroeger verschijnen in het bloed; het verminderde vermogen om koolhydraat te verwerken berust zeker op leverbeschadiging.

Zij vonden, dat de veranderingen in de glucosetolerantie gewoonlijk in evenredige verhouding stonden met den ernst van het ziektegeval.

Dat het lage glycogeen gehalte van de lever de oorzaak is van deze veranderingen, verwerpen zij op grond van de normale galactosecurven, die bij een gelijktijdig onderzochte groep van 14 diabetespatiënten werden vastgesteld; bij deze patiënten mogen n.l. eveneens lage leverglycogeenwaarden worden verondersteld.

M a d d o c k, C o l l e r e n P e d e r s e n (1937) vonden bij 8 van de 13 lijders aan thyreotoxicose een gestoorde leverfunctie

wat bleek uit een verhoogd bilirubinegehalte van het bloed (3 mG %), Bromsulphaleinretentie, of beide.

Zij vonden een duidelijk verband tusschen den graad van leverbeschadiging en den ernst van de thyreotoxicose.

Bartels (1938) verrichtte bij een groot aantal gevallen (148) van thyreotoxicose een functioneel leveronderzoek met de Quick-test; hij vond in de overgrote meerderheid der gevallen een duidelijk verminderde hippuurzuuruitscheiding, die tijdens de voorbehandeling met Lugol verbeterde en 3 maanden na de operatie gewoonlijk normaal was geworden.

De gevonden leverfunctiestoornis ging in het algemeen parallel met den ernst van de thyreotoxicose.

Ook Boyce en McFetridge (1938) waren door middel van de Quick-test in staat bij een groot aantal gevallen leverfunctiestoornissen aan te toonen. Bij de nodeus toxische vormen was de stoornis in het algemeen wat minder uitgesproken dan bij de diffuus toxische stumavormen.

*Samenvatting: In een groot percentage van de gevallen worden bij thyreotoxicose leverfunctiestoornissen gevonden. In het algemeen zijn deze stoornissen sterker uitgesproken naarmate het ziektebeeld ernstiger is.*



## HOOFDSTUK II.

### OVER DE MOGELIJKE BETEKENIS VAN DEN „LEVER- FACTOR" VOOR HET ONTSTAAN VAN DE POST-OPERATIEVE CRISIS.

Uit het voorgaande hoofdstuk blijkt, dat pathologisch-anatomische, experimenteele en klinische bevindingen er op wijzen, dat de lever bij de thyreotoxicose een bijzondere plaats inneemt, en dat aan de functie van dit orgaan, voor het tot ontwikkeling komen van de ziekte in al haar uitingen, wellicht primaire betekenis moet worden toegekend.

In dit licht gezien is het niet verwonderlijk, dat men zich heeft afgevraagd of de „leverfactor" mogelijkwijs van betekenis zou kunnen zijn voor het tot stand komen van de meest gevreesde, en tegelijk minst begrepen complicatie die zich bij de operatieve behandeling van de thyreotoxicose kan voordoen: de post-operatieve crisis.

Hoewel de post-operatieve crisis, sinds de voorbehandeling met sol. Lugoli volgens Plummer, veel minder voorkomt dan vroeger, heeft zij nog steeds het grootste aandeel in de tegenwoordige operatieve mortaliteit.

Over het wezen en de oorzaak van de post-operatieve crisis zijn in den loop der tijden verschillende hypothesen gevestigd.

De toestand wordt gekenmerkt doordat in aansluiting aan de operatie een beangstigende verergering van alle verschijnselen optreedt: zweeten, beven, sterke psychische en motorische onrust, slapeloosheid, delirium cordis, cyanose. De temperatuur stijgt steeds en vaak buitengewoon sterk (tot 42°!). In de ongunstig verlopende gevallen treedt na 1—2 dagen de dood in doordat het hart het opgeeft.

Men krijgt den indruk met een acute verergering van de thyreotoxicose te doen te hebben. „Das klinische Bild macht in schweren Fällen förmlich den Eindruck, als ob irgend ein vitaler Hemmungsmechanismus verloren gegangen ist, und nun

der Organismus wie eine ihrer Bremsvorrichtung beraubte Maschine in rasender Fahrt der Katastrophe zujagt." (Melchior)

In het algemeen komt de post-operatieve crisis voor bij de zware vormen van thyreotoxicose en wel onafhankelijk van den omvang van het operatief ingrijpen en van de wijze van verdooven (locaal-anaesthesie of narcose).

Over de oorzaak van dezen gevaarlijken toestand tast men in het duister. Men heeft gedacht, dat de directe aanleiding kon zijn de resorptie van bloed en wondsecret (Kocher); anderen hebben geprobeerd een verklaring te vinden in de veronderstelling, dat door het manipuleeren aan de struma tijdens de operatie een groote hoeveelheid schildklierincret vrij komt en dan door de wond wordt geresorbeerd.

Rehn neemt aan, dat door het psychisch trauma, dat de operatie voor den patiënt vormt, een sterke hypersecretie van de schildklier optreedt, die aanleiding geeft tot het ontstaan van de genoemde verschijnselen.

Tegen al deze verklaringen zijn gemakkelijk bedenkingen in te brengen. Ook na kleine operaties (onderbinding van arteriën), waarbij de schildklier in het geheel niet wordt gelaedeerd, zijn heftige post-operatieve reacties waargenomen, die zelfs letaal eindigden; verder is het bekend, dat patiënten met thyreotoxicose, die een operatie, op een geheel ander gebied gelegen, ondergaan, soms reageeren met een typische post-operatieve crisis.

Hiervan beschreven Rehn en Mayo gevallen na ovariotomie; Curtis twee na sympathicusoperaties.

Hirst deed een rondvraag bij Amerikaansche gynaecologen, waaruit bleek, dat van de 71 Basedowpatiënten bij wie operaties op ander gebied dan aan de schildklier werden verricht, er 15 waren gestorven; bij 13 hiervan trad in aansluiting aan de operatie de dood in onder het typische beeld van de post-operatieve Basedowreactie.

Bepalingen van het basale metabolisme hebben geleerd, dat dit na de operatie aanzienlijk toeneemt, om dan weer parallel met temperatuur en pols te dalen. Het is echter nog de vraag of dit een bevestiging vormt van de opvatting, dat de thyreotoxicose een acute verergering ondergaat, of dat de stijging



van het basale metabolisme uitsluitend het gevolg is van de koorts na de operatie.

Verder heeft men gemeend, dat de thymus persistens resp. de thymus hyperplasticus, die herhaaldelijk bij autopsie bij de ziekte van Basedow gevonden wordt, mogelijk van beteekenis is voor het ontstaan van de postoperatieve crisis. Het is echter niet aan te nemen, dat hierin de verklaring van het mysterie gelegen is, want bij een aantal patiënten, die in een post-operatieve crisis zijn gestorven, wordt geen thymus persistens gevonden; anderzijds moet worden aangenomen, dat een groot aantal patiënten, die géén crisis doormaakten, toch een thymus persistens hebben. Er is ook geen enkele overeenkomst tusschen de verschijnselen van den acuten thymusdood bij den status thymico-lymphaticus, die als plotselinge hartcollaps optreedt, en de post-operatieve crisis met delirium cordis en hyperthermie.

Voorloopig staat men op het standpunt, dat de post-operatieve crisis moet worden opgevat als een door het insult van de operatie bewerkstelligde, acute verergering van de specifieke Basedowsymptomen; dus een paroxysme van de ziekte, dat in de ernstigste gevallen door uitputting van het hart tot den dood voert (Klose).

Wanneer wij nu nagaan, welke beteekenis de „leverfactor” bij de thyreotoxicose heeft, dan is vooral één waarneming belangrijk, n.l. dat de thyreotoxicose des te sterker is uitgesproken naarmate de lever meer in haar functies gestoord is. Vooral het verdwijnen van reservestoffen (glycogeen) uit de cellen schijnt voor deze functievermindering van het grootste belang te zijn, en het is zeer waarschijnlijk, dat deze glycogeenverarming van de lever, en misschien ook van de andere organen, deze voor circuleerende giften en in het bijzonder voor thyroxine zelf gevoeliger maken.

De lever wordt als het orgaan beschouwd, dat in staat is en de opgave vervult om circuleerende schildklierproducten en de afbraakproducten der weefsels, die bij de verhoogde stofwisseling van Basedowpatiënten in vermeerderde hoeveelheden in het bloed circuleeren, te ontgiften.

Men zou zich het volgende zeer goed kunnen voorstellen:



Wanneer de, tengevolge van thyroxine ontstane veranderingen in de lever maar sterk genoeg zijn ontwikkeld, en de functioneele reserve daardoor sterk is verminderd, kan het orgaan op een gegeven oogenblik een bijkomende plotselinge belasting niet meer aan, en treedt acute leverinsufficiëntie op. Daar de zeer belangrijke detoxificeerende functie dan eveneens te kort schiet, ontstaat een auto-intoxicatie van het heele lichaam, die tot zeer ernstige verschijnselen aanleiding geeft en den dood ten gevolge kan hebben.

Neemt men deze hypothese aan, dan is hiermee een drietal toestanden te verklaren, die herhaaldelijk bij thyreotoxicose worden waargenomen, en waarvan het allerheftigste syndroom zeer veel op elkaar gelijkt.

I. *De toxische thyreoïdcrisis*, waarbij het door een acute exacerbatie plotseling toegenomen hormoonoverschot het labiele functioneel evenwicht van de lever verstoort, leverinsufficiëntie optreedt en hierdoor de belangrijkste remming van de thyroxinewerking vervalt.

II. De hier zeer veel op gelijkende toestanden, die veroorzaakt worden door op zichzelf lichte *infecties*.

Meyler heeft er op gewezen, dat Basedowpatiënten hiervoor buitengewoon gevoelig zijn: na een lichte angina zag hij bij 5 patiënten den dood optreden onder het typische beeld van de post-operatieve thyreoïd-shock: polsversnelling, zeer hoge temperaturen, opwinding, zweeten, en tenslotte coma waarin de dood optrad. Een sepsis bestond niet; micro-organismen werden niet in het bloed gevonden; het bloedbeeld was normaal. Ook bij obductie werden geen verschijnselen van sepsis gevonden.

Meyler verklaart dezen toestand door een acute verergering van de thyreotoxicose aan te nemen, en wijst op de verhoogde gevoeligheid van dieren, die met thyroxine zijn behandeld voor verschillende giften in op zichzelf niet doodelijke dosering.

Wanneer men bedenkt, dat juist de glycogeenarme lever uiterst gevoelig is voor bacterieele giften, zoodat hierdoor in het experiment uitgebreide necrosen ontstaan (Habán), is het zeer goed mogelijk, dat dit bij den mensch evenzoo het geval is, met het gevolg, dat het functioneel evenwicht wordt verstoord.

III. *De post-operatieve crisis.* Door de operatie worden verschillende, nog te bespreken, wijzigingen in den toestand gebracht, die tezamen een voldoende belasting van de leverfunctie kunnen vormen om in sommige gevallen leverinsufficiëntie te veroorzaken.

Hierdoor zou tevens de post-operatieve reactie bij operaties op andere plaatsen in het lichaam verklaard worden.

Deze opvatting zou, indien juist, de door Moebius uitgesproken, en bijna algemeen aanvaarde opvatting, dat de dood bij de ziekte van Basedow een hartdood is, weerleggen.

„Der Tod bei der Basedowschen Krankheit ist vielmehr in vielen Fällen ein Lebertod durch versagen der nötigen Entgiftung der Thyroxine". (Rössle).

Vooraf wat betreft de prognose en de behandeling, zou de lever dan in het middelpunt van de belangstelling komen te staan.

In de uiteengezette opvatting wordt aangenomen, dat acute leverinsufficiëntie de oorzaak is van het wegvallen van het voornaamste remmingsmechanisme van de thyroxinewerking waarover het lichaam beschikt, met het gevolg, dat het nog in het organisme aanwezige thyroxine aanleiding geeft tot het syndroom van de post-operatieve crisis.

De post-operatieve reactie wordt aldus wel degelijk opgevat als een acute verergering van de thyreotoxicose, echter is leverinsufficiëntie hiervoor de directe oorzaak.

Vooraf van Amerikaansche zijde heeft men zich in de laatste jaren bezig gehouden met de vraag, of de leverinsufficiëntie als zoodanig niet aanleiding geeft tot het beeld van de post-operatieve crisis.

Men heeft zich dit afgevraagd, omdat het syndroom van de post-operatieve crisis in zeer veel opzichten overeenkomt met het beeld van de acute leverinsufficiëntie zooals die wordt waargenomen bij verschillende toestanden, die niets met thyreotoxicose hebben uit te staan.

Leverinsufficiëntie komt veel meer voor dan tot voor kort werd vermoed.



Langzamerhand begint men dit te beseffen, en wordt bij de behandeling van verschillende chirurgische afwijkingen meer aandacht besteed aan den leverfactor.

Dit heeft tot dusver veel te wenschen overgelaten.

Is het sinds jaar en dag een routine gewoonte om hart, longen en nieren vóór de operatie te onderzoeken en zoo noodig het operatief ingrijpen uit te stellen totdat de patiënt door doelmatige voorbehandeling in een beteren toestand is gebracht, even gebruikelijk is het om de lever als een quantité négligeable te beschouwen, en hieraan niet de geringste aandacht te besteden.

Gezien het groote aantal voor het leven noodzakelijke functies, die de lever vervult, waardoor dit orgaan tot een der belangrijkste van het lichaam wordt gestempeld, is deze verwaarloozing in de chirurgische kliniek een op het eerste gezicht onverklaarbaar verschijnsel.

Men moet dit wijten aan een aantal factoren: zooals nader besproken zal worden is een belangrijk punt de enorme reserve van de lever, die het haar mogelijk maakt onder de meest ongunstige omstandigheden haar vitale functies normaal te blijven vervullen, zoodat men ten onrechte zou kunnen meenen, dat van deze zijde practisch geen bezwaar te duchten valt.

Men vergeet wel eens, dat uitingen van leverinsufficiëntie dikwijls pas na speciale onderzoekingen kunnen worden vastgesteld, en men loopt het gevaar, wanneer men er niet scherp op let, zich door de meer in het ooglopende manifestaties van andere organen dusdanig te laten afleiden, dat leverinsufficiëntie, wannéér deze zich onverhoopt voordoet, in het geheel niet wordt herkend.

Zoo kon het gebeuren dat Henschen, die in 1932 een enquête hield onder 400 leden van de „Deutsche Gesellschaft für Chirurgie“ over het onderwerp: „postoperatieve leverbeschadiging“, slechts 150 antwoorden ontving, waarvan 55 de mededeeling: „nooit leverbeschadiging te hebben waargenomen“ bevatten!

Vele chirurgen wezen er bij deze gelegenheid op, dat overbelasting der ziekenhuisartsen met administratief werk, waarbij nog komt het ontbreken van de noodige laboratoriumuitrusting en -krachten, de wetenschappelijke uitwerking van klinische



waarnemingen en daarmee het vaststellen van dergelijke leverbeschadigingen, vrijwel onmogelijk maakt.

Dit was voor Henschen aanleiding om een vurig pleidooi te houden voor de noodzakelijkheid van een meer internistische instelling in de chirurgie. Hierbij draaide hij het oude gezegde van Bilroth om en zei: „die Chirurgie musz heute immer interner werden!“ Zonder dat hieraan voldaan was zou het nooit mogen gelukken de lever, het orgaan der mysterie, voor de chirurgie te ontdekken.

Intusschen is de belangstelling voor den leverfactor bij chirurgische afwijkingen, mede door de verbetering van de functioneele leverdiagnostiek van de laatste jaren, aanzienlijk toegenomen. In tal van klinieken wordt tegenwoordig bij de daarvoor in aanmerking komende afwijkingen regelmatig een functioneel leveronderzoek ingesteld. Dit heeft o.m. ten gevolge gehad, dat ook het klinische beeld van de leverinsufficiëntie scherper omlijnd is geworden.

In een aantal gevallen, waarbij de dood na de operatie optrad onder verschijnselen, die niet het gevolg konden zijn van de gewone complicaties als: shock, bloeding, embolie, infectie en complicaties van hart en longen, kwam men tot de overtuiging, dat de oorzaak gezocht moest worden in leverinsufficiëntie.

Klinisch kan men 2 geheel verschillend verlopende vormen onderscheiden:

I. De meest acute vorm, die het snelst tot den dood voert, werd in 1924 voor het eerst door Heyd beschreven. Deze toestand is gekarakteriseerd door plotselinge, snelle en voortdurende temperatuurstijging gedurende den eersten dag na de operatie; de bloeddruk daalt, de pols wordt zeer snel; tenslotte treedt collaps op; de patiënt, die aanvankelijk een buitengewoon sterke onrust vertoont, geraakt in coma en de dood volgt meestal binnen 36—48 uur na de operatie.

De temperatuur, die steeds buitengewoon hoog is (beschreven worden temperaturen tot 42°,8!), vormt het middelpunt van dit merkwaardige symptomencomplex, vandaar dat men dit in Amerika veelal aanduidt met den naam: „the high-temperature liver-death syndrome“.

II. In andere gevallen is het verloop geheel anders: Nadat

zich gedurende de eerste 5—8 dagen na de operatie geenerlei bijzonderheden hebben voorgedaan, treedt een verandering op in het algemeen welbevinden van den patiënt; de polsfrequentie neemt toe en de temperatuur loopt op; de urinesecretie vermindert, terwijl in de urine eiwit, etter en soms bloed kunnen worden aangetroffen. Niet zelden geraakt de patiënt in een soort van delirium dat snel overgaat in coma.

De stikstofhoudende elementen in het bloed nemen toe, die in de urine verminderen. Onder misselijkheid en braken ontwikkelt zich het beeld van een ernstige *uraemie* met totale anurie. Algemeen oedeem treedt op en 10—14 dagen na de operatie volgt de dood.

Dit syndroom dat overheerscht wordt door uraemische verschijnselen wordt wel aangeduid met den naam: „the liver-kidney syndrome”, of ook wel met: „the deferred liver-death”.

Bij beide typen worden bij obductie meestal leververanderingen gevonden: leververgroting, vette infiltratie, leucocyteninfiltraten, parenchymbloedingen, en uitgebreide celnecrosen die meestal in het centrum van de leverkwabjes zijn gelegen (Sutton, Helwig en Schutz, Boyce).

Daarnaast (type II) vindt men uitgebreide veranderingen in de nieren: parenchymateuze degeneratie, necrose van de epitheliën van de tubuli contorti, plaatselijke bloedingen en soms interstitieele leucocyteninfiltraten.

Werd het „leverdood” syndroom aanvankelijk vooral na galblaasoperaties waargenomen (Heyd, Boyce en McFetridge), later bleek dit niet zoo zelden voor te komen na operaties aan pancreas (Heyd, Boyce), maagdarm kanaal, bij ileus (le Noir, de Courcy), na levertrauma (Helwig en Schutz, Boyce en McFetridge), na splenectomie (Heuer), gynaecologische operaties (Connell, de Courcy), ja zelfs een enkele keer na kleinere operaties zooals appendectomiën en breukoperaties.

Ook na uitgebreide verbranding wordt soms een ziektebeeld waargenomen dat sprekend lijkt op het bovengenoemde.

Ook in het experiment is het gelukt het typische hyperpyretische leverdoodssyndroom te verwekken.



Sutton onderbond bij een aantal honden groote leverarteriën wat in een aantal gevallen tot gevolg had, dat de dieren onder de typische verschijnselen van den hyperpyretischen leverdood zeer snel te gronde gingen. Steeds werden in de lever de typische veranderingen, die uit de menschelijke pathologie bekend zijn, gevonden (diffuse desorganisatie van de leverbalkjes en uitgebreide necrosen).

Nierveranderingen werden bij zeer snel letaal verlopende gevallen niet gevonden, wat er voor pleit, dat de bij sommige vormen van leverdood gevonden nierbeschadiging secundair is aan de levernecrose: er is tijd noodig voor het ontstaan van deze veranderingen.

Dit experiment maakt het waarschijnlijk dat de hyperpyretische leverdood na galblaasoperaties in een aantal gevallen optreedt tengevolge van het bij ongeluk onderbinden van een leverarterie. De kans dat dit gebeurt, is, gezien het veelvuldig voorkomen van een abnormaal vaatverloop van de rechter arteria hepatica (Sutton: in  $> 50\%$ ) of van accessorische leverarteriën (Thoreck: in  $33\%$ ), niet gering.

In het meerendeel der gevallen zal de oorzaak echter, evenals bij de gevallen van leverdood na operaties waarbij de lever niet rechtstreeks is betrokken, gelegen zijn in andere factoren die de fatale leverinsufficiëntie bewerkstelligen.

Volgens Heyd kan bij iedere operatie tengevolge van fysieke, chemische, infectieuze, mechanische en toxaemische traumata deze katastrophe ontstaan. In het bijzonder is de mogelijkheid hiertoe aanwezig, wanneer de lever van te voren tengevolge van welke oorzaak ook abnormaal was en de functioneele reserve verminderd.

Met dat al blijft de leverinsufficiëntie een duistere zaak. Wat men in de kliniek vindt verschilt geheel van het syndroom dat in het experiment na hepatectomie wordt waargenomen.

Hypoglycaemie is zeldzaam, doch het is mogelijk met behulp van verschillende functieproeven een stoornis in de koolhydraatstofwisseling aan te toonen.

Ook is het in sommige gevallen gelukt een stoornis in de eiwitstofwisseling (deaminisatie) vast te stellen, en in zeldzame gevallen wordt een verhoogd urinezuurgehalte van het bloed gevonden.



Soms bevat het bloed veel vet (bij vettige degeneratie van de lever), maar veel vaker dalen de vetachtige stoffen in het bloed tot een laag niveau, en de cholesterine-esters verdwijnen niet zelden geheel.

De excretorische functies (bilirubinegehalte, kleurstoftests) zijn steeds verminderd.

Geen van al deze stoornissen is noodzakelijkerwijs ernstig of fataal, m.a.w. we moeten elders zoeken naar het mechanisme waardoor leverinsufficiëntie den dood veroorzaakt.

Het klinische syndroom doet sterk aan een intoxicatie denken, en, hoewel het absolute bewijs voor deze hypothese ontbreekt, stelt men het zich zoo voor, dat het syndroom van de leverinsufficiëntie fundamenteel afhankelijk is van een falen van het detoxificeerende mechanisme van de lever.

Zooals bekend is, vormt de lever de eerste defensielinie tegen vele endogene en exogene toxinen; wanneer haar functie op dit gebied tekort schiet ontstaat een auto-intoxicatie van het lichaam; de levercellen zelf hebben van de circuleerende toxinen in de eerste plaats te lijden, en men kan zich voorstellen dat hierdoor de detoxificeerende functie nog meer afneemt, en aldus een circulus vitiosus ontstaat.

Het geheele gewicht van de excretorische functie valt nu op de nieren; op den duur worden deze eveneens zwaar beschadigd, renale insufficiëntie is het gevolg en dit is dan uiteindelijk de doodsoorzaak.

Er bestaat volgens deze opvatting geen principieel verschil in de wijze van ontstaan van beide vormen van leverdood. De oorzaak is gelegen in een van te voren aanwezige, bepaalde graad van leverbeschadiging, die onder normale omstandigheden geen aanleiding tot stoornissen behoeft te geven. Wordt echter door operatie of welke oorzaak ook een extra functioneele belasting in het leven geroepen, dan kan hierdoor een echte leverinsufficiëntie, met name van de detoxificeerende functie, ontstaan met als gevolg toxaemie.

Onbekend is of deze toxaemie uitsluitend tot stand komt door ophouden van de detoxificeerende functie dan wel veroorzaakt wordt door een toxine dat de beschadigde levercellen zelf aan de circulatie afgeven.

Bij den peracut verloopenden hyperpyretischen vorm treedt

de dood in vóórdat de nieren nog door de toxinen zijn beschadigd; bij den langzaam verloopenden uraemischen vorm kunnen de nieren eenigen tijd de uitgevallen excretorische leverfunctie compenseeren, worden op den duur hierbij echter zoo zwaar beschadigd dat ook hun functie insufficiënt wordt, zich uraemie ontwikkelt en de dood volgt.

Vergelijken wij nu den toestand, die wij kennen als post-operatieve thyreoïdcrisis met de beschreven vormen van leverinsufficiëntie, dan is niet te ontkennen, dat er zeer veel punten van overeenkomst bestaan.

Het klinische beeld van de post-operatieve crisis lijkt als twee druppels water op het syndroom van den hyperpyretischen leverdood.

Ook hier zien wij na de operatie de temperatuur en de pols zeer sterk oploopen; de motorische en geestelijke onrust van den patiënt nemen sterk toe; tenslotte treedt ook hier collaps en niet zelden coma in, waarna de dood in de ongunstig verloopende gevallen meestal binnen 48 uur na de operatie volgt.

Klinisch krijgt men den indruk te maken te hebben met een ernstige toxaemie.

Bij obductie van patiënten die in een crisis zijn overleden, worden in alle gevallen in de lever min of meer uitgebreide necrosen gevonden (Beaver en Pemberton).

Afwijkingen van de nieren zijn niet constant; zij worden waargenomen wanneer het langen tijd heeft geduurd voor de exitus is ingetreden.

Ook hier is men algemeen van opvatting dat deze laesies (degeneratieve processen, vette degeneratie, troebele zwelling en necrose van de epitheliën der tubuli contorti) vermoedelijk terminaal ontstaan; het is zeer goed mogelijk dat de nierbeschadiging secundair is aan de leverbeschadiging.

De pathologisch-anatomische bevindingen komen dus overeen met die, welke bij den leverdood worden aangetroffen.

De overeenkomst in klinisch zoowel als pathologisch-anatomisch opzicht tusschen de post-operatieve crisis en het leverdoodsyndroom is zoo treffend, dat er nauwelijks aan te twijfelen valt dat de lever bij het ontstaan van de post-operatieve crisis een uiterst belangrijke rol speelt.



Men moet zich voorstellen dat de zoowel in pathologisch-anatomisch als in functioneel opzicht beschadigde lever de extra-belasting die de operatie vormt niet meer kan verwerken, waarop insufficiëntie, althans van de detoxificeerende functie, volgt.

Nu heeft het functioneel leveronderzoek in de laatste jaren geleerd, dat de strumectomie inderdaad een functioneele belasting beteekent, wat tot uitdrukking komt in de regelmatig aantoonbare verergering van reeds bestaande functiestoornissen onmiddellijk na de operatie, of in het optreden van functiestoornissen die van te voren niet bestonden.

Het bilirubine gehalte van het bloed stijgt; Bromsulphalein-retentie treedt op (Maddock).

Volgens Barlett verandert de samenstelling van de plasma-eiwitten (vermindering albuminen, stijging van de globulinen, omkeering van de albumine-globuline quotient) en is ook door quantitative bepaling van het amylasegehalte van bloedserum vlg. Somogyi, waarin hij de gevoeligste leverfunctie proef ziet die op het oogenblik bestaat, binnen 8 uur een sterke vermindering van de leverfunctie aan te toonen, die 48 uur aanhoudt en dan geleidelijk weer verdwijnt.

Ook door middel van de Quick-test kon een scherpe daling van de leverfunctie op den eersten dag na de operatie worden aangetoond (Boyce en McFetridge); de hippuurzuur uitscheiding is dikwijls na 7 dagen nog niet normaal geworden (Lahey en Bartels).

Tijdens een post-operatieve crisis is deze functievermindering meestal zeer sterk. Hurxthal vindt bij zijn uitgebreid onderzoek naar het cholesterinegehalte van het bloed bij thyreotoxicose tijdens de crisis de laagste cholesterinewaarden.

Dinsmore wijst er op dat de icterus-index dan steeds sterk toeneemt en zelfs manifeste icterus kan optreden. Hij is er van overtuigd dat leverinsufficiëntie de gewone oorzaak is voor post operatief optredend delirium, welke meening door Crile gedeeld wordt.

Tenslotte moge nog gewezen worden op een merkwaardig verschil wat betreft de mortaliteit na strumectomie wegens thyreotoxicose bij verschillende rassen. Lehman en Shearburn, Boyce en McFetridge, hebben er de aandacht op gevestigd dat



deze cijfers voor negers veel hooger zijn dan voor blanken. Wat de oorzaak hiervan is, is niet bekend; vermoedelijk is een factor van beteekenis, dat negers in het algemeen veel later medische hulp zoeken dan blanken, zoodat het aantal gevallen met thyreotoxicose van langen duur, en ook de ernst van de ziekte dikwijls grooter is in deze groep. Geheel in overeenstemming met het voorgaande is echter, dat Boyce in een vergelijkend onderzoek bij blanken en negers, die aan hyperthyreoïdie leden, bij de laatst genoemden ernstiger leverfunctiestoornissen vond.

Het is niet eenvoudig te verklaren hoe het komt dat de operatie een functioneele belasting voor de lever beteekent. Zonder twijfel zijn een groot aantal factoren tezamen hiervoor verantwoordelijk.

*Anaesthesie.* Hoewel dit in ons land minder gebruikelijk is, wordt de strumectomie elders (Amerika) veelal in narcose verricht. Men maakt tegenwoordig vooral gebruik van gasnarcosen (lachgas, aethyleen, cyclopropan) die minder schadelijk zijn dan chloroform- en aethernarcose, waarvan het ongunstig effect op de leverfunctie, vermoedelijk mede als gevolg van het hierdoor veroorzaakte glycogeenverlies (Mann), welbekend is.

Proeven van Rosenthal en Bourne, later van Boyce en McFetridge hebben echter bewezen, dat ook deze narcotica een onmiddellijk optredende leverfunctiestoornis ten gevolge hebben. Vooral voor zuurstofgebrek (lachgas) schijnt de lever buitengewoon gevoelig te zijn.

Maar ook lokaal-anaesthesie is in dit opzicht niet onschuldig. Voor lumbaalanaesthesie, waardoor volgens Boyce de leverfunctie zelfs ongunstiger beïnvloed wordt dan door welke andere methode van anaesthesie (chloroform inbegrepen!) ook, moet de verklaring hiervan, behalve in den ongunstigen invloed van het anaestheticum zelf op de lever, gezocht worden in de sterke daling van den bloeddruk, die weer in zuurstofgebrek resulteert.

Het is echter bekend dat een gewone novocaine injectie bij den thyreotoxicoselijder ernstige verschijnselen ten gevolge kan hebben. In vroeger jaren was het in de Mayoklinieken de

gewoonte om, wanneer een patiënt was voorbehandeld en er twijfel bestond of hij de operatie goed zou doorstaan, een „tolerantietest” in den vorm van een klein operatief ingrijpen (arterie onderbinding, injectie van warm water, novocaine-injectie) te verrichten. Reageerde de patiënt hierop niet, dan werd tot strumectomie overgegaan. Dat deze tolerantietests echter niet onschuldig waren blijkt uit een mededeeling van Mayo en Pemberton dat in 1923 één van de drie met  $\frac{1}{2}$  % novocaine ingespoten patiënten succumbeerde!

*Morphine* geeft ten koste van leverglycogeen aanleiding tot hyperglycaemie en heeft mogelijk bij den Basedowpatiënt met zijn glycogeenarme lever in het bijzonder een nadeeligen invloed op de leverfunctie.

Het is verder waarschijnlijk dat de *uit de operatiewond geresorbeerde producten* een nadeeligen invloed op de lever hebben.

In hoeverre *psychische momenten* van beteekenis zijn voor de optredende leverinsufficiëntie is moeilijk na te gaan, maar zeer waarschijnlijk is het, dat hierdoor via het vegetatieve zenuwstelsel een beïnvloeding van andere endocrine organen, en mogelijk van de lever zelf plaats vindt. Zeker is, dat in het buitengewoon gecompliceerde gebeuren het vegetatieve zenuwstelsel en verschillende endocrine organen een rol spelen.

Een aanwijzing hiervoor vormt de waarneming van Maddock c.s., dat tijdens de post-operatieve crisis de adrenalinewaarden van het bloed verhoogd zijn; bij herstel van den patiënt worden zij weer normaal.

Dit overzicht mag niet worden beëindigd zonder te wijzen op bevindingen die in tegenspraak zijn met de opvatting, dat de leverfactor van overwegend belang zou zijn voor het ontstaan van de post-operatieve crisis.

Men zou namelijk verwachten, dat in die gevallen, waarbij vóór de operatie belangrijke leverfunctiestoornissen worden gevonden, ernstige post-operatieve reacties niet zullen uitblijven.

Nu berichten de schrijvers die een onderzoek naar den samenhang tusschen leverfunctiestoornissen en post-operatieve reactie hebben ingesteld (Bartels, Maddock c.s., Boyce en



McFetridge), dat dit in vele gevallen niet zoo is. Niet zelden werd bij een duidelijke leverfunctiestoornis een rustigen decursus waargenomen, terwijl omgekeerd patiënten waarbij slechts een geringe leverfunctiestoornis kon worden aangetoond, soms reageerden met een ernstige crisis. Wel wordt in alle gevallen na de operatie een onmiddellijke verergering van de leverfunctiestoornis vastgesteld.

Bij de bespreking van het eigen onderzoek zal hier nader op worden ingegaan.

De eenige manier om een antwoord te verkrijgen op de vraag, of den leverfactor al of niet de geschetste beteekenis bij de operatieve mortaliteit van de thyreotoxicose toekomt, zou gelegen moeten zijn in het toepassen op groote schaal van prophylactische, zoowel als therapeutische maatregelen die speciaal op verbetering van den toestand van de lever gericht zijn. Indien hierdoor de mortaliteit zou verminderen, is het klinische bewijs voor de juistheid van deze veronderstelling geleverd.

Deze wijziging van de tot nog toe gebruikelijke behandeling is natuurlijk alleen aangewezen, wanneer er zekerheid over bestaat, dat de genoemde maatregelen ook bij den zeer bijzonderen toestand, die door de thyreotoxicose in het leven wordt geroepen, het beoogde doel, n.l. verbetering van den levertoestand, inderdaad zullen verwezenlijken.

In het volgende hoofdstuk zullen de theoretische beginselen, die aan dit vraagstuk ten grondslag liggen, worden besproken.

Over het resultaat van prophylactische maatregelen tijdens de voorbehandeling heb ik in de literatuur van klinische zijde geen mededeelingen gevonden.

Dit was voor mij dan ook in het bijzonder de aanleiding om het in dit proefschrift medegedeelde onderzoek te verrichten.

De in de literatuur vermelde resultaten van de suikertherapie, die na de operatie ter voorkoming en ter bestrijding van ernstige post-operatieve reacties wordt toegepast, zijn hoopgevend en wijzen er op, dat men in glucose inderdaad een hoogst waardevol middel tegen deze toestanden heeft gevonden (Dinsmore, Crile). Tegelijk vormen deze resultaten een aanwijzing, die sterk voor het belang van den leverfactor bij deze toestanden pleit.



Frazier, Brown, Frieman en North, die de intraveneuze glucosetherapie als prophylaxis tegen ernstige post-operatieve reacties toepasten bij 70 zwaar zieke patiënten, zagen hierbij geen crisis optreden, terwijl zelfs geen reacties voorkwamen, die een crisis benaderden; zij verloren geen enkelen patiënt. In een andere serie van 100 gevallen, waarbij geen glucose werd gegeven, stierven twee patiënten in een crisis, terwijl een derde patiënt een zeer ernstige reactie doormaakte.

Boyce en McFetridge berichten, dat de operatieve mortaliteit in Charity-Hospital, New Orleans, na het invoeren van het glucose-infuus als routine-methode, daalde van 10,8 % (19 van de 177) in 1933, tot 6,6 % (8 van de 121) in 1936.

Deze cijfers stammen van een te klein materiaal om overtuigend te zijn, maar vormen toch een aanmoediging om op dezen weg voor te gaan.

*Samenvatting: De post-operatieve thyreoïd crisis lijkt zowel in klinisch als in pathologisch-anatomisch opzicht zeer veel op datgene, dat bij den hyperpyretischen leverdood wordt waargenomen.*

*Door de strumectomie wordt een extra belasting van de leverfunctie veroorzaakt, hetgeen blijkt uit de regelmatig optredende verergering van bestaande functiestoornissen na de operatie.*

*Bij thyreotoxicose bestaan in de meeste gevallen leverfunctiestoornissen, die het gevolg zijn van pathologisch-anatomische en (of) functioneele leverbeschadiging.*

*In die gevallen, waarbij zich heftige post-operatieve reacties voordoen, moet aangenomen worden, dat het functioneel evenwicht door de operatie verstoord is geraakt en acute leverinsufficiëntie, met name van de detoxificeerende functie is opgetreden, en dat de daardoor ontstane toxaemie aanleiding geeft tot de heftige verschijnselen. De aard van deze toxaemie is niet bekend, doch vermoedelijk speelt het thyroxine zelf hierbij een groote rol.*

*De gunstige resultaten, verkregen met een op verbetering van den levertoestand gerichtte behandeling (glucosetherapie), vormen een klinische aanwijzing, dat de leverfactor bij het ontstaan van de post-operatieve crisis inderdaad van groot belang is.*

### HOOFDSTUK III.

#### OVER DE VOOR- EN NABEHANDELING BIJ OPERATIE WEGENS THYREOTOXICOSE.

In den loop van de laatste 20 jaar is de operatieve mortaliteit van de thyreotoxicose dusdanig verminderd, en zijn de resultaten van de operatieve behandeling in het overgrote meerendeel der gevallen gebleken zoo goed te zijn, dat de behandeling van deze ziekte tegenwoordig bijna onbetwist tot het domein van den chirurg wordt gerekend.

De grootste verbetering wat betreft de mortaliteit bij de operatieve behandeling is gekomen in 1922 toen Plummer de voorbehandeling met sol. Lugoli invoerde.

Het is evenwel goed te realiseeren, dat dit geschiedde op een tijdstip, dat de mortaliteit bij de behandeling van thyreotoxicose reeds aanzienlijk was gedaald, en wel door:

- I. Betera techniek.
- II. Beter chirurgisch inzicht.

Men had geleerd zekere factoren naar waarde te schatten; bij het kiezen van het tijdstip van operatie werd rekening gehouden met de wetenschap, dat lichamelijke en geestelijke onrust van den patiënt als ongunstig teeken moest worden opgevat; dat een gewichtstoename bij een caloriënrijk dieet een gunstige beteekenis had en bovenal was men er van doordrongen, dat bedrust en psychische rust tijdens de voorbehandeling noodzakelijk waren, wilde men de operatie met succes kunnen uitvoeren.

- III. Het vroeger in behandeling komen van den patiënt.

Destijds was men reeds de meening toegedaan, (Mayo en Permberton), dat de hoofdoorzaak van de hooge mortaliteit in vroeger jaren gelegen was in de bij thyreotoxicosen van langeren duur steeds optredende secundaire orgaanveranderingen. Het vroegtijdig in behandeling komen van den patiënt had een belangrijke daling van de mortaliteit ten gevolge.



Thompson wijst er op dat, nadat de enorme voordeelen die de voorbehandeling volgens Plummer met zich brengt, algemeen bekend waren geworden, vele chirurgen er maar al te veel toe kwamen deze duur betaalde lessen te vergeten. Men vertrouwde zoo zeer op de jodiumtherapie, dat zelfs een tijd lang gemeend werd, dat hierdoor een post-operatieve crisis met zekerheid voorkomen zou kunnen worden. Het kwam in de mode te zeggen, dat de behandeling van thyreotoxicose bestaat uit jodiummedicamentatie gedurende 10 dagen, gevolgd door subtotale strumectomie.

Weldra kwam men echter tot de pijnlijke ontdekking dat sommige patiënten, ondanks jodiumgebruik, nog steeds in aansluiting aan de operatie, of zelfs nog daarvóór, stierven.

Men is hierna tot het inzicht gekomen, dat jodium een zeer waardevol hulpmiddel bij de voorbehandeling is, doch dat daarnaast andere therapeutische maatregelen noodzakelijk zijn, wil men een zoo goed mogelijk resultaat bereiken en de mortaliteit tot een minimum terugbrengen.

Bij de operatieve behandeling van thyreotoxicose zijn van essentieel belang:

- I. De techniek van den chirurg.
- II. De voorbehandeling.
- III. De nabehandeling.

#### I. *De techniek.*

De bespreking van de wijzigingen en verbeteringen in de methodiek van de operatie ligt niet binnen het kader van dit proefschrift. Uitteraard zullen persoonlijke technische vaardigheid en ervaring van den chirurg een niet te onderschatten factor zijn bij de behandeling van thyreotoxicose.

#### II. *De voorbehandeling.*

##### a. Sol. Lugoli.

Bij de voorbehandeling blijft het toedienen van jodium in den vorm van Lugolsche oplossing (Plummer) het meest waardevolle middel, dat wij bezitten om den patiënt in een beteren toestand te brengen, en om na de operatie ernstige complicaties te voorkomen.



Voorop gesteld moet worden dat jodium, of dit nu in kleine of groote doses gegeven wordt, nooit in staat is een thyreotoxicose te genezen; in een groot percentage van de gevallen bewerkstelligt het echter een tijdelijke remissie van de ziekte.

Onder invloed van de Lugol treden histologische veranderingen in den krop op: de hyperplastische klier wordt colloïdhoudend en tegelijkertijd neemt het jodiumgehalte van de schildklier sterk toe (Zondek, Catell, Rienhoff). Klinisch vindt men alle verschijnselen van een remissie: de pols wordt langzamer, het basale metabolisme daalt, het gewicht neemt toe, de nerveuze manifestaties verminderen.

Op welke wijze het jodium tot deze gunstige verandering aanleiding geeft, en hoe het komt, dat deze remissie slechts tijdelijk is, waarna de patiënt min of meer jodium-refractair wordt, is niet bekend.

Plummer heeft de veronderstelling geuit, dat jodium het thyroxinemolecuul verandert. Dat het circuleerende thyroxine niet door jodium wordt beïnvloed werd echter door Kunde aangetoond, die geen invloed van jodium op de verhoogde grondstofwisseling van met thyreoïdextract behandelde honden kon vaststellen.

Een werking van het jodium langs directen of indirecten weg op de schildklier zelf blijkt uit het regelmatig optreden van histologische veranderingen in dit orgaan. Het vermogen om colloïd vast te houden wordt hersteld; de follikels zwellen op en drukken op de vaten, die het orgaan van bloed voorzien. Marine stelt zich voor, dat de hieruit voortkomende verandering in de mechanische vaatverhoudingen weer tengevolge heeft, dat minder thyroxine in de circulatie komt.

Abelin legt er den nadruk op, dat voor de hormoonregulatie, dus de vermeerderde of verminderde hormoonvorming en -afgifte, de samenwerking van de endocrine organen met het zenuwstelsel, en de wederzijdsche beïnvloeding van de verschillende hormonen (Eppinger, Falta, Rudinger), van het grootste belang zijn, doch dat het lichaam voor het tegengaan van een te sterke hormoonwerking zeker nog over andere afweerkrachten en afweerstoffen beschikt. Zoo heeft het di-joodtyrosine dat in de schildklier zelf wordt geproduceerd, een antagonistische werking aan thyroxine. De werkzaamheid van deze stof

is gering; volgens Abelin is di-joodtyrosine echter een ontledingsproduct van een andere jodiumhoudende substantie, een hooger en di-joodtyrosine vorm, dien hij uit schildklierweefsel kon isoleeren. Deze stof heeft een zeer sterke anti-thyreotoxische werking, en hij stelt zich voor dat, wanneer Lugol wordt toegediend, het jodium in de schildklier aan tyrosinehoudend materiaal wordt gebonden tot deze stof, het di-joodtyrosine-eiwit.

Hij acht het zeer waarschijnlijk, dat de gunstige werking van jodium via dit di-joodtyrosinecomplex tot stand komt. Daar er slechts een beperkte hoeveelheid tyrosinehoudend jodiumbindend materiaal in de schildklierepitheliën aanwezig is, zal dit na eenigen tijd opgebruikt zijn; dit zou het tijdelijke karakter van de door Lugol bewerkstelligde remissie kunnen verklaren.

Verder vestigt Abelin er de aandacht op, dat jodium ook buiten de schildklier om een werking uitoefent en wel speciaal de werkzaamheid verlaagt van stoffen, die het vegetatieve zenuwstelsel beïnvloeden of in het vegetatieve zenuwstelsel worden gevormd, n.l. adrenaline en het verwante sympathine. Experimenteel is dit op verschillende manieren aangetoond.

Er bestaat geen verschil van meening over, dat de patiënt met thyreotoxicose overgevoelig is tegen adrenaline-achtige stoffen, en dat bij thyreotoxicose een overproductie van deze stoffen plaats heeft.

Het is waarschijnlijk, dat de niet zelden waargenomen zeer acute verbetering van een thyreotoxicose na jodium toediening, op reacties met deze sympathicomimetische stoffen berust. De eigenlijke thyroxinewerking treedt, naar bekend is, immers langzaam op en neemt langzaam af.

Er zouden dus een thyreoïdale en een extra-thyreoïdale jodiumwerking kunnen worden aangenomen, die ieder op zichzelf zeer gecompliceerd zijn, en tezamen aanleiding geven tot het wisselende beeld van de jodiumbehandeling bij thyreotoxicose.

Over den duur van de voorbehandeling kunnen geen vaste regels gegeven worden; individualiseeren is noodzakelijk wil men thyreotoxicose met succes behandelen.



L e h m a n en S h e a r b u r n, die kortgeleden een uitgebreide studie over dit onderwerp hebben gepubliceerd, geven aan, dat het tijdstip van de operatie wordt bepaald na in aanmerking nemen van de volgende punten:

1. Subjectieve verbetering.
2. Objectieve verbetering: vermindering van de tremores, exophthalmus, motorische onrust, emotionaliteit, enz.
3. Polscurve.
4. Curve van het basale metabolisme.
5. Gewichtscurve.
6. Verandering in consistentie van de struma.

Zij komen tot de conclusie, dat de post-operatieve reactie niet wordt verminderd, en het herstel na de operatie niet wordt bespoedigd, wanneer men de voorbehandeling met jodium nog voortzet nadat de patiënt reeds een goede operatie-risico heeft gekregen.

#### b. Bedrust en behandeling van eventueele complicaties.

Het is een ervaringsfeit, dat lichamelijke en vooral ook geestelijke rust een bijzonder goed effect op den patiënt heeft. Men zal hem dan ook, indien mogelijk, geïsoleerd verplegen.

Dit heeft bovendien het voordeel, dat de patiënt niet blootgesteld wordt aan de kans van besmetting. Bekend is, dat thyreotoxicosepatiënten buitengewoon gevoelig zijn voor allerlei infecties en dat b.v. een gewone angina herhaaldelijk aanleiding heeft gegeven tot het ontwikkelen van een buitengewoon ernstig ziektebeeld, dat niet zelden den dood tengevolge heeft.

Tijdens de voorbehandeling wordt de gelegenheid geboden eventueele complicaties, vooral van de zijde van het hart, te behandelen.

Bij cor-insufficiëntie is een behandeling met digitalis geïndiceerd. Velen zijn bovendien van meening, dat digitalis bij arhythmiën eveneens een goed effect heeft (Rienhoff, Dinsmore), terwijl anderen hiervan niet zijn overtuigd (Thompson) of de behandeling met digitalis in deze gevallen zelfs schadelijk achten (Plummer).



### c. Het dieet.

Men kan het probleem van de thyreotoxicosebehandeling als volgt stellen (Abelin):

1. De hormoonproductie van de schildklier moet tot normale proporties teruggebracht worden.

Dit hoopt men door een inleidende behandeling met Lugol en later door de operatie te verwezenlijken.

2. Onze maatregelen moeten er op gericht zijn de stofwisseling te ontlasten en tegelijk den afweer van het lichaam tegen het hormoonoverschot te sterken.

Met dit doel wordt den patiënt volledige lichamelijke en geestelijke rust voorgeschreven; verder zal een *doelmatig dieet* hier van groote waarde blijken te zijn.

Abelin formuleert het essentieele van de stoornissen, veroorzaakt door een thyroxine-overschot als volgt: Het wederopbouwvermogen van de cellen wordt geremd resp. onderdrukt evenals de resynthese en het opstapelingsvermogen voor reservestoffen van de organen.

Weldra treedt in het organisme als tegenregulatie een onmiskenbaar streven op om door een versterkte „groeitendenz” het verloren gegane materiaal terug te winnen.

Doel van de dieettherapie is deze sluimerende genezingstendenz te ondersteunen, en wel door het ter beschikking stellen van geschikt voedingsmateriaal den wederopbouw te vergemakkelijken.

Fout is het door uitschakeling van waardevolle voedingsmiddelen (b.v. eiwit) te trachten het kwaad tegen te gaan; veel belangrijker is het om middelen te vinden deze niet te vervangen substanties ook aan het thyreotoxische organisme ten nutte te doen komen.

Voortbouwend op de theorie van Abelin over de plaats, die de lever bij het ontstaan van de thyreotoxicose inneemt, is het duidelijk, dat onze dieetmaatregelen er speciaal op gericht zullen zijn dit orgaan te sparen en geleden schade te herstellen. Immers iedere versterking van de leverfunctie, iedere verbetering van haar glycogeen-, vet- en eiwitstofwisseling be-

teekent verzwakking van de thyreotoxicose, want hoe meer hormoon door de lever zelf wordt verwerkt en uitgescheiden, hoe zwakker is de thyroxinaemie.

Bovendien is het van het allergrootste belang om de lever in een zoo goed mogelijken toestand te brengen, gezien de groote beteekenis die aan de leverinsufficiëntie moet worden toegekend bij het ontstaan van de postoperatieve crisis.

Het dieet zal dus voldoende caloriën en voldoende specifieke opbouwstoffen moeten bevatten, terwijl het verder speciaal gericht moet zijn op verbetering van de leverfunctie.

Zoowel voor eiwitten, vetten als koolhydraten geldt, dat de specifiek-dynamische werking van deze stoffen onder invloed van het schildklierhormoon sterk toeneemt, m.a.w. van de toegevoerde stoffen wordt meer dan normaal verbrand en minder dan normaal opgeslagen.

Hiermee moet bij de samenstelling van het dieet rekening worden gehouden.

Behalve quantitatieve afwijkingen van het normale verloop van de stofwisselingsprocessen zijn er echter ook kwalitatieve verschillen.

### I. Eiwitten.

De opvatting, dat eiwit een schadelijken invloed op de thyreotoxicose zou hebben, is door het dierexperiment slechts ten deele bevestigd. Het gelukte Abelin zelfs door toepassen van een dieet, dat voor 30—40 % uit caseïne bestond, bij dieren de thyreotoxische verschijnselen met succes te bestrijden.

Vleescheiwit schijnt echter een aparte plaats in te nemen: uit klinische en experimenteele ervaring weet men, dat dit een zeer ongunstigen invloed heeft (Abderhalden, Wertheimer).

Merkwaardig met de theorie van Abelin in overeenstemming is, dat men in de kliniek van de leveraandoeningen dezelfde ervaring heeft opgedaan. Bollman en Mann vonden experimenteel, dat vleescheiwit de leverfunctie op buitengewoon intensieve wijze nadeelig beïnvloedt.

Vleescheiwit zal men dus in het dieet van den Basedow-patiënt vermijden, terwijl plantaardige eiwitten toegestaan zijn en caseïne in den vorm van melk, kaas en kwark, mogelijk zelfs een gunstige werking heeft.



## II. Vetten.

De vetstofwisseling is bij thyreotoxicose sterk gestoord: er treedt een sterk vetverlies op, dat weer een verdwijnen van koolhydraat, eiwit, water en andere stoffen zooals keukenzout, ten gevolge heeft. „Das Fett ist der Anker des Stoffwechsels, und eine Störung dieses Teiles musz sich selbst in den entferntesten Gebieten des ganzen Stoffumsatzes zeigen.“ (Abelin).

De sterke vetverliezen berusten slechts ten deele op een vermeerdering der oxydaties en zijn hoofdzakelijk het gevolg van een specifieke beïnvloeding der vetstofwisseling door het schildklierhormoon.

Dit werd aangetoond door Abelin en Kürsteiner, die binnen 24—72 uur na toedienen van thyreoïdeasubstantie aan ratten, dus op een tijdstip, dat de oxydaties nog nauwelijks zijn verhoogd, reeds een zeer sterk vetverlies, hoofdzakelijk uit de musculatuur, maar ook uit lever en longen, konden vaststellen.

Evenals de koolhydraat- en eiwitstofwisseling wordt de vetstofwisseling door de thyreotoxicose in dien zin gewijzigd, dat een remming, resp. totale onderdrukking van de resynthese van celmaterialen uit de voedingsstoffen, tot stand komt. Het gevolg hiervan is, dat het vet meer en meer uit de celstofwisseling wordt verdrongen en tenslotte in een physiologisch niet meer bruikbare stof wordt veranderd.

Heeft het schildklierhormoon dus een specifieke werking op de vetstofwisseling, omgekeerd heeft een rijkelijke vettoevoer, mits deze vroegtijdig plaats heeft, een anti-thyreotoxische werking. Abelin kon bij zijn experimenten steeds een zeker antagonisme tusschen de werking van vet en die van schildklierhormoon vaststellen: een overmaat van de eene stof remt de physiologische functie van de andere.

Belangrijk is de door Abelin, Goldener en Kobori aange- toonde specifieke werking van vet op de gestoorde koolhydraatstofwisseling bij thyreotoxicose: volgens velen heeft de lever het vermogen verloren, koolhydraat uit de voeding tot glycogeen om te zetten. Door rijkelijke bijvoeding met vet bleek deze werking van het thyroxine grootendeels voorkomen te kunnen worden. In hun experimenten was het uitgesloten,



dat het vet zelf tot koolhydraat en glycogeen zou zijn omgezet; het koolhydraat was afkomstig uit de voeding.

De beschreven invloed van het vet op de schildklierwerking en op de koolhydraatstofwisseling is gebonden aan het *beginstadium* van de thyreotoxicose. Voor de therapie van de tot volle ontwikkeling gekomen thyreotoxicose hebben deze waarnemingen geen beteekenis.

Bij de voorbehandeling van den operatiepatiënt zal een extra-vet toevoer dus geen voordeelen bieden.

### III. Koolhydraten.

De koolhydraten die de stofwisseling minder aanzetten dan eiwitten en vetten, zullen het hoofdbestanddeel van het dieet moeten uitmaken.

De koolhydraatstofwisseling is bij thyreotoxicose dikwijls gestoord. Zooals reeds elders werd vermeld, vindt men niet zelden een onschuldige vermindering van de koolhydraatolerantie, die zich uit in alimentaire hyperglycaemie en soms in glucosurie.

Bij een groot aantal ( $\pm 50\%$ ) van deze gevallen treedt door strumectomie verbetering of genezing op (Troell, Tyrenius en Olofson, Hatlehol, e.a.).

Deze stoornissen zijn niet van insulaire oorsprong, maar zijn het gevolg van de thyreotoxicose als zoodanig en hangen waarschijnlijk samen met het glycogeengebrek van de lever.

Ook in therapeutisch opzicht belangrijk is, dat combinaties van thyreotoxicose met echten diabetes voorkomen. Uit statistieken van Joslin en Lahey, John, e.a., zou blijken dat diabetes meer voorkomt bij thyreotoxicoselijders dan bij andere individuen, waaruit de conclusie getrokken wordt, dat de beschreven vorm van glucosurie in een echten diabetes zou kunnen overgaan, en dus geenszins onschuldig zou zijn.

Hatlehol heeft echter kritiek op deze statistieken uitgeoefend: naar zijn meening werd hierin geen voldoende scherp onderscheid gemaakt tusschen beide vormen van glucosurie. Hij zelf vindt in een materiaal van 412 gevallen slechts 5 patiënten met echten diabetes (dus in  $1,2\%$ ). Dit cijfer komt overeen met het cijfer dat Joslin en Lahey aangeven voor het voorkomen van diabetes bij 11719 niet-thyreotoxicoselijders.

Het is duidelijk, dat bij patiënten met thyreotoxicose, die tevens een pancreatogenen diabetes hebben, voldoende hoeveelheden insuline moeten worden toegediend.

Pende legt er den nadruk op, dat bij deze patiënten de thyreotoxicose een toestand scheidt, die het ontstaan van acidose in de hand werkt. De vorming van ketonzuren is een normale functie van de levercel (Embden), die telkens in het spel komt wanneer de glycogeenreserve van de cel gering is; dit is juist bij thyreotoxicose het geval. De neiging tot acetonaemie is dus steeds aanwezig; bekend is dan ook, dat Basedowpatiënten door een korte periode van vasten of zelfs door gebruik van een koolhydraat-arm dieet niet zelden in een toestand van acidose geraken (Sanger en Hun).

Men kan voorzien dat, wanneer insuline-insufficiëntie optreedt, de vorming van ketonzuren gemakkelijk en intensief zal plaats hebben. Klinische observaties zijn hiermee in overeenstemming (Pende, Maranhôn).

#### *Suiker als lever-therapeuticum.*

Behalve de belangrijke plaats die de koolhydraten innemen bij de energie-omzetting van het organisme, is de assimilatie ervan van groote beteekenis voor de normale ontplooiing van de orgaanfuncties, in het bijzonder van die van de lever.

Speciaal geldt dit voor de detoxificeerende functie; tegelijkertijd neemt de gevoeligheid van de lever voor allerlei toxische invloeden (chemisch en bacterieel) toe, naarmate het orgaan glycogeenarmer is.

Kort geleden heeft van P a n t h a l e o n v a n E c k een uitvoerig overzicht gegeven van de zeer uitgebreide literatuur, die over dit onderwerp het licht heeft gezien.

Experimenteel werd reeds in 1887 door R o g e r gevonden dat dieren, die een levergift toegediend kregen, hiervan minder nadeelige gevolgen ondervonden wanneer zij tegelijkertijd suiker kregen.

Daar hij bij deze dieren een glycogeenvermeerdering van de levercellen opmerkte, schreef hij hieraan het gematigde verloop van de vergiftiging toe. Later vond hij, dat ook het bactericide vermogen van de lever door toedienen van suiker wordt verhoogd.



De beschermende werking van suiker tegen leverbeschadiging, die in het experiment tot uiting komt doordat minder uitgebreide pathologisch-anatomische afwijkingen onder invloed van het gebruikte schadelijk agens ontstaan, dan wel doordat de levensduur van de proefdieren verlengd wordt, is in lateren tijd door tal van onderzoekers bevestigd.

Zoo vonden in 1915 Opie en Alford en Graham onafhankelijk van elkaar, dat de pathologisch-anatomische veranderingen (necrosen), die in de lever na phosphor- en chlorophormvergiftiging plegen te ontstaan, minder intensief waren wanneer een koolhydraatrijke voeding was gegeven.

Bollman en Mann achten het koolhydraatgehalte van het dieet van primair belang voor het experimenteele leveronderzoek. Zoo sterven honden met een complete afsluitingsicterus zeer spoedig wanneer een vleeschdieet wordt gegeven; met een koolhydraatrijk dieet konden de dieren 6—12 maanden in het leven gehouden worden.

De door alle mogelijke agentia veroorzaakte leverbeschadiging is veel geringer bij dieren die een koolhydraatrijk dieet hebben dan bij dieren die met vleesch gevoed worden.

Proefdieren met experimenteel veroorzaakte, uitgebreide leververanderingen zijn uiterst gevoelig voor invloeden van toxischen aard, zooals deze zich na een operatie voordoen. Bij deze dieren werkt suiker, intraveneus gegeven, vaak levensreddend.

Dezelfde specifieke werking van glucose merkten zij op bij dieren die lijden aan acute intoxicatie tengevolge van leververgiftiging.

Davis, Hall en Whipple vonden dat chlorophorm bij dieren die een tijd gevast hebben, en waarbij de lever dus glycogeenarm is, onder zekere omstandigheden de helft of meer van het leverweefsel vernietigt (Waren de dieren met suiker voorbehandeld, dan ontstonden veel minder ernstige veranderingen). Werd nu een koolhydraatrijk dieet gegeven, dan trad in een tijd van 7—10 dagen compleet herstel op.

Deze proeven demonstreeren op fraaie wijze de beschermende werking van suiker tegen narcosebeschadiging van het leverparenchym en tegelijk het enorme regeneratievermogen van de levercellen bij een koolhydraatrijk dieet.



R a v d i n kon denzelfden gunstigen invloed op het regeneratievermogen van de levercellen demonstreeren, wanneer de ligatuur, waarmee in het experiment een complete afsluitingsicterus was veroorzaakt, werd verwijderd.

Een voldoende glycogeegehalte van de lever is blijkbaar een eerste voorwaarde voor een doelmatige afweer tegen toxische invloeden en bovendien voor een maximale functie.

De verklaring hiervoor wordt door sommigen gezocht in de veronderstelling dat de glycogeenarme lever niet meer in staat is haar eigen fermenten te paralyseeren, waarvan een verhoogde autolyse het gevolg zou zijn (Frank en Isaac, Treupel en Rehorn). Anderen (Simonds, Graham) meenen, dat het glycogeen direct beschermend werkt doordat het een physico-chemischen invloed op de celcolloïden zou uitoefenen, waardoor de cellen beschermd worden tegen het binnendringen van toxinen.

Suiker werkt zonder twijfel neutraliseerend op vele exogene en endogene toxinen in dien zin, dat het essentieel is voor de gedeeltelijke verbranding tot minder toxische producten, of voor de totale verbranding tot koolzuur en water. Vele toxische stoffen zooals cresolen, phenolen, salicylaten, campher worden omgezet tot niet-toxische glucuronaten (Althausen).

Van het grootste belang is nu de vraag of ook de minderwaardige lever nog het vermogen bezit suiker op doelmatige wijze te verwerken. Het is duidelijk, dat wanneer de ziekelijk veranderde lever dit vermogen verloren mocht hebben, van een suikertherapie niets verwacht kan worden.

De meening hierover heeft in de laatste jaren een wijziging ondergaan. Reeds lang is bekend dat leveraandoeningen van verschillende aard en intensiteit regelmatig gepaard gaan met een vermindering van het glycogeegehalte van de levercellen. Aanvankelijk werd veelal de meening uitgesproken, dat dit het gevolg zou zijn van de omstandigheid, dat de zieke lever nog wel in staat is uit suiker glycogeen te vormen, dit echter niet meer kan fixeeren (Hetényi, 1922).

Later is men op grond van experimenteele en klinische bevindingen tot het inzicht gekomen, dat de zieke lever nog wel in staat is op normale wijze glycogeen te vormen en te fixeeren.

ren, doch dat deze functie ongeveer evenredig met den ernst van de leverbeschadiging verminderd is.

De suikeromzetting is vertraagd. Dit komt tot uiting in het onvermogen van den leverlijder om normaal te reageeren op verhoogd suiker-gebruik in de weefsels, welke omstandigheid door een insuline-injectie verwezenlijkt kan worden. Geeft men hem insuline + glucose, dan ziet men niet zelden hypoglycaemische reacties optreden.

Adrenaline geeft bij ernstige leverbeschadiging geen aanleiding tot hyperglycaemie (Brill en Fitz-Hugh, Kugelmann). Blijkbaar is dit het gevolg van het glycogeen-tekort van de lever. Aangenomen wordt immers, dat het al of niet reageeren van de bloedsuikerwaarden op adrenaline afhangt van het aanwezig zijn van voldoende hoeveelheden glycogeen in de lever (Markowitz, Olmsted en Coulthard).

De kliniek heeft geleerd dat suiker inderdaad een zeer gunstig effect kan hebben bij de meest verschillende vormen van leverlijden.

Hoewel zekere experimenten waaruit blijkt dat bij ernstige vormen van leverbeschadiging de glycogeenvorming in de lever zeer gering is of zelfs ontbreekt, er op wijzen dat aan de werkzaamheid van de suikertherapie een limiet is gesteld, gelegen in den ernst van de leverbeschadiging, vormen andere experimenten en klinische waarnemingen er het bewijs voor, dat desondanks bij de ernstigste vormen van leverlijden suiker soms in staat is wonderen te verrichten.

Zoo zijn goede resultaten vermeld bij de behandeling van de sub-acute gele leveratrofie, arsphenaminevergiftiging, paddenstoelenvergiftiging, en chlorophormvergiftiging, verder in het bijzonder bij de post-operatieve acute leverinsufficiëntie.

Wat betreft dezen laatsten, bijna steeds doodelijk verloopen den toestand bericht Jones, dat van 83 gevallen die in de jaren 1922—1929 werden waargenomen, de mortaliteit 95 % bedroeg. Destijds werd glucose in het geheel niet, of slechts in kleine hoeveelheden als therapeuticum toegepast.

Sindsdien heeft men de post-operatieve glucosebehandeling tot routinemethode gemaakt, en daalde de mortaliteit van soortgelijke gevallen in zijn kliniek tot 63 %.

#### *Glucose en Insuline, of Glucose alleen?*

Vooraf van Duitsche en Fransche zijde is aangeraden niet



alleen glucose toe te dienen, maar tegelijk insuline te geven waardoor de vorming en fixatie van glycogeen in de lever zou worden bevorderd.

Deze wijze van behandelen is bijna door iedereen overgenomen, hoewel niet te loochenen valt dat de juistheid van de genoemde bewering allerminst vast staat. Integendeel: het nuttig effect van insuline op de glycogeenvorming in de lever bij *normale* proefdieren is op zijn minst zeer twijfelachtig. Van *Panthaleon van Eck* komt in haar reeds genoemd literatuuroverzicht tot de conclusie dat in slechts 30 % van alle experimenten een gunstige werking wordt waargenomen, terwijl in de rest van de publicaties de insulinewerking als ongunstig wordt gebrandmerkt.

Hiervan mogen genoemd worden de publicaties van *Cori en Cori* die bij twee groepen van ratten, waarvan de eene met glucose werd gevoederd, terwijl de andere groep bovendien insuline kreeg, een zeer groot verschil in het glycogeengehalte van de lever, ten nadeele van de groep waarbij insuline was gegeven, konden vast stellen. De verhouding bedroeg 1:3!

*Rubino, Varela en Collazo* onderzochten het glycogeengehalte van de lever bij ratten gedurende 24 uur volgend op het toedienen van glucose en insuline. In de eerste 2 uur nam het glycogeengehalte sterk toe, welke stijging gevolgd werd door een steile daling tot waarden die gelegen waren onder het niveau dat aan het begin van het experiment was vastgesteld.

Werd alléén glucose gegeven, dan stegen de glycogeenwaarden regelmatig gedurende de heele 24 uurs-periode.

Over de insulinewerking op de glycogeenvorming en fixatie bij de *zieke* lever zijn minder publicaties verschenen.

*Macleod* vond dat het glycogeengehalte van de lever bij uitgehongerde dieren door insuline nog meer vermindert.

*Althausen* stelde vast dat insuline + glucose bij experimenteele leverbeschadiging tengevolge van chlorophorm- en fosphorvergiftiging, het glycogeengehalte van de lever nog meer verlaagt, terwijl glucose alléén een aanzienlijke toename van de glycogeenwaarden bewerkstelligde.

Volgens *Althausen* en *Macleod* wordt door insuline de heele



suikerstofwisseling van een niet-diabetisch individu in de war gestuurd. Het suikerverbruik in de weefsels neemt toe; tegelijk wordt door de lever het dreigende tekort aan suiker in de circulatie aangevuld; haar glycogeengehalte neemt daardoor af. De mogelijkheid bestaat dat zich tijdens dit onphysiologische gebeuren intermediaire stofwisselingsproducten gaan ophoopen die dan weer een extra functioneele belasting voor de lever beteekenen. Is de lever nu niet functioneel volwaardig, dan zal de glycogeeenaanmaak, die normaliter compensatoir op de versterkte afbraak volgt, ondanks suikerovermaat te kort schieten.

Van Panthaleon van Eck vond eveneens dat insuline tegelijk met glucose toegediend het glycogeenvormend en -fixeerend vermogen van de zieke lever schaadt. Deze ongunstige werking geldt voor alle vormen van leverbeschadiging. Daarentegen wordt het glycogeenvormend en -fixeerend vermogen van de spieren door insuline bevorderd.

In overeenstemming met deze experimenteele bevindingen zijn klinische waarnemingen over de ongunstige werking van insuline bij leverlijden, in het bijzonder bij de bestrijding van acute leverinsufficiëntie, die meer en meer worden gepubliceerd (Büttner e.a.).

Tenslotte over den vorm waarin suiker het best gegeven kan worden nog het volgende:

Althausen paste bij leverlijders die om de een of andere reden een laparotomie moesten ondergaan verschillende manieren van voorbehandeling toe: Eén groep patiënten kreeg gedurende 1—2 weken voor de operatie groote hoeveelheden suiker (150—300 gr. per dag) per os toegediend.

Een tweede groep gaf hij 2 intraveneuze infusen van 500—1000 cc. 10% glucose oplossing gedurende 1—5 dagen ante operationem; een derde contrôlegroep werd niet voorbehandeld met glucose.

Bij de laparotomie werd nu een kleine proefexcisie uit de lever verricht, en de levercellen onmiddellijk op hun glycogeengehalte onderzocht.

De levercellen bij de contrôlegroep bleken glycogeenarm te zijn; bij de eerste groep waren de cellen overladen met glyco-

geen, bij de tweede groep werden matige hoeveelheden glycogeen gevonden.

Dit belangwekkende onderzoek toont opnieuw aan dat de pathologisch veranderde lever wel degelijk in staat is suiker te benutten en wel het best wanneer de suiker per os gegeven wordt.

Dit komt overeen met de experimenteele bevindingen bij konijnen van Simici, Popescu en Craifaleanu, die de toename van leverglycogeen sterker vonden na orale toediening dan na intraveneus toedienen van suiker. De glycogeen afzetting in hart en spieren was met deze laatste methode echter intensiever.

Althausen komt tot de conclusie dat bij de voorbehandeling van den leverlijder de intraveneuze weg alléén in aanmerking komt, wanneer de patiënt om de een of andere reden niet in staat is voedsel te gebruiken.

In die gevallen kan men het best een 10 % glucose-oplossing geven; op deze wijze is het mogelijk 4—6 liter per dag, desnoods dagen achtereen, te geven zonder dat hieraan nadeelen voor den patiënt zijn verbonden (Hendon).

Geeft men sterker geconcentreerde suikeroplossingen dan wordt gemakkelijk de drempelwaarde der nieren overschreden met het gevolg dat veel suiker met de urine verloren gaat.

In een diëet kan men gemakkelijk 350 of meer gram koolhydraten verwerken, terwijl hiernaast zonder bezwaar drie maal daags 50—100 gr. suiker in vruchtensap, karnemelk, enz. of in den vorm van borstplaat kan worden toegediend.

Het moderne standpunt betreffende de maatregelen die genomen dienen te worden om acute leverinsufficiëntie, aansluitend aan een operatieve behandeling, te voorkomen of te bestrijden, zou men als volgt kunnen formuleeren:

In de heelkunde in het algemeen is een voorbehandeling met suiker (per os) geïndiceerd bij alle gevallen waarbij de lever mogelijk functioneel niet-volwaardig is, terwijl onmiddellijk na het operatief ingrijpen, dat zooals bekend, in den regel een sterke functioneele belasting voor de lever beteekent, groote hoeveelheden suiker dienen te worden toegevoerd; in de meeste gevallen zal dit alleen langs intraveneuzen weg mogelijk zijn.



Insuline is alleen geïndiceerd wanneer het geval door een echten diabetes is gecompliceerd.

Wanneer men nu nagaat in hoeverre een voorbehandeling met koolhydraten en suiker de lever bij den thyreotoxicoselijder ten goede zal komen, dan zijn de vooruitzichten hier op het eerste gezicht niet rooskleurig. Zooals reeds werd medege-deeld is het meerendeel van de onderzoekers er van overtuigd dat thyroxine de lever in zeer ongunstigen zin beïnvloedt wat betreft het vermogen om glycogeen te vormen en te fixeeren; het verlies van leverglycogeen is zelfs een der eerste uitingen van de thyroxinewerking.

Nu is het echter, ervan afgezien dat enkele schrijvers (Mager, Blanck, e.a.) de genoemde meening geenszins deelen, zeker niet onmogelijk dat wanneer het thyroxine overschot of de thyroxinewerking door welke reden ook wordt verminderd, de lever weer in staat zal zijn suiker op meer normale manier te verwerken. Het orgaan zou dan door de suikerbehandeling wel degelijk in een beteren toestand gebracht kunnen worden.

Wanneer men nu bedenkt dat door de voorbehandeling met Lugol, in het midden gelaten wat de verklaring hiervoor moge zijn, een duidelijke afzwakking van de thyreotoxicose plaats vindt, en dat hiernaast tijdens de voorbehandeling door het nemen van andere maatregelen (vitaminen!) de thyroxinewerking mogelijk nog verder verzwakt kan worden, dan zouden de voorwaarden voor een succesvolle levertherapie wel eens minder ongunstig kunnen blijken te zijn dan men op het eerste gezicht zou vermoeden.

Tot dusver ontbreken hieromtrent echter de klinische gegevens, wat voor mij aanleiding was bij het onderzoek naar de beteekenis van den leverfactor bij thyreotoxicose, aan dit vraagstuk bijzondere aandacht te schenken.

#### IV. Vitaminen.

Bij thyreotoxicose treedt regelmatig een verarming aan vitaminen op, die juist onmisbaar zijn voor den wederopbouw van de cel. Bijzonder belangrijk schijnen in dit opzicht het vitamine A en het vitamine B-complex te zijn.



Voor de behandeling van thyreotoxicose is een dieet dat rijk is aan vitaminen ongetwijfeld van beteekenis.

Abelin kon door rijkelijk toedienen van verschillende vitaminehoudende substanties, zooals levertraan, eigeel, biergist, tomaten, wortelen en spinazie, bij de experimenteele thyreotoxicose de thyreogene stoornissen in de suikerstofwisseling verminderen of zelfs geheel onderdrukken; het basale metabolisme steeg niet zoo sterk, en de algemeene toxische verschijnselen waren onmiskenbaar minder sterk uitgesproken dan bij dieren die géén vitaminenrijk dieet kregen.

Behalve levertraan, eigeel en biergist had beenmerg een uitstekende werking.

Drill vond dat bij thyreoid-voeding van honden en ratten het gehalte van vitamine B van de verschillende weefsels duidelijk verlaagd was. De behoefte van het thyreotoxische organisme aan dit vitamine is blijkbaar grooter dan de hoeveelheid die in een normaal dieet voorkomt. Het gelukte hem door groote hoeveelheden gist te geven, de typische thyreogene vermindering van leverglycogeen bij ratten te voorkomen.

Het is niet onmogelijk dat de vitaminenverarming van het organisme bij thyreotoxicose in verband staat met de hierbij voorkomende leverbeschadiging. Immers bekend is, dat de lever een belangrijke functie heeft in de vorming, het in reserve houden, en de distributie van vitamine A, -B, -C en -D (Snell). Bij dysfunctie van de lever wordt dan ook aangeraden groote hoeveelheden van deze vitaminen toe te dienen; speciaal het vitamine B zou bovendien een beschermende werking op het leverparenchym hebben.

In dit verband moeten de proefnemingen van Drill en Hays worden genoemd. Zij behandelden honden, die thyreoid-poeder in verschillende doseering kregen toegediend, met een dieet waaraan groote hoeveelheden gist waren toegevoegd. Regelmatig werd door middel van de Bromsulphaleintest een onderzoek ingesteld naar de (excretorische) leverfunctie.

Bij een aantal van hun proefdieren ontwikkelden zich gedurende geruimen tijd geen leverfunctiestoornis (40—50 dagen).

Hierna werd de hoeveelheid gist in het dieet tot de helft teruggebracht, wat tot gevolg had dat 24 uur later een duide-

lijke Bromsulphaleinretentie optrad; werd de gist geheel uit het dieet weggelaten, dan ontstond zeer sterke kleurstofretentie die langen tijd bleef aanhouden.

Zij meenen hieruit te mogen concludeeren, dat het vitamine B een bijzondere beteekenis heeft voor het tot stand komen van de thyreogene dysfunctie van de lever, en opperen de veronderstelling, dat gebrek aan vitamine B evenzoo bij den mensch een der belangrijke factoren zou kunnen zijn, die het ontstaan van thyreogene leverfunctiestoornissen in de hand werken.

Op grond van de genoemde overwegingen zou een dieet van de volgende samenstelling bij de voorbehandeling van den patiënt met thyreotoxicose aanbeveling verdienen:

*Koolhydraten*: zoo veel mogelijk (350 Gr. of meer). Hiernaast nog suiker (150—200 Gr. per dag) in vruchtensap, karnemelk, in den vorm van borstplaat, enz.

*Eiwit*: voldoende hoeveelheden (1—1½ Gr. per K.G. lichaamsgewicht), waarbij vooral caseïne (melk, kaas, kwark) wordt aanbevolen en vleescheiwit (bouillon!) wordt vermeden.

*Vet*: zooveel als noodig is om aan een voldoende aantal calorïen te komen. Men kan dit ongeveer berekenen door aan te nemen dat een mensch in rust tenminste 30 calorïen per K.G. lichaamsgewicht noodig heeft, en dat een Basedowpatiënt al naar gelang van de verhooging van zijn basale metabolisme, aanzienlijk meer verbruikt.

Niet zelden zal men 4 à 5000 calorïen moeten toevoeren.

*Vitaminen*: alle vitaminen in groote hoeveelheden, in het bijzonder vitamine B.

In den vorm van biergist, levertraan, eigeel, wortelen, tomaten, spinazie, citroenen enz.; als in den handel zijnde patentpreparaten.

*Vocht*: Coller en Maddock hebben er op gewezen dat het warmteverstrooiingsmechanisme bij thyreotoxicose, evenals bij koorts, overbelast is, zoodat voor een behoorlijke verdamping meer water noodig is dan onder normale omstandigheden.

Men doet goed deze patiënten ten minste 3000 cc. vocht per dag te geven.



### III. De nabehandeling.

De nabehandeling zal in het bijzonder gericht zijn op het voorkomen van een post-operatieve crisis.

Onmiddellijk na de operatie, waardoor een extra-functioneële belasting van de lever plaats vindt, zal men trachten dit orgaan zoo snel mogelijk over de gevaarlijke phase heen te helpen, waarin acute insufficiëntie, met name van de detoxificeerende functie, dreigt. Het meest werkzame middel dat wij hiertoe bezitten is de *suikerbehandeling*.

Elders werd reeds medegedeeld dat in Amerika deze overwegingen reeds geleid hebben tot het instellen in vele klinieken van de glucosetherapie als routinemethode onmiddellijk na de strumectomie. De resultaten zouden zeer goed zijn. Zooals de proeven van Althausen aantonen is het het meest doeltreffend de suiker per os te geven.

Na de operatie, wanneer de patiënt regelmatig tamelijk ernstige slikklachten heeft, zal dit veelal niet mogelijk zijn, en zal men in den regel door middel van een intraveneus druppelinfuus — het best met een 10 % glucoseoplossing — het gestelde doel trachten te bereiken.

Op deze manier kan gemakkelijk gedurende enkele dagen 5 liter per dag, waarin dus 500 Gr. suiker, worden toegediend. De methode heeft het voordeel dat de patiënt meteen voldoende vocht krijgt.

Niet vergeten moet worden dat op deze wijze slechts 2000 caloriën worden toegevoerd, wat in vele gevallen niet genoeg zal zijn.

Men zal er dus naar streven ook per os nog voldoende voeding te geven.

Crile deelt mede bij operatiepatiënten die weigerden te eten, door gebruik te maken van de neussonde uitstekende resultaten te hebben bereikt: post-operatief delirium, dat op geen enkele andere behandelingswijze reageerde, verdween zeer snel nadat door de neussonde suikeroplossing was toegediend.

Voorts is het een ervaringsfeit dat bij dreigende post-operatieve crisis groote hoeveelheden *Lugol*, dikwijls intramusculair of zelfs intraveneus gegeven, van nut kunnen zijn.



Bij acute leverinsufficiëntie wordt aangeraden intraveneus calcium toe te dienen (10 cc. van een 10% calciumgluconaat-oplossing dagelijks; ook per os 5—10 Gr.). Dit zou men dus ook bij ernstige post-operatieve reacties kunnen geven.

Is de post-operatieve crisis ondanks deze maatregelen toch uitgebroken, dan staat de therapie hier helaas meestentijds machteloos tegenover.

Gedachtig aan de sporadisch voorkomende successen van de suikerbehandeling bij schijnbaar hopeloze gevallen van acute leverinsufficiëntie, zal men de intraveneuze suikertherapie voortzetten. Evenzoo zal men Lugol en calcium geven; verder morphine.

Over het algemeen is men het er over eens dat stimulantia van hart en circulatie bij de thyreoid crisis werkeloos zijn, en dus niet moeten worden toegediend.

Tenslotte nog een enkel woord over de behandeling van die groep van thyreotoxicosepatiënten, bij wie alimentaire glucosurie optreedt. Men zou kunnen meenen, dat een behandeling met een koolhydraatrijk dieet en suiker hierbij geen zin zou hebben, omdat de overmaat van suiker toch onmiddellijk met de urine wordt uitgescheiden.

Bij deze gevallen verdient het zeker aanbeveling na te gaan of dit inderdaad het geval is.

Bij de enkele gevallen met glucosurie in mijn nader te bespreken materiaal was deze gering en de hoeveelheden suiker die dagelijks werden uitgescheiden, onbetekenend.

Het is echter van het grootste belang bij patiënten met glucosurie een echten diabetes uit te sluiten.

Bloedsuikercurven hebben, zooals bekend, ook bij de onschuldige vormen van alimentaire glucosurie vaak een diabetisch type. In het algemeen zijn de nuchtere bloedsuikerwaarden echter niet verhoogd.

Regelmatige contrôle op ketonlichamen in de urine is steeds noodzakelijk.

Zooals reeds werd vermeld hebben lijdens aan thyreotoxicose met echten diabetes een verhoogde neiging tot acidose, zoodat hier een zorgvuldige behandeling met insuline aangegeven is.

## HOOFDSTUK IV.

### OVER EXPERIMENTEEL- EN FUNCTIONEEL LEVERONDERZOEK.

Zoals reeds werd opgemerkt is de diagnostiek van leverafwijkingen buitengewoon moeilijk.

De gewone klinische verschijnselen bij leverziekte (veranderingen in grootte en consistentie van het orgaan, icterus) ontbreken niet zelden geheel, en geven indien wel aanwezig, meestal onvoldoende inzicht in den aard en de uitbreiding van het ziekelijke proces. Over het al of niet normaal functioneeren van de lever geven deze waarnemingen in het geheel geen uitsluitsel.

Men heeft zich dan ook al jaren lang groote moeite gegeven om betrouwbare leverfunctieproeven te vinden, die ons in staat zouden moeten stellen langs indirecten weg leverafwijkingen te diagnostiseeren, en ons tegelijk aanwijzingen, wat betreft de prognose en de behandeling, aan de hand zouden kunnen doen.

Het experiment heeft hierbij als leidraad gediend. Nauwkeurige physiologische onderzoekingen na totale en partieele leverexstirpatie, voorts na vergiftiging met speciale levergiften hebben tot resultaat gehad, dat onze kennis over de talrijke functies van de lever zeer is toegenomen; bij het ontwerpen en uitwerken van in de practijk bruikbare leverfunctieproeven is men echter steeds weer gestuit op groote moeilijkheden, die gelegen zijn in zekere specifieke levereigenschappen.

Zoo heeft de normale lever een regeneratievermogen, dat door geen ander orgaan wordt geëvenaard. Wanneer men bij een hond een leverkwab exstirpeert, gaat het overblijvende gedeelte van de lever onmiddellijk hypertrophieeren en reeds na enkele weken heeft een restitutie van het weggenomen gedeelte plaats gevonden. Zoo is het mogelijk bij een volwassen hond in een serie operaties, die om de 3 à 4 weken plaats hebben, in totaal meer leverweefsel weg te nemen dan oor-



spronkelijk aanwezig was, terwijl toch een orgaan overblijft, dat het gewicht heeft van een normale lever. Tijdens dit vervangingsproces worden ook geen teekenen van leverinsufficiëntie waargenomen! (Bollman en Mann)

Wil men toch het volumen van de lever blijvend verkleinen, dan is dit alleen mogelijk door het nemen van bijzondere voorzorgsmaatregelen, waardoor het restitutievermogen wordt geschaad. Dit is het geval wanneer totale afsluitingsicterus wordt veroorzaakt, of een Eck'sche fistel wordt aangelegd, waardoor de portale bloedtoevoer wordt verminderd, of wanneer het gelukt cirrhotische veranderingen in de lever te verwekken.

Bij deze dieren is het mogelijk het levervolume te verkleinen totdat het gewicht slechts 20 % van het normale gewicht bedraagt, zonder dat zij sterven. Merkwaardigerwijze is dan door middel van de gebruikelijke leverfunctieproeven geen leverinsufficiëntie van beteekenis aan te toonen. Blijkbaar is 20 % van het orgaan in staat het werk van de heele lever te verrichten!

Ook bij het verwekken van experimenteele levercirrhose, wat o.m. mogelijk is door herhaalde vergiftiging met een subletale dosis van bepaalde specifieke levergiften (tetrachloorkoolstof, chlorophorm, phosphor), is gebleken, dat geen verschijnselen van leverinsufficiëntie kunnen worden waargenomen, vóór de leverbeschadiging zeer ernstig en uitgebreid is geworden.

*Deze experimenten leeren dus dat de lever een enorme reservekracht heeft, waardoor 20 % van het orgaan in staat is een normale functie te handhaven, terwijl de reparatieve kracht zoo groot is, dat meer dan 100 % kan worden gerestitueerd.*

Dit is in overeenstemming met de klinische waarneming, dat leverfunctiestoornissen juist bij de diffuse leveraandoeningen worden gevonden. Dit komt mede door de grootte van het orgaan, waardoor uitgebreide gebieden ziek kunnen zijn en desondanks voldoende gezond weefsel overblijft om een normale functie te waarborgen. Geïsoleerde afwijkingen (tumoren, carcinomen, gummata enz.) geven géén aanleiding tot aantoonbare functiestoornissen, voor zij het grootste gedeelte van



de lever hebben gedestruëerd, of wel toxisch het gezonde weefsel hebben beïnvloed.

Als voorbeeld van de diagnostische waarde van leverfunctieproeven zou hier vermeld kunnen worden, dat bij icterus tengevolge van een hepatopathie in het algemeen duidelijke functiestoornissen worden gevonden, terwijl deze bij icterus tengevolge van afsluiting van de groote galwegen aanvaankelijk ontbreken. Op den duur treedt ook hier secundaire parenchymbeschadiging op, die functievermindering met zich brengt.

Alle methoden van functioneel leveronderzoek richten zich op de functie van het orgaan in zijn geheel; hoewel men er naar streeft steeds gevoeliger leverfunctieproeven uit te werken, zal het daarom betwijfeld moeten worden of het ooit zal gelukken door middel van functioneel onderzoek geïsoleerde afwijkingen aan het licht te brengen.

Om de mogelijkheden van het functioneel leveronderzoek naar waarde te kunnen schatten doet men goed de volgende feiten voor oogen te houden:

I. Reeds besproken werd de enorme reservekracht, die de lever heeft om haar talrijke functies normaal te kunnen voortzetten, en dat ook onder ziekelijke omstandigheden dit vermogen zeer lang blijft gehandhaafd.

II. De eigenschap om haar functies uit te oefenen is afhankelijk van tal van factoren, die zeer snel kunnen wisselen. In het allerbeste geval zou zelfs een „ideale” functieproef alleen maar een toestandsbeeld, dat mogelijk onder het normale ziektebeloop of onder invloed van therapeutische maatregelen weer in korten tijd kan veranderen, geven.

Zoo heeft de lever onder normale omstandigheden, zooals de proefnemingen van Forsgren hebben aangetoond, een duidelijk rhythmische functie. Dit 24-uursrhythme bestaat hierin, dat een assimilatiephase — waarin de lever water, koolhydraten en waarschijnlijk ook eiwitsplitsingsproducten opneemt en glycogeen en lichaamseigen eiwitstoffen worden gevormd — afwisselt met een secretiephase waarin water, suiker en eiwitstoffen aan het bloed worden afgegeven. In deze phase wordt rijkelijk gal uitgescheiden en het grootste gedeelte van het gevormde ureum aan het bloed afgegeven.

In ons land heeft Gerritzen, uitgaande van de overweging dat water in deze fasen een belangrijke rol speelt, aangetoond dat dit 24-uursrhythme ook bij den mensch bestaat en zich afspiegelt in de diurese. Verder schijnt het glycogeegehalte van de lever dat weer afhankelijk is van tal van factoren, voor de leverfuncties van groot belang te zijn (Mann) Zoo komt bij een laag glycogeegehalte van de lever verminderde glucosetolerantie voor; ook het pigmentmetabolisme schijnt erdoor te worden beïnvloed: volgens Bang treedt bij menschen urobilinurie op wanneer de koolhydraatwaarden van het dieet onder een bepaald niveau dalen.

III. Wanneer een stoornis van een bepaalde functie wordt vastgesteld, behoeft dit geenszins te beteekenen, dat ook de andere functies gestoord zijn. Er komen namelijk *partieele functiestoornissen* voor, waaronder men verstaat de vermindering, of de overheerschende, bijzonder sterke stoornis van één of meer functies.

*Klinisch* wordt herhaaldelijk gevonden, dat één functieproef positief uitvalt en alle andere proeven negatief. Dat de eerste proef dan „gevoeliger” zou zijn, zooals dan wel eens beweerd wordt, behoéft niet waar te zijn: met evenveel recht zou men kunnen aannemen, dat juist deze functie gestoord is en de andere niet, m.a.w. dat er een partieele leverfunctiestoornis bestaat (Staub).

*Experimenteel* zijn er waarnemingen die er op wijzen, dat de verschillende leverfuncties verschillend gevoelig zijn voor schadelijke invloeden. Zoo is de glycogeesynthese het eerst gestoord; bij zwaardere leverbeschadiging ontstaan stoornissen in de intermediaire vetstofwisseling; de intermediaire eiwitstofwisseling is het meest resistent (Löffler).

Op het gebied van de glycogeesynthese moeten dus initiale leverstoornissen het eerst zijn aan te toonen.

*Morphologisch* zijn niet veel aanknoopingspunten, die een verklaring van deze partieele functiestoornissen zouden kunnen geven, te vinden. Zoo ingewikkeld en veelzijdig als de leverfuncties zijn, zoo eenvoudig is de bouw van het orgaan.

Men vindt naast elkaar twee scherp gescheiden celgroepen, n.l. *de levercellen* en *de stercellen van Kupffer*.

Zonder eenigen twijfel hebben deze laatsten een andere



functie dan de levercellen. Zij spelen een overwegende rol in de galvorming en galuitscheiding; daarnaast schijnen zij echter ook deel te nemen aan de vet-, ja zelfs aan de koolhydraatstofwisseling (Staub).

Naar hun anatomische ligging in de lever moet iedere stof, alvorens uit het bloed in de levercellen te kunnen overgaan, de sterzellen passeeren. Naar de groote phagocyttaire eigenschappen van deze cellen te oordeelen zullen zij bij het doortreden der stoffen niet eenvoudig als passieve diffusie-membraan fungeeren, maar waarschijnlijk actief het aanbod aan de levercellen regelen.

IV. De meeste functies hangen zoo nauw samen met de physiologische activiteit van andere organen en weefsels, dat het dikwijls bij positief uitvallen van een proef moeilijk of onmogelijk is het aandeel van den leverfactor in deze uitkomst te schatten.

Ziet het er voor den clinicus, die steun zoekt bij het experiment, dus niet rooskleurig uit om door middel van het functioneel leveronderzoek een beginnende leverbeschadiging op het spoor te komen, toch zijn de diagnostische mogelijkheden gelukkig niet zoo hopeloos als het er op het eerste gezicht uitziet.

Gelukt het namelijk om klinisch een vermindering van een bepaalde functie aan te toonen, dan mag worden aangenomen, dat althans wat deze functie betreft, nog maar een miniem gedeelte van het normale vermogen aanwezig is. Zijn tegelijk meerdere functies verminderd, dan neemt de waarschijnlijkheid toe dat ook andere, niet onderzochte functies geleden zullen hebben en dat men met een ernstigen vorm van leverbeschadiging te doen heeft.

Vindt men een geïsoleerde leverfunctiestoornis, en is dit een functie waarvan bekend is, dat zij bijzonder gevoelig is voor schadelijke invloeden, dan is hiermee een initiale leverbeschadiging herkend.

Voorts kan men sommige leverfuncties belasten, waardoor het mogelijk is leverinsufficiëntie aan het licht te brengen, wanneer de lever onder normale levensomstandigheden nog in staat is normaal te functioneeren.



Men dient er zich echter van bewust te blijven, dat men van één enkele test moeilijk kan verwachten, dat deze in staat zal zijn alle raadselen van de lever te ontsluieren. Men moet niet vergeten dat een, zelfs bij herhaling verkregen, uitslag niet betrouwbaar behoeft te zijn, m.a.w. de meest accurate proef moet men een redelijke foutengrens laten.

Geen enkele leverfunctieproef kan de plaats innemen van wetenschappelijke kennis, klinische ervaring en diagnostisch inzicht. Zooals Boyce terecht opmerkt zijn tests van waarde in evenredigheid met de kennis en de kunde van dengene die ze gebruikt.

Zij kunnen bijkomstige omstandigheden aan het licht brengen, een klinische diagnose bevestigen, behulpzaam zijn bij het bepalen van het operatierisico, aanwijzingen geven over de wenschelijkheid van een bepaalde voor- en nabehandeling, maar meer dan dit alles kunnen zij niet en men moet ook niet meer van hen verwachten.

De leverfunctieproeven zijn te verdeelen in *statische*- en *dynamische* proeven (Staub). Onder de eersten zijn te verstaan die kwalitatieve en kwantitatieve bevindingen, die direct afhankelijk zijn van de leverfunctie (urobilinurie, bilirubinaemie en -urie, amino-acidurie enz.).

De dynamische proeven zijn de belastingsproeven; zij meten den tijd waarin de lever een gedoseerde arbeid kan verrichten.

Terwijl de statische proeven aantoonen of de lever de aanspraken, die de levensomstandigheden van dat oogenblik haar stellen, aan kan, geven de dynamische proeven uitsluitsel over de functioneele aanpassing aan buitengewoon groote eischen die gesteld worden. Zij toonen dus de functioneele reservekracht aan.

Het ligt niet in mijn bedoeling te trachten een volledig overzicht te geven van alle leverfunctieproeven, die in den loop der tijden zijn toegepast. Ik zal echter de meest gebruikelijke methoden zeer in het kort bespreken, waarbij slechts die proeven die ikzelf heb toegepast (*Bromsulphaleintest*, *Quick-test*, *bilirubinaemie* en *urobilinurie*) uitvoeriger zullen worden behandeld.

Er bestaat in het algemeen een neiging om elk metabolisch proces, waarvan niet vast staat dat dit elders in het lichaam plaats vindt, aan de lever toe te schrijven.

Dit heeft zijn oorzaak in het feit, dat met zekerheid mag worden aangenomen, dat de lever voor het tot stand komen van een groot aantal belangrijke levensprocessen, zoo niet uitsluitend, dan toch in hoofdzaak verantwoordelijk is.

Op deze processen zijn dan ook de gebruikelijke functieproeven gebaseerd.

### I. *De intermediaire stofwisseling.*

#### A. *De Koolhydraatstofwisseling.*

Een der belangrijkste functies van de lever is het vermogen om koolhydraten in den vorm van glycogeen te fixeeren, dat wanneer noodig, direct weer in suiker kan worden omgezet en aan het bloed worden afgegeven. De lever is direct of indirect verantwoordelijk voor het op peil houden van het bloedsuikergehalte. Hoewel ook de spieren in staat zijn suiker als glycogeen te fixeeren, schijnt het spierglycogeen voor de instandhouding van het bloedsuikergehalte geen beteekenis toe te komen, daar dit na mobilisatie in melkzuur wordt omgezet, en dan in de lever weer tot glycogeen moet worden vervormd, alvorens het als suiker aan het bloed kan worden afgegeven (Simpson en Macleod, Mann en Magath, e.a.).

Voorts zet de lever niet-koolhydraten zooals eiwitten en waarschijnlijk ook vetten, om tot glucose; ook de vorming van glucose uit de meest verschillende koolhydraten en suikers (laevulose, galactose) heeft voornamelijk in dit orgaan plaats.

In het experiment wordt na totale leverexstirpatie als eerste symptoom van totale leverinsufficiëntie daling van het bloedsuikergehalte gevonden (Bollman, Mann en Magath).

Gebleken is echter, dat deze hypoglycaemie bij den mensch pas na extreme leverbeschadiging (b.v. acute gele leveratrofie) optreedt, dus practisch niet van belang is om leverbeschadiging aan te toonen.

Wel van belang is, dat de zieke lever dikwijls gestoord is in de verwerking van suiker. Zooals reeds elders werd vermeld komt dit tot uiting in een verlaging van haar glycogeen gehalte



en zou klinisch hiervoor bewijs te vinden zijn in het optreden van abnormale bloedsuikercurven na belasting met suiker (te hoog stijgen van de bloedsuikerwaarden, breed uitgetrokken curve), en het uitblijven van de z.g. initiale insuline-hyperglycaemie (Bürger).

Hoewel de lever zonder eenigen twijfel een groot aandeel heeft in de regeling van het bloedsuikergehalte, hangt datgene wat uiteindelijk met suiker in het lichaam geschiedt van zoo veel extra-hepatische factoren af, dat men wel zeer voorzichtig moet zijn met uit bloedsuikerbepalingen conclusies te willen trekken over het al of niet aanwezig zijn van een stoornis van de leverfunctie. Slechts onder zeer bijzondere omstandigheden zal men daartoe gerechtigd zijn.

De omzetting van *laevulose* tot glucose heeft tot grondslag gediend aan de belastingsproef die Strauss in 1901 heeft ingevoerd.

Daar de nierdrempel voor *laevulose* zeer laag is, wordt het niet door de lever verwerkte *laevulose* gemakkelijk in de urine uitgescheiden.

Treedt na toedienen van 100 Gr. *laevulose* *laevulosurie* op dan zou dit op een stoornis van de leverfunctie wijzen.

Men heeft getracht deze proef gevoeliger te maken door in plaats van de *laevulosurie*, de bloedsuikercurve na *laevulose*-belasting te bepalen.

Het is twijfelachtig of hierdoor betere resultaten worden verkregen (Freund).

Staub wijst er op dat deze modificatie slechts dan is toegestaan, wanneer inderdaad de *laevulose*waarden van het bloed worden bepaald en niet, zooals dat veelal geschiedt, de totale bloedsuikerwaarden.

Het grootste bezwaar tegen de *laevulose*belasting is weer gelegen in de extra-hepatische factoren: immers ook de spieren zijn in staat *laevulose* tot glycogeen om te zetten. Dit werd door Mann aangetoond bij honden die hepatectomie hadden ondergaan.

De *Galactose*-proef.

*Galactose* schijnt wél uitsluitend in de lever tot glycogeen te



worden omgezet. Een nadeel is hier dat althans in het dierexperiment normaal een sterke variatie bestaat in de galactose omzetting (Mann).

R. Bauer, die deze proef heeft ingevoerd, zag na gebruik van 40 Gr. slechts een matige galactosurie optreden. Bij leverlijden was de uitscheiding sterk verhoogd.

De meeningen over de practische waarde van deze proef zijn verdeeld: vooreerst is men het er niet over eens welke hoeveelheid galactose normaal wordt uitgescheiden. Meestal houdt men het op 2 à 3 Gr. in de eerste 5 uur. Shay, Schloss en Bell vonden dat de proef goede resultaten geeft, terwijl Jezler met name bij levercirrhose zeer slechte uitkomsten had.

Ook Snell en Magath spreken een tamelijk ongunstig oordeel uit: slechts sterk positieve uitkomsten (6 Gr. of meer) zouden bewijzend zijn; bij niet-icterische patiënten heeft de proef volgens deze schrijvers in het geheel geen waarde.

Ook hier heeft men getracht door het bepalen van de bloed-suikerwaarden na galactosegebruik de proef te verbeteren (Bode, Noah e.a.). Verder schijnt de modificatie van Fiessinger een verbetering te zijn: hierbij wordt na het gebruik van 40 Gr. galactose in 4 achtereenvolgende uurporties het galactosegehalte van de urine bepaald, en tevens gelet op veranderingen van de diurese, die secundair kunnen zijn aan gestoorde leverfunctie. Hierdoor zou het mogelijk zijn afwijkingen te vinden, die bij de oorspronkelijke uitvoering niet aan het licht zouden zijn gekomen.

De galactoseproef blijft onbetrouwbaar bij patiënten met versnelde darmassage en bij achylia gastrica.

#### Belasting met *melkzuur*.

In het normaal functioneerende organisme is het melkzuur waarschijnlijk hoofdzakelijk afkomstig van de spieren, waarin het bij de omzetting van spierglycogeen ontstaat.

De lever schijnt het voornaamste orgaan te zijn dat het melkzuur uit het bloed verwijdert; andere organen (de musculatuur zelf) spelen echter ook een rol.

Men kan nu op twee manieren een belastingsproef met melkzuur verrichten:

- a. Door een bepaalde hoeveelheid arbeid te laten verrichten

en het gedrag van het melkzuur in het bloed na dien arbeid na te gaan (Jervell e.a.).

b. Door melkzuur intraveneus in te spuiten en het melkzuurgehalte op verschillende tijdstippen te bestudeeren.

Vertraagde terugkeer tot den norm zou op leverziekte wijzen (experimenteel: Beckmann en Mirsalis, klinisch bevestigd door Adler en Lange, Beckmann, Snell en Roth).

Tot voor kort werd hiertoe het racemisch (d.w.z. gelijke deelen L- en R-draaiend) melkzuur gebruikt.

Nu schijnt het d-melkzuur het physiologische product te zijn dat in het lichaam ontstaat en in de lever wordt omgezet tot glycogeen, terwijl het links-draaiende melkzuur een lichaamsvreemde stof is, die niet in aanmerking komt voor den opbouw van leverglycogeen.

Volgens Soffer, Dantes en Sobotka komt daarom juist het d-melkzuur in aanmerking voor functioneel leveronderzoek: „the sodium-d-lactate bloodclearance”.

Berman, die een aantal normale menschen en leverlijders onderzocht door belasting met natrium-d-lactaat, verkreeg bevredigende resultaten: de proef verschilt in gevoeligheid weinig met de galactoseproef in de modificatie van Fiessinger. Een nadeel is de omslachtige techniek.

Al deze dynamische functieproeven, die betrekking hebben op de belangrijke rol die de lever speelt in de koolhydraatstofwisseling, zijn gemakkelijk aan ernstige kritiek te onderwerpen.

Wanneer men bedenkt, welk een groot aantal extra-hepatische factoren naar bekend is, van belang zijn voor de koolhydraatstofwisseling: de snelheid waarmee suiker verwerkt wordt bij het normale individu, en de traagheid waarmee dit b.v. het geval is in vastenden toestand; de fixatie van suiker in twee groote depôts: lever en musculatuur, en het verschil van verwerking tot glycogeen in deze reservoirs; de enorme invloed van het pancreas en andere endocrine organen (hypophyse, bijniere); de invloed van nerveuze factoren op het bloedsuikergehalte; hoe koolhydraten gebruikt worden voor de vorming van vet; dan moet men tot de conclusie komen, dat het benutten van welke phase van de koolhydraatstofwisseling ook, met de bedoeling hierdoor de leverfunctie te bepalen, zelfs



al speelt de lever ook een hoofdrol in dit proces, bijna hopeloos is.

Experimenteel werk bevestigt dit pessimisme (Mann).

### B. De vet- en lipoidstofwisseling.

De lever heeft een aandeel in de intermediaire vetstofwisseling. In dit verband kan haar functie genoemd worden bij de omzetting van vet of fosphatiden in koolhydraten (Jost), de ketonlichamenvormende functie bij honger en dorst (Staub) en de esterificeerende werking op cholesterine (Thannhauser).

Dat al deze functies uitsluitend de lever zouden toebehooren is niet bewezen en zelfs niet waarschijnlijk.

De leverspecificiteit van de op deze functies berustende proeven komt dus wel in het gedrang. Dat zij desondanks soms bruikbare resultaten opleveren, d.w.z. stoornissen aantonen, die in het klinische beeld passen, wijst er op dat de gezonde lever op zijn minst een hoofdrol speelt bij de genoemde omzettingen.

Als statische proef kan worden vermeld de bepaling van de verhouding van *cholesterine* en de *cholesterine esters* in het bloed (Thannhauser en Schaber). Ook aan het cholesterinegehalte op zichzelf wordt een zekere waarde toegekend.

De cholesterinevorming heeft waarschijnlijk voornamelijk in de lever plaats, doch bekend is, dat deze stof ook in andere organen (o.a. de milt) ontstaat.

De lever beschikt over esterificeerende en estersplitsende fermenten; in de gal wordt uitsluitend vrij cholesterine uitgescheiden.

Volgens Thannhauser en Schaber zouden bij aandoeningen van het leverparenchym de cholesterine-esters in het bloed in verhouding tot het vrije cholesterine sterk verminderen. Deze „Estersturz” blijkt echter niet regelmatig voor te komen. Zoo vond Jezler bij een aantal gevallen waarbij zeer ernstige leverbeschadiging bestond, normale cholesterine- en -esterwaarden.

Tot de dynamische functieproeven op dit gebied gelegen kunnen gerekend worden de belasting met cholesterine in oliemengsels, waarna de lipaemie en de cholesterinaemie wordt bepaald (Bürger en Habs), en het bepalen van de ketonurie die na vasten optreedt (Staub en Clerc).



### C. De eiwitstofwisseling.

Bollman, Mann en Magath hebben in 1924 aangetoond, dat na leverexstirpatie het ureumgehalte van het bloed, de weefsels en de urine snel daalt. Tegelijk nemen de aminozuren in het bloed toe.

De desamineering, de vorming van ureum en verder de oxydatie van urinezuur geschiedt hoogstwaarschijnlijk alleen in de lever. Intusschen heeft het experiment aangetoond, dat de functioneele reserve van de lever in dit opzicht zeer groot is — na exstirpatie van 80 % van de lever wordt geen daling van het ureumgehalte gevonden —, zoodat reeds van te voren te verwachten was dat functieproeven, die op deze leverfuncties gebaseerd zouden worden, voor het aantoonen van beginnende aminozuren (leucine, tyrosine) in bloed en urine (F r e r i c k s), leverbeschadiging ongeschikt zouden blijken te zijn.

Als statische proef geldt de bepaling van het gehalte aan als dynamische proef de belasting met aminozuren, waarna het gehalte van bloed en urine aan deze aminozuren wordt nagegaan (Mancke, Glässner, Falkenhausen, Paschkis).

Hoewel de lever zeker niet alléén verantwoordelijk is voor de samenstelling van het serumeiwit — ook de nieren spelen in dit opzicht een rol —, heeft zij een zeer groot aandeel in dit proces (Kerr, Hurwitz en Whipple). Volgens Whipple moet men zich voorstellen, dat er een dynamisch evenwicht bestaat tusschen de plasma-eiwitten en het reservemateriaal aan proteïnevormende stoffen in de weefsels. De lever is het grootste reservoir van dit reservemateriaal.

Klinisch vindt men bij chronisch leverlijden in een ver gevorderd stadium een vermindering van het serumeiwit; meestal blijven de veranderingen echter beperkt tot een wijziging in de verhouding van albuminen en globulinen, waarbij gewoonlijk de albuminen zijn verminderd, terwijl de totale hoeveelheid serumproteïne normaal blijft (Snell, Foley).

Wanneer de nieren normaal zijn, heeft de herhaalde bepaling van deze albumine-globulinequotiënt, die bij verandering van den toestand zich gemakkelijk wijzigt, mogelijk een prognostische waarde.

Waarschijnlijk berust de *reactie van Takata-Ara*, die in de

modificatie van M a n c k e en S o m m e r gevoeliger schijnt te zijn, eveneens op de relatieve toename van serumglobulinen. Deze proef, die oorspronkelijk gebruikt werd bij de liquor-diagnostiek voor de differentieering van meningitis en lues cerebrospinalis, en een uitvlokking geeft wanneer de verhouding van de liquor-eiwitlichamen ten gunste van de globulinenfractie is verschoven, werd door J e z l e r in 1929 bij het leveronderzoek ingevoerd.

De reactie valt in ongeveer 50 % van de gevallen, waar diffuse leverparenchymeschadiging bestaat, positief uit en heeft dan in het algemeen een ongunstige prognose (Staub, von Brandis).

Van leverspecifiteit is geen sprake: bij alle ziekten, waarbij het eiwitspectrum in bovengenoemden zin is gewijzigd wordt uitvlokking gevonden. (Ziekte van Kahler, verder soms bij pneumonie, diabetes mellitus, tuberculose, pernicieuze anaemie, ziekte van Bang, sepsis).

## II. *Ontgittende werking van de lever.*

Een der belangrijkste functies van de lever is het vermogen om giftige stoffen aan den bloedstroom te onttrekken en deze onschadelijk te maken.

Dit geschiedt voor een gedeelte door ze te binden aan andere chemische stoffen waardoor minder toxische producten ontstaan, die dan weer worden geëlimineerd. Als voorbeeld kan genoemd worden de omzetting van indol tot indoxylzwavelzuur, galzuur tot galzure zouten, verder de vorming van glucuronaten.

Verskillende pogingen om van deze eigenschap voor het functioneel leveronderzoek gebruik te maken, o.m. door toedienen van thymol, menthol, kamfer, salicylaten, phenol en guaiacolzwavelzuur, hebben niet tot bruikbare resultaten geleid.

In 1933 heeft Q u i c k een leverfunctieproef ingevoerd, die berust op de koppeling van benzoëzuur aan glycocoll tot hippuurzuur, welke in de practijk zeer goed bleek te voldoen, en die ik, mede omdat deze functieproef voor het navolgende onderzoek werd gebruikt, uitvoeriger zal bespreken.

Wöhler toonde in 1824 aan dat de hippuurzuur-synthese plaats heeft doordat benzoëzuur aan glycocoll gekoppeld wordt:



Benzoëzuur ( $C_6H_5COOH$ ) + Glycocoll ( $CH_2NH_2COOH$ )  $\rightarrow$  Hippuurzuur ( $C_6H_5CONHCH_2COOH$ )

In 1877 waren *Bunge en Schmiedeberg* door middel van hun klassiek geworden doorstromingsproeven in staat aan te toonen, dat deze synthese bij den *hond* uitsluitend in de *nieren* plaats vindt.

Hoewel *Kingsbury en Bell* (1915) de meening uitspraken, dat dit ook in de lever zou geschieden, hebben tal van onderzoekers de bevindingen van *Bunge en Schmiedeberg* bevestigd (o.a. *Kochs, Cramer, Snapper c.s., Quick*).

Er van uitgaande dat de hippuurzuurvorming bij andere dieren, en ook bij den mensch, eveneens in de nieren zou plaats vinden — wat zooals zal blijken, waarschijnlijk niet juist is — hebben tal van onderzoekers getracht door de hippuurzuur-uitscheiding te bepalen een indruk te krijgen over de nierfunctie, echter met teleurstellend resultaat.

*Snapper en Grünbaum* (1924) konden weliswaar door doorstromingsproeven bij menschenieren aantonen dat hierin zeker hippuurzuur wordt gevormd, anderzijds kwamen zij tot de conclusie dat de verminderde hippuurzuur-uitscheiding bij ernstige nierinsufficiëntie niet op een verminderde synthese, maar op een stoornis in de uitscheiding berust (retentie als stikstofhoudend product).

*Bryan* (1925) was de eerste die vaststelde, dat ook bij leverlijden de hippuurzuur-uitscheiding verminderd is.

Nu is het reeds langen tijd bekend dat bij verschillende diersoorten de hippuurzuurvorming behalve in de nieren ook elders plaats heeft.

*Bunge en Schmiedeberg* toonden dit reeds voor den kikker aan; *Salomon* (1879) en *Friedmann en Tachau* (1911) vonden bij het konijn dat de lever hiertoe in staat is; de laatsten meenen zelfs dat bij dit dier de hippuurzuur-synthese uitsluitend in de lever plaats vindt, bij welke meening *Quick* zich heeft aangesloten.

*Quick* (1932) maakte het waarschijnlijk, dat ook bij den mensch de paring van benzoëzuur aan glycocoll voornamelijk in de lever geschiedt, en slechts voor een klein gedeelte in de nieren (eenig benzoëzuur wordt aan glucuronzuur gekoppeld en als glucuronzuurmonobenzoaat in de urine uitgescheiden). Hij vond verder, dat de uitscheiding van hippuurzuur, ongeacht de hoeveelheid benzoëzuur die wordt toegediend (bij ontbreken van exogeen glycocoll), met een nagenoeg constante snelheid plaats vindt. Hieruit concludeerde hij, dat het vermogen van het organisme om het voor de conjugatie van benzoëzuur tot hippuurzuur noodzakelijke glycocoll te produceeren, aan een bepaald maximum is gebonden.

Daar algemeen wordt aangenomen, dat de lever het eenige orgaan is dat in staat is glycocoll te vormen, kwam hij tot de



veronderstelling, dat bij leverbeschadiging een gestoorde hippuurzuursynthese zou optreden, die dan zou resulteren in een verminderde hippuurzuuruitscheiding in de urine.

De hippuurzuurproef van Quick heeft dus tweërlei grondslag:

I. De hippuurzuurvorming is afhankelijk van het vermogen van de lever om glycocoll te vormen.

II. Deze hippuurzuursynthese heeft bij den mensch waarschijnlijk voornamelijk in de lever plaats.

*Uitvoering van de Quicktest.*

De patiënt krijgt één uur na gebruik van een licht ontbijt, bestaande uit koffie en beschuit, een drankje met 5,9 Gr. Benzoas Natricus (= het equivalent van 5 Gr. benzoëzuur) opgelost in 30 cc. water. Als smaakcorrectiens kan men enkele druppels pepermuntolie of wat Sirupus Rubi Idaeï toevoegen. Daarna drinkt hij een half glas water, waarna de blaas wordt geledigd. Hierna wordt gedurende 4 uur telkens de urine van één uur verzameld, en de porties afzonderlijk onderzocht. (Volgens Boyce en McFetridge bestaat er geen bezwaar tegen de totale urine van 4 uur ineens te onderzoeken: dit zou even nauwkeurige resultaten opleveren en vereenvoudigt het werk in laboratorium en ziekenzaal ten zeerste; bovendien wordt catheteriseeren voorkomen). Indien de urine langer dan 10 uur bewaard wordt, moet toluol als conserveermiddel worden toegevoegd.

Voor zeer nauwkeurige quantitatieve bepaling van het hippuurzuur wordt de formolmethode (Quick: J. Biol. Chem. 1926; 67 : 477) aangeraden; voor klinisch gebruik geeft de volgende eenvoudige methode goede resultaten:

De porties worden gemeten. Voor het geval een portie grooter is dan 125 cc., wordt aangezuurd met eenige druppels azijnzuur en in een waterbad ingedampt tot ongeveer 50 cc.

Elke portie wordt nu aangezuurd met geconcentreerd zoutzuur totdat congoroodpapier een blauwe kleur geeft; gewoonlijk is hiervoor 1 cc. zoutzuur voldoende.

De oplossing wordt nu krachtig geschud totdat het hippuurzuur is neergeslagen, en blijft dan 1 uur bij kamertemperatuur staan.

Het kristallijne neerslag van hippuurzuur wordt afgefiltreerd op een Buchnerfilter of op een (van te voren gewogen) filtreerpapiertje, uitgewassen met weinig koud water, en vervolgens aan de lucht gedroogd.

Het droge hippuurzuur wordt gewogen (tot de tweede decimaal is voldoende nauwkeurig), dan wel opgelost in water en getitreerd met 0,2 N NAOH, waarbij phenolphtaleïne als indicator wordt gebruikt. (1 cc. NAOH 0,2 N komt overeen met 0,0358 Gr. hippuurzuur).

Bij de door weging of titratie bepaalde hoeveelheid hippuurzuur moet men nog optellen de in de urine in oplossing gebleven hoeveelheid.

100 cc. urine houdt bij kamertemperatuur 0,33 Gr. hippuurzuur in oplossing.

*Voorbeeld:* Heeft men in een portie van 40 cc. urine 0,9 Gr. hippuurzuur gevonden, dan bedraagt de totale hoeveelheid:

$$\frac{40}{100} \times 0,33 \text{ Gr.} + 0,9 \text{ Gr.} = 1,032 \text{ Gr.}$$

Dit wordt omgerekend op benzoëzuur door te vermenigvuldigen met den factor 0,68.

Het benzoëzuur-equivalent uit deze portie is dus:

$$0,68 \times 1,032 \text{ Gr.} = 0,70176 \text{ Gr.}$$

De benzoëzuur-equivalent van de hippuurzuuruitscheiding bij normale volwassenen bedraagt:

volgens Quick: 3—3,5 Gr. (1 Gr. of meer in de IIe en IIIe portie)

„ Vaccaro: 2,98—3,54 Gr.

„ Adlersberg en Minibek: 3,1—3,73 Gr.

„ Lindeboom: 3,7 Gr. gemiddeld.

*Hoeveelheden beneden 3 Gr. moeten als pathologisch worden beschouwd.*

Bij de beoordeeling van deze proef moet voor oogen gehouden worden, dat drie factoren van invloed zijn op de hippuurzuuruitscheiding:

- I. De resorptie van benzoëzuur uit het maag-darmkanaal.
- II. De koppeling van benzoëzuur aan door de lever ter beschikking gesteld glycocoll tot hippuurzuur.
- III. De hippuurzuuruitscheiding door de nieren.

Zoo is het mogelijk, dat verminderde uitscheiding bij mechanischen icterus en bij stuwingslever tengevolge van *decompensatio cordis*, gedeeltelijk door resorptiestoornissen wordt veroorzaakt.

Bij ernstige nierafwijkingen is factor III van beteekenis. Heeft men te doen met een geval, waarbij van te voren als teeken van nierinsufficiëntie stikstofretentie is gevonden, dan zal ook het hippuurzuur als stikstofhoudend product gereteneerd worden.

Bij *verhoogd ureumgehalte van het bloed* is de proef dan ook *niet* geïndiceerd (Quick).

De belangrijkste factor blijft echter de koppeling aan glycocoll, die, afgezien van de strijdvraag of deze voornamelijk in de lever plaats vindt dan wel elders, rechtstreeks afhanke-



lijk is van de leverfunctie, daar de lever het benodigde glycoll moet produceeren. Hiermee is in overeenstemming, dat het inderdaad gelukt in gevallen met gestoorde hippuurzuuruitscheiding deze te verbeteren door glycoll per os te geven (Quick, Vaccaro).

De proef heeft groote voordeelen: zij is eenvoudig, is weinig kostbaar en is voor den patiënt niet zeer onaangenaam.

De toegepaste dosis Benzoas Natricus is niet toxisch; onaangename verschijnselen (braken) komen een enkele maal voor bij sterk geïntoxiceerde patiënten; wanneer van te voren een licht ontbijt is gebruikt, wordt het in den regel goed verdragen. Ook bij herhaling van de proef worden ernstige verschijnselen (anorexie, diarrhoe, braken, verschijnselen van de zijde van het centraal zenuwstelsel als hoofdpijn, duizeligheid, reflexbraken, die bij vergiftiging met Benzoas Natricus zijn beschreven) nooit gezien.

Quick verdedigt zijn proef tegen de voornaamste bezwaren die leverfunctieproeven in het algemeen steeds weer worden aangewreven, n.l. dat de reservekracht van de lever zoo groot is dat pas na uitgebreide beschadiging een functiestoornis aan het licht gebracht kan worden, en verder dat de leverfuncties zoo talrijk zijn dat het toetsen van één enkele functie nooit een betrouwbaren uitslag kan geven wat betreft den functioneelen toestand van het orgaan in zijn geheel.

Hij wijst er op dat zekere leverfuncties zoo gevoelig zijn dat wel degelijk bij lichte beschadiging een stoornis van deze functies kan worden aangetoond. Zoo vonden *Smyth en Whipple* dat een chlorophormdosis, die te klein was om waarneembare morphologische veranderingen van de levercellen te veroorzaken, een duidelijke vermindering van de uitscheiding van galzouten tengevolge had. Quick zelf vond in analogie hiermee dat bij honden een lichte chlorophormnarcose een duidelijke vermindering veroorzaakt van de uitscheiding van glucuronzuur.

De hippuurzuurproef zelf demonstreert, dat het mechanisme van de glycoll-synthese weinig reserve heeft, want de duidelijke stoornis in de hippuurzuuruitscheiding die gevonden wordt bij catarrhalen icterus staat buiten proporties tot de structureele veranderingen die bij deze ziekte in de lever worden aangetroffen.

Hij wijst er verder op dat de verschillende functies van de lever niet zelfstandig en onafhankelijk van elkaar zijn, maar dikwijls ten nauwste verbonden, zoodat wanneer een stoornis van een bepaalde functie kan worden aangetoond zeer waarschijnlijk ook andere functies zijn verminderd.



Zoo berust eenerzijds de synthese van een aminozuur als glycocoll op een chemischen voorlooper, die, naar verondersteld wordt, een product is van de koolhydraatstofwisseling, terwijl anderzijds de vorming van galzouten alleen mogelijk is bij een voldoende toevoer van glycocoll en taurine. Verder acht hij het zeer waarschijnlijk dat de z.g. detoxificeerende mechanismen voornamelijk van belang zijn bij normale metabolische processen, en dat de binding van abnormale bestanddeelen alleen maar een „nood-functie“ is.

Zoo wordt, naar bekend is, in de lever glycocoll gekoppeld aan cholecystine, waarbij een der belangrijkste galzuren, het glycocholic acid, ontstaat. Het is zeer wel mogelijk, dat hetzelfde mechanisme ten grondslag ligt aan de koppeling van het benzoëzuur aan glycocoll tot hippurzuur.

In dit verband zou van belang kunnen zijn, dat bij afsluitingsicterus, waarbij een gestoorde hippurzuuruitscheiding wordt gevonden, de vorming van galzouten eveneens verminderd is. De productie van galzouten en hippurzuur wordt ook niet onmiddellijk normaal na opheffen van de afsluiting; dit geschiedt pas wanneer het leverparenchym zich heeft hersteld.

De Quick-test is door tal van onderzoekers toegepast.

Positieve uitslag wordt regelmatig verkregen bij catarrhalen icterus, toxische hepatitis, levercirrhose, maligne tumoren (levermetastasen), cholelithiasis en cholecystitis.

Quick zelf publiceerde de resultaten bij 80 patiënten met leveraandoeningen van verschillenden aard.

Vaccaro onderzocht 44 patiënten met afwijkingen van de extra-hepatische galwegen: hij vond een duidelijke overeenkomst tusschen den ernst van de gevonden functiestoornis en de bij operatie of obductie vastgestelde pathologisch-anatomische veranderingen.

Snell en Plunket pasten de test toe bij 38 patiënten met verschillende soorten icterus. Zij vonden de proef redelijk nauwkeurig en vooral waardevol voor het vaststellen van parenchymbeschadiging bij chirurgische typen van icterus. Een duidelijke parallel tusschen den uitslag van de galactoseproef en de Quick-test werd niet vastgesteld; wel bestond verband met de bilirubinaemie.

Kohlstaedt en Helmer publiceerden de resultaten bij 77 gevallen, waarvan 41 bij lever- of galblaaslijden.

Zij merkten op, dat het post-operatieve beloop bij patiënten, bij wie lage waarden werden gevonden, dikwijls stormachtig was; enkele van deze patiënten kwamen ad exitum onder een

syndroom dat veel weg had van het z.g. „liver-death“ syndroom. Zij verklaren de test betrouwbaar te achten voor het aantoonen van initiale leverbeschadiging.

Boyce en McFetridge gingen de hippuurzuuruitscheiding na bij 82 lever- en galblaaslijders en vestigden de aandacht op de sterke daling van de leverfunctie, die onmiddellijk na de operatie kon worden vastgesteld; zij concludeeren hieruit, dat het wenschelijk is bij al deze patiënten een voor- en nabehandeling met glucose in te stellen.

Ook Adlersberg en Minibeck vonden regelmatig een positieve uitkomst bij tal van leveraandoeningen. Zij leggen er echter den nadruk op, dat de hippuurzuuruitscheiding ook verminderd is bij decompensatio cordis, zware anaemiën, kachektische toestanden en bij ernstig nierlijden.

Snellen en Magath spreken het oordeel uit, dat de Quicktest bij niet-icterische patiënten ongeveer gelijke uitkomsten geeft als de zeer gevoelige Bromsulphaleintest. Bij hepatogeen- of afsluitingsicterus is in het algemeen de ernst van de functiestoornis evenredig aan de bij operatie of autopsie gevonden pathologische leverafwijkingen.

Alle onderzoekers zijn het er over eens, dat de proef van waarde is voor het aantoonen van leverbeschadiging en dat zij er zich goed toe leent door herhaalde bepaling een inzicht te krijgen over het beloop van het ziektegeval, en het effect van een ingestelde behandeling.

Hoewel Quick zelf nog diagnostische mogelijkheden in zijn proef ziet wat betreft de differentieëring van hepatogeen- en afsluitingsicterus, hebben vele anderen (Adlersberg en Minibeck, Lindeboom, Boyce en McFetridge, e.a.) de bruikbaarheid van de test in dit opzicht verworpen.

### III. *Excretorische leverfuncties.*

De bestudeering van de excretorische leverfuncties is op verschillende manieren mogelijk:

a. Door onderzoek van gal (verkregen door duodenaal-sondage).

De nadeelen van deze methode zijn duidelijk: steeds zal de gal verontreinigd zijn door maag- en duodenaalinhoud; verder



is dit een voor den patiënt hoogst onaangenaam onderzoek.

b. Door in het bloed het gehalte aan die stoffen te bepalen, die normaliter door de lever uit den bloedstroom worden verwijderd, en in de gal uitgescheiden (statische proef: bilirubinaemie).

Een aantal kleurstoffen waarvan is komen vast te staan, dat zij uitsluitend door de lever worden geëlimineerd, worden gebruikt voor belasting van de excretorische functie.

c. Wanneer de excretorische leverfunctie verminderd is en in het bloed retentie ontstaat van die stoffen, die normaal door de lever worden uitgescheiden, zullen de nieren de leverfunctie overnemen en deze stoffen gaan uitscheiden. (bilirubinurie, urobilinurie).

### Galonderzoek.

De voornaamste bestanddeelen van gal zijn: cholesterine, bilirubine, en galzure zouten.

Over de beteekenis van het *cholesterine*gehalte van het bloed als maatstaf voor de leverfunctie werd elders reeds iets meegedeeld.

*Galzure zouten* worden uitsluitend door de lever geproduceerd; experimenteel is aangetoond, dat de hoeveelheid, die gevormd wordt, evenredig is met de leverfunctie (Smyth en Whipple). Een bevredigende methode om galzure zouten quantitatief in het bloed te bepalen bestaat niet; de bepaling in urine, vooral bij icterus, is onderhevig aan tal van storende factoren. Het komt er op neer, dat alleen wanneer na een operatief ingrijpen een galfistel aanwezig is, de bepaling van galzure zouten in de fistelgal van waarde zou kunnen zijn. Een lage concentratie zou prognostisch een slechte beteekenis hebben (Snellen Magath).

### Bilirubine.

De theorie van Naunin en Minkowski, dat de lever het eenige orgaan is, waarin bilirubine wordt gevormd, is langzamerhand verlaten. Men ging weer neigen tot de meening, die merkwaardigerwijze al in het midden van de 18de eeuw door Morgagni werd uitgesproken, dat de lever zelf geen



bilirubine produceert, maar het alleen maar uitscheidt na het uit den bloedstroom te hebben opgenomen.

Reeds lang geleden is twijfel ontstaan aan de juistheid van de eerstgenoemde voorstelling. *Virchow* toonde aan, dat in oud haematoom bilirubine voorkwam; ook de vondst van *Eppinger*, dat het bloed van de miltvena meer bilirubine bevat dan dat van de miltarterie, gaf steun aan de hypothese van een extra-hepatische origine van bilirubine.

Absoluut bewijs hiervoor werd in 1924 door *Mann*, *Bollman* en *Magath* geleverd. Zij zagen na leverexstirpatie, ja zelfs na exstirpatie van lever en milt, icterus optreden. Zij konden aantonen, dat voor alles het beenmerg beteekenis toekomt voor de bilirubinevorming, doch dat ook de milt en de lever het vermogen hebben bilirubine te produceeren. Er zijn goede redenen voor om aan te nemen, dat de reticulo-endotheliale cellen, die in het bijzonder in de genoemde organen voorkomen, verantwoordelijk zijn voor de bilirubinevorming.

Bilirubine ontstaat uit haemoglobine, dat vrij komt bij de afbraak van erythrocyten: het haemoglobine wordt door de reticulo-endotheliale cellen van het beenmerg, de milt en de lever (de stercellen van *Kupffer*) uit den bloedstroom opgenomen en gesplitst tot bilirubine (haematoïdine) en een kleurloze, ijzerhoudende rest, waarna beide stoffen weer aan het bloed worden afgegeven. Wat gebeurt met deze ijzerhoudende rest is niet bekend; het bilirubine echter wordt door de lever aan den bloedstroom onttrokken en vervolgens door de leverepitheelcellen in de gal uitgescheiden. (Vermoedelijk is deze eliminatie van bilirubine uit het bloed ook hoofdzakelijk het werk van de stercellen van *Kupffer*).

Men stelt zich tegenwoordig dus voor, dat bilirubine voor het grootste gedeelte buiten de lever ontstaat; alleen het bilirubine, dat door de stercellen van *Kupffer* wordt gemaakt heeft dus zijn oorsprong in de lever zelf. Het leverepitheel heeft ten aanzien van het bilirubine in hoofdzaak een excretorische functie (*Rich*).

*Wanneer geen mechanische stoornis in het afvloeien van gal aanwezig is, en een abnormaal sterk verval van bloed kan worden uitgesloten, zal verhooging van het bilirubinegehalte*

van het bloedserum wijzen op een daling van de excretorische functie van de lever.

Rich wijst er op, dat deze verminderde functie slechts zeer zelden alleen het gevolg is van een voortdurend te groot aanbod van bilirubine, doch dat men in het algemeen pas stijgen van de bilirubinewaarden ziet wanneer een complex van factoren (zooals anoxaemie, koorts, verval van de leverepitheliën) tezamen op de lever, en daarmee ook op haar functie inwerkt.

De *reactie van Hijmans van den Bergh* biedt niet alleen de mogelijkheid zeer kleine hoeveelheden serumbilirubine quantitatief te bepalen, zooals bekend maakt de reactie ook onderscheid tusschen twee vormen van bilirubine.

Schematisch zou men het zich als volgt kunnen voorstellen:

Het *indirect* reageerende bilirubine is bilirubine, dat de lever niet is gepasseerd, dat dus niet door de lever uit het bloed is verwijderd. Toename van indirect-reageerend serumbilirubine ziet men bij een te groote bilirubinevorming, waarbij de lever dus blijkbaar niet in staat is het teveel uit te scheiden (haemolytische icterus).

Het *direct* reageerende bilirubine is de levercellen gepasseerd en in de galgangen uitgescheiden, doch heeft zijn weg naar het bloed teruggevonden doordat er een afsluiting bestond van de galwegen, of doordat beschadiging (necrose) van de leverepitheelcellen aanwezig was.

Op deze wijze treedt icterus op bij afsluiting van de groote galwegen, waardoor een reflux in het bloed optreedt (afsluitingsicterus), of bij toxisch-infectieuze beschadiging van de levercellen en fijne galgangen (hepatogene icterus).

Deze icterusvormen zijn zelden zuiver; combinaties komen zeer veel voor. Zoo bestaat bij haemolytischen icterus waarschijnlijk een gestoorde excretorische functie van de lever; wanneer een afsluitingsicterus eenigen tijd heeft bestaan, ontstaat regelmatig parenchymbeschadiging.

Tenslotte moet worden aangenomen, dat bij elke hepatogene icterus beschadiging en afsluiting van de fijne galgangen voorkomt.

Over de verklaring van dit verschillend reageeren van bilirubine is men het niet eens: sommigen meenen, dat het bilirubine in de levercellen een verandering ondergaat alvorens in de gal



te worden uitgescheiden. Waarschijnlijker is echter, dat het *vrije* bilirubine de directe reactie veroorzaakt; het *aan serum-colloïden gebonden* bilirubine zou niet in staat zijn onmiddellijk te reageeren.

Hall, Mann, Harrop en Barron hebben aangetoond, dat vooral galzure zouten de eigenschap hebben (vermoedelijk door hun groote affiniteit tot de serumeiwitten) het bilirubine van colloïden te bevrijden, waardoor dus de omstandigheden, noodzakelijk voor het optreden van een directe reactie, worden verwezenlijkt. Juist bij de icterusvormen met een directe reactie komen galzure zouten, cholesterine, enz. in verhoogde concentratie in het bloed voor.

*Diphasische reacties* ziet men optreden wanneer weinig direct reagerend, en veel indirect bilirubine tegelijk in het serum aanwezig is.

De bepaling van het bilirubinegehalte in bloedserum volgens Hijmans van den Bergh is in de kliniek zeer belangrijk gebleken, daar wisselingen van het bilirubinegehalte zeer goed kunnen bijdragen tot een juiste beoordeeling van het beloop van een leverstoornis (Eusterman, Piersol en Rothman, Staub, e.a.).

Icterus wordt manifest wanneer het bilirubinegehalte hooger wordt dan 2 mG % (4 E.). Ook de z.g. latente icterus (waarbij het bilirubinegehalte 0,5—2 mG %, dat is 1—4 E. kan bedragen) is een klinisch belangrijke toestand, die bij acute infectieziekten, bij levercirrhose en bij andere leveraandoeningen wordt gevonden.

Van belang is het om vergelijkende bilirubinebepalingen steeds op denzelfden tijd van den dag te verrichten, aangezien het bilirubinegehalte, in overeenstemming met de door Forsgren gevonden rhythmische functie van de lever, in den loop van het etmaal schommelingen ondergaat.

Het bilirubinegehalte van normaal bloedserum bedraagt volgens:

Hijmans van den Bergh 0,15—0,5 mG % (0,3—1E).

Chrometzka 0,3—0,6 mG % (0,6—1,2 E.).

Haselhorst 0,1—0,5 mG % (0,2—1E).

Wanneer gal wordt geregurgiteerd (waarbij dus een directe



bilirubinereactie wordt gevonden) bevat de urine gewoonlijk bilirubine. Het wordt in de urine uitgescheiden wanneer de bilirubinewaarden van het bloedserum hooger worden dan 1,4—1,8 mG  $\%$ .

Bij een verhoogd gehalte aan indirect reageerend bilirubine gaat dit pas in de urine over wanneer waarden van 3—5 mG  $\%$  in het bloedserum bereikt zijn. Mogelijk is ook hiervoor de verklaring dat het vrije, direct-reageerende bilirubine gemakkelijker door de nieren passeert dan het aan serumglobulinen gebonden indirect reageerende bilirubine.

Resumeerend kan worden vastgesteld, dat het vinden van bilirubine in de urine wel een zekere diagnostische waarde heeft, doch dat bilirubinurie voor het aantoonen van beginnende leverbeschadiging van weinig betekenis moet worden geacht, omdat dit verschijnsel pas optreedt nadat de bilirubine waarden van het bloed aanzienlijk verhoogd zijn.

#### Urobiline en urobilinogeen.

Het bilirubine, dat met de gal in het darmkanaal geraakt, wordt voor het grootste gedeelte door bacterieele inwerking tot *urobilinogeen* gereduceerd.

Dit urobilinogeen wordt gedeeltelijk met de ontlasting uitgescheiden, een ander gedeelte wordt echter in den darm gesorbeerd en komt langs de vena porta in de lever, waar het onder normale omstandigheden voor het overgrootste deel weer uit het bloed wordt opgenomen, om weer in de gal te worden uitgescheiden; waarschijnlijk wordt een deel voor andere doeleinden (haemoglobinevorming?) achtergehouden (*entero-hepatische urobilinogeenkringloop van Fr. von Müller*).

Onder normale omstandigheden bevat bloedplasma zoo weinig urobilinogeen, dat in de urine slechts sporen van deze stof voorkomen. Is de lever daarentegen niet in staat het aangevoerde urobilinogeen te verwerken, dan zal het teveel aan deze stof, dat in den algemeenen bloedsomloop terecht komt, door de nieren worden uitgescheiden en „*Urobilinurie*” optreden.

Dit kan men verwachten:

a. Wanneer er een te groot urobilinogeen aanbod is (bij

- versterkte bloedafbraak, waardoor meer bilirubine met de gal wordt uitgescheiden);
- b. Wanneer de leverfunctie gestoord is (bij normaal aanbod van urobilinogeen);
  - c. Wanneer er stuwing in het porta-gebied bestaat, waardoor urobilinogeen via collateralen die de lever omgaan, rechtstreeks in de algemeene circulatie terecht komt (Staub).

Bij een totale afsluiting van den ductus choledochus komt geen bilirubine in den darm, wordt geen urobilinogeen gevormd, en treedt dus ook nooit urobilinurie op.

*Kan men een vermeerderde bilirubineuitscheiding (versterkte bloedafbraak!) en stuwing in het porta-gebied uitsluiten, dan is het aantoonen van urobilinurie een der eenvoudigste, en volgens velen een der gevoeligste methoden om stoornis van de leverfunctie vast te stellen.*

Onder urobilinurie wordt verstaan het aanwezig zijn in de urine van urobilinogeen en urobiline. Zooals bekend wordt urobilinogeen door licht, lucht en oxydantia omgezet in urobiline; bij versche urine is meer urobilinogeen te verwachten; bij oude urine meer urobiline.

Volgens Bang is urobilinurie het eerste teeken van leverfunctiestoornis die ten gevolge van vermindering van het glycogeengehalte van de lever optreedt, wanneer het dieet te weinig koolhydraten bevat.

Kilian vestigt de aandacht op de schommelingen die de urobilinurie gedurende een etmaal, en ook van dag tot dag kan vertoonen; hij raadt daarom de bepaling van het urobilinegehalte in de 24-uurs urine aan, die liefst enkele dagen achtereen zou moeten geschieden.

De grootste hoeveelheden urobilinogeen worden uitgescheiden bij acute- en subacute leveraandoeningen en tijdens exacerbaties van chronische processen (Wallace en Diamond).

Hoewel enkele onderzoekers minder waarde hechten aan de urobilinurie als statische leverfunctieproef, zijn de meesten het er over eens, dat dit een der gevoeligste reacties is om begin-



nende leverbeschadiging aan te toonen (Piersol en Rothman, Kilian e.a.).

### Excretorische belastingsproeven.

Zekere kleurstoffen (bilirubine, bepaalde phenolphtaleine-derivaten zooals „Bromsulphalein“, phenoltetra-iodophtalein-natrium, tetrachloorphenolphtaleine) worden, nadat zij intraveneus zijn ingespoten, geheel of voor het allergrootste gedeelte door de lever in de gal uitgescheiden. De z.g. *excretorische belastingsproeven* berusten op deze leverfunctie. Nadat een bepaalde hoeveelheid kleurstof is ingespoten wordt nagegaan, hoe lang de lever noodig heeft de kleurstof te elimineeren.

Hierbij wordt een zeer samengesteld gebeuren onderzocht: de kleurstof moet door het reticulo-endotheliale systeem, in het bijzonder de sterzellen van Kupffer, worden opgenomen (Reimann, Adler en Edel, Saxl en Donath), dan aan de leverparenchymcellen doorgegeven, vervolgens weer in de fijne galgangen worden uitgescheiden om tenslotte met de gal te worden afgevoerd.

Door deze belastingsproeven worden dus drie factoren getoetst:

- I. De functie van de sterzellen van Kupffer.
- II. De excretorische functie van de levercellen.
- III. De doorgankelijkheid van de galwegen.

Van deze drie factoren schijnt de functie van het reticulo-endotheliale systeem voor de uitkomst van de proef van overwegend belang te zijn. Dit is de reden dat vele onderzoekers deze proeven onbruikbaar achten om de leverfunctie te bepalen. Mijns inziens ten onrechte.

Wanneer men nagaat hoe het komt dat deze schrijvers een afwijzende houding aannemen tegen onderzoekingsmethoden, die in de practijk zeer zeker voldaan hebben, dan vindt dit zijn oorzaak in het volgende:

Verschillende onderzoekers hebben aangetoond dat door blokkade van het reticulo-endotheliale systeem, b.v. door middel van Oost-Indische inkt (Schellong en Eisler, Mills en Dragstedt), of door miltexstirpatie, bij normale leverfunctie de kleurstofproef positief wordt. Deze uitslag is van

voorbijgaanden aard en niet onmogelijk is, dat bij de miltextirpatie het toegediende narcoticum, dat ongetwijfeld de leverfunctie schadelijk beïnvloedt (R o s e n t h a l e n B o u r n e), een rol speelt.

Als tweede argument voeren de tegenstanders aan, dat bij tal van acute infectieziekten als typhus, pneumonie, roodvonk, angina, pyelitis, enz. dikwijls een positieve reactie wordt gevonden (R e i c k e e n A d l e r, H e r l i t z). Juist bij deze ziekten wordt het reticulo-endotheliale systeem functioneel sterk belast: anti-lichamen worden gevormd, er is een versterkte phagocytose (D o m a g k, O e l l e r, P a s c h k i s e.a.). Daarbij zou nog de beschadiging komen die dit cellulaire afweerapparaat zelf door de infectie ondervindt. Het resultaat zou zijn, dat de andere functies van het reticulo-endotheliale systeem lijden, en kleurstofretentie optreedt.

Het komt mij voor, dat hiertegen in te brengen is, dat met evenveel recht kan worden aangenomen dat de lever, en in het bijzonder de stercellen van Kupffer, waarvan bekend is dat zij een hoogst belangrijke rol spelen bij het onschadelijk maken van toxinen en bacteriën, op zijn minst even ernstig door het algemeene ziekteproces worden aangeprepen, en dat het zeer goed mogelijk is, dat in die gevallen waar kleurstofretentie wordt gevonden, de leverfunctie evenzeer geleden heeft als de functie van het reticulo-endotheliale systeem.

Hoewel niet ontkend kan worden, dat het extra-hepatische reticulo-endotheliale systeem van invloed *kan* zijn bij de kleurstofbelastingsproeven, zijn de stercellen van Kupffer, die een integreerend deel van de lever uitmaken, in de eerste plaats verantwoordelijk voor de normale eliminatie van de kleurstof, terwijl daarnaast zonder eenigen twijfel de excretorische functie van de leverparenchymcellen, die de kleurstof in de gal moeten uitscheiden, van groote beteekenis is voor het beloop van een kleurstofbelastingsproef.

Diegenen die zich op grond van de overwegende rol, die de stercellen van Kupffer zouden spelen bij de kleurstofbelasting, keeren tegen het aanvaarden van deze proeven als „leverfunctie”-proef, mogen bedenken dat de stercellen, naar Staub onderstreept, gezien hun anatomische ligging, een complete barrière vormen tusschen bloed en leverparenchymcellen. Te oordeelen naar de bijzondere phagocytairse eigenschappen van de stercellen is het zeer wel mogelijk dat zij niet eenvoudig als een



passieve diffusiemembraan fungeeren, maar actief het aanbod aan de leverparenchymcellen, van welke stof ook, regelen. Mocht deze hypothese juist zijn, dan kleeft aan ieder bestaande leverfunctieproef hetzelfde „bezwaar”.

Bij ernstigen hepatogenen icterus schijnen de sterzellen van Kupffer, — en merkwaardigerwijze niet de extra-hepatische reticulo-endotheelcellen —, min of meer door bilirubine opstapeling geblokkeerd te worden (K a n n e r), waardoor kleurstofretentie optreedt. Bij latenten en lichten icterus gebeurt dit niet. In het algemeen wordt de test niet toegepast bij icterus, waarbij het serumbilirubinegehalte waarden van 5—6 mg % te boven gaat.

Bij afsluitingsicterus zal natuurlijk kleurstof gereteneerd worden en hebben dus de kleurstofproeven geen enkele waarde.

Alle onderzoekers die kleurstofbelastingsproeven hebben toegepast zijn het er over eens, dat ze zeer gevoelig en betrouwbaar zijn, en op zijn minst even goed bruikbaar als welke functieproef ook (Staub, Mann, Snell en Magath, Robertson, Bulmer, Eusterman, Piersolen Rothman, Walters, Judd). In Amerika, waar deze proeven bij voorkeur worden gebruikt, is het nut ervan in de kliniek overtuigend gebleken.

Zoo werd in de kliniek van *Graham*, waar galblaasfoto's gemaakt werden na injectie van isoiodeïkon (phenoltetraïodophthaleïnnatrium) toevallig opgemerkt, dat bij 4 patiënten, die totaal onverwacht na operatieve behandeling waren gestorven onder de verschijnselen van „leverdood”, een sterke retentie van de kleurstof had bestaan (60—90%) terwijl later bleek, dat normale menschen na denzelfden tijdsduur een retentie van 10—15% plegen te hebben.

Deze toevallige bevindingen vormden de aanleiding voortaan het isoiodeïkon regelmatig als leverfunctieproef te gaan toepassen. Geen enkele patiënt met een retentie van 50% of meer werd geopereerd zonder zorgvuldig te zijn voorbehandeld; dit had tot resultaat dat de mortaliteit voor cholecystectomie in de kliniek daalde van 6% tot 0,4%, en voor operaties aan den ductus choledochus van 7,7% tot 2%.

In de Mayo-klinieken wordt de Bromsulphaleïntest als routinemethode toegepast. Na toepassing van deze proef bij meer dan 10000 patiënten was het oordeel hierover uitstekend (*Eusterman, Magath, Judd, Walters*).

*Greene* vindt zoo constant een positieve uitkomst bij portale levercirrhose, dat hij er tegen waarschuwt bij ascites deze diagnose te stellen, als de Bromsulphaleïntest negatief is.

*Laird* c.s. achten de phenoltetrachloorphtaleïnetest bijzonder waardevol tot het verkrijgen van een goed inzicht in het beloop van galblaaslijden, zoowel vóór- als na de operatie.

*Bargen en Rankin* meenen op grond van onderzoekingen met Bromsulphaleïn bij 116 patiënten met carcinoom van colon en rectum, dat deze proef, zij het onder eenig voorbehoud, diagnostische waarde heeft voor het vaststellen van levermetastasen.

*Lahey* die de test toepaste bij duizenden galblaaslijders, prijst haar zeer, doch waarschuwt er tegen haar te gebruiken bij acute- of subacute cholecystitis, daar bij deze afwijkingen een enkele maal acute verergering van de ziekte na de proef was opgetreden.

#### A. De Bilirubinebelastingsproef (v. Bergmann en Eilbott).

De proef kan alleen worden toegepast wanneer geen bilirubinurie bestaat.

Zij is bijzonder gevoelig: reeds bij passagère leverfunctiestoornissen, zooals ontstaan bij glycogeengebrek van de lever door te weinig koolhydraten in het dieet (*Kalk*) en bij acute alcohol-intoxicatie (v. *Bergmann*), wordt een positieven uitslag gevonden.

De uitvoering geschiedt zoo, dat nadat het bilirubinegehalte van het bloedserum is bepaald, 70 mG chemisch zuiver bilirubine intraveneus wordt ingespoten. Na 3 minuten en na 3 of 4 uur wordt opnieuw het bilirubinegehalte bepaald. Normaal stijgt dit met 1,8 mG % om na 2½—3½ uur weer de oorspronkelijke waarde te bereiken. Bilirubinebepaling geschiedt volgens *Ernst en Förster*.

Een positieve uitslag, dus een afwijkend verloopende curve met bilirubineretentie, wordt bij tal van leveraandoeningen gevonden (chronische cholecystopathiën, cirrhose, acute- en chronische alcoholvergiftiging). Aan de proef zijn bezwaren verbonden, die een algemeene toepassing in den weg staan: het bilirubine uit den handel is buitengewoon kostbaar; soms treden na de injectie shockverschijnselen op. Het groote aantal venapuncties is voor den patiënt zeer onaangenaam.

#### B. De Bromsulphaleïnproef (*Rosenthal*).

Nadat *S. M. Rosenthal* in 1924 de belastingsproef met phenoltetrachloorphtaleïne had ingevoerd, bleek deze kleurstof in de practijk verschillende bezwaren te hebben: in het bloed werden



geen hooge concentraties bereikt, hoewel in vrij groote doseering moest worden ingespoten. Bovendien werd de venewand nogal eens geprikkeld en kwam in aansluiting aan de injectie herhaaldelijk thrombose voor.

Het door White vervaardigde, en door Rosenthal als functieproef toegepaste Bromsulphalein \*), bleek deze bezwaren niet te bezitten.

Het is een witte, kristallijne stof die gemakkelijk oplost in water, en onder toevoeging van loog een fraaie rood-violetten tint aanneemt.

De stof is in de gebruikelijke doseering niet prikkelend en niet toxisch. Experimenteel bleek, dat de kleurstof bij konijnen binnen 1 uur voor 85 0/0 in de gal werd uitgescheiden (Rosenthal). Na hepatectomie en na onderbinden van den choledochus treedt totale retentie op; de kleurstof wordt dan in groote hoeveelheden door de nieren uitgescheiden; bij matige retentie wordt geen, of slechts sporen van Bromsulphalein in de urine aangetroffen.

M a n n komt na onderzoek met Bromsulphalein bij experimenteele leverbeschadiging tot de conclusie, dat in een groot aantal gevallen de uitbreiding van de histologische veranderingen parallel loopt met de gevonden Bromsulphaleinretentie. Bij partieele leverextirpatie (bij gezonde dieren) ontstond weliswaar kleurstofretentie, doch deze was niet evenredig met de grootte van het geëxstirpeerde gedeelte, wat dus in overeenstemming is met hetgeen bekend is over de functioneele reserve van normaal leverweefsel.

Klinisch wordt in den regel een positieve uitkomst gevonden bij tal van leveraandoeningen: levercirrhose (C a n t a r o w, F o l e y), lues hepatis (O' L e a r y), cholelithiasis en cholecystitis (C a n t a r o w, B u l m e r), maligne tumoren en carcinoommetastasen (B a r g e n), toxische en infectieuze leverbeschadig-

---

\*) *Bromsulphalein* (phenoltetrabroomphtaleine-di-natriumsulphonaat) is de fabrieksnaam van een uitsluitend door de firma *Hynson, Westcott en Dunning*, Baltimore, U.S.A., in den handel gebracht product.

Vertegenwoordigers voor Nederland: *Hermes & Co's* Import- en Export Mij., Westeinde 341a, 's-Gravenhage. Wordt geleverd in ampullen van 3 cc. (1 cc. = 50 mG. Bromsulphalein).

ging, cardiale leverstuwung, ziekte van Banti, infectieziekten (Herlitz), enz.

Zoals reeds werd gezegd, is de proef bij icterus, en vooral bij afsluitingsicterus, niet betrouwbaar. Wanneer de bilirubine-waarden niet, of weinig verhoogd zijn (tot 5—6 E) is de gevonden retentie gewoonlijk een goeden maatstaf voor den graad van leverfunctiestoornis (S n e l l en M a g a t h).

*Uitvoering:* Aanvankelijk werd het Bromsulphalein intraveeneus ingespoten in een doseering van 2 mG per K.G. lichaamsgewicht. Na een half uur werd bloed afgenomen en colorimetrisch het kleurstofgehalte van het serum bepaald.

Later is gebleken, dat ook een 5 mG. dosis normaal binnen een half uur wordt uitgescheiden, en heeft men deze doseering, die een zwaardere functioneele belasting voor de lever beteekent en daardoor eerder een tekort aan functioneele reserve aantoot, algemeen aanvaard.

In een recente publicatie heeft M a c D o n a l d een modificatie van de Bromsulphaleinproef aangegeven, die ongetwijfeld een verbetering is van de oude methode, en de proef bij uitstek geschikt maakt voor vergelijkende bepalingen.

Hij ging bij een groot aantal normale personen na hoe de Bromsulphaleinuitscheiding bij verschillende doseering verliep, en deed dit door om de 2 à 5 minuten na de injectie een bloedmonster af te nemen, waarin het kleurstofgehalte werd bepaald.

Het bleek hem, dat de Bromsulphalein-eliminatie uit het bloed voor alle doseeringen een regelmatig verloopende curve geeft.

Bij de 2 mG.-doseering bleek de kleurstof niet, zooals tot nog toe werd aangenomen, na 30 minuten, maar steeds na 18 minuten uit het bloed verdwenen te zijn.

Voor de verwerking van de 5 mG.-dosis bleek de gezonde lever korten tijd méér noodig te hebben: uiterlijk 25 minuten, terwijl in een aantal gevallen de kleurstof zelfs binnen de 18 minuten was verdwenen.

Grootere doseering bleek den uitscheidingstijd echter aanzienlijk te verlengen: voor de 6 mG.-dosis was ongeveer 35 minuten, voor de 10 mG.-dosis gemiddeld een uur noodig.

Daar de 5 mG.-dosis in ongeveer denzelfden tijd, ja soms



zelfs binnen den tijd die voor de 2 mG.-dosis noodig was, werd uitgescheiden, is dit de grootste dosis, die de normale lever in een „normalen" tijd weet te verwerken.

Aangezien bij hoogere doseering de uitscheidingstijd dadelijk veel grooter wordt, kwam hij tot de conclusie, dat de 5 mG.-dosis voldoet aan het gestelde doel: de excretorische leverfunctie dusdanig te belasten, dat ook alle reservekracht aangewend moet worden om een normaal resultaat te kunnen bereiken.

MacDonald bepaalde op deze wijze bij verschillende ziekelijke afwijkingen de Bromsulphaleinuitscheidingscurve, en vestigt er de aandacht op, dat zijn methode de mogelijkheid biedt, behalve door het aantoonen van retentie na 25 minuten, uit een afwijkend verloop van de curve conclusies te trekken over den ernst van de leverfunctiestoornis.

*Techniek:* één venapunctie is voldoende voor het verkrijgen van alle bloedproeven: een injectienaald wordt bevestigd aan een driewegkraantje, dat in verbinding staat met een druppelinfuus.

Aan het derde aanzetstuk van de kraan kan een 10 cc.-spuit gezet worden. Door verstellen van den handel kan de infuusvloeistof (physiologisch water) door de naald gevoerd worden of door het aanzetstuk van de spuit. In den derden stand staat de naald in directe verbinding met de spuit en is het infuus afgesloten.

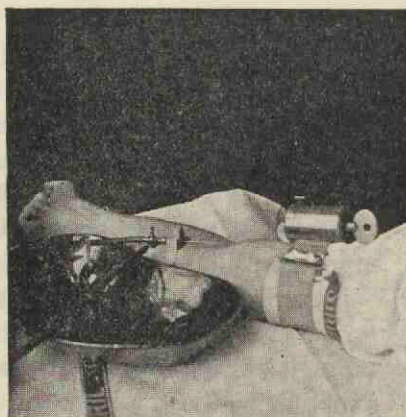
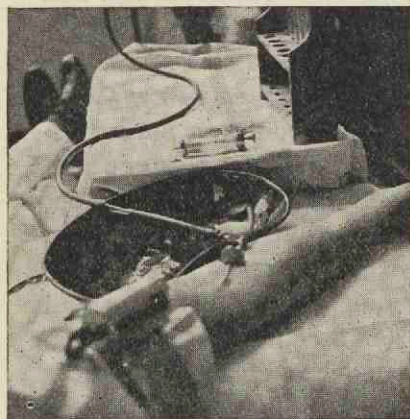
Men doet venapunctie met de kraan in dezen laatsten stand en zuigt een hoeveelheid bloed op ( $\pm$  5 cc.) in de spuit. vervolgens zet men de kraan om en brengt het, op zeer langzaam druppelen afgestelde infuus, met het vat in verbinding, waardoor stolling in de naald wordt voorkomen.

Het Bromsulphalein wordt in een doseering van 5 mG. per K.G. lichaamsgewicht in een andere vena (bij voorkeur van den anderen arm) ingespoten. Om de 5 minuten wordt nu een bloedproef (5 cc.) opgezogen, wat mogelijk is door verstellen van de kraan. Eventueele stolsels in het aanzetstuk van de spuit kunnen door verzetten van de kraan met infuusvloeistof worden weggespoeld. Wanneer na een half uur 6 bloedproeven zijn afgenomen, wordt de naald verwijderd.

Op deze plaats zou ik willen opmerken dat ik de door MacDonald aangegeven techniek iets heb gewijzigd, daar ondanks het opvolgen van de voorschriften herhaaldelijk stolling in de dunne injectienaald optrad. Wanneer met een gewone, niet te dikke venapunctienaald gewerkt wordt, gaat alles gewoonlijk goed. Bovendien vervalt dan de noodzakelijkheid telkens een spuit te moeten aanzetten. De kans dat door deze manipulaties de naald uit het vat schiet, is, zooals de ervaring mij heeft geleerd, zeker niet denkbeeldig.

In plaats van de spuit, gebruik ik een rubber slangetje dat aan de driewegkraan wordt vastgemaakt.

Wanneer bloed moet worden afgenomen, wordt de kraan in den juisten stand gezet en even gestuwd: nadat enkele cc. infuusvocht zijn afgelopen, heeft men niets anders te doen dan het bloed in een buisje op te vangen. (Zie afbeelding). Wanneer men ervoor zorg draagt dat het infuus zeer langzaam druppelt, treedt geen bloedverdunding van betekenis op.



#### *Bepaling van het Bromsulphaleingehalte:*

Men laat de bloedproeven eenigen tijd staan, waarna de buisjes gecentrifugeerd worden en het heldere serum wordt afgepipetteerd.

Bij elk testbuisje met serum worden enkele druppels 10% NaOH gevoegd, waardoor de kleur van het Bromsulphalein te voorschijn komt.



Men bepaalt het kleurstofgehalte door vergelijking in den colorimeter met standaard-oplossingen.

De door de fabriek aangegeven „100 0/0” standaardoplossing is gebaseerd op de 2 mG-doseering. Deze wordt vervaardigd door 4 mG Bromsulphalein op te lossen in 100 cc., met 0,25 cc. 10 0/0 NaOH alcalisch gemaakt water. Door verdunning met gealcaliseerd water van gelijke sterkte worden de 90 0/0, 80 0/0, 70 0/0, enz. tot de 10 0/0 en 5 0/0 oplossingen gemaakt.

Bij de kleurvergelijking plaatst men een buisje met normaal-serum voor de standaardoplossing, hiernaast het testbuisje met daarachter een buisje met helder water, en vergelijkt ze met doorvallend licht.

Iedere gevonden kleurstofretentie (na 25') is pathologisch. 10-30 0/0 = +1; 30-60 0/0 = +2; 60-100 0/0 = +3; >100 0/0 = +4.

Wanneer icterus bestaat, moet graad I retentie min of meer worden verwaarloosd; graad II, III, en IV zijn zeer belangrijk.

Graad III en IV zouden, vooral wanneer operatief moet worden ingegrepen, een zeer ongunstige prognose geven.

Het spreekt vanzelf, dat de bovengenoemde indeeling die gebaseerd is op een standaardoplossing welke gemaakt is voor de 2 mG-doseering, in werkelijkheid de kleurstofretentie heelemaal niet in procenten uitdrukt, daar tegenwoordig algemeen de 5 mG-doseering wordt toegepast. Zoo is het mogelijk, dat onder graad IV waarden van meer dan 100 0/0 worden verstaan.

Om misverstand te voorkomen stel ik hier vast, dat ik voor mijn eigen onderzoek een standaardoplossing heb gemaakt, waardoor de kleurstofretentie inderdaad in *procenten* wordt uitgedrukt.

Voor de 100 0/0-standaardoplossing werd 10 mG. Bromsulphalein in 100 cc. gealcaliseerd water opgelost; van deze oplossing werden de lagere verdunningen afgeleid. (90-, 80-, 70-, 60-, 50-, 40-, 30-, 20-, 12-, 10-, 8-, 6-, 5-, 4-, en 2 0/0).

Deze verdunningen blijven, indien de buisjes goed gekurkt zijn en in het donker in de ijskast bewaard worden, maanden lang goed.

De verdeling in „graden” zou dus voor mijn standaardoplossingen worden:

Graad I: 4—12 %.

Graad II: 12—24 %.

Graad III: 24—40 %.

Graad IV: > 40 %.

Zooals reeds werd gezegd heeft dit globale overzicht van de gebruikelijke leverfunctieproeven geenszins de pretentie volledig geweest te zijn.

Zoo werd niet ingegaan op de methoden die berusten op veranderingen van de bloedstolling, waarbij de lever een rol speelt (Q u i c k, c.s.), de bepaling van het bloedlipase-gehalte (C r a n d a l l), de veranderingen van het roode bloedbeeld bij leveraandoeningen, het amylasegehalte (S o m o g y i).

Voor de kliniek zijn deze bepalingen nog niet van voldoende praktisch belang.



## HOOFDSTUK V.

### *Eigen onderzoek.*

Bij mijn onderzoek heb ik mij de volgende vragen voor-gelegd:

I. Hoe groot is bij thyreotoxicose het percentage der geval-  
len, waarbij klinisch leverbeschadiging kan worden aange-  
toond?

II. Houdt het optreden van leverbeschadiging bij thyreotox-  
icose verband met:

- A. De leeftijd van den patiënt;
- B. Het geslacht;
- C. De duur van de ziekte;
- D. De ernst van de ziekte;
- E. De vorm van den krop.

III. Is het mogelijk de lever, door het nemen van bepaalde  
therapeutische maatregelen tijdens de voorbehandeling, in een  
beteren toestand te brengen?

IV. Heeft de operatie (subtotale strumectomie) een nadee-  
ligen invloed op de leverfunctie?

V. Is er verband tusschen het vóórkomen van leverfunctie-  
stoornissen en het optreden van de z.g. post-operatieve reactie?

VI. Treedt na operatieve behandeling herstel van de functie  
van de lever op?

In de Heelkundige Kliniek te Utrecht ondergaat de patiënt,  
die operatief behandeld zal worden wegens thyreotoxicose, de  
volgende vóórbehandeling:

Bedrust; geïsoleerde verpleging.

Toediening van sol. Lugoli fort. (Plummer) 3 dd. 20 druppels.

Bij komst en gewoonlijk op den 10den dag van de voorbehandeling wordt het basale metabolisme bepaald.

Voor den duur van de voorbehandeling gelden geen vaste regels: het tijdstip van de operatie wordt vastgesteld afhankelijk van de daling van het basale metabolisme, de polscurve, en vooral, de subjectieve- en objectieve verbetering van den patiënt.

Bij zeer ernstige gevallen wordt gedurende enkele dagen die aan de operatie voorafgaan, 1 cc. sol. Lugoli één of meer malen per dag intramusculair toegediend.

De operatie wordt steeds onder locale anaesthesie met  $\frac{1}{2}$  % novocaïne-adrenaline verricht. Uitgevoerd wordt subtotale strumectomie, waarbij in het algemeen niet meer dan één of twee boongroote stukjes schildklierweefsel worden achtergelaten. Steeds wordt de wond gedurende 24 uur gedraineerd.

Na de operatie krijgt de patiënt gedurende de eerste dagen vloeibaar dieet, dat daarna snel wordt uitgebreid.

Meestal houdt hij twee of drie dagen sol. Lugoli; bij ernstige post-operatieve reactie worden groote hoeveelheden (1 cc. meer malen daags) intramusculair geïnjecteerd. Voorts worden sedativa toegediend.

De patiënt houdt 10 dagen bedrust waarna opnieuw de grondstofwisseling wordt bepaald.

#### *Wijze van onderzoek.*

Om een inzicht te verkrijgen in het vraagstuk van de betekenis van den leverfactor bij de operatieve behandeling van thyreotoxicose werd bij alle patiënten (32) die in het tijdvak: 1 October 1940—1 Augustus 1941 in de Heelkundige Kliniek te Utrecht strumectomie ondergingen, een onderzoek naar de functie van de lever ingesteld. Het waren enkele lichte, doch meerendeels ernstige gevallen.

Het onderzoek vond plaats:

- I. *Bij komst.*
- II. *Na voorbehandeling.*

Het lag hierbij in de bedoeling na te gaan of de toestand van



de lever door de in Hoofdstuk IV besproken maatregelen inderdaad te verbeteren is.

Tijdens de voorbehandeling kregen de patiënten daarom een dieet van de volgende samenstelling:

Veel koolhydraten.

1—1½ G. eiwit per K.G. lichaamsgewicht. Geen vleesch-eiwit.

Normale hoeveelheid vet.

Veel vitaminen, tezamen ongeveer 3400 caloriën.

|  | K.H. | E.  | V.   | Vit. | Cal. |
|--|------|-----|------|------|------|
| <i>Ontbijt.</i>  |      |     |      |      |      |
| 3 sneden bruin brood (120 G.)                                | 50   | 9,2 | 2    | B    | 265  |
| 15 G. boter  |      |     | 12,5 | A D  | 120  |
| 20 G. jam  | 16   |     |      |      | 65   |
| 20 G. stroop   | 14   |     |      |      | 56   |
| 50 G. tomaat   | 2,5  |     |      | A C  | 10   |
| 10 G. suiker in de thee                                      | 10   |     |      |      | 41   |
| <i>10 uur.</i>   |      |     |      |      |      |
| bord pap.  |      |     |      |      |      |
| 300 cc. melk   | 12,6 | 9,3 | 9,9  | ABCD | 183  |
| 20 G. haverhout  | 12,6 | 2,4 | 1,4  | B    | 74   |
| 20 G. suiker   | 20   |     |      |      | 82   |
| <i>Middageten.</i>   |      |     |      |      |      |
| 200 G. aardappelen   | 42   | 4,6 | 0,4  | ABC  | 194  |
| 300 G. verse groente (geen erwten en boonen)                 | 9    | 4,5 |      | ABC  | 54   |
| 50 G. boter  |      |     | 42,5 | A D  | 396  |
| slaatje van 100 G. wortel of tomaat, citroensap              | 4,6  | 1,2 |      | ABC  | 26   |
| 10 G. olie   |      |     | 10   |      | 93   |
| 250 G. toespisj zooals riz glacé, watergruel, gest. vruchten | 53   | 4   | 1    |      | 256  |
| <i>3 uur.</i>  |      |     |      |      |      |
| kop thee met 10 G. suiker                                    | 10   |     |      |      | 41   |
| 2 beschuiten   | 14   | 1,2 | 2    |      | 72   |
| 10 G. boter  |      |     | 8,5  | A D  | 80   |
| 20 G. suiker   | 20   |     |      |      | 82   |
| <i>Broodmaaltijd</i>   |      |     |      |      |      |
| 4 sneden bruin brood (160 G.)                                | 67   | 15  | 3    | B    | 354  |
| 20 G. boter  |      |     | 17   | A D  | 160  |
| 25 G. kaas 40+   |      | 6   | 6,7  | A    | 86   |
| 20 G. jam  | 16   |     |      |      | 65   |

|                         | K.H.  | E.   | V.    | Vit. | Cal. |
|-------------------------|-------|------|-------|------|------|
| 20 G. honing            | 15    |      |       |      | 60   |
| 50 G. tomaat            | 2,5   |      |       | A C  | 10   |
| 1 appel ± 100 G.        | 10,8  | 0,3  | 0,2   | ABC  | 47   |
| 10 G. suiker in de thee | 10    |      |       |      | 41   |
| 200 cc. melk            | 18,4  | 6,2  | 6,6   | ABCD | 122  |
| <i>8 uur</i>            |       |      |       |      |      |
| karnemelksche pap       |       |      |       |      |      |
| 300 cc. karnemelk       | 10,5  | 7,8  | 3     |      | 102  |
| 20 G. bloem             | 15    | 1,5  |       |      | 68   |
| 20 G. stroop            | 14    |      |       |      | 56   |
|                         | 459,5 | 73,2 | 126,7 | ABCD | 3361 |

Behalve dit koolhydraatrijke dieet kregen de patiënten nog 150—200 G. suiker per dag in vruchtensap, karnemelk en in den vorm van borstplaat.

Bovendien werd rijkelijk vitamine B (biërgistpillen) gegeven.

De urine werd regelmatig op suiker en acetonlichamen gecontroleerd.

### III. Kort na de operatie (eerste en tweede dag).

Dit geschiedde om na te gaan of de leverfunctie door de operatie nadeelig werd beïnvloed en om gegevens te verkrijgen waaruit zou kunnen blijken dat een gestoorde leverfunctie van beteekenis is bij het ontstaan van de post-operatieve reactie.

Dit onderzoek werd verricht bij alle patiënten (21) die na 1 Februari '41 werden behandeld.

Om een juist indruk te krijgen over de post-operatieve stoornis van de leverfunctie werd niet, zoals in Hoofdstuk IV werd aangeraden, onmiddellijk na de operatie een intraveneus druppelinfuus met glucoseoplossing gegeven; wel werd dit bij enkele patiënten die een ernstige post-operatieve reactie vertoonden, op den eersten dag na de operatie ingebracht.

### IV. Voor het vertrek uit de Kliniek (na den 10den dag).

### V. Na-onderzoek.

Bij enkele patiënten (3), die bij ontslag uit de Kliniek nog ernstige leverfunctiestoornissen hadden, werd na 4—6 maanden nogmaals een onderzoek ingesteld.



### Methodiek.

Wanneer men zich in de Kliniek een indruk wil vormen over het al of niet voorkomen van stoornissen in de functie van de lever, dan zal men steeds voor oogen moeten houden, dat de mogelijkheden van dit onderzoek in zijn tegenwoordigen vorm beperkt zijn, doch dat niettemin zekere onderzoekingsmethoden, vooral bij herhaalde toepassing, praktische waarde hebben.

In hoofdstuk IV is uiteengezet, dat ieder tot nu toe ontworpen onderzoek slechts onder zeker voorbehoud kan worden aanvaard, en dat, wil men zich een zoo goed mogelijken indruk vormen over den toestand van de lever, het noodzakelijk is gelijktijdig verschillende proeven toe te passen, die gebaseerd moeten zijn op verschillende functies van het orgaan.

Hierin is een groot practisch bezwaar gelegen: immers verschillende onderzoekingsmethoden hebben voor den patiënt buitengewoon onaangename consequenties (ik noem alleen de bloedsuikercurven na belasting met verschillende suikers!).

Robertson heeft dit bezwaar eens als volgt uitgedrukt: „The average patient has decided objections to being his own guinea pig”. Indien ooit, geldt deze uitspraak wel in het bijzonder voor een patiënt met thyreotoxicose.

Mijn onderzoek moest verricht worden bij een aantal patiënten, die meerendeels ernstig ziek waren, en soms onder omstandigheden (kort na de operatie!), waarbij een voor den patiënt onaangenaam onderzoek zeer ongewenscht, ja zelfs geheel contra-indiceerd zou zijn.

Het was daarom noodzakelijk een aantal functieproeven te kiezen, waarvan de uitvoering den patiënt zoo weinig mogelijk zou hinderen.

Op deze plaats wil ik nadrukkelijk vaststellen, dat het er bij mijn onderzoek niet om ging de waarde van een bepaalde proef te onderzoeken, doch de bedoeling was met behulp van methoden, die reeds een ruime toepassing in de practijk hebben gevonden en klinisch van waarde gebleken zijn, een serie vergelijkende bepalingen te verrichten tijdens de behandeling van een bij uitstek „chirurgische” ziekte.

Deze proeven zouden voldoende gevoelig moeten zijn om

lichte en latente leverinsufficiëntie aan te kunnen toonen.

De proeven, die op de intermediaire stofwisseling berusten waren voor mijn onderzoek minder geschikt omdat zij óf wel te weinig gevoelig zijn (vet- en eiwitstofwisseling), óf wel juist bij thyreotoxicose geacht kunnen worden door tal van extra-hepatische factoren zoodanig beïnvloed te worden, dat de leverspecificiteit en daarmee de waarde van de proef te veel in het gedrang zou komen (koolhydraatstofwisseling).

Mijn keus viel op de volgende proeven en bepalingen:

- I. de *Bromsulphaleinproef*.
- II. de bepaling van het *bilirubinegehalte* van het bloedserum.
- III. het onderzoek op *urobilinurie*.
- IV. de *Quick-test*.

Zoowel de Bromsulphaleinproef als de Quick-test zijn vooral in Amerika aan een reusachtig patiëntenmateriaal getoetst, en worden algemeen zeer gevoelig genoemd.

Zij berusten op verschillende functies van de lever (resp. de excretorische- en de ontgiftende functie), zijn voor den patiënt weinig onaangenaam en zijn bijzonder geschikt voor vergelijkende bepalingen.

De bepaling van de bilirubinaemie en de urobilinurie kon in aansluiting aan deze proeven geschieden zonder den patiënt eenigen overlast aan te doen.

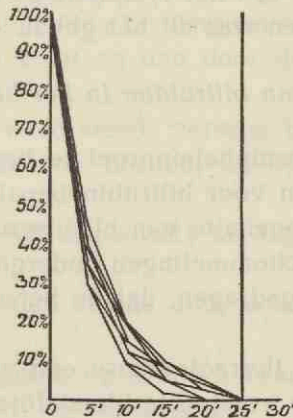
#### I. De *Bromsulphaleinproef*.

De proef werd uitgevoerd in de kort geleden door MacDonald aangegeven wijziging, die, voor zoover mij bekend is, tot nog toe niet in Europa werd toegepast, en die, zonder principieel af te wijken van de oude beproefde methode, door het in curve brengen van de Bromsulphaleinuitscheiding een grooten vooruitgang voor vergelijkende bepalingen beteekent.

De uitvoering geschiedde zooals in Hoofdstuk IV werd beschreven. Contrôlebepalingen bij een 10-tal gezonde personen (artsen, zusters), kwamen overeen met de bevindingen van MacDonald, dat de kleurstof normaliter na 25' uit het bloed verdwenen is. Een enkele maal werden echter na 25' nog sporen van de kleurstof in het bloedserum aangetroffen.



Bromsulphalein-  
uitscheiding bij 10  
gezonde personen.



*Kleurstofretentie na 25'* werd daarom als pathologisch beschouwd, doch zekerheidshalve werd bij de waardeering van de proef kleurstofretentie  $< 4\%$  verwaarloosd. De Bromsulphaleinproef, in de uitvoering volgens MacDonalld, heeft alleen het nadeel van een wat omslachtige techniek; bij slecht ontwikkelde venae is het inbrengen van het infuus soms lastig, wat ook de reden was dat de proef mij een enkele maal is mislukt.

De proef kan zonder eenig bezwaar verricht worden terwijl de patiënt rustig te bed ligt.

Ik heb reeds verklaard waarom ik de theoretische bezwaren, die door sommigen tegen de Bromsulphaleinproef gemaakt worden (invloed van het reticulo-endotheliale systeem op de kleurstofretentie), niet zwaarder aanreken dan bezwaren die tegen welke andere functieproef ook zijn in te brengen.

Bij thyreotoxicose zijn echter, zooals bekend is, herhaaldelijk veranderingen van het lymphatische systeem beschreven. Het is niet onmogelijk dat in deze gevallen Bromsulphaleinretentie zou kunnen optreden als gevolg van een functioneele minderwaardigheid van het reticulo-endotheliale systeem.

Over het voorkomen van den status lymphaticus bij thyreotoxicose in Nederland vond ik in de literatuur geen mededeelingen.



Bij de door mij onderzochte patiënten heb ik steeds nagegaan of abnorme klierzwellingen of miltvergrooting, als uitdrukking van een aandoening van het lymphatisch systeem, bestonden. Bij geen der patiënten was dit het geval.

## II. De bepaling van bilirubine in het bloedserum.

Alvorens de Bromsulphaleinproef te beginnen werd steeds wat bloed afgenomen voor bilirubinebepaling.

Daar het bilirubinegehalte van bloedserum op verschillende tijden van den dag schommelingen ondergaat, werd er zooveel mogelijk voor zorg gedragen, dat de bepalingen op hetzelfde uur geschieden.

Bekend is, dat bij thyreotoxicose een versterkte bloedaanmaak en tegelijk een versterkte bloedaafbraak bestaat; de versterkte bloedaafbraak is echter niet van dien aard, dat het bilirubinegehalte hierdoor verhoogd wordt (Heilmeyer).

Wanneer men compliceerende ziekten als cholelithiasis, icterus catarrhalis enz., kan uitsluiten, zal een verhoogd bilirubinegehalte van het bloedserum dus wijzen op het bestaan van een leverfunctiestoornis.

Waarden boven 1 E. (0,5 mG. %) werden als pathologisch beschouwd. De bepaling geschiedde volgens de door Hijmans van den Bergh aangegeven methode (quantitatief en kwalitatief).

Een *directe*- of *tweefasige* reactie wordt over het algemeen beschouwd als een waardevol teeken van leverparenchymbeschadiging, aangenomen, dat geen stuwung in de galwegen bestaat.

Bij thyreotoxicose kan de oorzaak van het in den bloedstroom geraken van direct reageerend bilirubine gelegen zijn in toxische parenchymbeschadiging (necrose van de levercellen) of in door ernstige hartzwakte (stuwung) veroorzaakte leververanderingen.

## III. Urobilinurie.

De urobilinurie, die soms bij thyreotoxicose wordt gevonden, is mogelijk gedeeltelijk het gevolg van versterkte bloedaaf-

braak; in hoofdzaak berust zij echter, naar Heilmeyer onderstreept, op een functiestoornis van de levercellen.

Bij ernstige hartzwakte bestaat de mogelijkheid, dat urobilinoëen via collateralen (dus bij omgaan van de lever) in de algemeene circulatie komt en dan door de nieren wordt uitgescheiden.

Bij mijn patiënten werd steeds versche urine onderzocht op urobilinoëen (reactie van Ehrlich) en op urobiline (reactie van Schlesinger).

De urobilinurie werd uitgedrukt in 3 graden: zwak +, + en ++.

De bepalingen werden steeds door dezelfde analyste uitgevoerd.

Aldus was het mogelijk op klinisch bruikbare wijze „quantitatief“ de urobilinurie te vervolgen.

#### IV. *De Quick-test.*

Hoewel de theoretische grondslagen van de Quick-test niet onaanvechtbaar zijn, is zij in de practijk zeer bruikbaar gebleken.

Het is mogelijk, dat fouten ontstaan door resorptiestoornissen in het maag-darmkanaal en bovenal door nierinsufficiëntie.

Zooals reeds vermeld werd, heeft thyreotoxicose zelden nierafwijkingen tengevolge; deze kunnen eigenlijk pas in een terminaal stadium verwacht worden.

Niettemin werd bij elken patiënt aan de mogelijkheid van een nierlijden gedacht; steeds werd de urine onderzocht op eiwit en vormelementen en het ureumgehalte van het bloed bepaald.

In geen enkel geval kon een nierlijden worden vastgesteld.

De Quick-test is eenvoudig en voor den patiënt weinig onaangenaam. Slechts bij uitzondering werd een patiënt misselijk van het Benzoas Natrium-drankje en mislukte de proef door braken.

De uitvoering geschiedde op de door Quick aangegeven wijze; het hippuurzuur werd meestal in 4 afzonderlijke uurtporties bepaald, en werd dan omgerekend tot de benzoëzuur equivalent.

Aanvankelijk werd het hippuurzuur door wegen en titreeren bepaald. Deze uitkomsten ontlepen elkaar zoo weinig, dat spoedig uitsluitend getitreerd werd. Het voordeel hiervan is, dat niet gewacht behoeft te worden tot het hippuurzuurneer-slag volkomen droog is; hierdoor wordt veel tijd bespaard.

Contrôlebepalingen werden gedaan bij de volgende gezonde personen.

|          |   |        |                             |       |
|----------|---|--------|-----------------------------|-------|
| 1. de R. | ♂ | 23 jr. | Ganglion carpi              | 3,703 |
| 2. J.    | ♂ | 24 jr. | Osteomyelitis tibiae        | 4,073 |
| 3. v. M. | ♂ | 28 jr. | Fract. cruris               | 3,937 |
| 4. v. A. | ♂ | 28 jr. | Fract. cruris               | 3,739 |
| 5. S.    | ♀ | 37 jr. | Osteomyelitis chron. tibiae | 3,877 |
| 6. K.    | ♂ | 44 jr. | Fract. cruris               | 3,617 |
| 7. v. L. | ♂ | 48 jr. | Fract. pelvis               | 3,461 |
| 8. B.    | ♀ | 52 jr. | Fract. colli femoris        | 3,264 |
| 9. M.    | ♂ | 58 jr. | Fract. humeri               | 3,356 |
| 10. Z.   | ♀ | 63 jr. | Fract. tibiae               | 3,167 |

Gemiddelde waarde: 3,619.

Uitscheiding van hippuurzuur (omgerekend tot de benzoë-zuur-equivalent) van *minder dan 3 Gr.* („100 ‰“) werd als abnormaal beschouwd.

Om tot beter vergelijkbare getallen te komen werden alle uitkomsten omgerekend tot „‰“.

Bij de waardeering van de proef werden zekerheidshalve zeer geringe stoornissen (< 4 ‰) verwaarloosd.



# MATERIAAL

No. 1. L. B., man, 56 jr.

*Anamnese:* 11 jaar geleden (elders) operatief behandeld wegens thyreo-toxicose. Na de operatie niet geheel hersteld; bleef nerveus, snel vermoeid.

Sinds 3 maanden weer ernstige klachten: zeer nerveus; steeds moe; veel zweeten; last van hartkloppingen. Ondanks abnormaal grootte eetlust, sterke vermagering. De hals is de laatste maanden dikker geworden. Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* magere, nerveuze man. Sterke exophthalmus. Graefe +. Sterke tremores van de vingers. Tachycardie (90/min.). Tensie 170/30. Matig groote, diffuse, vrij vaste (recidief) struma.

Algemeen onderzoek: aan hart en longen geen afwijkingen. Lever en milt niet palpabel. Geen abnormale klierzwellingen. Urine: alb., red., sed.: geen afwijkingen.

B. M.: + 70 %.

*Diagnose:* ernstige, recidiveerende thyreotoxicose.

7-10-40. Voorbehandeling met sol. Lugoli fort., bedrust, koolhydraatrijk dieet en suiker.

16-10-'40. B. M.: + 45 %.

18-10-'40. Operatie: subtotale strumectomie.

*Path.-anat. onderzoek:* struma diffusa parenchymatosa. *Micr.:* toch veel colloid in de blaasjes. Verschijnselen van hyperplasie. Vrij veel lymphatisch weefsel. Hoewel de hoeveelheid colloid daarvoor wel erg groot is, komt het beeld overeen met de „geplummerde“ Basedow.

*Post-operatief beloop:* Slechts matige post-operatieve reactie. Wondbeloop ongestoord.

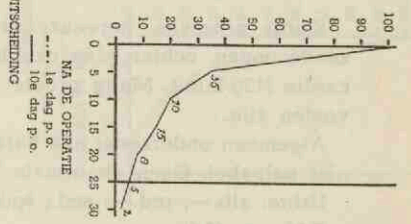
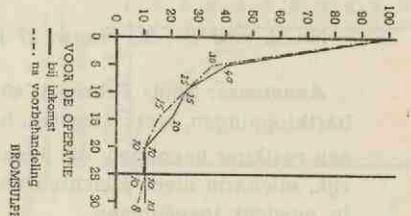
28-10'40. B.M.: + 19 %. Goede algemeene toestand. Vooral subjectief sterk verbeterd.

*Onderzoek:*

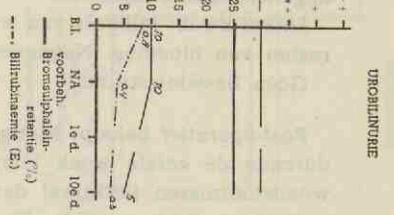
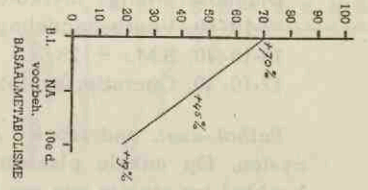
|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | 10de dag p.o. |
|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 10 %          | 10 %          | 5 %           |
| Quicktest      | 2,471 (82 %)  | —             | 2,249 (75 %)  |
| Urobilinurie   | —             | —             | —             |
| Bilirubine     | 0,8 E. (ind.) | 0,4 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose, exacerbatie van langdurig lijden. Bij opname ernstige leverfunctiestoornissen. Geen duidelijke verbetering van den toestand van de lever na voorbehandeling.

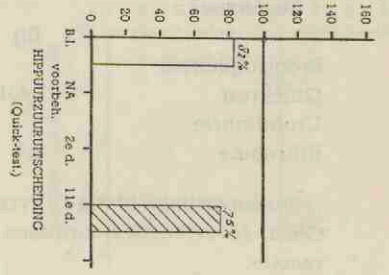
Beloop ongestoord. 10 dagen na de operatie geeft de Quicktest nog een sterk positieve uitkomst; de Bromsulphaleïnretentie is echter tot de helft verminderd.



TEMPERATUUR —  
 POLS .....



BROMSULFHALEIN-TEST —  
 QUICK-TEST .....



| T. p. | 7 <sup>Oct</sup> | 8 | 9 | 10 | 11 | 14 | 15 | 16  | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28  | 29 |
|-------|------------------|---|---|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|----|
| +     | 70%              |   |   |    |    |    |    | 45% |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 19% |    |
| 41    | 180              |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 170   |                  |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 40    | 150              |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 150   |                  |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 39    | 140              |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 150   |                  |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 38    | 120              |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 110   |                  |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 37    | 100              |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 50    |                  |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 36    | 50               |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 50    |                  |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 35    | 50               |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 70    |                  |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 35    | 60               |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |
| 30    |                  |   |   |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |

Stafwering

Operatie

Stafwering



No. 2. v. d. S.—B., vrouw, 27 jaar.

*Anamnese:* Sinds Februari '40 (8 mnd.) klachten: nerveus, gejaagd, moe, hartkloppingen, sterk zweeten, haaruitval, vermagering, diarrhoe. Is in Juni een rustkuur begonnen, die 3 maanden geduurd heeft. Hield een koolhydraatrijk, eiwitarm dieet. Klachten verminderen echter niet; wél is patiënte weer in gewicht toegenomen.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* nerveuze vrouw; voedingstoestand behoorlijk. Glanzende oogen, echter géén exophthalmus. Tremores van de vingers. Tachycardie (120/min.). Matig groote struma, waarin enkele vastere knobbels te voelen zijn.

Algemeen onderzoek: aan hart en longen geen afwijkingen. Lever en milt niet palpabel. Geen abnormale klierzwellingen. Geen oedemen.

Urine: alb.—; red.—; sed.: sporadische leucocyt.

B.M.: + 45 %.

*Diagnose:* Matige thyreotoxicose.

7-10-'40. Voorbehandeling met sol. Lugoli; koolhydraatrijk dieet, enz. 16-10-'40. B.M.: + 25 %.

17-10-'40. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathol.-anat. onderzoek:* *Macr.:* Struma colloïdes met talrijke colloïde cysten. Op enkele plaatsen verkalking. Aan isthmus scherp begrensde knobbel ter grootte van een kippenei, met sponsachtige structuur en eenigszins radiären bouw.

*Micr.:* De knobbel: het beeld van het z.g. colloïdadenoorn, met lichte degeneratieverschijnselen.

Linker kwab: follikels van wisselende grootte. Weinig hyperplasie. Enkele resten van bloeding. Nagenoeg géén lymphatisch weefsel.

Géén Basedowstruma.

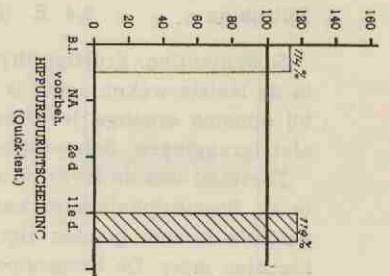
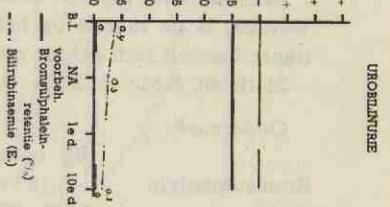
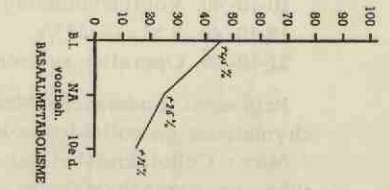
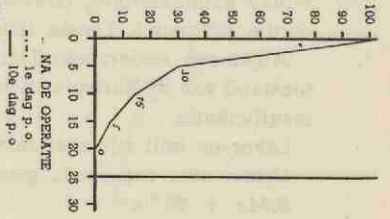
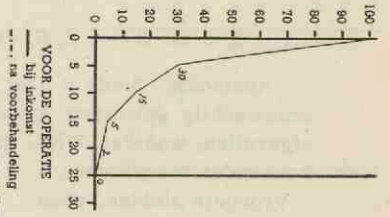
*Post-operatief beloop:* Matige post-operatieve reactie; patiënte houdt gedurende de eerste week temperatuursverhoging tengevolge van lichte wondstoornissen (infiltraat dat spontaan terug gaat).

26-10-'40. B.M.: + 15 %. Toestand goed. Voelt zich veel beter.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | 10de dag p.o. |
|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | —             | —             | —             |
| Quicktest      | 3,431 (114 %) | —             | 3,586 (119 %) |
| Urobilinurie   | —             | —             | —             |
| Bilirubine     | 0,4 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Matige thyreotoxicose, van korten duur, bij jonge vrouw. Géén leverfunctiestoornissen gevonden. Geen ernstige post-operatieve reactie.



TEMPERATUUR —  
POLS .....

BROMSULPHALEN-TEST —  
QUICK-TEST .....

| T. p. | Temp. | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16    | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |  |
|-------|-------|---|---|----|----|----|----|----|----|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| 41    | 180   |   |   |    |    |    |    |    |    | +4.5% |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 40    | 170   |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 40    | 160   |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 39    | 150   |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 39    | 140   |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 38    | 130   |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 38    | 120   |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 37    | 110   |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 37    | 100   |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 36    | 90    |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 36    | 80    |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 35    | 70    |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 35    | 60    |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 35    | 50    |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 35    | 40    |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 35    | 30    |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 35    | 20    |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 35    | 10    |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 35    | 0     |   |   |    |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

Stofwisseling  
Operatie

Stofwisseling

No. 3. B. de B.—v. d. B, vrouw, 52 jaar.

*Anamnese:* Sinds 2 jaar klachten: „kloppingen“ in borst en hoofd; zenuwachtig geworden; gejaagd; slecht slapen. Sterk vermagerd (20 K.G. afgevallen, waarvan 7 K.G. in de laatste 3 weken). Klachten zijn de laatste 2 maanden toegenomen.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* typische thyreotoxicose; magere, zeer nerveuze vrouw; Flinke exophthalmus, Graefe, Möbius, Stelwag, +. Sterke tremores. Tachycardie (100/min.). Tensie 180/80. Struma: diffuus, vrij vast.

Algemeen onderzoek: Hart is licht vergroot. Blijkens het E.C.G. is de toestand van de hartspeer licht gestoord. Er zijn geen verschijnselen van cor-insufficiëntie.

Lever en milt zijn niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: alb., red., sed., geen afwijkingen.

B.M.: + 66 %.

*Diagnose:* ernstige thyreotoxicose.

10-10-'40. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

19-10-'40. B.M.: + 58 %.

21-10-'40. Operatie: subtotaal strumectomie.

*Path.-anat. onderzoek: Macr.:* Struma diffusa nodosa; afwisselend parenchymateuze en colloïdrijke knobbels. Gewicht: 85 G.

*Micr.:* Colloïdknobbel linker kwab: hierin toch ook afwisselend colloïdrijke, en parenchymateuze gedeelten.

Parenchymateus gedeelte linker kwab: hier en daar lymfatisch weefsel. Het diffuse gedeelte lijkt op de „geplummerde“ Basedow.

*Post-operatief beloop:* zonder dat van een ernstige crisis gesproken kan worden, is de reactie op het operatief ingrijpen toch zeer aanzienlijk. Patiënte herstelt zich echter spoedig, waarna ongestoord beloop.

31-10-'40. B.M.: + 28 %. Patiënte voelt zich reeds veel verbeterd.

*Onderzoek:*

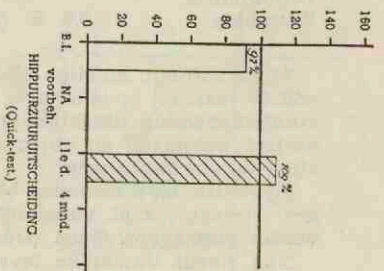
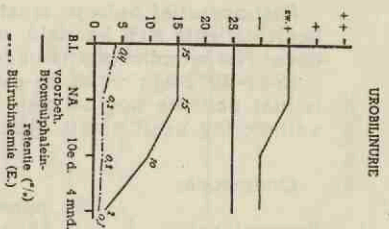
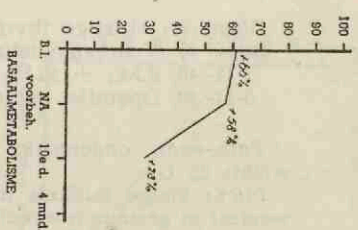
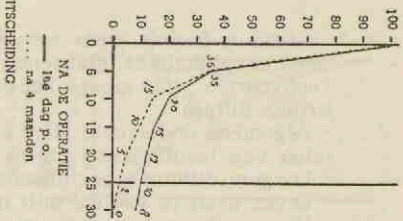
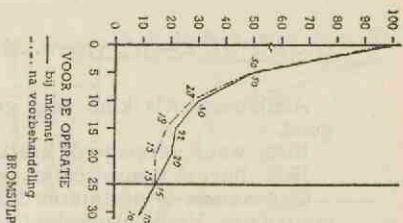
|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Bij vertrek   | Na 5 mnd.     |
|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 15 %          | 15 %          | 10 %          | 2 %           |
| Quicktest      | 2,758 (92 %)  |               | 3,260 (109 %) |               |
| Urobilinurie   | zw. +         | zw. +         | —             | —             |
| Bilirubine     | 0,4 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) | 0,1 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose, die reeds geruimen tijd bestaat en in de laatste weken acuut is verergerd, bij vrouw van 52 jaar. Patiënte had bij opname ernstige leverfunctiestoornissen, die door de voorbehandeling niet teruggingen. Behoorlijke post-operatieve reactie.

Toestand van de lever bij vertrek wel verbeterd, hoewel nog een stoornis in de Bromsulphaleïnuitscheiding bestaat. Bij revisie na 5 maanden blijkt patiënte in zeer goeden algemeenen toestand te verkeren; zij heeft geen klachten meer. De Bromsulphaleïnproef geeft nu een normale uitkomst.



No. 3. B. de B.—v. d. B.



| T. P. | 10 <sup>10</sup> | 11 | 12 | 13 | 14 | 18 | 19    | 20 | 21 | 22 | 23 | 24  | 25 | 26 | 27 | 28  | 29 | 30 | 31 |       |
|-------|------------------|----|----|----|----|----|-------|----|----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|-------|
|       | +0.6%            |    |    |    |    |    | +5.8% |    |    | I  | II | III | IV | V  | VI | VII |    |    | Δ  |       |
|       | 41.180           |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    | +2.8% |
|       | 170              |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 40.160           |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 190              |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 39.140           |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 130              |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 39.120           |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 110              |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 37.100           |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 90               |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 38.80            |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 80               |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 70               |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 35.60            |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |
|       | 50               |    |    |    |    |    |       |    |    |    |    |     |    |    |    |     |    |    |    |       |

TEMPERATUUR —  
POLS .....

BROMSULPHALEIN-TEST  
OUICK-TEST .....

*Stafwinning*

*Operatie*

*Stafwinning*

No. 4. E. H. Z.—W., vrouw, 50 jaar.

*Anamnese:* Als kind veel gehoest. In 1925 sanatorium, daarna ging het goed.

1930: weer vermagerd, hartkloppingen, veel hoesten.

1935: beven, transpireeren, vermagering; werd driftig; sloop slecht.

Opgenomen in de Interne kliniek waar de diagnose gesteld werd op thyreotoxicose. Verbetering door rustkuur en dieet.

Sinds een jaar weer erg aan het sukkelen: transpireeren, beven, hartkloppingen, vermoeidheid.

*Status praesens:* zeer nerveuze vrouw; zeer slechte voedingstoestand. Geen exophthalmus; glanzende oogen, convergentiezwakte. Sterke tremores. Tachycardie (110/min.). Tensie: 175/80. Schildklier nauwelijks vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Hart vergroot. Souffle aan de punt. Geen verschijnselen van insufficiëntia cordis.

Longen: diffuus bronchitische geruischen.

Lever even te voelen, milt niet palpabel. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: alb., red., sed., geen afwijkingen.

B.M.: + 66 %.

*Diagnose:* ernstige thyreotoxicose.

23-10-'40. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

2-11-'40. B.M.: + 52 %.

5-11-'40. Operatie: subtotale strumectomie.

*Path.-anal. onderzoek:* *Macr.:* struma diffusa parenchymatosa. Gewicht: 25 G.

*Micr.:* kleine follikels met zeer dun colloïd; hier en daar lymfatisch weefsel in geringe hoeveelheid. Het epitheel is hoog en vlokkig. Beeld van de „geplummerde“ Basedow.

*Post-operatief beloop:* ernstige post-operatieve reactie! Na enkele dagen heeft patiënte zich hersteld, waarna zich verder geen bijzonderheden voordoen. Het wondbeloop is ongestoord.

15-11-'40. B.M.: + 36. In overeenstemming met de te hooge stofwisseling is, dat patiënte nog tal van klachten heeft, en ook objectief geen groote verbetering heeft plaats gehad.

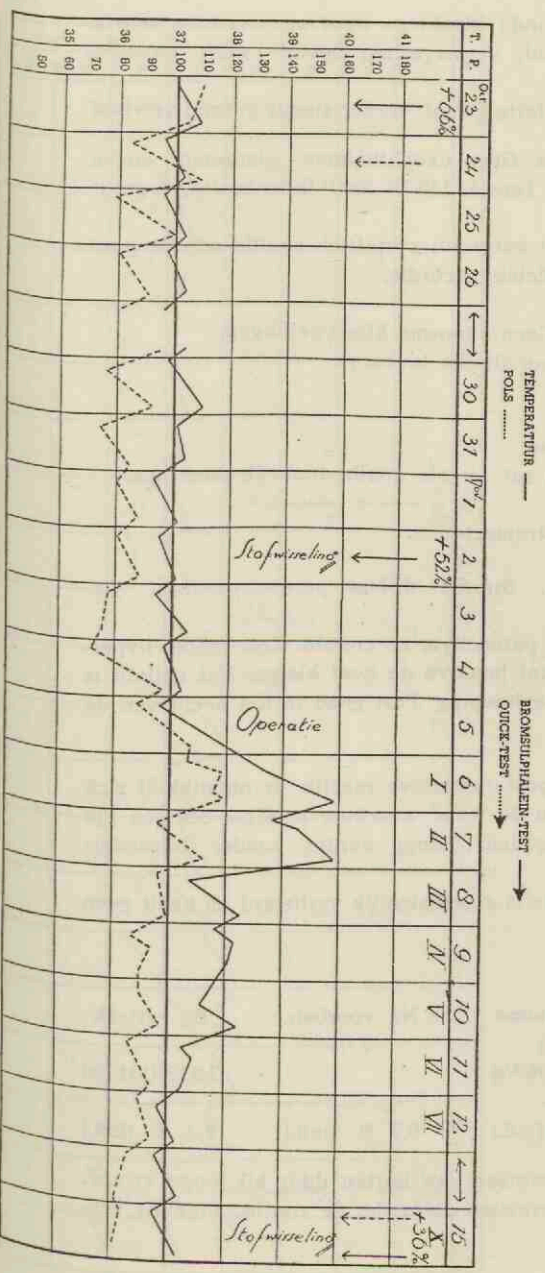
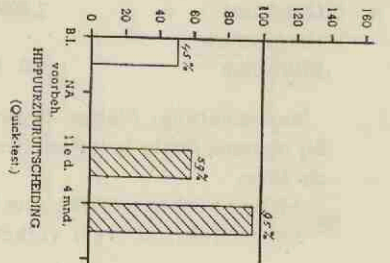
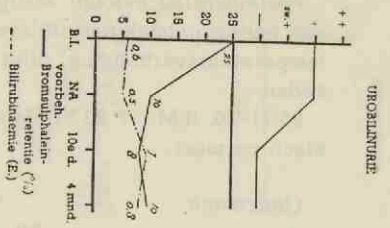
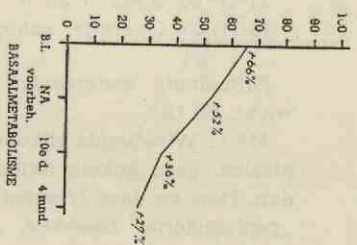
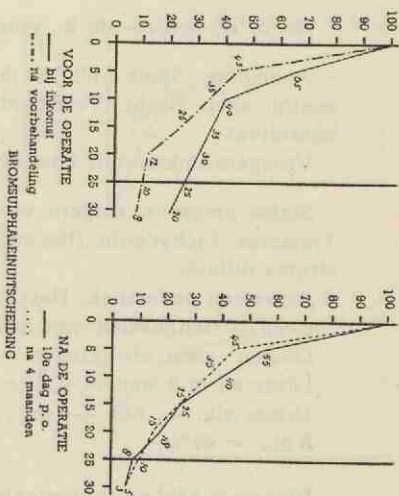
*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Bij vertrek  | Na 6 mnd.     |
|----------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 25 %          | 10 %          | 8 %          | 10 %          |
| Quicktest      | 1,354 (45 %)  |               | 1,767 (59 %) | 2,851 (95 %)  |
| Urobilinurie   | +             | +             |              |               |
| Bilirubine     | 0,6 E. (ind.) | 0,5 E. (ind.) | 1 E. (ind.)  | 0,8 E. (ind.) |

*Samenvatting:* ernstige thyreotoxicose van langen duur bij patiënte van 50 jaar. Bij opname zeer ernstige leverfunctiestoornissen, die onder de voorbehandeling duidelijk teruggingen. Sterke post-operatieve reactie. Bij vertrek subjectief en objectief weinig verbeterd. Nog steeds bestaan ernstige functiestoornissen.

Bij revisie na 6 maanden blijkt patiënte nog steeds niet beter te zijn: nog zeer nerveus, snel vermoeid, sterke tremores, hartkloppingen. Is nog verder vermagerd. Geen strumarecidief. B.M.: + 27 %.

Nog steeds duidelijke leverfunctiestoornissen.





No. 5. W. den B.—de B., vrouw, 36 jaar.

*Anamnese:* Sinds Mei '40 (6 mnd.) klachten: werd zenuwachtig, schrikachtig, sliep slecht. Vermoeidheid; vermagering; beven; sterk zweeten; haaruitval.

Vroegere ziekten: als kind diphterie gehad, verder steeds gezond geweest.

*Status praesens:* magere vrouw. Geen exophthalmus; glanzende oogen. Tremores. Tachycardie (100/min.). Tensie: 140/70. Schildklier matig vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Hart niet vergroot; systolisch soufflé aan de punt. Geen verschijnselen van insufficiëntia cordis.

Longen: geen afwijkingen.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: alb. —; red. —; sed.: sporadische leucocyten.

B.M.: + 49 %.

*Diagnose:* Matige thyreotoxicose.

1-11-'40. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet enz.

11-11-'40. B.M.: + 35 %.

13-11-'40. Operatie: subtotale strumectomie.

*Path.-anat. onderzoek: Macr.:* Struma diffusa parenchymatosa. Gewicht: 80 G.

*Micr.:* Wisselende rijkdom aan parenchym en colloïd. Zeer sterke hyperplasiën; geen enkele ronde follikel behalve de heel kleine. Het colloïd is dun. Hier en daar lymfatische ophooping. Past goed in het beeld van de „geplummerde“ Basedow.

*Post-operatief beloop:* Matige post-operatieve reactie. Er ontwikkelt zich een gering ontstekingsinfiltraat in de wond waardoor patiënte eenigen tijd temperatuursverhooving blijft houden. Beloop verder zonder bijzonderheden.

25-11-'40. B.M.: + 22 %. Patiënte is al aanzienlijk verbeterd en heeft geen klachten meer.

*Onderzoek:*

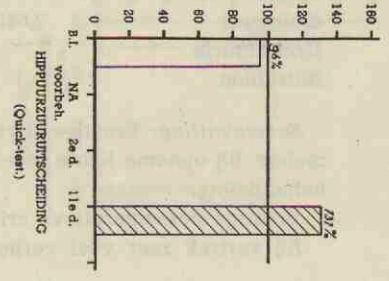
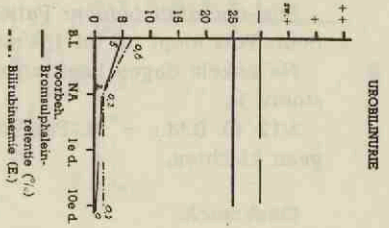
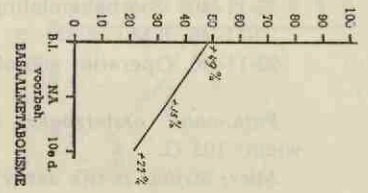
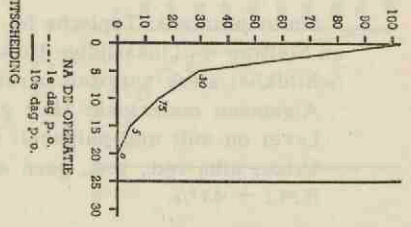
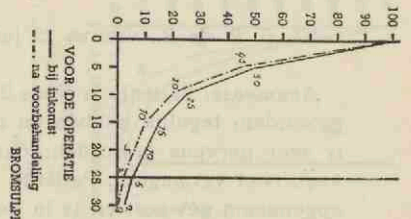
|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 5 %           | 2 %           | —             |
| Quicktest      | 2,899 (96 %)  | —             | 3,932 (131 %) |
| Urobilinurie   | —             | —             | —             |
| Bilirubine     | 0,6 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Matige thyreotoxicose van korten duur bij jonge vrouw. Bij opname lichte leverfunctiestoornissen die onder de voorbehandeling verdwijnen.

Matige post-operatieve reactie.

Bij vertrek zeer veel verbeterd. Geen functiestoornissen meer.

No. 5. W. den B.—de B.



| T. P. | 1   | 2   | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
|-------|-----|-----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 41    | 180 | 170 |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 40    | 180 | 180 |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 39    | 140 | 140 |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 38    | 120 | 120 |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 37    | 100 | 100 |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 36    | 80  | 80  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 35    | 60  | 60  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 30    |     |     |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

TEMPERATUUR —  
 POLS .....  
 BRONSPHLEIN-TEST —>  
 QUICK-TEST .....

*Slofwisseling* ←

*Operatie*

*Slofwisseling* ←

+49%  
 +35%  
 +22%  
 I  
 II  
 III  
 IV  
 V  
 VI  
 VII  
 VIII  
 IX  
 X

No. 6. R. de R., vrouw, 15 jaar.

*Anamnese:* Patiënte is sinds 2 maanden ziek. De hals is in dien tijd dikker geworden; tegelijk hebben de oogten een andere uitdrukking gekregen; zij is zeer nerveus geworden; onrustig; gejaagd. Is gauw moe; transpireert veel. Niet vermagerd. Patiënte is de laatste 3 weken in de Interne Kliniek opgenomen geweest en is in dezen tijd veel rustiger geworden.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Typische M. Basedowi: zeer sterke exophthalmus. Graefe en Stelwag +. Linkszijdige Horner. Sterke tremores. Tachycardie (120/min.). Schildklier sterk vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Hart geen afwijkingen. E.C.G. normaal.

Lever en milt niet palpabel; geen abnorme klierzwellingen.

Urine: alb., red., sed., geen afwijkingen.

B.M.: + 43 %.

*Diagnose:* ernstige thyreotoxicose.

12-11-'40. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

22-11-'40. B.M.: + 35.

23-11-'40. Operatie: subtotaie strumectomie.

*Path.-anat. onderzoek: Macr.:* Struma diffusa parenchymatosa. Gewicht: 105 G.

*Micr.:* Struma is rijk aan vlokkelig epitheel. Onregelmatige follikels met dun colloïd. Enkele lymphfollikels.

Beeld van de „geplummerde“ Basedow.

*Post-operatief beloop:* Patiënte maakt een ernstige post-operatieve crisis door. Pols loopt op tot 154/min.!

Na enkele dagen heeft zij zich hersteld, waarna het beloop verder ongestoord is.

3-12-'40. B.M.: + 14. Patiënte is in goeden algemeenen toestand en heeft geen klachten.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 5 %           | —             | —             |
| Quicktest      | 2,640 (88 %)  | —             | 2,712 (90 %)  |
| Urobilinurie   | —             | —             | —             |
| Bilirubine     | 0,3 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) |

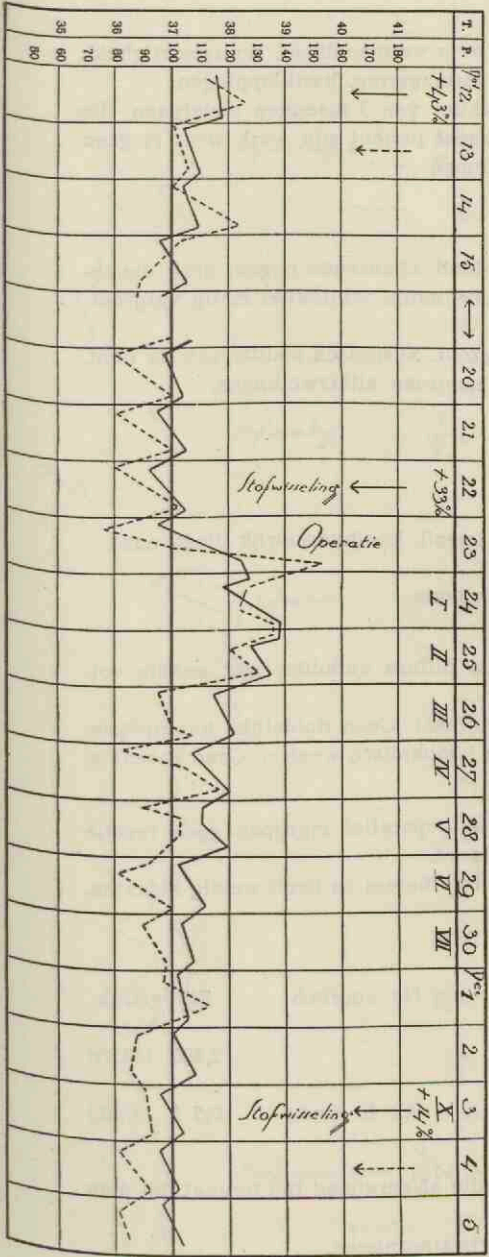
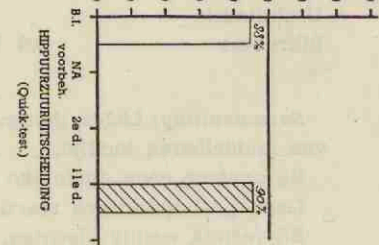
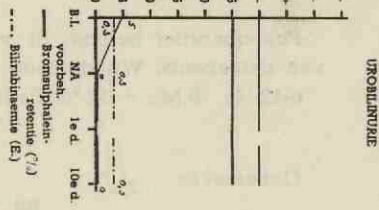
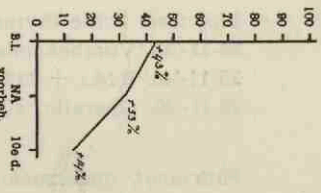
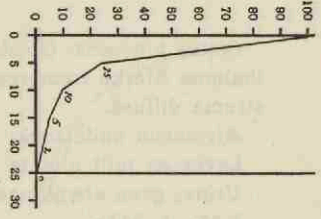
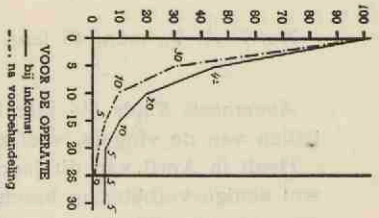
*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose van zeer korten duur bij jong meisje. Bij opname lichte leverfunctiestoornissen. Verbetering door de voorbehandeling.

Ernstige post-operatieve crisis.

Bij vertrek zeer veel verbeterd. Geen functiestoornissen meer.



No. 6. R. de R.



No. 7. A. V., man, 46 jaar.

*Anamnese:* Sinds  $1\frac{1}{2}$  jaar klachten over vermoeidheid, zenuwachtigheid, trillen van de vingers, veel zweeten, vermagering, hartkloppingen.

Heeft in April van dit jaar een rustkuur van 3 maanden ondergaan, die wel eenige verbetering bracht, doch nadat patiënt zijn werk weer is gaan doen zijn dezelfde klachten terug gekomen.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Goede voedingstoestand. Glanzende oogen; geen exophthalmus. Sterke tremores. Tachycardie (90/min.). Schildklier matig vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Hart niet vergroot. Systolisch soufflé aan de punt. Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

B.M.: + 34 %.

*Diagnose:* lichte thyreotoxicose.

14-11-'40. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

23-11-'40. B.M.: + 29 %.

26-11-'40. Operatie: subtotaal strumectomie.

*Path.-anat. onderzoek: Macr.:* Struma diffusa colloïdes met enkele colloïde cysten.

*Micr.:* Zeer rijk aan colloïd. Laag epitheel. Geen duidelijke hyperplasie. Op één plaats een oude bloeding. Géén lymphatisch weefsel. Geen Basedow.

*Post-operatief beloop:* Er volgt op het operatief ingrijpen geen reactie van beteekenis. Wondbeloop is ongestoord.

6-12-'40. B.M.: + 12 %. Patiënt is veel verbeterd en heeft weinig klachten.

*Onderzoek:*

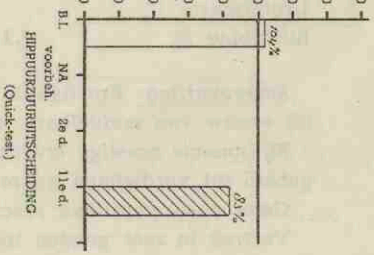
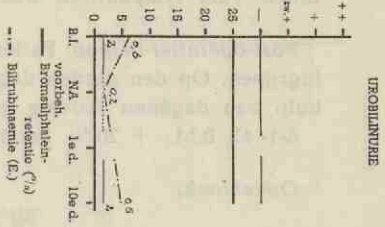
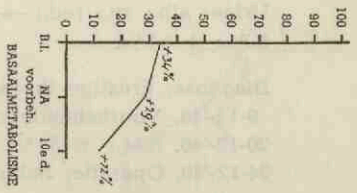
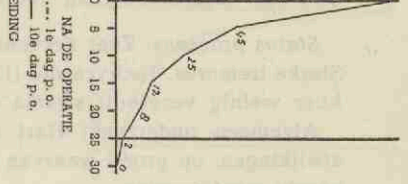
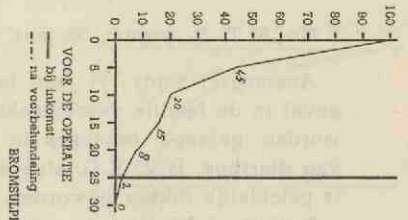
|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 2 %           |               | 2 %           |
| Quicktest      | 3,138 (104 %) |               | 2,493 (83 %)  |
| Urobilinurie   | —             | —             | —             |
| Bilirubine     | 0,6 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) | 0,5 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Lichte thyreotoxicose die al geruimen tijd bestaat, bij man van middelbaren leeftijd.

Bij opname geen duidelijke leverfunctiestoornissen.

Geen post-operatieve reactie.

Bij vertrek weinig klachten; thans lichte functiestoornis (Quick-test).



TEMPERATUUR —  
 POLS .....

BRONSTUHPALEIN-TEST  
 QUICK-TEST .....

| T. P. | 14  | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |  |
|-------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|--|
| 41    | 180 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 170   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 40    | 180 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 190   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 39    | 140 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 130   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 38    | 120 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 110   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 37    | 100 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 90    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 36    | 80  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 35    | 60  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 70    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 35    | 60  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 90    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |  |

Stofwisseling

Stofwisseling

Operatie

Stofwisseling

+34%

+20%

+12%



No. 8. T. B., vrouw, 50 jaar.

*Anamnese:* Sinds  $1\frac{1}{2}$  jaar, in aansluiting aan de emotie, door een sterfgeval in de familie veroorzaakt, heeft patiënte klachten: zij is nerveus geworden, gejaagd; bevingen in de handen; haaruitval; sterk zweeten; last van diarrhoe. Is 25 K.G. afgevallen, hoewel de eetlust normaal is. De hals is geleidelijk dikker geworden.

Patiënte heeft last van hartkloppingen; geen klachten die wijzen op insufficiëntia cordis.

Vroegere ziekten: 17 jaar geleden in een ziekenhuis opgenomen geweest met een darmaandoening. Verder steeds gezond geweest.

*Status praesens:* Zeer nerveuze, magere vrouw. Duidelijke exophthalmus. Sterke tremores. Tachycardie (120/min.). Pulsus irregularis perpetuus. Schildklier weinig vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Hart niet vergroot. Het E.C.G. vertoont enkele afwijkingen, op grond waarvan de toestand van de hartspier licht gestoord geacht moet worden.

Lever en milt zijn niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: alb.: sp.; red.: —; sed.: geen afwijkingen.

B.M.: + 64 %.

*Diagnose:* Ernstige thyreotoxicose.

9-12-'40. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

20-12-'40. B.M.: + 54 %.

24-12-'40. Operatie: Subtotale strumectomie.

*Path.-anat. onderzoek:* *Macr.:* Struma diffusa parenchymatosa. *Micr.:* Kleine follikels met zeer dun of in het geheel geen colloïd. Vlokkig epitheel. Veel lymphatisch weefsel. Beeld van de „geplummerde“ Basedow.

*Post-operatief beloop:* Patiënte reageert opvallend weinig op het operatief ingrijpen. Op den derden dag ontwikkelt zich een pneumonie, die met behulp van dagénan spoedig geneest. Wondbeloop ongestoord.

6-1-'41. B.M.: + 20 %. Patiënte is zeer veel verbeterd.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 12 %          | —             | —             |
| Quicktest      | 1,743 (58 %)  | 2,959 (99 %)  | 2,128 (71 %)  |
| Urobilinurie   | zw. +         | zw. +         | —             |
| Bilirubine     | 0,2 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) |

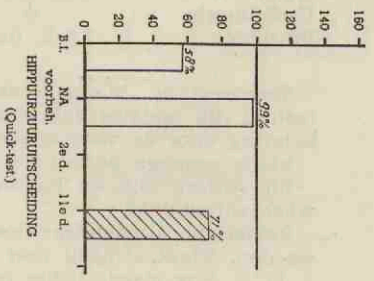
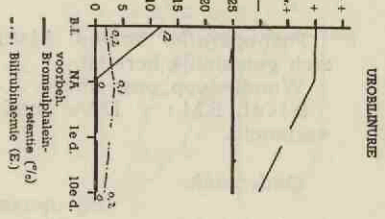
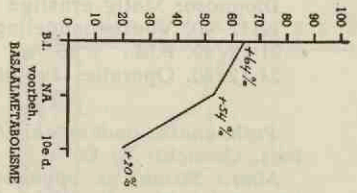
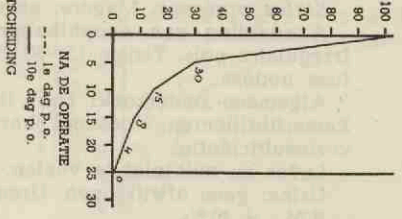
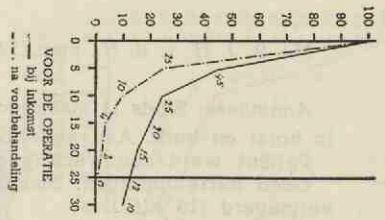
*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose, die geruimen tijd heeft bestaan bij vrouw van middelbare leeftijd.

Bij opname ernstige leverfunctiestoornissen, die door de voorbehandeling geheel tot verdwijnen gebracht worden!

Geen post-operatieve reactie van beteeckenis.

Vertrek in zeer goeden toestand; thans nog lichte functiestoornissen.

No. 8, T. B.



| T.  | P.  | $\pm Q\%$ | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 |  |  |  |  |
|-----|-----|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|--|--|
| 41  | 180 |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 170 |     |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 40  | 160 |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 150 |     |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 39  | 140 |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 130 |     |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 38  | 120 |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 110 |     |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 37  | 100 |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 90  |     |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 36  | 80  |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 70  |     |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 35  | 60  |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| 50  |     |           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |

TEMPERATUUR —  
POLS .....

BROMSULPHALEIN-TEST —  
QUICK-TEST .....

Slofwinning ←

Operatie

← Pneumonie →

Slofwinning ←

No. 9. J. H. v. d. H., man, 52 jaar.

*Anamnese:* Sinds 11 maanden klachten: eigenaardige, kloppende sensaties in borst en buik. Aanvankelijk ook duizelig.

Patiënt werd zenuwachtig en vooral snel vermoeid.

Geen hartkloppingen. Slaapt slecht. Eetlust is goed; desondanks sterk vermagerd (15 K.G.).

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Magere, nerveuze man.

Aanduiding van exophthalmus. Tremores. Geen tachycardie (70/min.). Irregulaire pols. Tensie 150/60. Schildklier nauwelijks vergroot: struma diffusa nodosa.

Algemeen onderzoek: Hart licht vergroot. Geen souffles. E.C.G.: voorkamerfibrilleeren; toestand hartspier gestoord. Geen verschijnselen van cerinsufficiëntie.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen. Ureum-bloed: 330 mG./L.

B.M.: + 49 %.

*Diagnose:* Matig ernstige thyreotoxicose.

12-12-'40. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

21-12-'40. B.M.: + 46 %.

24-12-'40. Operatie: subtotale strumectomie.

*Path-anath. onderzoek:* *Macr.:* Struma met enkele adenomateuze knobels. Gewicht: 75 G.

*Micr.:* Struma is opgebouwd uit kleine follikels met laag epitheel en intensief gekleurd colloïd. Vrij veel bindweefsel, met verspreide lymphocyten hoopen. Op enkele plaatsen is het colloïd wat dunner, maar ook daar is het epitheel laag, zonder woekeringsverschijnselen.

De knobels hebben den bouw van het colloïdadenoom.

*Post-operatief beloop:* Matige post-operatieve reactie, waarvan patiënt zich geleidelijk herstelt.

Wondbeloop ongestoord.

8-1-'41. B.M.: + 17 %. Patiënt voelt zich al veel beter, maar is nog snel vermoeid.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.  | Bij vertrek   | Na 4 mnd.     |
|----------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 28 %          | 18 %         | 15 %          | 5 %           |
| Quicktest      | 2,007 (67 %)  | 2,263 (75 %) | 2,246 (75 %)  | 2,512 (84 %)  |
| Urobilinurie   | +             | +            | +             | —             |
| Bilirubine     | 1,8 E. (ind.) | 1 E. (ind.)  | 0,6 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) |

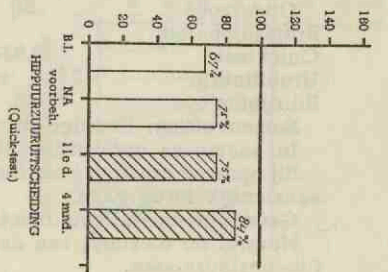
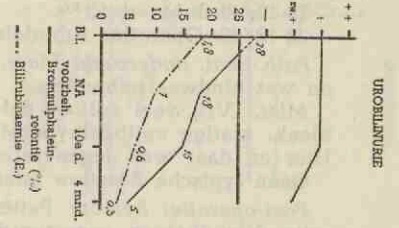
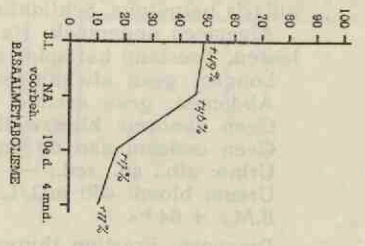
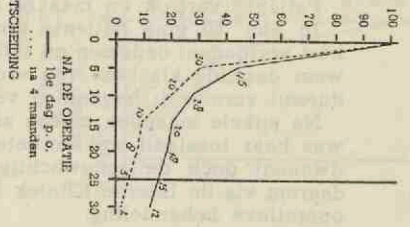
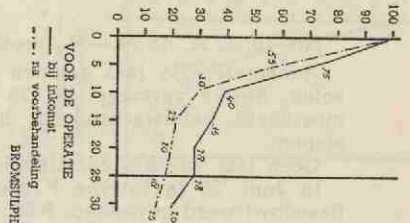
*Samenvatting:* Matig ernstige thyreotoxicose bij man van middelbaren leeftijd. Bij opname zeer ernstige leverfunctiestoornissen. Duidelijke verbetering door de voorbehandeling.

Matig ernstige post-operatieve reactie.

Bij vertrek zijn de functiestoornissen nog steeds aanwezig, maar wel weer verminderd.

Revisie na 4 maanden: Goede algemeene toestand. 12 K.G. zwaarder geworden. Vindt zichzelf zeer verbeterd, maar is nog snel vermoeid. B.M.: + 11 %. Nog steeds lichte leverfunctiestoornissen.





| T.  | P.  | %    | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |  |  |
|-----|-----|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|
| 41  | 180 | +49% |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 176 |     |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 40  | 180 |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 180 |     |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 39  | 140 |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 130 |     |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 110 |     |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 37  | 100 |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 80  |     |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 38  | 80  |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 60  |     |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 70  |     |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 30  | 60  |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |
| 80  |     |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |

*Slofsweling*

*Operatie*

*Slofsweling*

TEMPERATUUR —  
 POLS .....

BRONSCHOPNEUMONISCHING  
 QUICK-TEST .....

No. 10. P. A. de M.—M., vrouw, 57 jaar.

*Anamnese:* 2½ jaar geleden ziek geworden met de volgende verschijnselen: Sterke vermagering (25 K.G. in 3 maanden tijds afgevallen); vermoedheid; zenuwachtigheid; hartkloppingen; veel transpireeren; slecht slapen.

Geen last van kortademigheid; nooit dikke beenen.

In Juni '38 in Interne Kliniek opgenomen, waar een typische Morbus Basedowi werd gevonden. B.M.: + 88.

Onder een conservatieve behandeling verbeterde patiënte zoo zeer, dat operatieve behandeling niet noodig geacht werd.

Patiënte vertrok en maakte het een tijd lang zeer goed.

In Mei '40 ging patiënte ernstige verschijnselen van de zijde van het hart vertoonen: oedemen en zelfs kreeg zij ascites. Tegelijkertijd ontstonden weer dezelfde klachten van vroeger: zij werd zeer nerveus en was voortdurend vermoeid; bovendien vermagerde zij zeer sterk.

Na enkele maanden in een ziekenhuis intern behandeld te zijn geweest, was haar toestand wel verbeterd (de ascites en de oedemen waren verdwenen) doch de zenuwachtigheid en de hartkloppingen bleven. Werd daarom via de Interne Kliniek in de Heelkundige Kliniek opgenomen voor operatieve behandeling.

*Status praesens:* Zeer slechte voedingstoestand. Rusteloze, nerveuze vrouw. Lichte exophthalmus. Tremores. Tachycardie (100/min). Pulsus irregularis perpetuus. Schildklier nauwelijks vergroot: struma diffusa.

*Algemeen onderzoek:* Hart naar links vergroot. E.C.G.: voorkamer-fibrilleren. Toestand hartspier ernstig gestoord.

Longen: geen afwijkingen.

Abdomen: geen ascites. Lever vergroot. Milt niet te voelen.

Geen abnorme klierzwellingen.

Geen oedeem aan de onderste extremiteiten. Tensie: 215/45.

Urine: alb.: sp., red.: —, sed.: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 450 mG/L.

B.M.: + 64 %.

*Diagnose:* Ernstige thyreotoxicose.

13-12-'40. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet enz.

23-12-'40. B.M.: + 53 %.

28-12-'40. Operatie: subtotale strumectomie.

*Path.-anat. onderzoek:* *Macr.:* kleine struma diffusa. Bevat weinig colloïd en wat bindweefselbundels.

*Micr.:* Vrij veel colloïd dat gedeeltelijk sterk getint is, en gedeeltelijk bleek; matige epitheelhyperplasie; het epitheel is in het algemeen laag. Hier en daar wat degeneratie. Weinig lymphatisch weefsel.

Geén typische Basedow (staat er tusschen in).

*Post-operatief beloop:* Patiënte reageert opvallend weinig op de operatie. Wondbeloop ongestoord.

7-1-'41. B.M.: + 27. Patiënte verlaat aanzienlijk verbeterd de Kliniek.

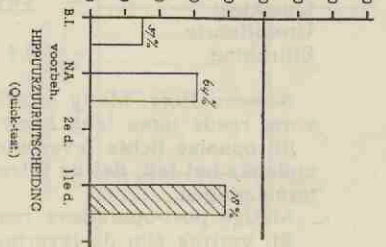
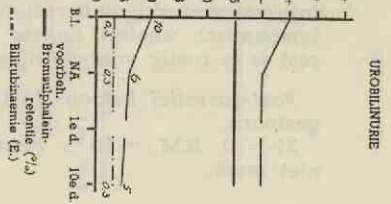
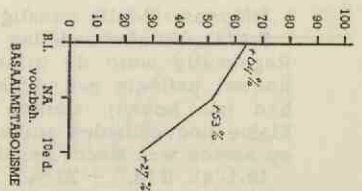
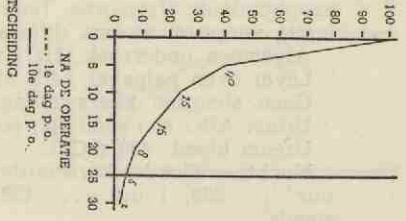
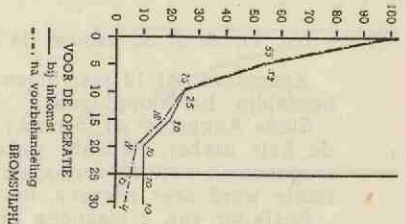
| <i>Onderzoek:</i> | Bij opname    | Na voorbeh.   | Bij vertrek   |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|
| Bromsulphaleïn    | 10 %          | 6 %           | 5 %           |
| Quicktest         | 0,937 (31 %)  | 1,934 (64 %)  | 2,334 (78 %)  |
| Urobilinurie      | zw. +         | —             | —             |
| Bilirubine        | 0,3 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose van langen duur bij oude vrouw. In anamnese corinsufficiëntie. Ernstige hartafwijkingen.

Bij opname ernstige leverfunctiestoornissen, die onder de voorbehandeling aanzienlijk terug gaan.

Geen post-operatieve reactie van beteekenis.

Hoewel de toestand van de lever verbeterd is, bij vertrek nog duidelijke functiestoornissen.



TEMPERATUUR —  
 POLS .....

BRONSUPPALEIN-TEST —  
 QUICK-TEST .....

| T. | P.  | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX | X | 8 |  |  |  |  |
|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----|-----|----|---|----|-----|------|----|---|---|--|--|--|--|
| 41 | 180 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 40 | 170 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 39 | 160 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 38 | 150 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 37 | 140 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 36 | 130 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 35 | 120 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 34 | 110 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 33 | 100 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 32 | 90  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 31 | 80  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 30 | 70  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 29 | 60  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 28 | 50  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 27 | 40  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 26 | 30  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 25 | 20  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 24 | 10  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |
| 23 | 0   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |    |   |    |     |      |    |   |   |  |  |  |  |

Stofwisseling (23-28)

Operatie

Stofwisseling (7-8)

+0.4%

+5.3%

+2.7%

+2.7%



No. 11. A. J. S., vrouw, 34 jaar.

*Anamnese:* Al 12 jaar algemeene klachten: vermoeidheid; nerveus; veel hoofdpijn; hartkloppingen.

Sinds Augustus '40 (5 mnd.) zijn de klachten sterk toegenomen en werd de hals dikker. Patiënte werd beverig; had last van diarrhoe; ondanks toegenomen eetlust vermagering; hartkloppingen; veel transpireeren. Patiënte werd zeer nerveus, hilde „om de haverklap“.

Rustkuur van 3 maanden bracht geen verbetering.

*Status praesens:* Magere vrouw; nerveus; psychisch labiel. Geringe exophthalmus. Tremores. Tachycardie (100/min.). Tensie 185/80. Schildklier matig vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Hart niet vergroot; E.C.G.: geen afwijkingen.

Lever even palpabel. Milt niet te voelen.

Geen abnorme klierzwellingen. Geen oedeem aan de beenen.

Urine: Alb.: sp.; red.: sp.; sed.: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 450 mg./L.

Nuchtere bloedsuikerwaarde: 111; na belasting met 50 G. glucose: 1/2 uur .... 239; 1 uur .... 139; 1 1/2 uur .... 112. Urine reduceert hierbij steeds.

B.M.: + 43 %.

*Diagnose:* Matig ernstige thyreotoxicose.

9-1-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker enz. Regelmatig werd de urine op reductie en ketonlichamen gecontroleerd; hoewel patiënte een duidelijke stoornis van de koolhydraatstofwisseling had (zie boven), werden merkwaardigerwijze slechts te verwaarloozen kleine hoeveelheden suiker dagelijks met de urine uitgescheiden. Reactie op aceton was steeds negatief.

19-1-'41. B.M.: + 25 %.

21-1-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Path.-anal. onderzoek:* *Macr.:* Struma diffusa colloïdes microfollicularis.

*Micro:* Hier en daar groepen van groote follikels met vrij dun colloïd maar laag epitheel. Voor de rest zeer gelijkmatige bouw: middelgroote follikels met vrij dun colloïd en betrekkelijk laag epitheel. Nog al veel lymphatisch weefsel. Enkele kleine plekjes met vlokkelig epitheel, maar de rest is te rustig voor de diagnose Basedow.

*Post-operatief beloop:* Matige post-operatieve reactie. Wondbeloop ongestoord.

31-1-'41. B.M.: + 15 %. Patiënte is aanzienlijk verbeterd. Urine reduceert niet meer.

*Onderzoek:*

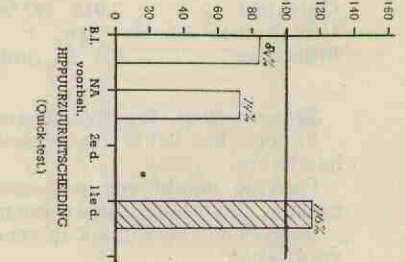
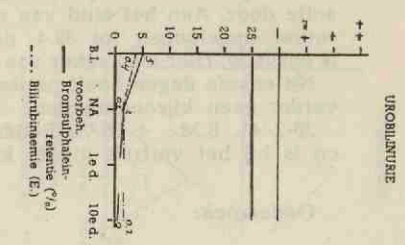
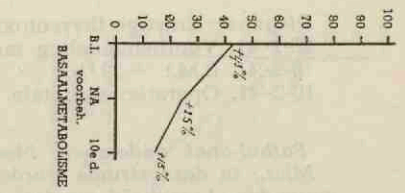
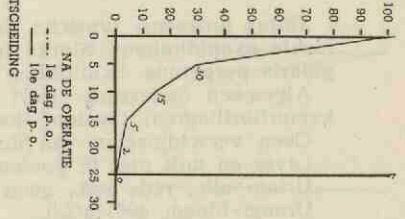
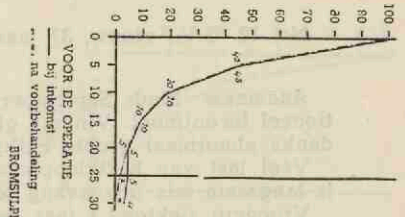
|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 5 %           | 2 %           | —             |
| Quicktest      | 2,535 (84 %)  | 2,225 (74 %)  | 3,490 (116 %) |
| Urobilinurie   | —             | —             | —             |
| Bilirubine     | 0,4 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Matig ernstige thyreotoxicose, die vermoedelijk in lichten vorm reeds jaren lang heeft bestaan, bij jonge vrouw.

Bij opname lichte leverfunctiestoornissen, die onder de voorbehandeling, ondanks het feit, dat de tolerantie voor suiker verminderd was, gedeeltelijk terug gingen.

Matige post-operatieve reactie.

Bij vertrek zijn de leverfunctiestoornissen geheel verdwenen.



TEMPERATUUR —  
POLS .....

BROMSULPHALEIN-TEST —  
QUICK-TEST .....

| T. | Z.  | Temperatuur | Pols | Bromsulphalein-Test | Quick-Test |
|----|-----|-------------|------|---------------------|------------|
| 41 | 180 | 43.5%       | ↑    |                     |            |
| 40 | 170 |             | ↑    |                     |            |
| 39 | 160 |             | ↑    |                     |            |
| 38 | 150 |             | ↑    |                     |            |
| 37 | 140 |             | ↑    |                     |            |
| 36 | 130 |             | ↑    |                     |            |
| 35 | 120 |             | ↑    |                     |            |
| 34 | 110 |             | ↑    |                     |            |
| 33 | 100 |             | ↑    |                     |            |
| 32 | 90  |             | ↑    |                     |            |
| 31 | 80  |             | ↑    |                     |            |
| 30 | 70  |             | ↑    |                     |            |
| 29 | 60  |             | ↑    |                     |            |
| 28 | 50  |             | ↑    |                     |            |
| 27 | 40  |             | ↑    |                     |            |
| 26 | 30  |             | ↑    |                     |            |
| 25 | 20  |             | ↑    |                     |            |
| 24 | 10  |             | ↑    |                     |            |
| 23 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 22 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 21 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 20 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 19 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 18 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 17 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 16 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 15 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 14 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 13 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 12 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 11 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 10 | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 9  | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 8  | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 7  | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 6  | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 5  | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 4  | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 3  | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 2  | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 1  | 0   |             | ↑    |                     |            |
| 0  | 0   |             | ↑    |                     |            |

Slofwisseling  
Operatie

Slofwisseling

No. 12. G.V., vrouw, 37 jaar.

*Anamnese:* Sinds September 1940 (5 mnd.) zeer nerveus, gejaagd, emotioneel incontinent. Vingers gingen beven. Patiënte vermagerde sterk, ondanks abnormaal groote eetlust.

Veel last van hartkloppingen; veel transpireeren. Soms diarrhoe. Hals is langzaam iets in omvang toegenomen.

Vroegere ziekten: 3 jaar geleden cystitis doorgemaakt. Verder steeds gezond geweest.

*Status praesens:* typische thyreotoxicose; magere, zenuwachtige vrouw. Lichte exophthalmus. Sterke tremores. Tachycardie (110/min.). Pulsus irregularis perpetuus. Schildklier matig vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Hart niet vergroot; geen souffles. E.C.G.: voor-kamerfibrilleeren; toestand hartspier gestoord.

Geen verschijnselen van decompensatio cordis.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: alb., red., sed., geen afwijkingen.

Ureum bloed: 406 mG./L.

B.M.: + 66 %.

*Diagnose:* Ernstige thyreotoxicose.

28-1-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

8-2-'41. B.M.: + 39 %.

10-2-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathol.-anat. onderzoek:* *Macr.:* Struma diffusa colloïdes.

*Micr.:* in deze struma worden vrij groote, met colloïd gevulde alveolen gevonden; Lymphoïd weefsel niet gevonden. Géén typische Basedow.

*Post-operatief beloop:* patiënte maakt een ernstige post-operatieve reactie door. Aan het eind van den eersten dag na de operatie is de temperatuur opgelopen tot 39,4, de pols is dan zeer frequent (135). Patiënte is onrustig. Hier mag zeker van een post-operatieve crisis gesproken worden.

Na enkele dagen heeft patiënte zich geheel hersteld; het beloop vertoont verder geen bijzonderheden.

20-2-'41. B.M.: + 15 %. Patiënte is in zeer goeden algemeenen toestand, en is bij het vertrek uit de kliniek nagenoeg vrij van klachten.

#### Onderzoek:

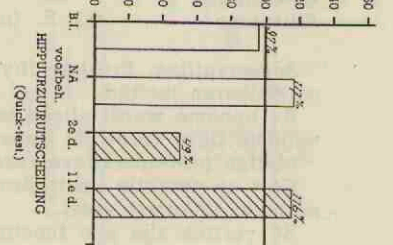
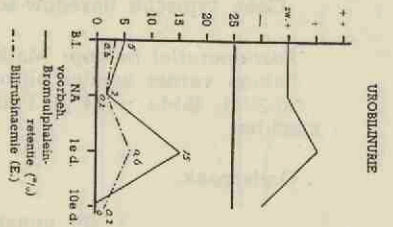
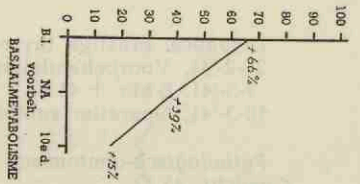
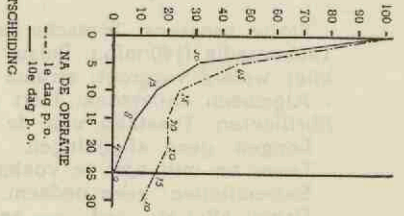
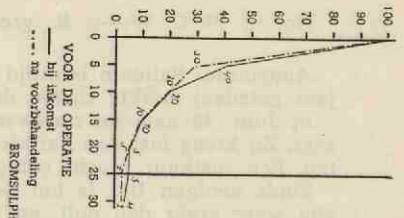
|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 5 %           | 2 %           | 15 %             | —             |
| Quicktest      | 2,916 (97 %)  | 3,524 (117 %) | 1,466 (49 %)     | 3,488 (116 %) |
| Urobilinurie   | zw. +         | zw. +         | —                | —             |
| Bilirubine     | 0,3 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) | 0,6 E. (ind.)    | 0,2 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose van korten duur bij jonge vrouw. Bij opname lichte functiestoornissen, die verdwenen tijdens de voorbehandeling.

Patiënte maakt een post-operatieve crisis door. Tegelijkertijd blijkt zij ernstige leverfunctiestoornissen te hebben.

Vertrek uit de Kliniek in zeer goeden toestand; de functiestoornissen zijn verdwenen.





TEMPERATUUR —  
FOLS .....

BROMSULPHALEIN-TEST —  
QUICK-TEST .....

| T. P. | 1 <sup>st</sup> 2 <sup>de</sup> | 2 <sup>de</sup> 2 <sup>9</sup> | 3 <sup>de</sup> 3 <sup>0</sup> | 3 <sup>1</sup> 3 <sup>1</sup> | 7 | 8    | 9 | 10 | 11 | 12 | 13  | 14 | 15 | 16 | 17  | 18   | 19 | 20   | 21 | 22 |
|-------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---|------|---|----|----|----|-----|----|----|----|-----|------|----|------|----|----|
|       | +66%                            |                                |                                |                               |   | +30% |   |    | I  | II | III | IV | V  | VI | VII | VIII |    | +75% |    |    |
|       | 41,180                          | 40,180                         |                                |                               |   |      |   |    |    |    |     |    |    |    |     |      |    |      |    |    |
|       | 37,100                          |                                |                                |                               |   |      |   |    |    |    |     |    |    |    |     |      |    |      |    |    |
|       | 36,80                           |                                |                                |                               |   |      |   |    |    |    |     |    |    |    |     |      |    |      |    |    |
|       | 70                              |                                |                                |                               |   |      |   |    |    |    |     |    |    |    |     |      |    |      |    |    |
|       | 35,60                           |                                |                                |                               |   |      |   |    |    |    |     |    |    |    |     |      |    |      |    |    |
|       | 50                              |                                |                                |                               |   |      |   |    |    |    |     |    |    |    |     |      |    |      |    |    |

Stofwisseling  
Operatie  
Stofwisseling

No. 13. M. C. W.—v. E., vrouw, 46 jaar.

*Anamnese:* Patiënte is altijd nerveus geweest. Begin 1940 (dus ruim een jaar geleden) merkte zij dat de oogen grooter werden.

In Juni '40 nam de zenuwachtigheid sterk toe en vermagerde patiënte zeer. Zij kreeg last van hartkloppingen; beven van de vingers. Sterk zweeten. Een rustkuur bracht eenige verbetering.

Sinds eenigen tijd is het echter weer minder goed: de verschijnselen zijn weer erger dan ooit, en bovendien heeft zij nu symptomen van decompensatio cordis ('s avonds sterk oedeem van de voeten).

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Typische Basedow, met sterke exophthalmus. Tremores. Tachycardie (140/min.). Pulsus irregularis perpetuus. Tensie 150/80. Schildklier weinig vergroot; struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Hart vergroot; geen souffles. E.C.G.: voorkamerfibrilleeren. Toestand van de hartspier ernstig gestoord.

Longen: geen afwijkingen.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Extremititeiten: geen oedeem.

Urine: alb.: sp.; red.: —; sed.: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 280 mG./L.

B.M.: + 49 %.

*Diagnose:* ernstige thyreotoxicose.

25-2-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

7-3-'41. B.M.: + 41 %.

10-3-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Struma diffusa met weinig colloïd. Gewicht: 45 G.

*Micr.:* Gelijkmatig opgebouwd uit kleine leege blaasjes met wat vlokkig epitheel. Enkele groote holten zijn gevuld met dun colloïd en vertoonen woekering van het epitheel. Geen lymphatisch weefsel.

Geén typische Basedow-schildklier.

*Post-operatief beloop:* Matige post-operatieve reactie.

Beloop verder zonder bijzonderheden.

20-3-'41. B.M.: + 24 %. Patiënte is aanzienlijk verbeterd en heeft geen klachten.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie<br>5 % | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|-------------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | —             | —             | —                       | —             |
| Quicktest      | 2,187 (73 %)  | 2,945 (98 %)  | 3,488 (116 %)           | 3,345 (111 %) |
| Urobilinurie   | zw. +         | zw. +         | —                       | —             |
| Bilirubine     | 0,2 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) | 0,4 E. (ind.)           | 0,3 E. (ind.) |

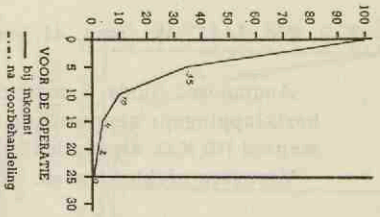
*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose, van korten duur, bij vrouw van middelbaren leeftijd.

Bij opname wordt alleen met de Quick-test een leverfunctiestoornis gevonden. Deze verdwijnt onder de voorbehandeling.

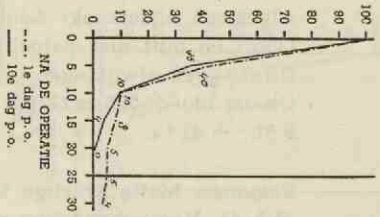
Matige post-operatieve reactie.

Kort na operatie lichte Bromsulphaleïnretentie, terwijl de Quick-test een normale uitkomst geeft.

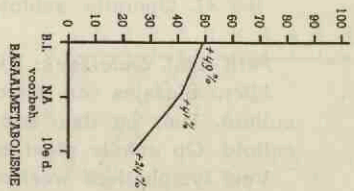
Bij vertrek zijn alle functiestoornissen verdwenen.



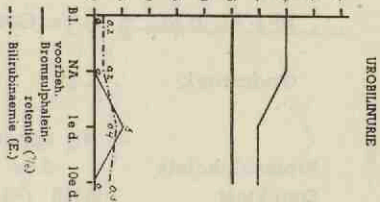
BROMSULPHALEINUITSCHIDING



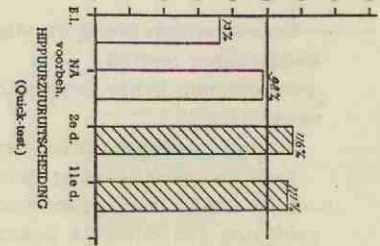
BROMSULPHALEINUITSCHIDING



BASAALMETABOLISME



UROBILINURIE



HPPUZZURURITSCHIDING (Quick-test)

TEMPERATUUR —  
POLS .....

BROMSULPHALEIN-TEST →  
QUICK-TEST .....

| T. p. | Temp. | Pols | Bromsulphalein-Test | Quick-Test |
|-------|-------|------|---------------------|------------|
| 1     | 180   | +    |                     |            |
| 2     | 170   | +    |                     |            |
| 3     | 160   | +    |                     |            |
| 4     | 150   | +    |                     |            |
| 5     | 140   | +    |                     |            |
| 6     | 130   | +    |                     |            |
| 7     | 120   | +    |                     |            |
| 8     | 110   | +    |                     |            |
| 9     | 100   | +    |                     |            |
| 10    | 90    | +    |                     |            |
| 11    | 80    | +    |                     |            |
| 12    | 70    | +    |                     |            |
| 13    | 60    | +    |                     |            |
| 14    | 50    | +    |                     |            |
| 15    | 40    | +    |                     |            |
| 16    | 35    | +    |                     |            |
| 17    | 30    | +    |                     |            |
| 18    | 25    | +    |                     |            |
| 19    | 20    | +    |                     |            |
| 20    | 15    | +    |                     |            |
| 21    | 10    | +    |                     |            |
| 22    | 5     | +    |                     |            |

Slofwisseling

Operatie

Slofwisseling



No. 14. T. W., man, 41 jaar.

*Anamnese:* Sinds 3 maanden ziek: snel vermoeid; af en toe last van hartkloppingen; zenuwachtig geworden; beven van de vingers; sterk vermagerd (10 K.G. afgevallen); dikwijls diarrhoe. Hals is niet dikker geworden. Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Magere, nerveuze man. Géén exophthalmus. Tremores. Tachycardie (100/min.). Schildklier nauwelijks vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Aan hart en longen geen afwijkingen.

Lever en milt niet palpabel; geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 225 m.G./L.

B.M.: + 42 %.

*Diagnose:* Matig ernstige thyreotoxicose.

27-2-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

7-3-'41. B.M.: + 24 %.

9-3-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Path.-anat. onderzoek:* Kleine struma diffusa met weinig colloïd.

*Micr.:* Blaasjes van wisselende grootte met nog al hoog epitheel en dun colloïd. Hier en daar kleine follikeltjes met wat donkerder gekleurd colloïd. Op enkele plaatsen bijna solide epitheel „holten” zonder colloïd.

Veel lymphatisch weefsel.

Dit kan zeer wel een „geplummerde” Basedow zijn.

*Post-operatief beloop:* Matige post-operatieve reactie. Wondbeloop ongestoord.

18-3-'41. B.M.: + 11 %. Goede algemeene toestand. Geen klachten.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 5 %           | —             | 5 %              | 2 %           |
| Quicktest      | 2,348 (78 %)  | 3,848 (128 %) | 2,469 (82 %)     | 2,201 (73 %)  |
| Urobilinurie   | zw. +         | zw. +         | +                | —             |
| Bilirubine     | 0,2 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) | 0,4 E. (ind.)    | 0,3 E. (ind.) |

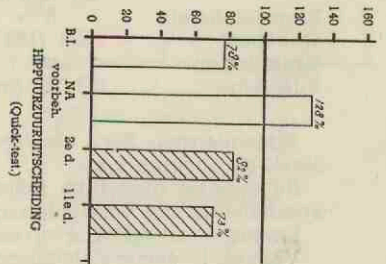
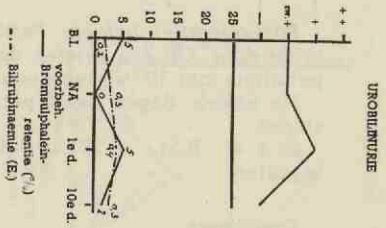
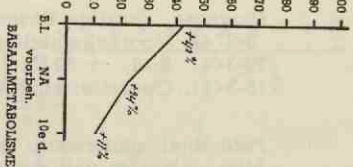
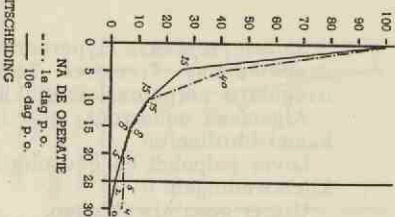
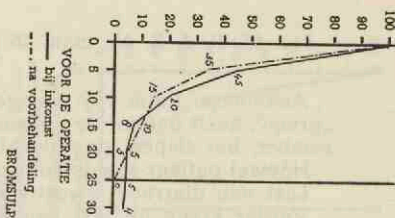
*Samenvatting:* Matig ernstige thyreotoxicose van korten duur bij man van middelbaren leeftijd.

Bij opname lichte functiestoornissen die door de voorbehandeling geheel verdwijnen.

Matige post-operatieve reactie.

Kort na operatie weer duidelijke functiestoornissen.

Bij vertrek is er geen Bromsulphaleïnretentie meer, doch de Quick-test geeft nog een duidelijk positief resultaat.



TEMPERATUUR —  
FOLS .....

BROMSULPHALEIN-TEST —  
QUICK-TEST .....

| T. P. | T <sub>rect</sub> | T <sub>orot</sub> | 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|-------|-------------------|-------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 41    | 180               | 170               | +42% |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 40    | 160               | 150               |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 39    | 140               | 130               |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 38    | 120               | 110               |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 37    | 100               | 90                |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 36    | 80                | 70                |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 35    | 60                | 50                |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 34    | 40                | 30                |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 33    | 20                | 10                |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 32    | 0                 | 0                 |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Slafwisseling

Slafwisseling

Operatie

Slafwisseling

←

←

←

←

←

←

←

←

←

No. 15. D. J. K. N., man, 56 jaar.

*Anamnese:* Ruim 1½ jaar geleden, in aansluiting aan een doorgemaakte „griep”, heeft patiënt de volgende klachten gekregen: hij werd zeer nerveus, somber, het slapen ging slecht; hij had last van hoofdpijn en duizeligheid.

Hoewel patiënt steeds honger had en veel at, werd hij steeds magerder.

Last van diarrhoe; zweette sterk; kreeg tremores.

Verder kreeg hij last van hartkloppingen; werd kortademig; 's avonds dikke beenen. Steeds vermoeid.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Hypernerveuze man. Slechte voedingstoestand. Sterke exophthalmus. Tremores. Tachycardie (110/min.). Tensie 160/80. Pulsus irregularis perpetuus. Schildklier nauwelijks vergroot.

Algemeen onderzoek: hart licht vergroot. Geen souffles. E.C.G.: voor-kamer-fibrilleeren.

Lever palpabel en gevoelig bij druk. Milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 469 m.G./L.

B.M.: + 78 %.

*Diagnose:* Ernstige Basedow.

3-3-'41. Voorbehandeling met koolhydraatrijk dieet, sol. Lugoli, enz.

12-3-'41. B.M.: + 50 %.

15-3-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Path.-anat. onderzoek:* struma diffusa parenchymatosa. Gewicht: 55 G.

*Micr.:* Blaasjes van wisselende grootte, maar in het algemeen klein; leeg, of met dun colloïd. Hoog vlokkig epitheel; hyperplasiën.

Niet veel lymphatisch weefsel.

*Diagnose:* Basedow struma.

*Post-operatief beloop:* Patiënt maakt een zeer ernstige post-operatieve crisis door. Op den eersten dag na de operatie wordt een intraveneus druppelinfuus met 10 % glucoseoplossing gegeven.

Na enkele dagen heeft patiënt zich geheel hersteld. Wondbeloop ongestoord.

25-3-'41. B.M.: + 27 %. Patiënt ziet er veel beter uit, en heeft weinig klachten.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 8 %           | 5 %           | 15 %             | 2 %           |
| Quicktest      | 3,231 (108 %) | 3,169 (105 %) | 2,834 (95 %)     | 3,010 (100 %) |
| Urobilinurie   | zw. +         | zw. +         | +                | —             |
| Bilirubine     | 0,3 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) | 1 E. (ind.)      | 0,2 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Zeer ernstige thyreotoxicose, die reeds geruimen tijd bestaat, bij ouderen man.

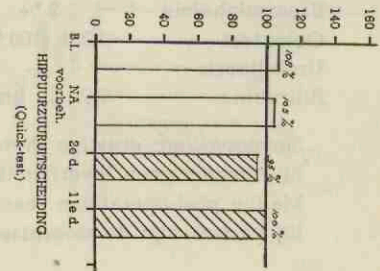
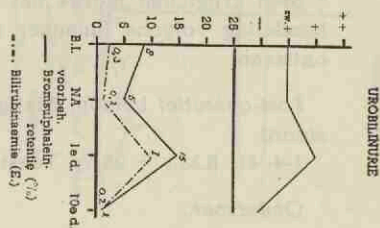
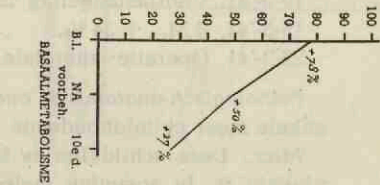
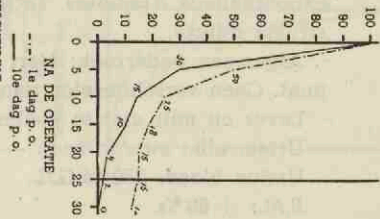
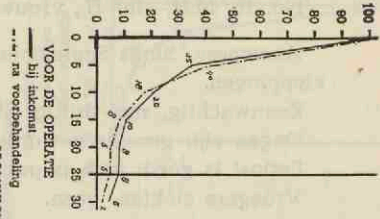
Bij opname duidelijke functiestoornissen (Bromsulphaleïn), die onder de voorbehandeling verminderen.

Ernstige post-operatieve reactie. Tegelijkertijd ernstige functiestoornissen.

Vertrek in goeden algemeen toestand. Functiestoornissen verdwenen.



No. 15. D. J. K. N.



TEMPERATUUR —  
PULS .....

BROMSULPHALEEN-TEST —  
QUICK-TEST .....

| T  | P.  | Merck | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 |  |
|----|-----|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| 41 | 180 |       | ← |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 40 | 180 |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 39 | 140 |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 38 | 120 |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 37 | 100 |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 36 | 80  |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 35 | 60  |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 34 | 40  |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 33 | 20  |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 32 | 0   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

Stapwisseling

Operatie

Stapwisseling

+78%

+50%

+27%

+27%

No. 16. M.H.—ter H., vrouw, 36 jaar.

*Anamnese:* Sinds September 1940 (6 maanden) last van moeheid en hartkloppingen.

Zenuwachtig, snel driftig. Slaapt slecht. Tremores.

Oogen zijn grooter geworden. Hals in omvang toegenomen.

Eetlust is goed; toch is patiënte sterk vermagerd.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Nerveuze vrouw; voedingstoestand matig. Lichte exophthalmus. Tremores. Tachycardie (100/min.). Schildklier matig vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Hart licht vergroot; praesystolisch soufflé aan de punt. Geen verschijnselen van insufficiëntia cordis.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: alb.: zw. +; red.: —; sed.: vrij veel leucocyten.

Ureum bloed: 250 m.G./L.

B.M.: + 60 %.

*Diagnose:* Ernstige thyreotoxicose.

10-3-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

19-3-'41. B.M.: + 34 %.

22-3-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Struma diffusa parenchymatosa met enkele meer colloïdhoudende gedeelten.

*Micr.:* Deze schildklier is buitengewoon rijk aan epitheel, dat hoog en vlokkig is. In sommige gedeelten zien wij slechts enkele blaasjes; in andere gedeelten zijn groepen van wat grootere blazen bij elkaar, met dun colloïd en hyperplastisch epitheel. Vrij veel lymphatisch weefsel.

Men krijgt den indruk dat dit een Basedowschildklier is, waarin de behandeling volgens Plummer slechts plaatselijk veranderingen heeft doen ontstaan.

*Post-operatief beloop:* Matige post-operatieve reactie. Wondbeloop ongestoord.

1-4-'41. B.M.: + 28 %. Toestand goed. Geen klachten.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 2 %           | —             | 6 %              | —             |
| Quicktest      | 3,281 (109 %) | 2,678 (89 %)  | 3,233 (108 %)    | —             |
| Urobilinurie   | —             | —             | —                | —             |
| Bilirubine     | 0,2 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) | 0,5 E. (ind.)    | 0,3 E. (ind.) |

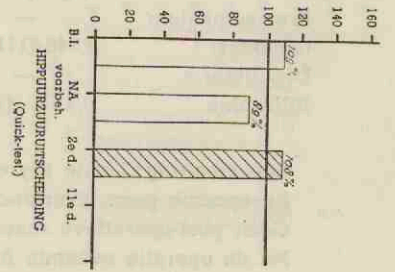
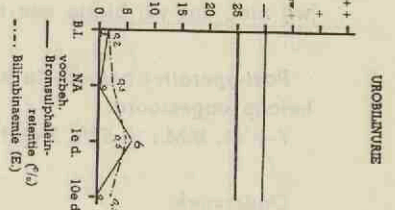
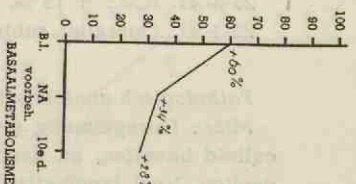
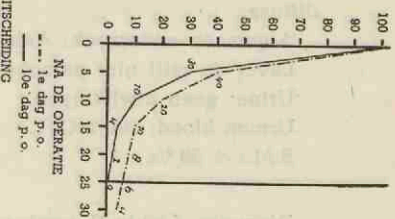
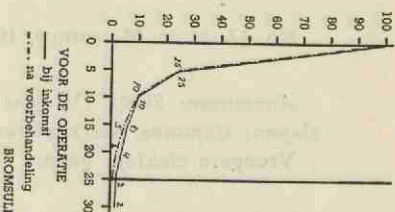
*Samenvatting:* ernstige thyreotoxicose van korten duur bij jonge vrouw.

Bij opname geen leverfunctiestoornissen.

Matige post-operatieve reactie. Tegelijkertijd duidelijke functiestoornis.

Bij vertrek zijn de stoornissen weer verdwenen.

No. 10. M. H.—ter II.



TEMPERATUUR —  
POLS .....

BROMSULPHALEEN-TEST →  
OUDEK-TEST .....

| T. P. | Temp.  | Pol. | Test | Notes         |
|-------|--------|------|------|---------------|
| 10    | 41.180 |      |      |               |
| 11    | 40.180 |      |      | Slofwisseling |
| 12    | 170    |      |      |               |
| 17    | 38.140 |      |      |               |
| 18    | 150    |      |      |               |
| 19    | 38.140 |      |      | Slofwisseling |
| 20    | 130    |      |      |               |
| 21    | 38.120 |      |      |               |
| 22    | 110    |      |      | Operatie      |
| 23    | 37.100 |      |      | I             |
| 24    | 90     |      |      | II            |
| 25    | 90     |      |      | III           |
| 26    | 90     |      |      | IV            |
| 27    | 90     |      |      | V             |
| 28    | 90     |      |      | VI            |
| 29    | 90     |      |      | VII           |
| 30    | 90     |      |      |               |
| 31    | 90     |      |      |               |
| 1     | 90     |      |      | Slofwisseling |
| 2     | 90     |      |      |               |



No. 17. M. v. M., vrouw, 19 jaar.

*Anamnese:* Sinds 1½ jaar klachten, gauw moe; zenuwachtig; slecht slapen; tremores; sterk zweeten; vermagering; diarrhoe; hartkloppingen. Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Matige voedingstoestand. Lichte exophthalmus. Tremores. Tachycardie (115). Tensie 140/60. Schildklier weinig vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Aan hart en longen geen afwijkingen.

Lever en milt niet palpabel. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 200 mg./L.

B.M.: + 39 %.

*Diagnose:* Lichte thyreotoxicose.

17-3-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

25-3-'41. B.M.: + 15 %.

28-3-'41. Operatie: subtotaal strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* struma diffusa parenchymatosa.

*Micr.:* Onregelmatig gebouwde schildklier met verspreide follikels, die colloïd bevatten, en daartusschen meer parenchymateuze, colloïdarme gedeelten. Veel lymphatisch weefsel.

Het epitheel is op sommige plaatsen wat onregelmatig en vormt soms langerekte en vertakte klierbuizen, die aan uitvoergangen herinneren.

Atypische strumavorm. Hoewel deze bouw zeer onregelmatig is, meenen wij niet, dat wij hierin een teeken van kwaadaardigheid moeten zien.

*Post-operatief beloop:* In het geheel geen post-operatieve reactie. Wondbeloop ongestoord.

7-4-'41. B.M.: + 5 %. Voelt zich geheel hersteld.

*Onderzoek:*

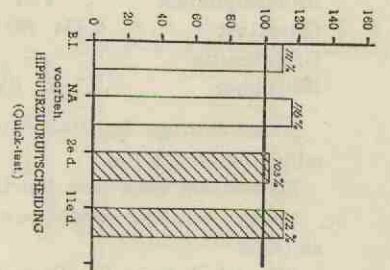
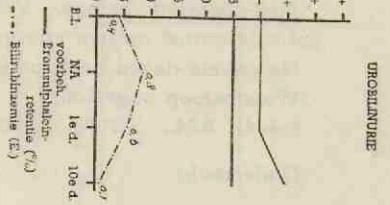
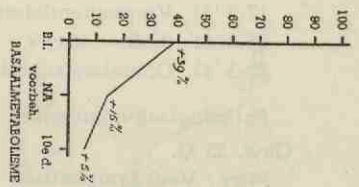
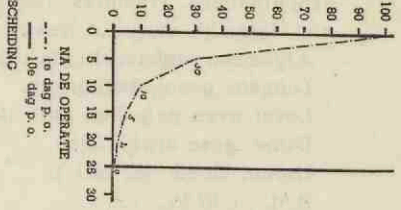
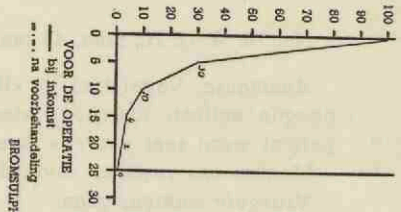
|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | —             | —             | —                | —             |
| Quicktest      | 3,340 (111 %) | 3,493 (116 %) | 3,105 (103 %)    | 3,364 (112 %) |
| Urobilinurie   | —             | —             | —                | zw. +         |
| Bilirubine     | 0,4 E. (ind.) | 0,8 E. (ind.) | 0,6 E. (ind.)    | 0,1 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Lichte thyreotoxicose bij jong meisje.

Bij opname geen leverfunctiestoornissen.

Geén post-operatieve reactie.

Na de operatie evenmin functiestoornissen.



TEMPERATUUR —  
POLS .....

BRONCHOPALEM-TEST —>  
OUDIC-TEST .....

| T. P. | Pract. | 17    | 18 | 19 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | Opst. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |  |
|-------|--------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| 41    | 180    | ↑ 30% |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 40    | 170    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 38    | 160    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 38    | 150    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 38    | 140    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 37    | 130    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 38    | 120    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 37    | 110    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 37    | 100    |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 36    | 90     |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 36    | 80     |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 36    | 70     |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 35    | 60     |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 35    | 50     |       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |

Stofwisseling

Operatie

Stofwisseling

↑ 5%

No. 18. A. H. H., man, 44 jaar.

*Anamnese:* Vanaf Mei '40 (10 mnd.) klachten: vermagering ondanks verhoogde eetlust; diarrhoe; steeds moe; hartkloppingen; sterk zweeten; patiënt werd zeer nerveus; kreeg tremores.

Maakte een rustkuur door, die geen verbetering bracht.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Nerveuze man; slechte voedingstoestand. Lichte exophthalmus. Tremores. Tachycardie (100/min.). Tensie: 150/70. Schildklier niet duidelijk vergroot, vast.

Algemeen onderzoek: Hart licht vergroot. E.C.G.: geen afwijkingen.

Longen: geen afwijkingen.

Lever even palpabel; milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 380 mG./L.

B.M.: + 67 %.

*Diagnose:* Ernstige thyreotoxicose.

17-3-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, enz.

26-3-'41. B.M.: + 64 %.

29-3-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Struma diffusa parenchymatosa. Gew. 55 G.

*Micr.:* Veel lymphatisch weefsel. Kleine, onregelmatig gevormde follikels met dun, of in het geheel geen colloïd. Het epitheel is in het algemeen matig van dikte. Er zijn echter plaatsen waar het hoog en vlokkig is. Komt wel overeen met de „geplummerde” Basedow.

*Post-operatief beloop:* Vrij ernstige post-operatieve reactie, waarbij patiënt onrust op den voorgrond staat.

Na enkele dagen heeft patiënt zich geheel hersteld.

Wondbeloop ongestoord.

8-4-'41. B.M.: + 21 %. Goede algemeene toestand. Weinig klachten.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 2 %           | —             | 5 %              | —             |
| Quicktest      | 2,954 (99 %)  | 2,842 (95 %)  | 3,056 (101 %)    | 2,632 (88 %)  |
| Urobilinurie   | —             | —             | ++               | zw. +         |
| Bilirubine     | 0,2 E. (ind.) | 0,4 E. (ind.) | 0,6 E. (ind.)    | 0,3 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose van korten duur bij man van middelbaren leeftijd.

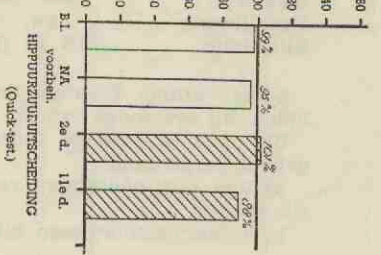
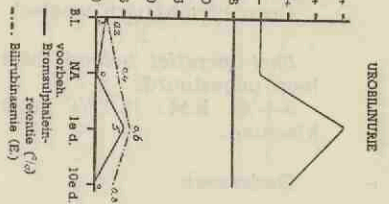
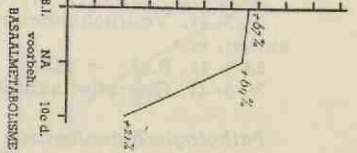
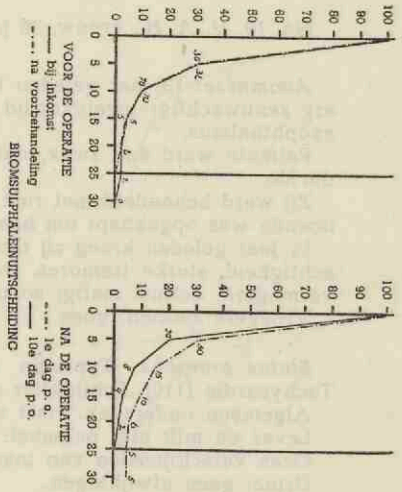
Bij opname géén leverfunctiestoornissen.

Matig ernstige post-operatieve reactie. Tegelijkertijd lichte functiestoornis.

Bij vertrek geen functiestoornis van beteekenis meer.



No. 18. A. H. H.



TEMPERATUUR —  
FOLS .....

BROMSUPHALEN-TEST —  
QUICK-TEST .....

| T. | P. | T.  | T.  | T.  | T.  | T.  | T.  | T.  | T.  | T.  | T.  | T.  | T.  |
|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    |    | 17  | 18  | 19  | 20  | 21  | 22  | 23  | 24  | 25  | 26  | 27  | 28  |
|    |    | 180 | 170 | 160 | 150 | 140 | 130 | 120 | 110 | 100 | 90  | 80  | 70  |
|    |    | 170 | 180 | 190 | 200 | 210 | 220 | 230 | 240 | 250 | 260 | 270 | 280 |
|    |    | 180 | 170 | 160 | 150 | 140 | 130 | 120 | 110 | 100 | 90  | 80  | 70  |
|    |    | 190 | 180 | 170 | 160 | 150 | 140 | 130 | 120 | 110 | 100 | 90  | 80  |
|    |    | 200 | 190 | 180 | 170 | 160 | 150 | 140 | 130 | 120 | 110 | 100 | 90  |
|    |    | 210 | 200 | 190 | 180 | 170 | 160 | 150 | 140 | 130 | 120 | 110 | 100 |
|    |    | 220 | 210 | 200 | 190 | 180 | 170 | 160 | 150 | 140 | 130 | 120 | 110 |
|    |    | 230 | 220 | 210 | 200 | 190 | 180 | 170 | 160 | 150 | 140 | 130 | 120 |
|    |    | 240 | 230 | 220 | 210 | 200 | 190 | 180 | 170 | 160 | 150 | 140 | 130 |
|    |    | 250 | 240 | 230 | 220 | 210 | 200 | 190 | 180 | 170 | 160 | 150 | 140 |
|    |    | 260 | 250 | 240 | 230 | 220 | 210 | 200 | 190 | 180 | 170 | 160 | 150 |
|    |    | 270 | 260 | 250 | 240 | 230 | 220 | 210 | 200 | 190 | 180 | 170 | 160 |
|    |    | 280 | 270 | 260 | 250 | 240 | 230 | 220 | 210 | 200 | 190 | 180 | 170 |
|    |    | 290 | 280 | 270 | 260 | 250 | 240 | 230 | 220 | 210 | 200 | 190 | 180 |
|    |    | 300 | 290 | 280 | 270 | 260 | 250 | 240 | 230 | 220 | 210 | 200 | 190 |
|    |    | 310 | 300 | 290 | 280 | 270 | 260 | 250 | 240 | 230 | 220 | 210 | 200 |
|    |    | 320 | 310 | 300 | 290 | 280 | 270 | 260 | 250 | 240 | 230 | 220 | 210 |
|    |    | 330 | 320 | 310 | 300 | 290 | 280 | 270 | 260 | 250 | 240 | 230 | 220 |
|    |    | 340 | 330 | 320 | 310 | 300 | 290 | 280 | 270 | 260 | 250 | 240 | 230 |
|    |    | 350 | 340 | 330 | 320 | 310 | 300 | 290 | 280 | 270 | 260 | 250 | 240 |
|    |    | 360 | 350 | 340 | 330 | 320 | 310 | 300 | 290 | 280 | 270 | 260 | 250 |
|    |    | 370 | 360 | 350 | 340 | 330 | 320 | 310 | 300 | 290 | 280 | 270 | 260 |
|    |    | 380 | 370 | 360 | 350 | 340 | 330 | 320 | 310 | 300 | 290 | 280 | 270 |
|    |    | 390 | 380 | 370 | 360 | 350 | 340 | 330 | 320 | 310 | 300 | 290 | 280 |
|    |    | 400 | 390 | 380 | 370 | 360 | 350 | 340 | 330 | 320 | 310 | 300 | 290 |
|    |    | 410 | 400 | 390 | 380 | 370 | 360 | 350 | 340 | 330 | 320 | 310 | 300 |
|    |    | 420 | 410 | 400 | 390 | 380 | 370 | 360 | 350 | 340 | 330 | 320 | 310 |
|    |    | 430 | 420 | 410 | 400 | 390 | 380 | 370 | 360 | 350 | 340 | 330 | 320 |
|    |    | 440 | 430 | 420 | 410 | 400 | 390 | 380 | 370 | 360 | 350 | 340 | 330 |
|    |    | 450 | 440 | 430 | 420 | 410 | 400 | 390 | 380 | 370 | 360 | 350 | 340 |
|    |    | 460 | 450 | 440 | 430 | 420 | 410 | 400 | 390 | 380 | 370 | 360 | 350 |
|    |    | 470 | 460 | 450 | 440 | 430 | 420 | 410 | 400 | 390 | 380 | 370 | 360 |
|    |    | 480 | 470 | 460 | 450 | 440 | 430 | 420 | 410 | 400 | 390 | 380 | 370 |
|    |    | 490 | 480 | 470 | 460 | 450 | 440 | 430 | 420 | 410 | 400 | 390 | 380 |
|    |    | 500 | 490 | 480 | 470 | 460 | 450 | 440 | 430 | 420 | 410 | 400 | 390 |
|    |    | 510 | 500 | 490 | 480 | 470 | 460 | 450 | 440 | 430 | 420 | 410 | 400 |
|    |    | 520 | 510 | 500 | 490 | 480 | 470 | 460 | 450 | 440 | 430 | 420 | 410 |
|    |    | 530 | 520 | 510 | 500 | 490 | 480 | 470 | 460 | 450 | 440 | 430 | 420 |
|    |    | 540 | 530 | 520 | 510 | 500 | 490 | 480 | 470 | 460 | 450 | 440 | 430 |
|    |    | 550 | 540 | 530 | 520 | 510 | 500 | 490 | 480 | 470 | 460 | 450 | 440 |

Leefwijziging

Operatie

Stiefwijziging

No. 19. H. A. H., vrouw, 36 jaar.

*Anamnese:* 13 jaar geleden klachten gekregen: moeheid; diarrhoe; werd erg zenuwachtig; tegelijkertijd werd de hals dik, en ontstond een ernstige exophthalmus.

Patiënte werd zoo zwak, dat men een operatieve behandeling niet aandurfde.

Zij werd behandeld met rust en dieet, en het duurde 5 jaar voor zij voldoende was opgeknapt om haar bezigheden weer te kunnen hervatten.

½ jaar geleden kreeg zij dezelfde klachten weer terug: moeheid, zenuwachtigheid, sterke tremores, frequente hartactie, sterk zweeten. Niet sterk vermagerd; eetlust matig; soms diarrhoe.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Typische Basedow. Sterke exophthalmus. Tremores. Tachycardie (110). Schildklier sterk vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Hart en longen: geen afwijkingen.

Lever en milt niet palpabel. Geen abnorme klierzwellingen.

Geen verschijnselen van insufficiëntia cordis.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 300 mg./L.

B.M.: + 60 %.

*Diagnose:* Ernstige thyreotoxicose.

20-3-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz.

28-3-'41. B.M.: + 23 %.

30-3-'41. Operatie: subtotaal strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Bleeke, diffuse struma met op doorsnede een zeer eigenaardig schuimig aspect, alsof er vele leege follikels zijn.

*Micr.:* Struma is opgebouwd uit groote, leege blazen met sterke hyperplastische verschijnselen van allerlei aard, en in den wand van de blazen talrijke secundaire follikeltjes. Een zeer uitzonderlijk beeld.

Geen lymphatisch weefsel. Het epitheel maakt een zeer actieven indruk.

*Post-operatief beloop:* Matig ernstige post-operatieve reactie. Wondbeloop ongestoord.

9-4-'41. B.M.: + 1 %. Patiënte is zeer veel verbeterd. Bij vertrek geen klachten.

*Onderzoek:*

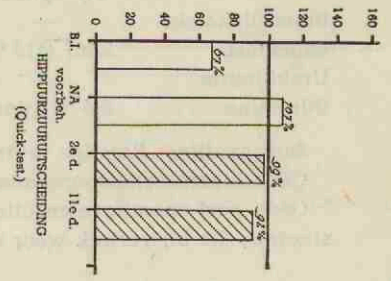
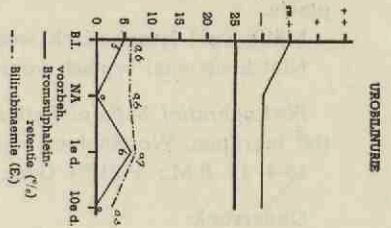
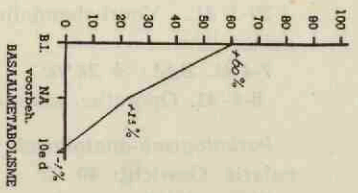
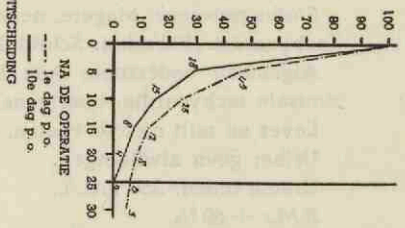
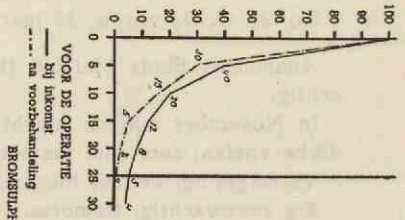
|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 5 %           | —             | 6 %              | —             |
| Quicktest      | 2,019 (67 %)  | 3,218 (107 %) | 2,976 (99 %)     | 2,735 (92 %)  |
| Urobilinurie   | zw. +         | —             | —                | —             |
| Bilirubine     | 0,6 E. (ind.) | 0,6 E. (ind.) | 0,7 E. (ind.)    | 0,3 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose, exacerbatie van een langdurig lijden, bij een jonge vrouw.

Bij opname ernstige functiestoornissen, die onder de voorbehandeling geheel verdwijnen!

Matige post-operatieve reactie. Tegelijkertijd weer duidelijke functiestoornissen.

Leverfunctiestoornissen bij vertrek verdwenen.



TEMPERATUUR —  
POIS .....

BROMSULPHALEIN-TEST —>  
QUICK-TEST .....

| T. | P. | Temp | Pois | Bromsulphalein-Test | Quick-Test |
|----|----|------|------|---------------------|------------|
|    |    | +60% |      |                     |            |
| 21 |    |      |      |                     |            |
| 22 |    |      |      |                     |            |
| 23 |    |      |      |                     |            |
| 24 |    |      |      |                     |            |
| 25 |    | +28% |      |                     |            |
| 26 |    | +23% |      |                     |            |
| 27 |    |      |      |                     |            |
| 28 |    |      |      |                     |            |
| 29 |    |      |      |                     |            |
| 30 |    |      |      |                     |            |
| 31 |    |      |      | I                   |            |
| 32 |    |      |      | II                  |            |
| 33 |    |      |      | III                 |            |
| 34 |    |      |      | IV                  |            |
| 35 |    |      |      | V                   |            |
| 36 |    |      |      | VI                  |            |
| 37 |    |      |      | VII                 |            |
| 38 |    |      |      |                     |            |
| 39 |    |      |      |                     |            |
| 40 |    |      |      |                     |            |
| 41 |    |      |      |                     |            |
| 42 |    |      |      |                     |            |
| 43 |    |      |      |                     |            |
| 44 |    |      |      |                     |            |
| 45 |    |      |      |                     |            |
| 46 |    |      |      |                     |            |
| 47 |    |      |      |                     |            |
| 48 |    |      |      |                     |            |
| 49 |    |      |      |                     |            |
| 50 |    |      |      |                     |            |

Stafwisseling  
Operatie

+7%



No. 20. O. D., vrouw, 35 jaar.

*Anamnese:* Sinds Mei '40 (10 mnd.) vage klachten: vermoeid; zenuwachtig.

In November zijn de klachten toegenomen: hartkloppingen; 's avonds dikke voeten; zeer snel vermoeid; veel zweeten; diarrhoe.

Vermagering; eetlust toegenomen.

Erg zenuwachtig; tremores.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Magere, nerveuze vrouw. Lichte exophthalmus. Tremores. Tachycardie (100/min.). Schildklier nauwelijks vergroot.

Algemeen onderzoek: Aan hart en longen geen afwijkingen. E.C.G.: sinusale tachycardie; overigens geen afwijkingen.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnormale klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 350 mg/L.

B.M.: + 59 %.

*Diagnose:* Ernstige thyreotoxicose.

29-3-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz.

7-4-'41. B.M.: + 24 %.

8-4-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Struma diffusa colloïdes microfollicularis. Gewicht: 40 G.

*Micr.:* Gelijkmatige bouw met in het algemeen kleine follikels die colloïd bevatten dat zeer wisselt in kleurbaarheid. Het epitheel is in het algemeen niet zeer hoog, in sommige follikels zelfs plat. Er is weinig epitheelhyperplasie.

Matig veel lymphatisch weefsel.

Niet heelemaal typisch voor Basedow.

*Post-operatief beloop:* Patiënte reageert opvallend weinig op het operatief ingrijpen. Wondbeloop ongestoord.

18-4-'41. B.M.: + 21 %. Geen klachten. Toestand aanzienlijk verbeterd.

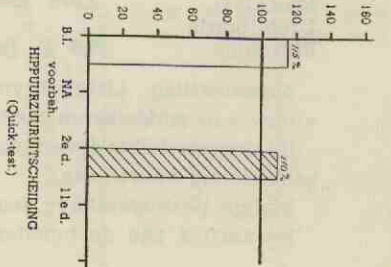
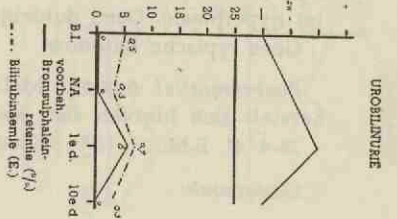
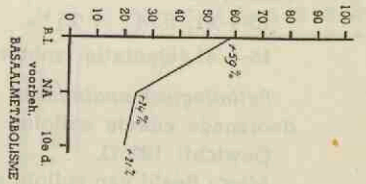
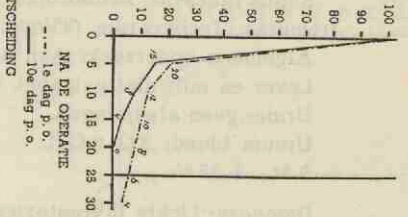
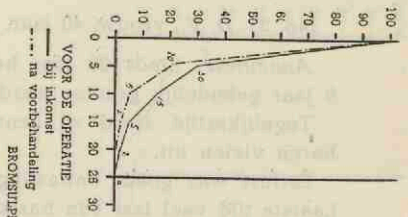
*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | —             | —             | 6 %              | —             |
| Quicktest      | 3,467 (115 %) |               | 3,301 (110 %)    |               |
| Urobilinurie   | —             | zw. +         | +                | —             |
| Bilirubine     | 0,5 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) | 0,7 E. (ind.)    | 0,3 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose van korten duur bij jonge vrouw.

Geén leverfunctiestoornissen bij opname.

Geén post-operatieve reactie, echter kort na operatie duidelijke functiestoornis, die bij vertrek weer verdwenen is.



TEMPERATUUR —  
POLS .....

BROMSULPHALEIN-TEST  
QUICK-TEST .....

| T. P. | 29  | 30 | 31 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
|-------|-----|----|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 41    | 180 |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 178   |     |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 40    | 160 |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 192   |     |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 38    | 146 |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 130   |     |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 38    | 120 |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 110   |     |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 37    | 100 |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 80    |     |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 38    | 80  |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 70    |     |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 35    | 60  |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 50    |     |    |    |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

+59%

+26%

+21%

Stofwisseling  
Operatie

Stofwisseling

No. 21. D. V., vrouw, 40 jaar.

*Anamnese:* Sinds 20 jaar heeft patiënte een struma, die in de laatste 5 jaar geleidelijk grooter werd.

Tegelijkertijd werd zij zenuwachtig; sliep slecht; transpireerde veel; haren vielen uit.

Eetlust was goed; ontlasting was vaak dun; patiënte vermagerde niet. Laatste tijd veel last van hartkloppingen.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Behoorlijke voedingstoestand. Géén exophthalmus. Lichte tremores. Tachycardie (95/min.). Groote, nodeuze struma.

Algemeen onderzoek: Aan hart en longen geen afwijkingen.

Lever en milt niet palpabel. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 333 mg./L.

B.M.: + 36 %.

*Diagnose:* Lichte thyreotoxicose.

3-4-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz.

15-4-'41. B.M.: + 25 %.

16-4-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Struma met knobbeligen bouw; op doorsnede enkele colloïde adenomen en uitgebreide degeneratie.

Gewicht: 195 G.

*Micr.:* Beeld van colloïd adenoom: Enkele zeer groote, met dun colloïd gevulde follikels tusschen vele kleine, die veelal centraal een dik basophiel colloïd bevatten en daaromheen dun colloïd (gevolg van het „plummen“?). Het epitheel is in het algemeen vrij hoog en vertoont geringe neiging tot hyperplasie. Geen duidelijk lymphatisch weefsel.

Géén typische Basedow.

*Post-operatief beloop:* Matig ernstige post-operatieve reactie. Patiënte herstelt zich hiervan zeer spoedig. Wondbeloop ongestoord.

26-4-'41. B.M.: + 18 %. Goede algemeene toestand. Geen klachten.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 5 %           | —             | 10 %             | 2 %           |
| Quicktest      | 2,976 (99 %)  | 2,668 (89 %)  | 3,230 (107 %)    |               |
| Urobilinurie   | +             | zw. +         | ++               | zw. +         |
| Bilirubine     | 0,6 E. (ind.) | 0,4 E. (ind.) | 0,9 E. (ind.)    | 0,2 E. (ind.) |

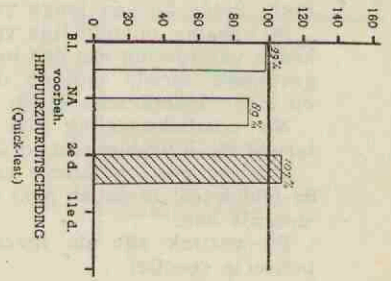
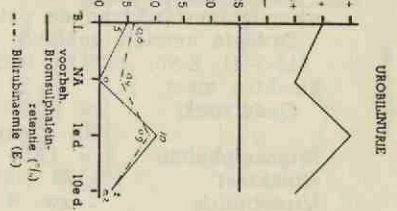
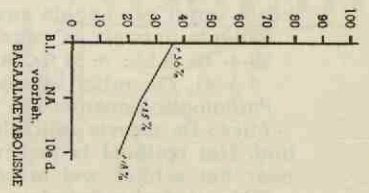
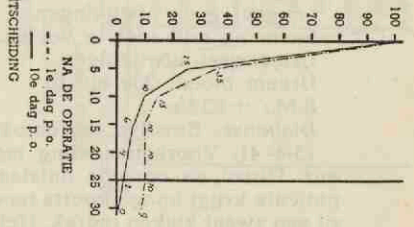
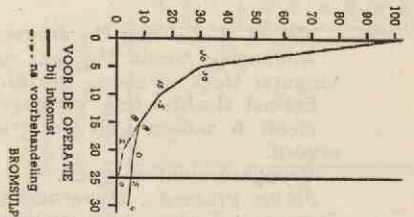
*Samenvatting:* Lichte thyreotoxicose, die al geruimen tijd bestaat, bij vrouw van middelbaren leeftijd.

Bij opname lichte leverfunctiestoornissen, die gedeeltelijk onder de voorbehandeling verdwijnen.

Matige post-operatieve reactie; tegelijkertijd ernstige functiestoornis.

Bij vertrek zijn de functiestoornissen verdwenen.





TEMPERATUUR —  
 POLS .....

BRONSUHPALEN-TEST →  
 QUICK-TEST .....

| T.  | P.  | Quick-Test | Temp. Change | Notes         |
|-----|-----|------------|--------------|---------------|
| 41  | 180 | 3          | +3.6%        | Stofwisseling |
| 170 | 170 | 4          |              |               |
| 40  | 180 | 5          |              |               |
| 190 | 190 | 6          |              |               |
| 39  | 140 | 12         |              |               |
| 130 | 130 | 13         |              |               |
| 38  | 120 | 14         |              |               |
| 110 | 110 | 15         | +2.3%        | Stofwisseling |
| 37  | 100 | 16         |              | Operatio      |
| 90  | 90  | 17         |              | I             |
| 36  | 80  | 18         |              | II            |
| 80  | 80  | 19         |              | III           |
| 70  | 70  | 20         |              | IV            |
| 35  | 60  | 21         |              | V             |
| 60  | 60  | 22         |              | VI            |
| 80  | 80  | 23         |              | VII           |
| 80  | 80  | 24         |              |               |
| 80  | 80  | 25         |              |               |
| 80  | 80  | 26         | +1.9%        | Stofwisseling |
| 80  | 80  | 27         |              |               |

No. 22. J. K.—den H., vrouw, 33 jaar.

Anamnese: Sinds 1½ jaar erg zenuwachtig; prikkelbaar; beven van de vingers; sterk zweeten; hartkloppingen.

Eetlust slecht; sterk vermagerd (15 K.G. in 1 jaar tijds afgevallen).

Heeft 6 weken geleden griep gehad, waarna de klachten zijn verergerd.

Vroegere ziekten: geen.

Status praesens: Hypernerveuze, magere vrouw. Geringe exophthalmus. Tremores. Tachycardie (100/min.). Flinke, diffuse struma; luide vaatgeuischen.

Algemeen onderzoek: Hart geen afwijkingen. E.C.G.: sinusale tachycardie.

Longen: geen afwijkingen.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 330 mg./L.

B.M.: + 63 %.

Diagnose: Ernstige thyreotoxicose.

15-4-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz. Direct na opname ontstaat een acute verergering van den toestand: patiënte krijgt hooge koorts terwijl de pols zeer sterk oploopt. Daarbij maakt zij een zwaar zieken indruk. Het beeld gelijkt zeer veel op een acute thyreoid crisis. Merkwaardigerwijze is de leverstreek thans pijnlijk bij druk!

Als eenige mogelijke aanleiding tot het ontstaan van dit ernstige ziektebeeld wordt een angina gevonden.

Patiënte herstelt na enkele dagen.

29-4-'41. B.M.: + 31 %. Algemeene toestand is zeer veel verbeterd.

5-5-'41. Operatie: subtotale strumectomy.

Pathologisch-anatomisch onderzoek: struma diffusa met weinig colloïd.

Micr.: De meeste follikels zijn leeg; slechts enkele bevatten een dun colloïd. Het epitheel is toch niet bijzonder hoog, maar op sommige plaatsen naar het schijnt wel meerlagig; niet vlokkelig; geen hyperplasie.

Geén typische Basedow.

Post-operatief beloop: Heftige post-operatieve reactie; 's nachts delirium cordis. Patiënte krijgt een intraveneus infuus met 10 % glucose-oplossing; verder wordt herhaaldelijk Lugol intramusculair toegediend.

De Bromsulphaleinproef mislukt, en met het oog op den slechten algemeen toestand van de patiënt wordt van een herhaling afgezien.

Patiënte herstelt gelukkig in den loop van enkele dagen.

15-5-'41. B.M.: + 22 %. Patiënte is zeer veel verbeterd en heeft weinig klachten meer.

Onderzoek:

|                | Bij opname<br>12 % | Na voorbeh.<br>— | Kort na<br>operatie | Bij vertrek<br>— |
|----------------|--------------------|------------------|---------------------|------------------|
| Bromsulphalein |                    |                  |                     |                  |
| Quicktest      | 2,178 (72 %)       | 2,422 (81 %)     | 2,361 (79 %)        | 2,574 (86 %)     |
| Urobilinurie   | zw. +              | zw. +            | +                   | zw. +            |
| Bilirubine     | 0,7 E. (dir.)      | 0,3 E. (2 ph.)   |                     | 0,1 E. (ind.)    |

Samenvatting: Ernstige thyreotoxicose, exacerbatie van een vrij langdurig lijden bij een jonge vrouw.

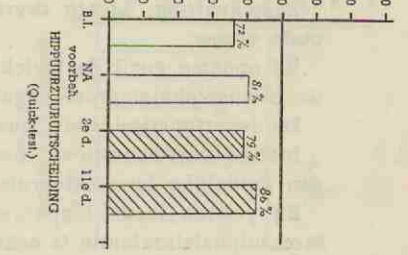
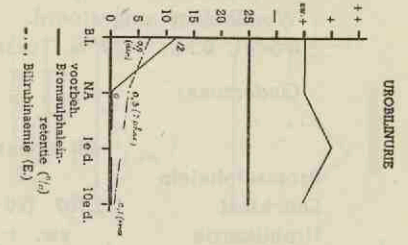
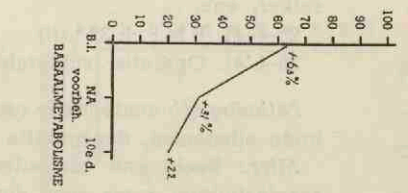
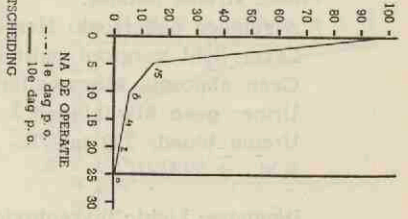
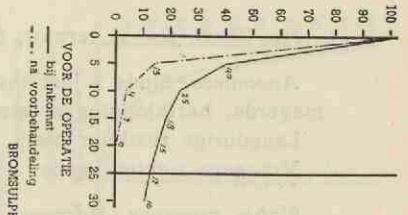
Bij opname, onmiddellijk voorafgaand aan een op een thyreoidcrisis gelijkende verergering van den toestand, worden ernstige leverfunctiestoornissen gevonden, terwijl ook de directe reactie van het serum bilirubine wijst op acute leverbeschadiging.

Na voorbehandeling zijn de functiestoornissen nagenoeg verdwenen, terwijl de bilirubinereactie 2-fasig is geworden.

Ernstige post-operatieve crisis! Helaas mislukt de Bromsulphaleinproef; de Quick-test (3 dagen p.o.) geeft een geringe verergering van de functiestoornis aan.

Bij vertrek zijn de leverfunctiestoornissen ± verdwenen. Bilirubine: indirecte reactie!

No. 22. J. K.—den H.



| T. P. | Temp. <sup>voor o.</sup> | Temp. <sup>na voorbehandeling</sup> | Temp. <sup>1e dag p. o.</sup> | Temp. <sup>10e dag p. o.</sup> | Basismetab. | Urobilinurie | Hipururic-zuringsch. |
|-------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------|--------------|----------------------|
| 15    | 41.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         | +65%        |              |                      |
| 16    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 17    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 18    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 19    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 20    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 21    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 22    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 23    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 24    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 25    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 26    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 27    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 28    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 29    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 30    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 31    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 32    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 33    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 34    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 35    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 36    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 37    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 38    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 39    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 40    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 41    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 42    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 43    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 44    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |
| 45    | 40.180                   | 37.100                              | 37.100                        | 37.100                         |             |              |                      |

Stofwisseling (29-33) +31%

Operatie

Stofwisseling +22%

TEMPERATUUR —

BROEKSTUFHALEIN-TEST QUICK-TEST

Bronnaphthalen-remette (B) —

HIPURURICZURINGSCHIEDING (Quick-test.)



No. 23. D. D.—V., vrouw, 60 jaar.

*Anamnese:* Sinds 3 jaar last van vermoeidheid; werd zenuwachtig; vermagerde; hartkloppingen; sterk transpireeren; tremores.

Langdurige rustkuur hielp niet.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens.* Nerveuze vrouw. Voedingstoestand vrij goed. Geen exophthalmus. Lichte tremores. Tachycardie (105/min.). Tensie 170/80. Flinke struma nodosa.

Algemeen onderzoek: Hart en longen: geen afwijkingen. Normaal E.C.G. Lever licht vergroot; milt niet te voelen.

Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 220 mg./L.

B.M.: + 27 %/o(?)

*Diagnose:* Lichte thyreotoxicose.

19-4-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz.

26-4-'41. B.M.: + 32 %/o(!)

28-4-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Knobbelige struma met enkele colloïde adenomen, degeneratie en bloeding. Gewicht: 125 G.

*Micr.:* Beeld van een adenoom. Follikels met colloïd in wisselende samenstelling: soms zeer donker, soms bleek.

Geén Basedowschildklier.

*Post-operatief beloop:* Matige post-operatieve reactie.

Wondbeloop ongestoord.

8-5-'41. B.M.: + 17 %/o. Toestand goed. Geen klachten.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname     | Na voorbeh.    | Kort na<br>operatie | Bij vertrek    |
|----------------|----------------|----------------|---------------------|----------------|
| Bromsulphaleïn | —              | —              | 8 %/o               | —              |
| Quicktest      | 2,107 (70 %/o) | 1,942 (65 %/o) | 2,114 (70 %/o)      | 2,050 (68 %/o) |
| Urobilinurie   | zw. +          | zw. +          | ++                  | zw. +          |
| Bilirubine     | 0,3 E. (ind.)  | 0,2 E. (ind.)  | 0,4 E. (ind.)       | 0,2 E. (ind.)  |

*Samenvatting:* Lichte thyreotoxicose die al geruimen tijd bestaat bij oude vrouw.

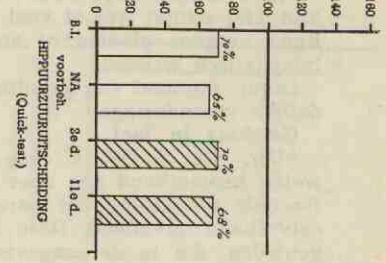
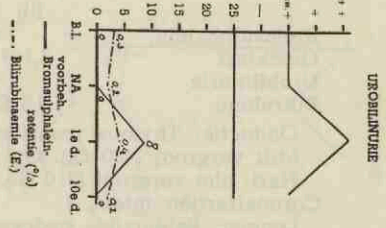
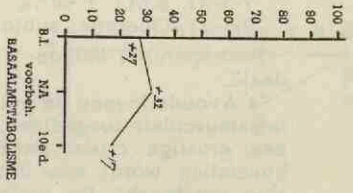
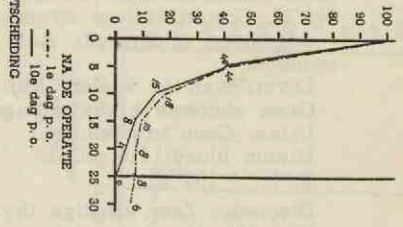
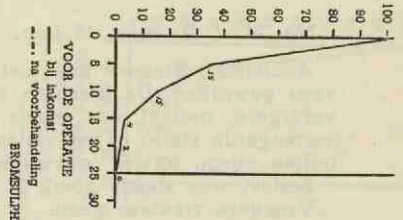
Bij opname geeft de Quick-test een ernstige functiestoornis aan, terwijl de Bromsulphaleïnproef negatief uitvalt.

De leverfunctiestoornis gaat onder de voorbehandeling niet terug.

Matige post-operatieve reactie. Thans ook met de Bromsulphaleïnproef een duidelijke functiestoornis gevonden.

Bij vertrek is de hippuurzuur uitscheiding nog steeds verminderd; de Bromsulphaleïnretentie is echter verdwenen.

No. 23. D. D.-V.



TEMPERATUUR —  
POLA .....  
ERMENSUPHALEN-TEST —>  
QUICK-TEST .....>

| T. | P.  | Temp | ERMENSUPHALEN-TEST | QUICK-TEST | Basalmetabolisme | Urobilinurie | Hypurizurische |
|----|-----|------|--------------------|------------|------------------|--------------|----------------|
| 19 | 180 | +27% | ↑                  |            |                  |              |                |
| 20 | 170 |      | ↑                  |            |                  |              |                |
| 21 | 180 |      |                    |            |                  |              |                |
| 22 | 170 |      |                    |            |                  |              |                |
| 23 | 180 |      |                    |            |                  |              |                |
| 24 | 170 |      |                    |            |                  |              |                |
| 25 | 180 |      |                    |            |                  |              |                |
| 26 | 170 | +32% | ↑                  |            |                  |              |                |
| 27 | 180 |      |                    |            |                  |              |                |
| 28 | 170 |      |                    |            |                  |              |                |
| 29 | 180 |      | I                  |            |                  |              |                |
| 30 | 170 |      | II                 |            |                  |              |                |
| 1  | 180 |      | III                |            |                  |              |                |
| 2  | 170 |      | IV                 |            |                  |              |                |
| 3  | 180 |      | V                  |            |                  |              |                |
| 4  | 170 |      | VI                 |            |                  |              |                |
| 5  | 180 |      | VII                |            |                  |              |                |
| 6  | 170 |      |                    |            |                  |              |                |
| 7  | 180 |      |                    |            |                  |              |                |
| 8  | 170 | +17% | ↑                  |            |                  |              |                |
| 9  | 180 |      |                    |            |                  |              |                |
| 10 | 170 |      |                    |            |                  |              |                |

Stopwieling

Operatie

Stopwieling

No. 24. J. D., man, 45 jaar.

*Anamnese:* Sinds 3 jaar last van hartkloppingen, tremores; is zeer nerveus geworden. De klachten zijn in November '40 (5 mnd. geleden) zeer verergerd; patiënt was steeds erg moe; de zenuwachtigheid nam toe; hij vermagerde sterk; haren vielen uit; de hals werd dikker; hij raakte gauw buiten adem, terwijl 's avonds soms de enkels opgezet waren.

Eetlust was steeds goed.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Zeer slechte voedingstoestand; hypernerveuze man. Geen exophthalmus. Sterke tremores. Tachycardie (100/min.). Tensie: 160/25. Grootte, diffuse struma.

Algemeen onderzoek: Aan hart en longen geen afwijkingen. E.C.G.: normaal.

Lever even te voelen. Milt niet palpabel.

Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: Geen afwijkingen.

Ureum bloed: 410 mg/L.

B.M.: + 100%

*Diagnose:* Zeer ernstige thyreotoxicose.

28-4-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz.

7-5-'41. B.M.: + 68%.

9-5-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Post-operatief beloop:* Tijdens het operatief ingrijpen is de pols iets gedaald.

's Avonds loopten de pols en de temperatuur op. Patiënt krijgt sol. Lugoli intramusculair toegediend. In den loop van den eersten dag p.o. ontstaat een ernstige crisis. Patiënt krijgt nog herhaaldelijk Lugol toegediend, bovendien wordt een intraveneus druppelinfuus met 10% glucoseoplossing ingebracht. De toxische verschijnselen nemen desondanks toe: des nachts delirium cordis; temperatuur 40,8, pols 138. Vrij plotseling treedt de dood in.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname     | Na voorbeh.   | 1 dag p.o.     |
|----------------|----------------|---------------|----------------|
| Bromsulphaleïn | 6%             | 4%            | 10%            |
| Quicktest      | 4,107 (137%)   |               |                |
| Urobilinurie   | ++             | zw. +         | ++             |
| Bilirubine     | 0,6 E. (2 ph.) | 0,4 E. (ind.) | 0,9 E. (2 ph.) |

*Obductie:* Thymus persistens. 40 G.

Milt vergroot (430 G.). Op doorsnede geen afwijkingen.

Hart: niet vergroot (310 G.). Kleppen en myocard (op doorsnede) normaal. Coronairartiën intact.

Longen: Beiderzijds oedeem; géén pneumonische verschijnselen.

Schildklier: Struma diffusa colloïdes microfollicularis. Gew.: 150 G.

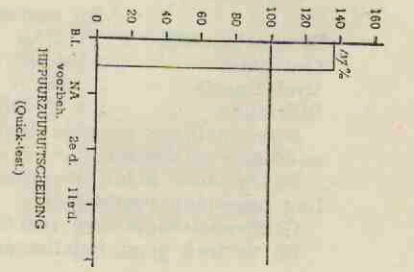
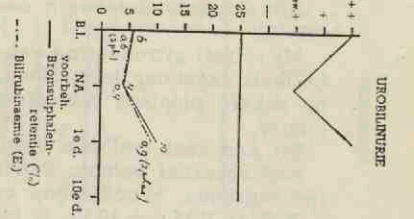
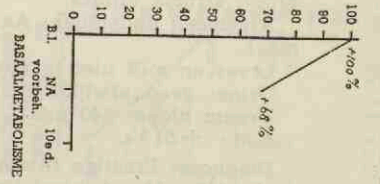
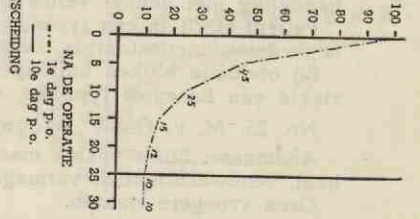
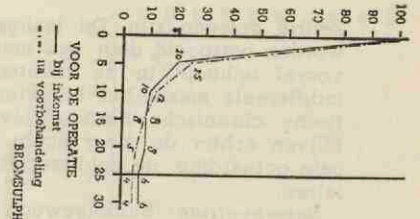
*Micr.:* Gelijkmatige bouw: de meeste follikels leeg, andere met dun colloïd. Het schijnt wel of veel follikels met meerlagig epitheel bekleed zijn. Bijna nergens plooiën of andere teekenen van hyperplasie. Matig veel lymphatisch weefsel.

Lever: normaal van grootte (1500 G.). Het oppervlak vertoont geen duidelijke veranderingen.

Galblaas in tact.

*Micr. (Dr. A. W. C. van Veelen):* De lever vertoont veranderingen welke kenmerkend zijn voor de Basedow-lever: Naast de bijna algemeene troebele ontaarding der parenchymcellen is het verbroken zijn van het celverband opvallend. Deze leverceldissociatie treedt op in bandvormige gebieden, die in de omgeving van de venae centrales of geheel wille-





| T. P. | °C | °C | °C | °C | °C | °C | °C | °C | °C | °C | °C | °C | °C | °C | °C | °C | °C |
|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1     | 28 | 29 | 30 | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| 15    | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 |
| 35    | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 |

TEMPERATUUR —  
 POLS .....  
 BROMOPHTHALEEN-TEST —>  
 OUCK-TEST .....>

Stofwinning  
 Operatie

keurig gelegen zijn. De losliggende cellen lijken als aangevreten. Zij worden ompoeld door een meer of minder vezelhoudend vocht, dat zich vooral ophoopt in de ruimten buiten de capillairen. Daar, waar deze indifferente massa het karakter van bindweefsel krijgt, begint de cirrhotische chronische Basedow-lever zich te ontwikkelen. Het belangrijkste blijven echter de meer acute regressieve veranderingen zoals de troebele ontarding, de celdissociatie en het uittreden van vocht uit de capillairen.

*Samenvatting:* Buitengewoon ernstige thyreotoxicose bij man van middelbaren leeftijd.

Bij opname slechts lichte functiestoornissen, welke onder de voorbehandeling niet geheel verdwijnen.

Patiënt sterft in een typische post-operatieve crisis. Kort na de operatie is de leverfunctiestoornis toegenomen.

Bij obductie blijken buitengewoon ernstige, meerendeels acute, voor de ziekte van Basedow typische, veranderingen in de lever te bestaan!

No. 25. M. v. G.—V., vrouw, 46 jaar.

*Anamnese:* Sinds enkele maanden (Januari '41) klachten over vermoeidheid, zenuwachtigheid, vermagering; hartkloppingen; haaruitval; tremores. Geen vroegere ziekten.

*Status praesens:* Zeer magere, nerveuze vrouw; groote onrust. Geen exophthalmus. Tremores. Tachycardie (110/min.). Schildklier weinig vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Aan hart en longen geen afwijkingen. E.C.G.: normaal.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 340 mG./L.

B.M.: + 51 %.

*Diagnose:* Ernstige thyreotoxicose.

7-5-'41. Voorbehandeling met koolhydraatrijk dieet, sol. Lugoli, suiker, enz.

16-5-'41. B.M.: + 33 %.

19-5-'41. Operatie: subtotaal strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Struma diffusa met weinig colloïd (35 G.).

*Micr.:* met uitzondering van enkele groote blazen met dun colloïd zijn de follikels nagenoeg leeg. Hoog, en veelal gewoekerd epitheel, vlokkelig, met op zekere plaatsen tubulair bouw. Hier en daar lymphatische ophooping.

Dit kan zeer wel een „geplummerde” Basedow zijn.

*Post-operatief beloop:* Patiënte reageert opvallend weinig op het operatief ingrijpen. Wondbeloop ongestoord.

29-5-'41 B.M.: + 10 %. Is bij vertrek aanzienlijk verbeterd en heeft geen klachten.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 5 %           | —             | 4 %              | —             |
| Quicktest      | 2,584 (86 %)  | 2,677 (89 %)  | 2,895 (96 %)     | 3,004 (100 %) |
| Urobilinurie   | zw. +         | zw. +         | —                | zw. +         |
| Bilirubine     | 0,3 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.)    | 0,2 E. (ind.) |

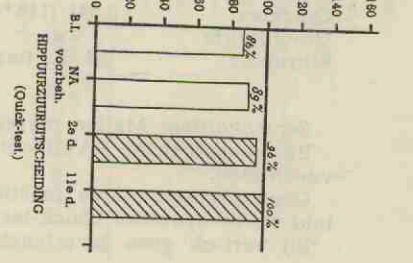
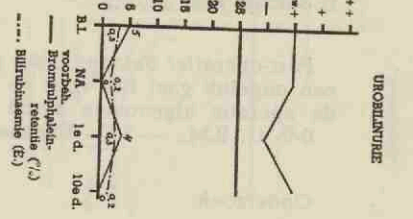
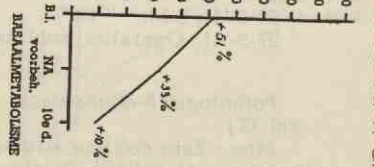
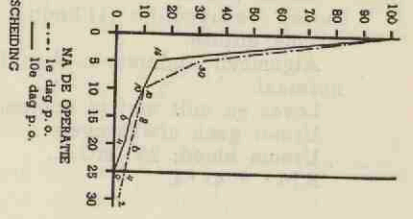
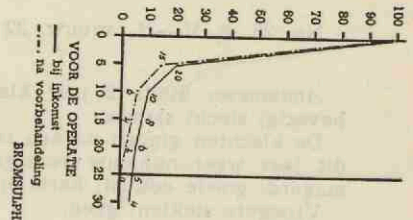
*Samenvatting:* ernstige thyreotoxicose van korten duur bij vrouw van middelbaren leeftijd.

Bij opname lichte leverfunctiestoornissen, die onder de voorbehandeling nagenoeg verdwijnen.

Geen post-operatieve reactie; tegelijkertijd weer lichte functiestoornis.

Bij vertrek geen functiestoornissen meer.

No. 25. M. v. G.-V.



TEMPERATUUR —  
FOLS .....

BROMSTYRALKEN-TEST —  
QUICK-TEST .....

| T.  | P.  | 7     | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16     | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |  |
|-----|-----|-------|---|---|----|----|----|----|----|----|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| 41  | 180 | ↑ +5% |   |   |    |    |    |    |    |    | ↑ +33% |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 40  | 180 |       | ↑ |   |    |    |    |    |    |    |        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 150 |     |       |   |   |    |    |    |    |    |    |        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 39  | 140 |       |   |   |    |    |    |    |    |    |        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 38  | 120 |       |   |   |    |    |    |    |    |    |        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 110 |     |       |   |   |    |    |    |    |    |    |        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 37  | 100 |       |   |   |    |    |    |    |    |    |        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 80  |     |       |   |   |    |    |    |    |    |    |        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 36  | 80  |       |   |   |    |    |    |    |    |    |        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 70  |     |       |   |   |    |    |    |    |    |    |        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 35  | 60  |       |   |   |    |    |    |    |    |    |        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 50  |     |       |   |   |    |    |    |    |    |    |        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

*Slofwinning*

*Operatie*

*Slofwinning*

↑ +10%



No. 26. F. V.—H., vrouw, 32 jaar.

*Anamnese:* Sinds 2 jaar klachten: zenuwachtig, gejaagd, prikkelbaar; beverig; slecht slapen.

De klachten gingen na een rustkuur terug, doch zijn aan het begin van dit jaar weer opnieuw verergerd; sterk zweeten; haaruitval; sterk vermagerd; goede eetlust; hartkloppingen.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Nerveuze, magere vrouw. Lichte exophthalmus. Tremores. Tachycardie (112/min.). Tensie 145/55. Schildklier matig vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Aan hart en longen geen afwijkingen. E.C.G.: normaal.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 350 mg./L.

B.M.: + 41 %.

*Diagnose:* Matig ernstige thyreotoxicose.

15-5-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz.

24-5-'41. B.M.: + 14 %.

27-5-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Struma diffusa parenchymatosa (90 G.).

*Micr.:* Zeer celrijke struma met solide epitheelnestjes. Hier en daar enkele buisjes met colloïd. Er zijn lymfepfollikels. We hebben een enkele mitose gevonden. Wij zijn niet heelemaal zeker of dit proces niet kwaadaardig is, maar achten het toch waarschijnlijker, dat we hier met een echte Basedowstruma te doen hebben. De histologische reactie op het „plummeren” is slechts zeer gering.

*Post-operatief beloop:* Géén post-operatieve reactie van beteekenis. Door een ongeluk gaat het voor de Bromsulphaleïnproef op den eersten dag na de operatie afgenomen bloed verloren.

6-6-'41. B.M.: — 2 %. Toestand zeer goed; geen klachten.

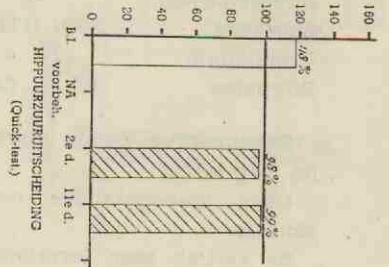
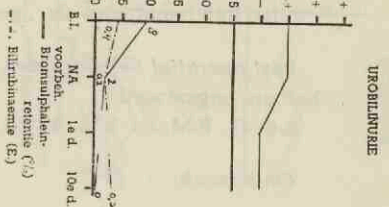
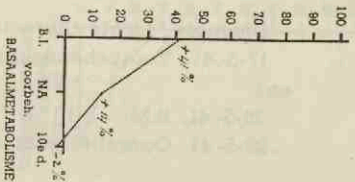
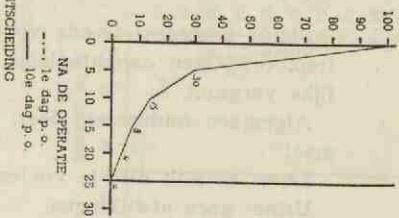
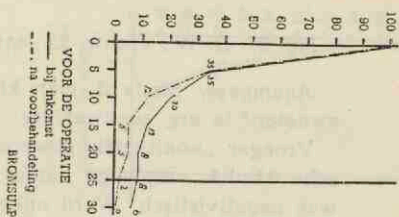
*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 8 %           | 2 %           |                  | —             |
| Quicktest      | 3,541 (118 %) |               | 2,942 (98 %)     | 2,960 (99 %)  |
| Urobilinurie   | zw. +         | zw. +         | —                | —             |
| Bilirubine     | 0,4 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) |                  | 0,3 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Matige thyreotoxicose van langen duur bij jonge vrouw. Bij opname lichte leverfunctiestoornissen, die onder de voorbehandeling verdwijnen.

Geen post-operatieve reactie van beteekenis; Bromsulphaleïnproef mislukt na de operatie; Quick-test echter normaal.

Bij vertrek geen leverfunctiestoornissen.



TEMPERATUUR —  
 POLS .....

BRONSUPPLEMENSCHIEDING  
 QUICK-TEST .....

| T. R. | Temp. | Puls | Temp. | Puls | Temp. | Puls | Temp. | Puls | Temp. | Puls | Temp. | Puls | Temp. | Puls | Temp. | Puls | Temp. | Puls |
|-------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| 1     | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 2     | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 3     | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 4     | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 5     | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 6     | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 7     | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 8     | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 9     | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 10    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 11    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 12    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 13    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 14    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 15    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 16    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 17    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 18    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 19    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 20    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 21    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 22    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 23    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 24    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 25    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 26    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 27    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 28    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 29    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 30    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 31    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 32    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 33    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 34    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 35    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 36    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 37    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 38    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 39    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 40    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 41    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 42    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 43    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 44    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 45    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 46    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 47    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 48    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 49    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |
| 50    | 41    | 180  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  | 37    | 100  |

Stoepuizing

Operatie

Stoepuizing

↑

↑

↑

↑

↑

↑

No. 27. D. W., vrouw, 25 jaar.

*Anamnese:* Sinds 5 jaar klachten over beven, hartkloppingen, sterk zweeten. Is erg zenuwachtig. Eetlust goed; niet vermagerd.

Vroeger „nooit ziek geweest“. Is echter 8 maanden in de Psychiatrische kliniek verpleegd omdat zij heelemaal „in de war“ was. (Hysterie; was negativistisch. Werd enkele jaren geleden in de Interne kliniek wegens maagklachten en haematemesis geobserveerd. Zij maakte er toen een gewoonte van spelden in te slikken).

*Status praesens:* Goede voedingstoestand; blozende gelaatskleur. Lichte tremores. Geen exophthalmus. Tachycardie (110/min.). Schildklier nauwelijks vergroot.

Algemeen onderzoek: Hart en longen: geen afwijkingen. E.C.G.: normaal.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 156 mG./L.

B.M.: + 29 %.

*Diagnose:* Lichte thyreotoxicose. Hysterie.

17-5-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz.

26-5-'41. B.M.: + 10 %.

29-5-'41. Operatie: subtotaal strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Struma diffusa colloïdes (30 G.).

*Micr.:* Schildklier met colloïdhoudende blaasjes van middelbare grootte; in het algemeen laag epitheel. Weinig hyperplasie. Weinig lymphatisch weefsel.

Niet het beeld van de „geplummerde“ Basedow.

*Post-operatief beloop:* Geen post-operatieve reactie van betekenis. Wondbeloop ongestoord.

8-6-'41. B.M.: + 1 %. Voelt zich goed.

*Onderzoek:*

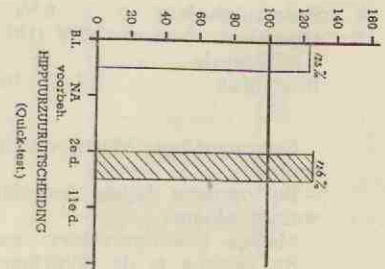
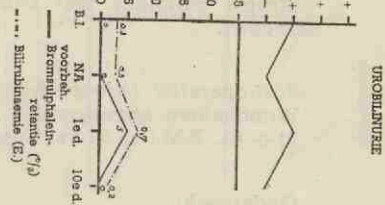
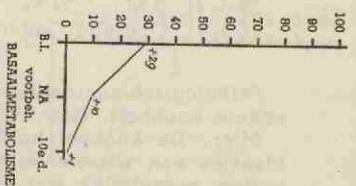
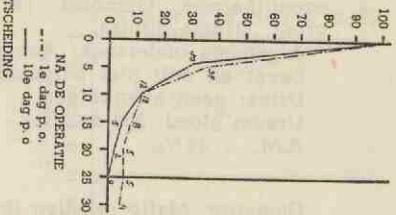
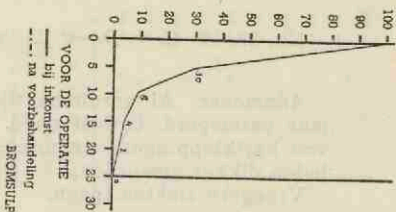
|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | —             | —             | 5 %              | —             |
| Quicktest      | 3,701 (123 %) | —             | 3,798 (126 %)    | —             |
| Urobilinurie   | zw. +         | —             | zw. +            | —             |
| Bilirubine     | 0,3 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) | 0,7 E. (ind.)    | 0,2 E. (ind.) |

*Samenvatting:* Lichte thyreotoxicose, die al geruimen tijd zou bestaan, bij jong meisje.

Geen post-operatieve reactie. Wél kort na operatie lichte functiestoornis.

Bij vertrek geen leverfunctiestoornissen.





TEMPERATUUR —  
POLS .....

BROMSUFHALIEN-TEST —  
QUICK-TEST .....

| T. P. | 17  | 18 | 19 | 20 | 21 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 1 <sup>ste</sup> | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| 41    | 183 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |
| 40    | 180 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |
| 39    | 140 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |
| 38    | 120 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |
| 37    | 100 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |
| 36    | 80  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |
| 35    | 60  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |
| 34    | 40  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |
| 33    | 20  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |
| 32    | 0   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |

Stopwieling

Operatie

Stopwieling

+23%

+10%

+1%

No. 28. W. C. v. D.—v. D., vrouw, 64 jaar.

*Anamnese:* Al geruimen tijd klachten over vermoeidheid. Laatste half jaar vermagerd. Eetlust goed. Is zenuwachtig, gejaagd; slaapt slecht. Last van hartkloppingen; tremores; haaruitval. De hals is ongeveer 3 jaar geleden dikker geworden.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Slechte voedingstoestand; nerveuze vrouw. Geen exophthalmus. Tremores. Tachycardie (100/min.). Schildklier weinig vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Aan hart en longen geen afwijkingen.

Lever en milt niet palpabel. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 260 mg/L.

B.M.: + 42 %.

*Diagnose:* Matig ernstige thyreotoxicose.

20-5-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz.

29-5-'41. B.M.: + 24 %.

31-5-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Kleine colloïdhoudende struma met enkele knobbels. Gew.: 40 G.

*Micr.:* De knobbel heeft het beeld van het z.g. colloïd adenoom, met blaasjes van wisselende grootte die gedeeltelijk zeer donker colloïd bevatten, gedeeltelijk wat dunner colloïd.

Geen duidelijke hyperplasie. In den knobbel z.g. colloïde degeneratie van de tusschenstof.

Het overige schildklierweefsel bevat sterk gekleurd colloïd in blaasjes van wisselende grootte met laag epitheel.

Struma colloïdes met colloïde adenomen (niet het heeld van de Basedow).

*Post-operatief beloop:* Matige post-operatieve reactie.

Wondbeloop ongestoord.

21-5-'41. B.M.: + 21 %. Toestand veel verbeterd.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 6 %           | 5 %           | 10 %             | 4 %           |
| Quicktest      | 3,037 (101 %) | 3,272 (109 %) | 2,965 (99 %)     | 2,819 (94 %)  |
| Urobilinurie   | +             | zw. +         | ++               | —             |
| Bilirubine     | 0,4 E. (ind.) | 0,3 E. (ind.) | 0,9 E. (ind.)    | 0,4 E. (ind.) |

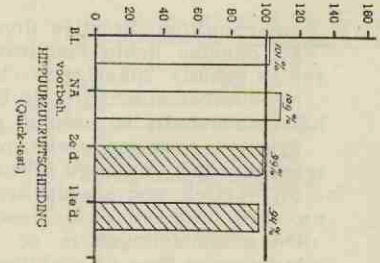
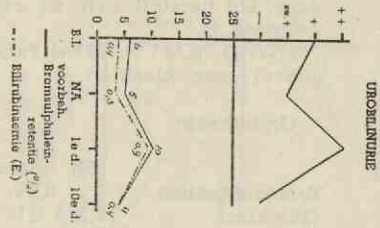
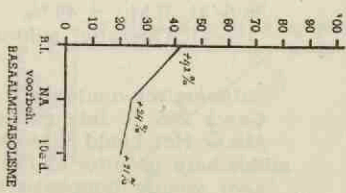
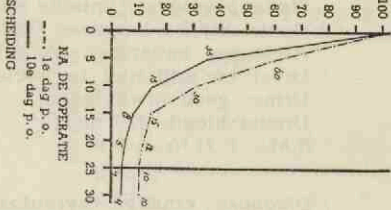
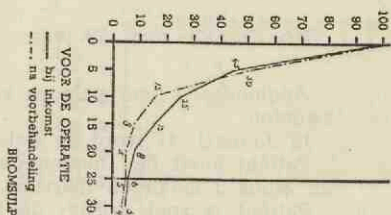
*Samenvatting:* Matig ernstige thyreotoxicose van korten duur bij oude vrouw.

Bij opname lichte leverfunctiestoornis die onder de voorbehandeling weinig afnam.

Matige post-operatieve reactie; tegelijkertijd ernstige functiestoornis.

Bij vertrek is de leverfunctie nog niet geheel normaal.

No. 28. W. C. V. D.—V. D.



TEMPERATURE —  
POLS .....

BROMSULPHALEN-TEST —>  
QUICK-TEST .....

| T. | P. | Temp | Notes        |
|----|----|------|--------------|
| 20 |    |      |              |
| 21 |    | +42% | Stoepwinding |
| 22 |    |      |              |
| 23 |    |      |              |
| 24 |    |      |              |
| 29 |    | +24% | Stoepwinding |
| 30 |    |      |              |
| 31 |    |      | Operatie     |
| I  |    |      |              |
| 2  |    |      |              |
| 3  |    |      |              |
| 4  |    |      |              |
| 5  |    |      |              |
| 6  |    |      |              |
| 7  |    |      |              |
| 8  |    |      |              |
| 9  |    |      |              |
| 10 |    | +27% | Stoepwinding |
| 11 |    |      |              |
| 12 |    |      |              |

41 180  
170  
40 180  
180  
38 140  
130  
38 130  
110  
37 100  
36 80  
36 80  
70  
35 60  
50



No. 29. G.S., man, 29 jaar.

*Anamnese:* 1 jaar geleden zenuwachtig geworden; sterke tremores; veel zweeten.

In Januari '41 werd de hals dikker.

Patiënt heeft den heelen dag honger; toch neemt hij sterk in gewicht af. Sinds 3 maanden diarrhoe.

Patiënt is snel driftig; de haren vallen sterk uit.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Typische Basedow. Magere, nerveuze man. Sterke exophthalmus. Sterke tremores. Tachycardie (92/min.). Grootte, vaatrijke struma.

Algemeen onderzoek: Aan hart en longen geen afwijkingen.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 370 mg./L.

B.M.: + 71 %.

*Diagnose:* ernstige thyreotoxicose.

17-6-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz.

30-6-'41. B.M.: + 48 %.

1-7-'41. Operatie: subtotaal strumectomie.

*Pathologisch-anatmisch onderzoek:* Struma diffusa parenchymatosa.

Gew.: 245 G. Iets glazig aspect.

*Microscopisch:* Het beeld lijkt zeer sterk op dat van No. 19: leege follikels van middelbare grootte; sterke woekeringsverschijnselen; veelal hoog epitheel.

Zeer weinig lymphatisch weefsel.

Niet het gewone beeld van de Basedow.

*Post-operatief beloop:* Patiënt maakt een flinke post-operatieve crisis door. Hij herstelt zich na enkele dagen, waarna het beloop verder ongestoord is.

11-7-'41. B.M.: + 26 %. Patiënt is enorm vooruit gegaan, en heeft in het geheel geen klachten.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname<br>6 % | Na voorbeh.<br>5 % | Kort na<br>operatie<br>10 % | Bij vertrek<br>5 % |
|----------------|-------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| Bromsulphaleïn | 3,375 (112 %)     | 3,408 (113 %)      | 3,447 (114 %)               | 3,379 (112 %)      |
| Quicktest      | +                 | +                  | ++                          | zw. +              |
| Urobilinurie   | +                 | +                  | ++                          | zw. +              |
| Bilirubine     | 1,3 E. (2 ph.)    | 0,8 E. (ind.)      | 2,1 E. (2 ph.)              | 0,3 E. (ind.)      |

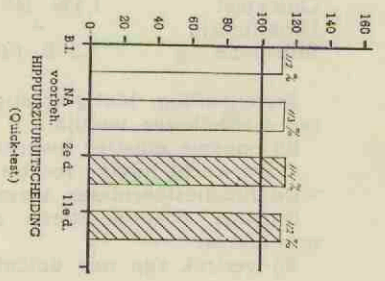
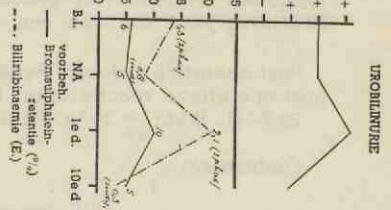
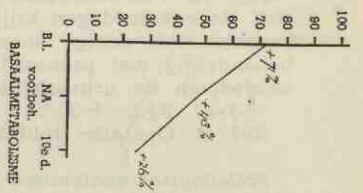
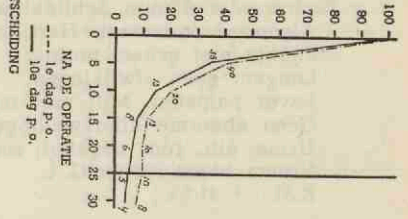
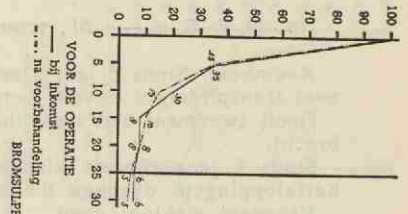
*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose van korten duur bij jongen man. Bij opname lichte functiestoornis (Bromsulphaleïn) doch verhoogd bilirubine gehalte. 2phasige reactie.

Na voorbehandeling is de Bromsulphaleïnretentie weinig verminderd, het bilirubinegehalte is normaal geworden, en de reactie indirect.

Ernstige post-operatieve reactie. Tegelijkertijd sterke Bromsulphaleïnretentie, sterk verhoogd bilirubinegehalte; wederom 2phasige reactie.

Bij vertrek nog steeds Bromsulphaleïnretentie; het bilirubinegehalte is nu weer normaal, en de reactie indirect.

De schommelingen in de leverfunctie worden in dit geval ook fraai weergegeven door de urobilinurie; de Quick-test was echter steeds normaal.



TEMPERATUUR —  
 POLS .....  
 BROKSULEHALENT-TEST —  
 QUICK-TEST .....

| T. P. | 1 <sup>ste</sup> | 7 | 18  | 19 | 20 | 21 | 27 | 28 | 29 | 30 | 1 <sup>ste</sup> | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |  |  |
|-------|------------------|---|-----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|--|--|
| 41    | 180              |   | +7% |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |  |  |
| 40    | 160              |   |     |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |  |  |
| 39    | 140              |   |     |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |  |  |
| 38    | 120              |   |     |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |  |  |
| 37    | 100              |   |     |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |  |  |
| 36    | 80               |   |     |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |  |  |
| 35    | 60               |   |     |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |  |  |
| 34    | 50               |   |     |    |    |    |    |    |    |    |                  |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |  |  |

Stofwisseling

Stofwisseling  
 Operatie

Stofwisseling

No. 30. E. G. B.—v. M., vrouw, 46 jaar.

*Anamnese:* Sinds 5 jaar klachten: snel vermoeid; zenuwachtig; gejaagd; veel transpireeren; beven; vermagering; goede eetlust.

Heeft tweemaal een rustkuur doorgemaakt, die telkens wel verbetering bracht.

Sinds 1 jaar zijn de klachten weer verergerd; nu ook veel last van hartkloppingen; dyspneu d'effort; 's avonds dikke voeten.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Slechte voedingsloestand. Geen exophthalmus. Tremores. Tachycardie: 95/min. Schildklier weinig vergroot: struma diffusa.

Algemeen onderzoek: Hart licht vergroot. E.C.G.: toestand hartspier waarschijnlijk niet geheel normaal; geen geleidingsstoornissen.

Longen: geen afwijkingen.

Lever palpabel. Milt niet te voelen.

Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: alb., red., negatief; sed.: enkele leucocyten.

Ureum bloed: 300 mG./L.

B.M.: + 41 %.

*Diagnose:* Matig ernstige thyreotoxicose.

20-6-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz. Na enkele dagen krijgt patiënte hooge koorts, met een remitterend karakter. Als eenige oorzaak wordt hiervoor een cystitis gevonden. Na behandeling met prontosil is de temperatuur weer spoedig normaal, en verdwijnen de urineafwijkingen.

7-7-'41. B.M.: + 30 %.

10-7-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Struma met vrij veel parenchym en enkele colloïdhoudende knobbels.

*Micr.:* Beeld van een knobbel: follikels van zeer wisselenden bouw en grootte, gedeeltelijk met donker, gedeeltelijk met dun colloïd. Op veel plaatsen epitheelhyperplasie (het epitheel is daar zeer vlokkig). Weinig lymfoïd weefsel. Het geheel doet wel denken aan een „geplummerde” Basedow. Men zou van een toxisch adenoom kunnen spreken.

*Post-operatief beloop:* Patiënte maakt een kort durende, doch ernstige post-operatieve reactie door. Het wondbeloop is ongestoord.

20-7-'41. B.M.: + 20 %. Patiënte verlaat zeer verbeterd de Kliniek.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek    |
|----------------|---------------|---------------|------------------|----------------|
| Bromsulphaleïn | 25 %          | 10 %          | 18 %             | 10 %           |
| Quicktest      | 1,430 (48 %)  | 2,345 (78 %)  | 1,562 (52 %)     | 2,238 (74 %)   |
| Urobilinurie   | +             | +             | ++               | zw. +          |
| Bilirubine     | 1,3 E. (dir.) | 0,7 E. (dir.) | 0,9 E. (dir.)    | 0,2 E. (2 ph.) |

*Samenvatting:* Matig ernstige thyreotoxicose van langen duur bij vrouw van middelbaren leeftijd.

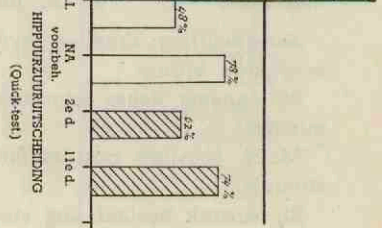
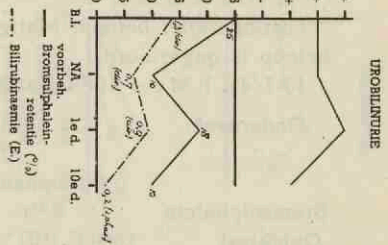
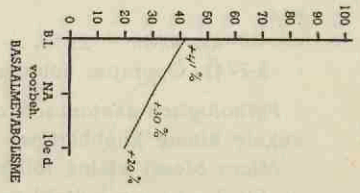
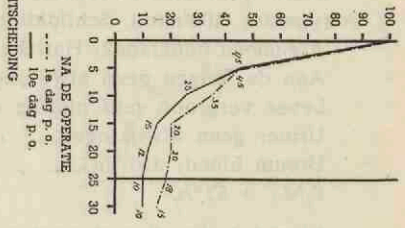
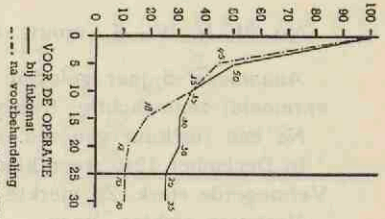
Bij opname ernstige leverfunctiestoornissen.

Onverwacht hevige reactie op een lichte cystitis.

De functiestoornissen verminderen duidelijk onder de voorbehandeling. Ernstige post-operatieve reactie; tegelijkertijd ernstige leverfunctiestoornissen.

Bij vertrek zijn nog duidelijke functiestoornissen aanwezig.





TEMPERATUUR —  
POLS .....  
BRONSLUPHALEEN-TEST →

QUICK-TEST →

| T. | P. | $T_{\text{rect}}$ | $T_{\text{ax}}$ | TEST | REMARKS       |
|----|----|-------------------|-----------------|------|---------------|
| 20 | 41 | 38                | 37              | +    | Stofwisseling |
| 21 | 41 | 38                | 37              | +    |               |
| 22 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 23 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 24 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 25 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 26 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 27 | 40 | 38                | 37              | +    | Stofwisseling |
| 28 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 29 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 30 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 31 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 32 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 33 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 34 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 35 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 36 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 37 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 38 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 39 | 40 | 38                | 37              | +    |               |
| 40 | 40 | 38                | 37              | +    | Stofwisseling |

No. 31. H. W.—S., vrouw, 60 jaar.

*Anamnese:* 5 jaar geleden voor het eerst klachten: vermagering; snel vermoeid; zenuwachtig; tremores. Geen last van het hart.

Na een rustkuur genezen. Patiënte bleef echter zenuwachtig.

In December 1940 weer klachten gekregen: sterk beven; hartkloppingen. Vermagerde sterk. Zij merkte op dat de oogen grooter werden.

Vroegere ziekten: geen.

*Status praesens:* Nerveuze, magere vrouw. Exophthalmus. Tremores. Tachycardie (100/min.). Schildklier: nauwelijks vergroot.

Algemeen onderzoek: Hart licht vergroot; systolisch soufflé aan de punt. Aan de longen geen afwijkingen.

Lever vergroot; milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Urine: geen afwijkingen.

Ureum bloed: 320 mg./L.

B.M.: + 52 %.

*Diagnose:* Ernstige thyreotoxicose.

24-6-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz.

4-7-'41. B.M.: + 22 %.

5-7-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Diffuse, parenchymrijke struma met enkele kleine knobbeltjes.

*Micr.:* Meest kleine follikeltjes met een vrij donker colloïd in sommige en bleek of geen colloïd in andere.

Het epitheel is vrij hoog, vooral daar waar het colloïd bleek is.

Veel lymphatisch weefsel.

Het beeld komt overeen met dat van de „geplummerde“ Basedow.

*Post-operatief beloop:* Matig ernstige post-operatieve reactie. Het wondbeloop is ongestoord.

15-7-'41. B.M.: + 16 %. Patiënte is aanzienlijk verbeterd.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname       | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 6 %              | 4 %           | 10 %             | 5 %           |
| Quicktest      | 3,068 E. (102 %) | 3,391 (113 %) | 3,153 (105 %)    | 2,780 (93 %)  |
| Urobilinurie   | zw. +            | zw. +         | +                | —             |
| Bilirubine     | 0,3 E. (ind.)    | 0,2 E. (ind.) | 0,4 E. (ind.)    | 0,2 E. (ind.) |

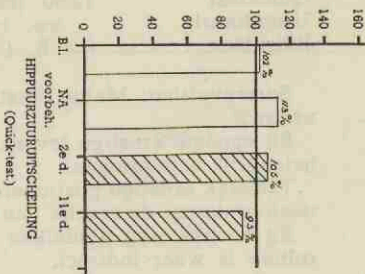
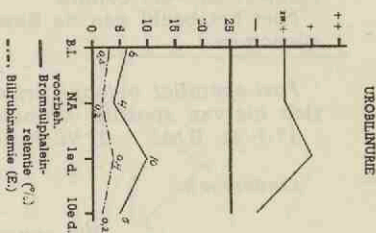
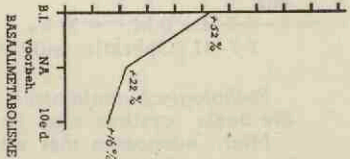
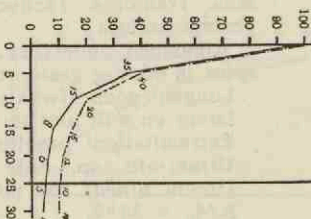
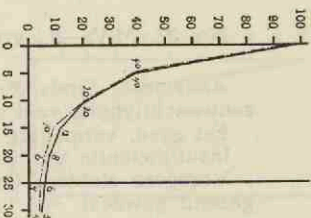
*Samenvatting:* Ernstige thyreotoxicose, vermoedelijk van langen duur, bij een oude vrouw.

Bij opname lichte leverfunctiestoornis, die onder voorbehandeling vermindert.

Matig ernstige post-operatieve reactie, tegelijkertijd ernstige functiestoornis.

Bij vertrek bestaat nog steeds een lichte functiestoornis.

No. 31. H. W.-S.



TEMPERATUUR —  
 POLS .....

BROMSULPHALEIN-TEST —>  
 ONCK-TEST .....

| T.  | P.  | Temp. | Puls | Bromsulphalein-Test | Onck-Test |
|-----|-----|-------|------|---------------------|-----------|
| 24  | 25  | 26    | 27   | 28                  | 29        |
| 41  | 180 | ↑ 52% | ↔    | ↔                   | ↔         |
| 170 | 40  | 180   | ↔    | ↔                   | ↔         |
| 150 | 39  | 140   | ↔    | ↔                   | ↔         |
| 130 | 39  | 120   | ↔    | ↔                   | ↔         |
| 110 | 37  | 100   | ↔    | ↔                   | ↔         |
| 90  | 36  | 90    | ↔    | ↔                   | ↔         |
| 70  | 35  | 80    | ↔    | ↔                   | ↔         |
| 50  |     |       | ↔    | ↔                   | ↔         |

Stofwisseling ↑  
 Operatie →  
 Stofwisseling ↓



No. 32. M.V.—B., vrouw, 63 jaar.

*Anamnese:* Sinds 3 jaar klachten over vermoeidheid, hartkloppingen, zenuwachtigheid, veel zweeten.

Eet goed, vermagert toch.

*Insufficiëntia cordis:* dyspneu d'effort, dikke beenen.

*Vroegere ziekten:* Op 17 jarigen leeftijd typhus gehad; verder steeds gezond geweest.

*Status praesens:* Zeer nerveus; voedingstoestand goed. Geen exophthalmus. Tremores. Tachycardie (110/min.). Schildklier vrij sterk vergroot: struma nodosa.

*Algemeen onderzoek:* hart licht vergroot. E.C.G.: toestand van de hartspier is ernstig gestoord. Irregulair kamerrhythme.

Longen: geen afwijkingen.

Lever en milt niet te voelen. Geen abnorme klierzwellingen.

Extremiteten: praetibiaal oedeem.

Urine: alb.: sp.; red.: —; sed.: enkele leucocyten.

Ureum bloed: 250 mG./L.

B.M.: + 38 %.

*Diagnose:* Matig ernstige thyreotoxicose.

26-6-'41. Voorbehandeling met sol. Lugoli, koolhydraatrijk dieet, suiker, enz.

5-7-'41. B.M.: + 27 %.

7-7-'41. Operatie: subtotale strumectomie.

*Pathologisch-anatomisch onderzoek:* Struma met verschillende knobbels, die deels cysteus zijn, deels colloïd, deels bloedingen bevatten.

*Micr.:* adenomen met weinig colloïd en veel parenchym. Het epitheel is hier betrekkelijk hoog in sommige knobbels, lager in andere.

Geen lymfatisch weefsel.

De tusschenliggende stukjes schildklier hebben groote follikels met laag epitheel en veel colloïd.

Niet het beeld van de Basedow. Men zou kunnen spreken van toxische adenomen.

*Post-operatief beloop:* Ernstige post-operatieve reactie. Patiënte herstelt zich hiervan spoedig. Wondbeloop ongestoord.

17-7-'41. B.M.: + 22 %. Patiënte is duidelijk verbeterd.

*Onderzoek:*

|                | Bij opname    | Na voorbeh.   | Kort na operatie | Bij vertrek   |
|----------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Bromsulphaleïn | 6 %           | 5 %           | 20 %             | 8 %           |
| Quicktest      | 1,900 (63 %)  | 2,629 (88 %)  | 1,352 (45 %)     | 2,064 (67 %)  |
| Urobilinurie   | zw. +         | zw. +         | +                | zw. +         |
| Bilirubine     | 0,2 E. (ind.) | 0,2 E. (ind.) | 0,6 E. (2 ph.)   | 0,2 E. (ind.) |

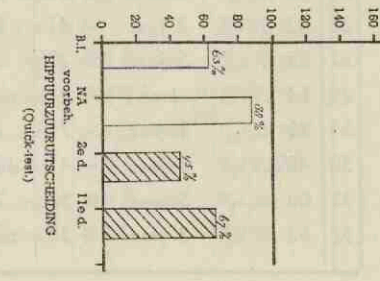
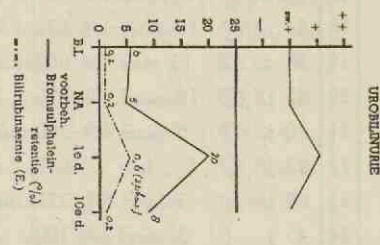
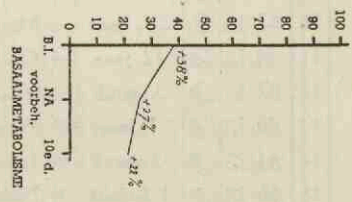
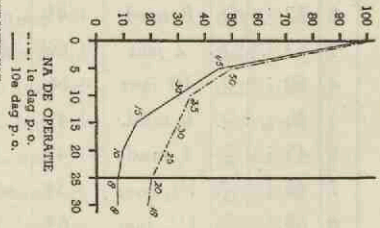
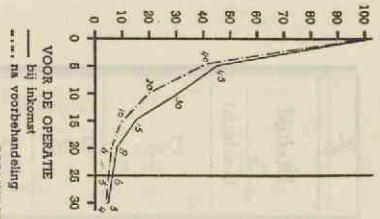
*Samenvatting:* Matig ernstige thyreotoxicose van langen duur bij oude vrouw.

Bij opname ernstige leverfunctiestoornissen, die door de voorbehandeling belangrijk teruggingen.

Tamelijk ernstige post-operatieve reactie; tegelijkertijd zeer ernstige functiestoornissen; de reactie van het bilirubine wordt van indirect 2-phasig.

Bij vertrek nog duidelijke leverfunctiestoornissen. Reactie van het bilirubine is weer indirect.

No. 32. M. V.-B.



TEMPERATUUR —  
POLIS .....

BROMSULPHALEIN-TEST —  
QUICK-TEST .....

| T. P. | D.  | P.  | Stofwisseling | Operatie |
|-------|-----|-----|---------------|----------|
| 41    | 180 | 26  | ↑ 38%         |          |
| 40    | 180 | 27  |               |          |
| 38    | 140 | 28  |               |          |
| 38    | 140 | 29  |               |          |
| 37    | 100 | 30  |               |          |
| 37    | 100 | 31  |               |          |
| 36    | 80  | 32  | ↑ 27%         |          |
| 35    | 60  | 33  |               |          |
| 35    | 60  | 34  |               |          |
| 35    | 60  | 35  |               |          |
| 35    | 60  | 36  |               |          |
| 35    | 60  | 37  |               |          |
| 35    | 60  | 38  |               |          |
| 35    | 60  | 39  |               |          |
| 35    | 60  | 40  |               |          |
| 35    | 60  | 41  |               |          |
| 35    | 60  | 42  |               |          |
| 35    | 60  | 43  |               |          |
| 35    | 60  | 44  |               |          |
| 35    | 60  | 45  |               |          |
| 35    | 60  | 46  |               |          |
| 35    | 60  | 47  |               |          |
| 35    | 60  | 48  |               |          |
| 35    | 60  | 49  |               |          |
| 35    | 60  | 50  |               |          |
| 35    | 60  | 51  |               |          |
| 35    | 60  | 52  |               |          |
| 35    | 60  | 53  |               |          |
| 35    | 60  | 54  |               |          |
| 35    | 60  | 55  |               |          |
| 35    | 60  | 56  |               |          |
| 35    | 60  | 57  |               |          |
| 35    | 60  | 58  |               |          |
| 35    | 60  | 59  |               |          |
| 35    | 60  | 60  |               |          |
| 35    | 60  | 61  |               |          |
| 35    | 60  | 62  |               |          |
| 35    | 60  | 63  |               |          |
| 35    | 60  | 64  |               |          |
| 35    | 60  | 65  |               |          |
| 35    | 60  | 66  |               |          |
| 35    | 60  | 67  |               |          |
| 35    | 60  | 68  |               |          |
| 35    | 60  | 69  |               |          |
| 35    | 60  | 70  |               |          |
| 35    | 60  | 71  |               |          |
| 35    | 60  | 72  |               |          |
| 35    | 60  | 73  |               |          |
| 35    | 60  | 74  |               |          |
| 35    | 60  | 75  |               |          |
| 35    | 60  | 76  |               |          |
| 35    | 60  | 77  |               |          |
| 35    | 60  | 78  |               |          |
| 35    | 60  | 79  |               |          |
| 35    | 60  | 80  |               |          |
| 35    | 60  | 81  |               |          |
| 35    | 60  | 82  |               |          |
| 35    | 60  | 83  |               |          |
| 35    | 60  | 84  |               |          |
| 35    | 60  | 85  |               |          |
| 35    | 60  | 86  |               |          |
| 35    | 60  | 87  |               |          |
| 35    | 60  | 88  |               |          |
| 35    | 60  | 89  |               |          |
| 35    | 60  | 90  |               |          |
| 35    | 60  | 91  |               |          |
| 35    | 60  | 92  |               |          |
| 35    | 60  | 93  |               |          |
| 35    | 60  | 94  |               |          |
| 35    | 60  | 95  |               |          |
| 35    | 60  | 96  |               |          |
| 35    | 60  | 97  |               |          |
| 35    | 60  | 98  |               |          |
| 35    | 60  | 99  |               |          |
| 35    | 60  | 100 |               |          |
| 35    | 60  | 101 |               |          |
| 35    | 60  | 102 |               |          |
| 35    | 60  | 103 |               |          |
| 35    | 60  | 104 |               |          |
| 35    | 60  | 105 |               |          |
| 35    | 60  | 106 |               |          |
| 35    | 60  | 107 |               |          |
| 35    | 60  | 108 |               |          |
| 35    | 60  | 109 |               |          |
| 35    | 60  | 110 |               |          |
| 35    | 60  | 111 |               |          |
| 35    | 60  | 112 |               |          |
| 35    | 60  | 113 |               |          |
| 35    | 60  | 114 |               |          |
| 35    | 60  | 115 |               |          |
| 35    | 60  | 116 |               |          |
| 35    | 60  | 117 |               |          |
| 35    | 60  | 118 |               |          |
| 35    | 60  | 119 |               |          |
| 35    | 60  | 120 |               |          |
| 35    | 60  | 121 |               |          |
| 35    | 60  | 122 |               |          |
| 35    | 60  | 123 |               |          |
| 35    | 60  | 124 |               |          |
| 35    | 60  | 125 |               |          |
| 35    | 60  | 126 |               |          |
| 35    | 60  | 127 |               |          |
| 35    | 60  | 128 |               |          |
| 35    | 60  | 129 |               |          |
| 35    | 60  | 130 |               |          |
| 35    | 60  | 131 |               |          |
| 35    | 60  | 132 |               |          |
| 35    | 60  | 133 |               |          |
| 35    | 60  | 134 |               |          |
| 35    | 60  | 135 |               |          |
| 35    | 60  | 136 |               |          |
| 35    | 60  | 137 |               |          |
| 35    | 60  | 138 |               |          |
| 35    | 60  | 139 |               |          |
| 35    | 60  | 140 |               |          |
| 35    | 60  | 141 |               |          |
| 35    | 60  | 142 |               |          |
| 35    | 60  | 143 |               |          |
| 35    | 60  | 144 |               |          |
| 35    | 60  | 145 |               |          |
| 35    | 60  | 146 |               |          |
| 35    | 60  | 147 |               |          |
| 35    | 60  | 148 |               |          |
| 35    | 60  | 149 |               |          |
| 35    | 60  | 150 |               |          |
| 35    | 60  | 151 |               |          |
| 35    | 60  | 152 |               |          |
| 35    | 60  | 153 |               |          |
| 35    | 60  | 154 |               |          |
| 35    | 60  | 155 |               |          |
| 35    | 60  | 156 |               |          |
| 35    | 60  | 157 |               |          |
| 35    | 60  | 158 |               |          |
| 35    | 60  | 159 |               |          |
| 35    | 60  | 160 |               |          |
| 35    | 60  | 161 |               |          |
| 35    | 60  | 162 |               |          |
| 35    | 60  | 163 |               |          |
| 35    | 60  | 164 |               |          |
| 35    | 60  | 165 |               |          |
| 35    | 60  | 166 |               |          |
| 35    | 60  | 167 |               |          |
| 35    | 60  | 168 |               |          |
| 35    | 60  | 169 |               |          |
| 35    | 60  | 170 |               |          |
| 35    | 60  | 171 |               |          |
| 35    | 60  | 172 |               |          |
| 35    | 60  | 173 |               |          |
| 35    | 60  | 174 |               |          |
| 35    | 60  | 175 |               |          |
| 35    | 60  | 176 |               |          |
| 35    | 60  | 177 |               |          |
| 35    | 60  | 178 |               |          |
| 35    | 60  | 179 |               |          |
| 35    | 60  | 180 |               |          |
| 35    | 60  | 181 |               |          |
| 35    | 60  | 182 |               |          |
| 35    | 60  | 183 |               |          |
| 35    | 60  | 184 |               |          |
| 35    | 60  | 185 |               |          |
| 35    | 60  | 186 |               |          |
| 35    | 60  | 187 |               |          |
| 35    | 60  | 188 |               |          |
| 35    | 60  | 189 |               |          |
| 35    | 60  | 190 |               |          |
| 35    | 60  | 191 |               |          |
| 35    | 60  | 192 |               |          |
| 35    | 60  | 193 |               |          |
| 35    | 60  | 194 |               |          |
| 35    | 60  | 195 |               |          |
| 35    | 60  | 196 |               |          |
| 35    | 60  | 197 |               |          |
| 35    | 60  | 198 |               |          |
| 35    | 60  | 199 |               |          |
| 35    | 60  | 200 |               |          |



## OVERZICHT VAN DE GEGEVENS.

| No. | Leeftijd | Geslacht | Duur       | B. M. | Vorm      | Hartafw. | P. O.<br>Reactie | Bromsulphaleinretentie |             |             |              | Quick-     |             | test        |              | Urobilinurie |             |             |              | Bilirubine   |              |              |              |
|-----|----------|----------|------------|-------|-----------|----------|------------------|------------------------|-------------|-------------|--------------|------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|     |          |          |            |       |           |          |                  | Bij opname             | Na voorbeh. | 1e d. p. o. | 10e d. p. o. | Bij opname | Na voorbeh. | 2e d. p. o. | 11e d. p. o. | Bij opname   | Na voorbeh. | 1e d. p. o. | 10e d. p. o. | Bij opname   | Na voorbeh.  | 1e d. p. o.  | 10e d. p. o. |
| 1   | 56 j.    | ♂        | 11 jaar    | +70   | diff.     | —        | matig            | 10%                    | 10%         | 5%          | 82%          | 75%        | —           | —           | —            | 0.8 E. ind.  | 0.4 E. ind. | —           | —            | 0.3 E. ind.  |              |              |              |
| 2   | 27 j.    | ♂        | 8 mnd.     | +45   | nodeus    | —        | matig            | —                      | —           | —           | 114%         | 119%       | —           | —           | —            | 0.4 E. ind.  | 0.3 E. ind. | —           | —            | 0.2 E. ind.  |              |              |              |
| 3   | 52 j.    | ♂        | 2 jaar     | +66   | diff. (?) | +        | ernstig          | 15%                    | 15%         | 10%         | 92%          | 109%       | zw. +       | zw. +       | —            | 0.4 E. ind.  | 0.2 E. ind. | —           | —            | 0.2 E. ind.  |              |              |              |
| 4   | 50 j.    | ♂        | 10 jaar    | +66   | diff.     | +        | ernstig          | 25%                    | 10%         | 8%          | 45%          | 59%        | +           | +           | —            | 0.6 E. ind.  | 0.5 E. ind. | —           | —            | 0.8 E. ind.  |              |              |              |
| 5   | 36 j.    | ♂        | 6 mnd.     | +49   | diff.     | —        | matig            | 5%                     | 2%          | —           | 96%          | 131%       | —           | —           | —            | 0.6 E. ind.  | 0.2 E. ind. | —           | —            | 0.2 E. ind.  |              |              |              |
| 6   | 15 j.    | ♂        | 2 mnd.     | +43   | diff.     | —        | ernstig          | 5%                     | —           | —           | 88%          | 90%        | —           | —           | —            | 0.3 E. ind.  | 0.3 E. ind. | —           | —            | 0.3 E. ind.  |              |              |              |
| 7   | 46 j.    | ♂        | 1½ jaar    | +34   | nodeus    | —        | geen             | 2%                     | —           | 2%          | 104%         | 83%        | —           | —           | —            | 0.6 E. ind.  | 0.2 E. ind. | —           | —            | 0.5 E. ind.  |              |              |              |
| 8   | 50 j.    | ♂        | 1½ jaar    | +64   | diff.     | +        | geen             | 12%                    | —           | —           | 58%          | 71%        | zw. +       | zw. +       | —            | 0.2 E. ind.  | 0.3 E. ind. | —           | —            | 0.2 E. ind.  |              |              |              |
| 9   | 52 j.    | ♂        | 11 mnd.    | +49   | nodeus    | +        | matig            | 28%                    | 18%         | 15%         | 67%          | 75%        | +           | +           | +            | 1.8 E. ind.  | 1 E. ind.   | —           | —            | 0.6 E. ind.  |              |              |              |
| 10  | 57 j.    | ♂        | 2½ jaar    | +64   | diff.     | +        | geen             | 10%                    | 6%          | 5%          | 31%          | 64%        | zw. +       | —           | —            | 0.3 E. ind.  | 0.3 E. ind. | —           | —            | 0.3 E. ind.  |              |              |              |
| 11  | 34 j.    | ♂        | 12 jaar    | +43   | diff.     | —        | matig            | 5%                     | 2%          | —           | 84%          | 74%        | —           | —           | —            | 0.4 E. ind.  | 0.2 E. ind. | —           | —            | 0.2 E. ind.  |              |              |              |
| 12  | 37 j.    | ♂        | 5 mnd.     | +66   | diff.     | +        | ernstig          | 5%                     | 2%          | 15%         | 97%          | 49%        | 116%        | zw. +       | zw. +        | —            | —           | 0.3 E. ind. | 0.2 E. ind.  | 0.6 E. ind.  | 0.2 E. ind.  |              |              |
| 13  | 46 j.    | ♂        | 1 jaar     | +49   | diff.     | +        | matig            | —                      | —           | 5%          | 73%          | 116%       | zw. +       | zw. +       | —            | —            | 0.2 E. ind. | 0.2 E. ind. | 0.4 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |              |              |              |
| 14  | 41 j.    | ♂        | 3 mnd.     | +42   | diff.     | —        | matig            | 5%                     | —           | 5%          | 2%           | 78%        | 82%         | zw. +       | zw. +        | +            | —           | 0.2 E. ind. | 0.3 E. ind.  | 0.4 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |              |              |
| 15  | 56 j.    | ♂        | 1½ jaar    | +78   | diff.     | +        | ernstig          | 8%                     | 5%          | 15%         | 2%           | 108%       | 95%         | zw. +       | zw. +        | +            | —           | 0.3 E. ind. | 0.2 E. ind.  | 1 E. ind.    | 0.2 E. ind.  |              |              |
| 16  | 36 j.    | ♂        | 6 mnd.     | +60   | diff.     | —        | matig            | 2%                     | —           | 6%          | —            | 109%       | 108%        | —           | —            | —            | —           | 0.2 E. ind. | 0.3 E. ind.  | 0.5 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |              |              |
| 17  | 19 j.    | ♂        | 1½ jaar    | +39   | diff.     | —        | geen             | —                      | —           | —           | 111%         | 103%       | 112%        | —           | —            | —            | zw. +       | 0.4 E. ind. | 0.8 E. ind.  | 0.6 E. ind.  | 0.1 E. ind.  |              |              |
| 18  | 44 j.    | ♂        | 10 mnd.    | +67   | diff.     | —        | matig            | 2%                     | —           | 5%          | —            | 99%        | 101%        | 88%         | —            | —            | ++          | zw. +       | 0.2 E. ind.  | 0.4 E. ind.  | 0.6 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |              |
| 19  | 36 j.    | ♂        | 13 jaar    | +60   | diff.     | —        | matig            | 5%                     | —           | 6%          | —            | 67%        | 99%         | 92%         | zw. +        | —            | —           | —           | 0.6 E. ind.  | 0.6 E. ind.  | 0.7 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |              |
| 20  | 35 j.    | ♂        | 10 mnd.    | +59   | diff.     | —        | geen             | —                      | —           | 6%          | —            | 115%       | 110%        | —           | —            | zw. +        | +           | —           | 0.5 E. ind.  | 0.3 E. ind.  | 0.7 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |              |
| 21  | 40 j.    | ♂        | 5 jaar     | +36   | nodeus    | —        | matig            | 5%                     | —           | 10%         | 2%           | 99%        | 107%        | —           | —            | +            | zw. +       | ++          | zw. +        | 0.6 E. ind.  | 0.4 E. ind.  | 0.9 E. ind.  | 0.2 E. ind.  |
| 22  | 33 j.    | ♂        | 1½ jaar    | +63   | diff.     | —        | ernstig          | 12%                    | —           | —           | —            | 72%        | 79%         | 86%         | zw. +        | zw. +        | +           | zw. +       | 0.7 E. dir.  | 0.3 E. 2 ph. | —            | 0.1 E. ind.  |              |
| 23  | 60 j.    | ♂        | 3 jaar     | +27   | nodeus    | —        | matig            | —                      | —           | 8%          | —            | 70%        | 70%         | 68%         | zw. +        | zw. +        | ++          | zw. +       | 0.3 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | 0.4 E. ind.  | 0.2 E. ind.  |              |
| 24  | 45 j.    | ♂        | 3 jaar     | +100  | diff.     | —        | ernstig          | 6%                     | 4%          | 10%         | —            | 137%       | 96%         | —           | —            | ++           | zw. +       | ++          | 0.6 E. 2 ph. | 0.4 E. ind.  | 0.9 E. 2 ph. | —            |              |
| 25  | 46 j.    | ♂        | 4 mnd.     | +51   | diff.     | —        | geen             | 5%                     | —           | 4%          | —            | 86%        | 98%         | 100%        | zw. +        | zw. +        | —           | zw. +       | 0.3 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | 0.3 E. ind.  | 0.2 E. ind.  |              |
| 26  | 32 j.    | ♂        | 2 jaar     | +41   | diff.     | —        | geen             | 8%                     | 2%          | —           | —            | 118%       | 99%         | 99%         | zw. +        | zw. +        | —           | —           | 0.4 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | —            | 0.3 E. ind.  |              |
| 27  | 25 j.    | ♂        | 5 jaar     | +29   | diff.     | —        | geen             | —                      | —           | 5%          | —            | 123%       | 126%        | —           | —            | zw. +        | —           | zw. +       | —            | 0.3 E. ind.  | 0.3 E. ind.  | 0.7 E. ind.  | 0.2 E. ind.  |
| 28  | 64 j.    | ♂        | ½ jaar (?) | +42   | nodeus    | —        | matig            | 6%                     | 5%          | 10%         | 4%           | 101%       | 99%         | 94%         | +            | zw. +        | ++          | —           | 0.4 E. ind.  | 0.3 E. ind.  | 0.9 E. ind.  | 0.4 E. ind.  |              |
| 29  | 29 j.    | ♂        | 1 jaar     | +71   | diff.     | —        | ernstig          | 6%                     | 5%          | 10%         | 5%           | 112%       | 114%        | 112%        | +            | +            | ++          | zw. +       | 1.3 E. 2 ph. | 0.8 E. ind.  | 2.1 E. 2 ph. | 0.3 E. ind.  |              |
| 30  | 46 j.    | ♂        | 5 jaar     | +41   | diff. (?) | +        | ernstig          | 25%                    | 10%         | 18%         | 10%          | 48%        | 52%         | 74%         | +            | +            | ++          | zw. +       | 1.3 E. dir.  | 0.7 E. dir.  | 0.9 E. dir.  | 0.2 E. 2 ph. |              |
| 31  | 60 j.    | ♂        | 5 jaar     | +52   | diff.     | +        | matig            | 6%                     | 4%          | 10%         | 5%           | 102%       | 105%        | 93%         | zw. +        | zw. +        | +           | —           | 0.3 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | 0.4 E. ind.  | 0.2 E. ind.  |              |
| 32  | 63 j.    | ♂        | 3 jaar     | +38   | nodeus    | +        | ernstig          | 6%                     | 5%          | 20%         | 8%           | 63%        | 45%         | 67%         | zw. +        | zw. +        | +           | zw. +       | 0.2 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | 0.6 E. 2 ph. | 0.2 E. ind.  |              |



OVERZICHT VAN DE GEGEVENS.

| No. | Leeftijd | Geslacht | Duur       | B. M. | Vorm      | Hartafw. | P. O. Reactie | Bromsulphaleinretentie |             |             |              | Quick-     |             | test        |              | Urobilinurie |             |             |              | Bilirubine   |              |              |              |             |              |             |
|-----|----------|----------|------------|-------|-----------|----------|---------------|------------------------|-------------|-------------|--------------|------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
|     |          |          |            |       |           |          |               | Bij opname             | Na voorbeh. | 1e d. p. o. | 10e d. p. o. | Bij opname | Na voorbeh. | 2e d. p. o. | 11e d. p. o. | Bij opname   | Na voorbeh. | 1e d. p. o. | 10e d. p. o. | Bij opname   | Na voorbeh.  | 1e d. p. o.  | 10e d. p. o. |             |              |             |
| 1   | 56 j.    | ♂        | 11 jaar    | +70   | diff.     | —        | matig         | 10%                    | 10%         | —           | 5%           | 82%        | —           | —           | —            | —            | —           | 0.8 E. ind. | 0.4 E. ind.  | —            | 0.3 E. ind.  |              |              |             |              |             |
| 2   | 27 j.    | ♀        | 8 mnd.     | +45   | nodeus    | —        | matig         | —                      | —           | —           | —            | 114%       | —           | —           | —            | —            | —           | 0.4 E. ind. | 0.3 E. ind.  | —            | 0.2 E. ind.  |              |              |             |              |             |
| 3   | 52 j.    | ♀        | 2 jaar     | +66   | diff. (?) | +        | ernstig       | 15%                    | 15%         | —           | 10%          | 92%        | 109%        | zw. +       | zw. +        | —            | —           | 0.4 E. ind. | 0.2 E. ind.  | —            | 0.2 E. ind.  |              |              |             |              |             |
| 4   | 50 j.    | ♀        | 10 jaar    | +66   | diff.     | +        | ernstig       | 25%                    | 10%         | —           | 8%           | 45%        | 59%         | +           | +            | —            | —           | 0.6 E. ind. | 0.5 E. ind.  | —            | 0.8 E. ind.  |              |              |             |              |             |
| 5   | 36 j.    | ♀        | 6 mnd.     | +49   | diff.     | —        | matig         | 5%                     | 2%          | —           | —            | 96%        | 131%        | —           | —            | —            | —           | 0.6 E. ind. | 0.2 E. ind.  | —            | 0.2 E. ind.  |              |              |             |              |             |
| 6   | 15 j.    | ♀        | 2 mnd.     | +43   | diff.     | —        | ernstig       | 5%                     | —           | —           | —            | 88%        | 90%         | —           | —            | —            | —           | 0.3 E. ind. | 0.3 E. ind.  | —            | 0.3 E. ind.  |              |              |             |              |             |
| 7   | 46 j.    | ♂        | 1½ jaar    | +34   | nodeus    | —        | geen          | 2%                     | —           | —           | 2%           | 104%       | 83%         | —           | —            | —            | —           | 0.6 E. ind. | 0.2 E. ind.  | —            | 0.5 E. ind.  |              |              |             |              |             |
| 8   | 50 j.    | ♀        | 1½ jaar    | +64   | diff.     | +        | geen          | 12%                    | —           | —           | —            | 58%        | 71%         | zw. +       | zw. +        | —            | —           | 0.2 E. ind. | 0.3 E. ind.  | —            | 0.2 E. ind.  |              |              |             |              |             |
| 9   | 52 j.    | ♂        | 11 mnd.    | +49   | nodeus    | +        | matig         | 28%                    | 18%         | —           | 15%          | 67%        | 75%         | +           | +            | +            | +           | 1.8 E. ind. | 1 E. ind.    | —            | 0.6 E. ind.  |              |              |             |              |             |
| 10  | 57 j.    | ♀        | 2½ jaar    | +64   | diff.     | +        | geen          | 10%                    | 6%          | —           | 5%           | 31%        | 64%         | 78%         | zw. +        | —            | —           | —           | 0.3 E. ind.  | 0.3 E. ind.  | —            | 0.3 E. ind.  |              |             |              |             |
| 11  | 34 j.    | ♀        | 12 jaar    | +43   | diff.     | —        | matig         | 5%                     | 2%          | —           | —            | 84%        | 74%         | 116%        | —            | —            | —           | —           | 0.4 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | —            | 0.2 E. ind.  |              |             |              |             |
| 12  | 37 j.    | ♀        | 5 mnd.     | +66   | diff.     | +        | ernstig       | 5%                     | 2%          | 15%         | —            | 97%        | 117%        | 49%         | 116%         | zw. +        | zw. +       | —           | —            | 0.3 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | 0.6 E. ind.  | 0.2 E. ind.  |             |              |             |
| 13  | 46 j.    | ♀        | 1 jaar     | +49   | diff.     | +        | matig         | —                      | —           | 5%          | —            | 73%        | 98%         | 116%        | 111%         | zw. +        | zw. +       | —           | —            | 0.2 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | 0.4 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |             |              |             |
| 14  | 41 j.    | ♂        | 3 mnd.     | +42   | diff.     | —        | matig         | 5%                     | —           | 5%          | 2%           | 78%        | 128%        | 82%         | 73%          | zw. +        | zw. +       | +           | —            | 0.2 E. ind.  | 0.3 E. ind.  | 0.4 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |             |              |             |
| 15  | 56 j.    | ♂        | 1½ jaar    | +78   | diff.     | +        | ernstig       | 8%                     | 5%          | 15%         | 2%           | 108%       | 105%        | 95%         | 100%         | zw. +        | zw. +       | +           | —            | 0.3 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | 1 E. ind.    | 0.2 E. ind.  |             |              |             |
| 16  | 36 j.    | ♀        | 6 mnd.     | +60   | diff.     | —        | matig         | 2%                     | —           | 6%          | —            | 109%       | 89%         | 108%        | —            | —            | —           | —           | 0.2 E. ind.  | 0.3 E. ind.  | 0.5 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |              |             |              |             |
| 17  | 19 j.    | ♀        | 1½ jaar    | +39   | diff.     | —        | geen          | —                      | —           | —           | —            | 111%       | 116%        | 103%        | 112%         | —            | —           | —           | zw. +        | 0.4 E. ind.  | 0.8 E. ind.  | 0.6 E. ind.  | 0.1 E. ind.  |             |              |             |
| 18  | 44 j.    | ♂        | 10 mnd.    | +67   | diff.     | —        | matig         | 2%                     | —           | 5%          | —            | 99%        | 95%         | 101%        | 88%          | —            | —           | ++          | zw. +        | 0.2 E. ind.  | 0.4 E. ind.  | 0.6 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |             |              |             |
| 19  | 36 j.    | ♀        | 13 jaar    | +60   | diff.     | —        | matig         | 5%                     | —           | 6%          | —            | 67%        | 107%        | 99%         | 92%          | zw. +        | —           | —           | —            | 0.6 E. ind.  | 0.6 E. ind.  | 0.7 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |             |              |             |
| 20  | 35 j.    | ♀        | 10 mnd.    | +59   | diff.     | —        | geen          | —                      | —           | 6%          | —            | 115%       | 110%        | 110%        | —            | —            | —           | —           | 0.5 E. ind.  | 0.3 E. ind.  | 0.7 E. ind.  | 0.3 E. ind.  |              |             |              |             |
| 21  | 40 j.    | ♀        | 5 jaar     | +36   | nodeus    | —        | matig         | 5%                     | —           | 10%         | 2%           | 99%        | 89%         | 107%        | —            | —            | —           | —           | +            | zw. +        | ++           | zw. +        | 0.6 E. ind.  | 0.4 E. ind. | 0.9 E. ind.  | 0.2 E. ind. |
| 22  | 33 j.    | ♀        | 1½ jaar    | +63   | diff.     | —        | ernstig       | 12%                    | —           | —           | —            | 72%        | 81%         | 79%         | 86%          | zw. +        | zw. +       | +           | zw. +        | 0.7 E. dir.  | 0.3 E. 2 ph. | —            | 0.1 E. ind.  |             |              |             |
| 23  | 60 j.    | ♀        | 3 jaar     | +27   | nodeus    | —        | matig         | —                      | —           | 8%          | —            | 70%        | 65%         | 70%         | 68%          | zw. +        | zw. +       | ++          | zw. +        | 0.3 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | 0.4 E. ind.  | 0.2 E. ind.  |             |              |             |
| 24  | 45 j.    | ♂        | 3 jaar     | +100  | diff.     | —        | ernstig       | 6%                     | 4%          | 10%         | —            | 137%       | 89%         | 96%         | —            | —            | —           | —           | ++           | zw. +        | ++           | —            | 0.6 E. 2 ph. | 0.4 E. ind. | 0.9 E. 2 ph. | —           |
| 25  | 46 j.    | ♀        | 4 mnd.     | +51   | diff.     | —        | geen          | 5%                     | —           | 4%          | —            | 86%        | 89%         | 96%         | 100%         | zw. +        | zw. +       | —           | zw. +        | 0.3 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | 0.3 E. ind.  | 0.2 E. ind.  |             |              |             |
| 26  | 32 j.    | ♀        | 2 jaar     | +41   | diff.     | —        | geen          | 8%                     | 2%          | —           | —            | 118%       | 98%         | 99%         | 99%          | zw. +        | zw. +       | —           | —            | 0.4 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | —            | 0.3 E. ind.  |             |              |             |
| 27  | 25 j.    | ♀        | 5 jaar     | +29   | diff.     | —        | geen          | —                      | —           | 5%          | —            | 123%       | 126%        | —           | —            | —            | —           | —           | zw. +        | —            | zw. +        | —            | 0.3 E. ind.  | 0.3 E. ind. | 0.7 E. ind.  | 0.2 E. ind. |
| 28  | 64 j.    | ♀        | ½ jaar (?) | +42   | nodeus    | —        | matig         | 6%                     | 5%          | 10%         | 4%           | 101%       | 109%        | 99%         | 94%          | +            | zw. +       | ++          | —            | 0.4 E. ind.  | 0.3 E. ind.  | 0.9 E. ind.  | 0.4 E. ind.  |             |              |             |
| 29  | 29 j.    | ♂        | 1 jaar     | +71   | diff.     | —        | ernstig       | 6%                     | 5%          | 10%         | 5%           | 112%       | 113%        | 114%        | 112%         | +            | +           | ++          | zw. +        | 1.3 E. 2 ph. | 0.8 E. ind.  | 2.1 E. 2 ph. | 0.3 E. ind.  |             |              |             |
| 30  | 46 j.    | ♀        | 5 jaar     | +41   | diff. (?) | +        | ernstig       | 25%                    | 10%         | 18%         | 10%          | 48%        | 78%         | 52%         | 74%          | +            | +           | ++          | zw. +        | 1.3 E. dir.  | 0.7 E. dir.  | 0.9 E. dir.  | 0.2 E. 2 ph. |             |              |             |
| 31  | 60 j.    | ♀        | 5 jaar     | +52   | diff.     | +        | matig         | 6%                     | 4%          | 10%         | 5%           | 102%       | 113%        | 105%        | 93%          | zw. +        | zw. +       | +           | —            | 0.3 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | 0.4 E. ind.  | 0.2 E. ind.  |             |              |             |
| 32  | 63 j.    | ♀        | 3 jaar     | +38   | nodeus    | +        | ernstig       | 6%                     | 5%          | 20%         | 8%           | 63%        | 88%         | 45%         | 67%          | zw. +        | zw. +       | +           | —            | 0.2 E. ind.  | 0.2 E. ind.  | 0.6 E. 2 ph. | 0.2 E. ind.  |             |              |             |



## UITWERKING VAN DE GEGEVENS.

Uit de bij ieder ziektegeval afzonderlijk gegeven cijfers en figuren krijgt men reeds een zekeren indruk over het voorkomen van leverfunctiestoornissen bij thyreotoxicose en over de wijzigingen die deze stoornissen ondergaan door verschillende omstandigheden (voorbehandeling, operatie, decursus).

Teneinde te geraken tot een overzichtelijke voorstelling, waaruit de invloed van verschillende factoren op de leverfunctiestoornissen zou kunnen blijken, werd het materiaal telkens overeenkomstig den factor, die aan een beschouwing werd onderworpen, gerangschikt.

Hiertoe was het gewenscht een onderscheid te maken tusschen patiënten met ernstige, en met lichte stoornissen.

Daar in alle gevallen, waarin functiestoornissen werden vastgesteld, de Bromsulphaleinproef en de Quick-test, hetzij beide of ieder afzonderlijk, positief waren, werd de volgende indeeling gemaakt:

De functiestoornis werd als ernstig beschouwd, wanneer de Bromsulphaleinretentie 10 % of meer bedroeg, of wanneer de hippuurzuuruitscheiding beneden 20 % van het normale bleef.

Als lichte stoornis werd dus beschouwd Bromsulphaleinretentie van minder dan 10 %, of een afwijking van de normale hippuurzuuruitscheiding onder de 20 %.

Zeer geringe afwijkingen (Bromsulphaleinretentie en Quick-test met een afwijking van minder dan 4 %) werden verwaarloosd, d.w.z. nog als normaal gerekend.

Wanneer zowel de Bromsulphaleinproef als de Quick-test een positief resultaat hadden, gaf bij de indeeling de proef met de grootste afwijking den doorslag.

Eventuele urobilinurie, of een afwijking van het gehalte of van de reactie van het bilirubine, werden bij deze indeeling dus buiten beschouwing gelaten. Waar dit mogelijk was werden de verschillende functieproeven echter afzonderlijk met elkaar vergeleken.

Tenslotte moet ik er op wijzen, dat het vergelijkbaar materiaal niet voor alle rubrieken even groot was.

Zoo werd maar in 21 van de 32 gevallen een onderzoek ingesteld naar de post-operatieve daling van de leverfunctie; bij de eerste 7 gevallen werd de Quick-test nog niet gedaan na afloop van de voorbehandeling; een enkele maal mislukte een proef, enz.

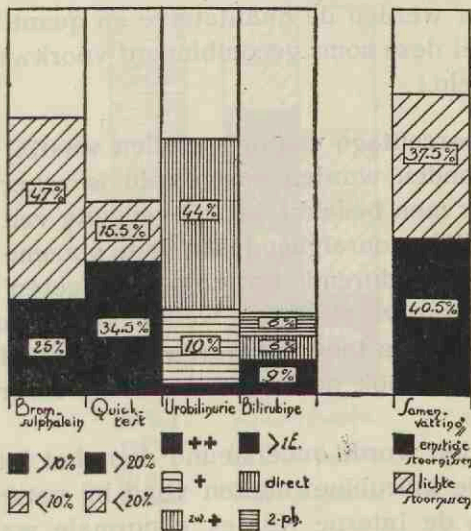
Natuurlijk werd hiermee met het samenstellen van ieder overzicht rekening gehouden, en er werd steeds voor zorg gedragen dat inderdaad vergelijkbaar materiaal werd gebruikt. Het aantal gevallen waaruit een rubriek is samengesteld, en naar welk aantal de percentages berekend werden, is telkens uitdrukkelijk vermeld.

1. Hoe groot is bij thyreotoxicose het percentage der gevallen waarbij klinisch leverbeschadiging kan worden aangetoond.

Gegevens: Aantal patiënten: 32 (zie fig. I).

|                                      |    |       |        |
|--------------------------------------|----|-------|--------|
| Ernstige leverfunctiestoornissen bij | 13 | . . . | 40.5 % |
| Lichte functiestoornissen bij        | 12 | . . . | 37.5 % |
| In totaal bij                        | 25 | . . . | 78 %   |

Fig. I.  
Leverfunctiestoornissen bij thyreotoxicose (bij komst).





*Bromsulphaleinretentie.*

Deze varieerde van 4—28 %.

|                            |      |      |
|----------------------------|------|------|
| Lichte stoornis (< 10 %)   | 15 × | 47 % |
| Ernstige stoornis (> 10 %) | 8 ×  | 25 % |
| In totaal                  | 23 × | 72 % |

*Quick-test.*

De afwijking (het percentage waarmee de hippuurzuuruitscheiding beneden het normale bleef) varieerde van 4—69 %.

|                            |      |        |
|----------------------------|------|--------|
| Lichte stoornis (< 20 %)   | 5 ×  | 15.5 % |
| Ernstige stoornis (> 20 %) | 11 × | 34.5 % |
| In totaal                  | 16 × | 50 %   |

*Urobilinurie.*

|           |      |      |
|-----------|------|------|
| Zwak +    | 14 × | 44 % |
| +         | 6 ×  | 19 % |
| ++        | 1 ×  | 3 %  |
| In totaal | 21 × | 66 % |

*Bilirubine.*

|                  |     |       |
|------------------|-----|-------|
| > 1 E.           | 3 × | 9.5 % |
| 2-fasige reactie | 2 × | 6 %   |
| Directe reactie  | 2 × | 6 %   |

In totaal werd 5 × kwantitatieve of (en) kwalitatieve afwijkingen gevonden (15.5 %).

(In de figuur werden de kwalitatieve en kwantitatieve afwijkingen, hoewel deze soms gecombineerd voorkwamen, los van elkaar afgebeeld.)

Het hooge percentage van de gevallen waarbij leverfunctiestoornissen konden worden vastgesteld is zeker niet geflatteerd, wanneer men bedenkt dat 2/3 gedeelte van de patiënten (22), onmiddellijk voorafgaand aan hun opname in de Heelkundige Kliniek, gedurende korteren of langeren tijd in de Interne Kliniek werd verpleegd, in welken tijd de meeste in een aanmerkelijk beteren toestand waren gekomen. Het is niet onwaarschijnlijk dat ook de toestand van de lever in dien tijd verbeterde.

Dit vermoeden wordt ondersteund door het feit dat ik niet zelden normale bilirubinewaarden vond bij patiënten, bij wie bij opname in de Interne Kliniek abnormale waarden waren

vastgesteld. Steeds was het bilirubinegehalte in vergelijking met de mij ter beschikking staande gegevens van de Interne Kliniek, gedaald.

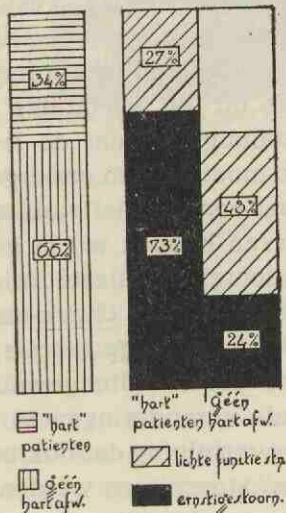
Vroeger heeft men veelal het bestaan van een zuiver thyreo-gene leverbeschadiging ontkend en afwijkingen van de lever die bij thyreotoxicose gevonden werden verklaard, door ze te zien als het gevolg van een (chronisch) gestoorde hartswerking.

Bij 21 van mijn patiënten (66 %) waren geen aanknoopingspunten te vinden voor het bestaan van een organische hartafwijking en was zeker geen sprake van cor-insufficiëntie of leverstuwung.

Bij de andere 11 patiënten (34 %) werden afwijkingen aan het hart gevonden, doch op een enkele uitzondering na was het zeer onwaarschijnlijk dat deze op zichzelf aanleiding gegeven zouden hebben tot het ontstaan van ernstige leververanderingen.

Wanneer wij deze beide groepen aan een nadere beschouwing onderwerpen dan blijkt dat alle „hartpatiënten” leverfunctiestoornissen hadden, en wel 8 (73 %) ernstige, en 3 (27 %) lichte. (Fig. II).

Fig. II.  
Toestand van het hart  
en de leverfunctiestoornissen.



Voor de andere groep (21 patiënten) luiden deze cijfers:

|  |               |        |
|--|---------------|--------|
| Ernstige leverfunctiestoornissen . . . . . | 5 × . . . . . | (24 %) |
| Lichte functiestoornissen . . . . .        | 9 × . . . . . | (43 %) |
| Geen stoornissen . . . . .                 | 7 × . . . . . | (33 %) |

Zonder eenigen twijfel bestaat er dus een duidelijk verschil tusschen beide groepen wat betreft het voorkomen en den ernst van leverbeschadiging.

Dit is echter in het geheel niet te verwonderen wanneer men bedenkt dat zowel de hart- als de leverbeschadiging éénzelfde oorzaak heeft, n.l. de thyreotoxicose.

Nu wijzen experimenteele en pathologisch-anatomische waarnemingen er op, dat de thyreogene leverbeschadiging eerder optreedt dan de hartafwijkingen. Hiervan vinden wij dus een klinische bevestiging; het voorkomen van leverfunctiestoornissen bij een groot percentage van patiënten waarbij geen hartlijden kon worden vastgesteld, maakt het verder in hooge mate waarschijnlijk, dat bij de eerste groep de thyreogene leverbeschadiging hoofdzak, en een eventueele beschadiging door stuwning bijzaak is.

Tenslotte zou ik er op willen wijzen dat in alle gevallen waarbij functiestoornissen werden vastgesteld hoogstwaarschijnlijk sprake was van ernstige leverbeschadiging.

Immers de groote moeilijkheid bij het functioneel leveronderzoek is gelegen in de uit de specifieke levereigenschappen voortspruitende omstandigheid, dat de lever uitgebreide en diffuse veranderingen moet hebben ondergaan, wil zelfs de „gevoeligste“ functieproef een positief resultaat geven.

Een voorbeeld hiervan hebben wij in geval No. 25, waarbij bij opname slechts „lichte“ functiestoornissen werden gevonden (6 % Bromsulphaleinretentie; Quick-test: 133 %(!); normaal bilirubinegehalte, echter 2-phasige reactie; urobilinurie: ++). Bij obductie bleek de lever buitengewoon ernstige, diffuse, deels acute, deels oude veranderingen te vertoonen!

Dit sterkt mij in de overtuiging dat ook in de andere gevallen waarbij slechts „lichte“ stoornissen werden gevonden de leverbeschadiging hoogst waarschijnlijk aanzienlijk geweest zal zijn.



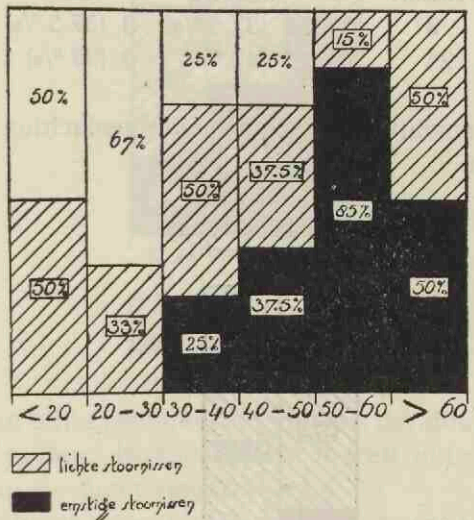
II. Houdt het optreden van leverbeschadiging bij thyreo-toxicose verband met:

A. De leeftijd van den patiënt.

Gegevens: Aantal patiënten: 32 (zie fig. III).

| Leeftijd | aantal | Leverfunctiestoornissen |              |            |
|----------|--------|-------------------------|--------------|------------|
|          |        | ernstig                 | licht        | geen       |
| < 20 j.  | 2      | —                       | 1 (50 0/0)   | 1 (50 0/0) |
| 20—30 j. | 3      | —                       | 1 (33 0/0)   | 2 (66 0/0) |
| 30—40 j. | 8      | 2 (25 0/0)              | 4 (50 0/0)   | 2 (25 0/0) |
| 40—50 j. | 8      | 3 (37.5 0/0)            | 3 (37.5 0/0) | 2 (25 0/0) |
| 50—60 j. | 7      | 6 (85 0/0)              | 1 (15 0/0)   | —          |
| > 60 j.  | 4      | 2 (50 0/0)              | 2 (50 0/0)   | —          |

Fig. III.  
De Leeftijdsfactor.



Wanneer men fig. III bekijkt krijgt men sterk den indruk dat de leeftijd van den patiënt een factor van beteekenis is bij het ontstaan van de thyreogene leverbeschadiging.

Terwijl vóór het 30ste jaar leverfunctiestoornissen in een groot percentage ontbraken, en, indien aanwezig, uitsluitend van lichten aard waren, ziet men dat de frequentie van het voorkomen, en evenzoo de ernst der stoornissen na het 30ste jaar sterk toeneemt.

Na het 50ste jaar werden zelfs steeds stoornissen gevonden, die in het meerendeel der gevallen ernstig waren.

Toegegeven moet worden, dat sommige groepen uit zulk een klein aantal patiënten zijn opgebouwd, dat de voorstelling mogelijk niet weinig van de werkelijkheid afwijkt.

Niettemin zijn de gegevens zoo suggestief dat het verantwoord lijkt een verband tusschen leeftijd en thyreogene leverbeschadiging aan te nemen.

### B. Het geslacht.

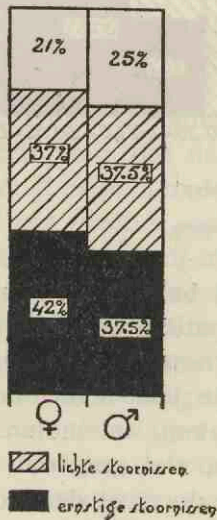
Gegevens: Aantal patiënten: 32 (zie fig. IV).

#### Leverfunctiestoornissen

|         | Aantal | ernstig      | licht        | geen       |
|---------|--------|--------------|--------------|------------|
| Mannen  | 8      | 3 (37.5 0/0) | 3 (37.5 0/0) | 2 (25 0/0) |
| Vrouwen | 24     | 10 (42 0/0)  | 9 (37 0/0)   | 5 (21 0/0) |

Duidelijke verschillen tusschen beide geslachten werden dus niet gevonden.

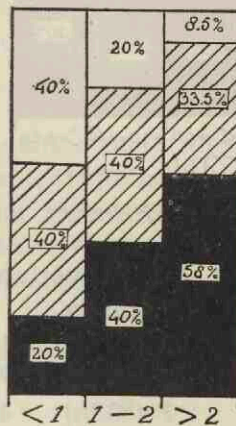
Fig. IV.  
Het geslacht.



## C. De duur van de ziekte.

Gegevens: Aantal patiënten: 32. (Zie fig. V).

| Tijdsduur | aantal | Leverfunctiestoornissen |           |          |
|-----------|--------|-------------------------|-----------|----------|
|           |        | ernstig                 | licht     | geen     |
| < 1 jaar  | 10     | 2 (20%)                 | 4 (40%)   | 4 (40%)  |
| 1—2 jaar  | 10     | 4 (40%)                 | 4 (40%)   | 2 (20%)  |
| > 2 jaar  | 12     | 7 (58%)                 | 4 (33.5%) | 1 (8.5%) |

Fig. V.  
De duur van de ziekte.

▨ lichte stoornissen  
 ■ ernstige stoornissen

Uit de figuur blijkt zeer overtuigend, dat de duur van de ziekte van grooten invloed is, zoowel wat betreft het voorkomen als den ernst van de functiestoornissen.

De verschillende groepen zijn uit een nagenoeg gelijk aantal patiënten samengesteld, zoodat deze voorstelling zeer waarschijnlijk met de werkelijkheid in overeenstemming is.

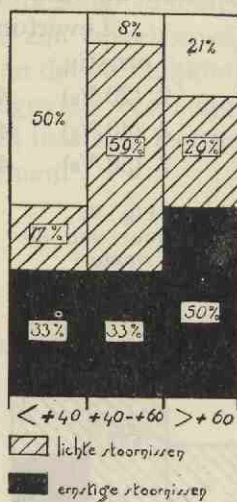
## D. De ernst van de ziekte.

Gegevens: Aantal patiënten: 32 (zie fig. VI).

Hoewel dit niet steeds een zuiveren maatstaf is voor den ernst van de ziekte, werd de indeeling gemaakt naar de waarden van het basale metabolisme.



Fig. VI.  
De ernst van de  
ziekte (B.M.).



| B.M.      | aantal | Leverfunctiestoornissen |          |          |
|-----------|--------|-------------------------|----------|----------|
|           |        | ernstig                 | licht    | geen     |
| < + 40 %  | 6      | 2 (33 %)                | 1 (17 %) | 3 (50 %) |
| +40%—+60% | 12     | 4 (33 %)                | 7 (59 %) | 1 (8 %)  |
| > + 60 %  | 14     | 7 (50 %)                | 4 (29 %) | 3 (21 %) |

Men ziet dat bij de lichte gevallen van thyreotoxicose in de helft der gevallen leverfunctiestoornissen ontbreken; de frequentie van het voorkomen van functiestoornissen neemt bij de middelzware gevallen sterk toe, terwijl bij de ernstigste vormen van thyreotoxicose het percentage van de gevallen met ernstige stoornissen het grootst is van alle drie de groepen.

Zonder twijfel bestaat er dus een zeker verband tusschen den ernst van de ziekte en de leverbeschadiging.

#### E. De vorm van den krop.

In het algemeen treft men een duidelijk verschil aan tusschen de thyreotoxicose die met een diffusen en die met een nodeuzen kropvorm gepaard gaat. Dit verschil komt niet alleen zeer vaak in den ernst van de ziekte tot uiting, maar sommigen

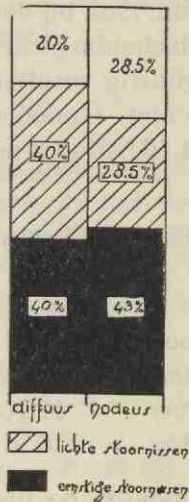
meenen dat ook de prognose voor een algeheel herstel na operatieve behandeling verschillend zou zijn. Zooals elders uiteen is gezet, worden deze verschillen door sommigen zoo groot geacht, dat zij meenen met twee in wezen verschillende ziekten te doen te hebben (de z.g. genuïne Basedow en de hyperthyreosen). Anderen erkennen geen wezenlijk onderscheid; voor hen is bij den eenen vorm de ziekte alleen in sterkere mate ontwikkeld dan bij den anderen vorm.

Welke opvatting men hierover ook huldigt, mogelijk zou zijn dat, indien de leverfactor inderdaad van bijzondere beteekenis is bij het ontstaan van een thyreotoxicose, er ook verschil bestaat in de mate van leverbeschadiging die bij de twee groepen tot stand komt.

De indeeling werd gemaakt op grond van het resultaat van het pathologisch-anatomisch onderzoek van de strumae. Twee maal werd een niet zuiver diffuse strumavorm toch bij deze groep ingedeeld omdat zoowel het microscopisch onderzoek als het klinische beeld sterk naar de diagnose: „echte“ Basedow, deden overhellen (No. 2 en No. 30).

Gegevens: Aantal patiënten 32 (zie fig. VII).

Fig. VII.  
De vorm van  
den krop.



| Vorm<br>v. d. krop | Aantal | Leverfunctiestoornissen |            |            |
|--------------------|--------|-------------------------|------------|------------|
|                    |        | ernstig                 | licht      | geen       |
| Nodeus             | 7      | 3 (43 %)                | 2 (28.5 %) | 2 (28.5 %) |
| Diffuus            | 25     | 10 (40 %)               | 10 (40 %)  | 5 (20 %)   |

De beide groepen zijn wel te ongelijk om uit deze gegevens conclusies te kunnen trekken.

Groote verschillen werden niet gevonden: bij de nodulaire vormen kwamen in een iets kleiner aantal gevallen leverfunctiestoornissen voor; daar tegenover staat echter dat het percentage van ernstige stoornissen bij deze groep zelfs grooter was dan dat bij de groep van de diffuse vormen.

*III. Is het mogelijk de lever, door het nemen van bepaalde therapeutische maatregelen tijdens de voorbehandeling, in een beteren toestand te brengen?*

Deze vraag kan in het algemeen bevestigend beantwoord worden. Uit de bij ieder ziektegeval afzonderlijk verstrekte gegevens blijkt, dat in de meeste gevallen de leverfunctie na de voorbehandeling aanzienlijk is verbeterd.

Zeer duidelijk komt dit uit in het volgende overzicht van de functiestoornissen, gevonden vóór en na de voorbehandeling bij 24 patiënten. De eerste 8 gevallen werden van dit overzicht uitgesloten omdat hierbij de Quick-test na de voorbehandeling nog niet werd verricht. Ook bij deze gevallen blijkt echter uit de Bromsulphaleinuitscheidingscurven, dat de voorbehandeling gewoonlijk een gunstig resultaat heeft: slechts 2 maal verminderde de retentie niet; 1 maal verminderde de retentie aanzienlijk (van 25 % tot 10 %) en 2 maal verdween zij geheel (5 %—0 %).

*Gegevens:* Aantal patiënten: 24 (zie fig. VIII).

#### A. Bromsulphaleinproef.

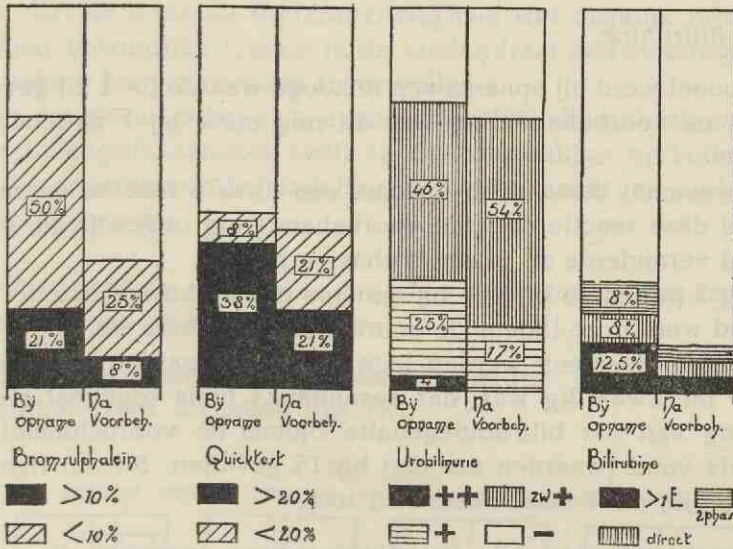
|              | Ernstige stoornis<br>(> 10 % retentie) | Lichte stoornis<br>(< 10 % retentie) | Geen stoornis |
|--------------|--|--------------------------------------|---------------|
| Bij opname   | 5 × (21 %)                             | 12 × (50 %)                          | 7 × (29 %)    |
| Bij voorbeh. | 2 × (8 %)                              | 6 × (25 %)                           | 16 × (67 %)   |

In alle gevallen verminderde de Bromsulphaleinretentie. In



8 gevallen (waarvan 2 met  $> 10\%$  retentie) verdween de stoornis geheel.

Fig. VIII.  
Wijziging van de leverfunctiestoornissen door de voorbehandeling.



B. Quick-test.

|             | Ernstige stoornis<br>( $> 20\%$ ) | Lichte stoornis<br>( $< 20\%$ ) | Geen stoornis |
|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Bij opname  | 9 (38%)                           | 2 (8%)                          | 13 (54%)      |
| Na voorbeh. | 5 (21%)                           | 5 (21%)                         | 14 (58%)      |

De stoornis verdween geheel bij 4 patiënten (alle  $> 20\%$ ). Bij 5 patiënten verbeterde de functie; hier tegenover staat dat bij 5 patiënten na de voorbehandeling een geringe toename van de stoornis (2 X), of een lichte stoornis, die aanvankelijk niet aanwezig was (3 X), gevonden werd.

C. Urobilinurie.

|             | ++     | +       | zwak +   | -       |
|-------------|--------|---------|----------|---------|
| Bij opname  | 1 (4%) | 6 (25%) | 11 (46%) | 6 (25%) |
| Na voorbeh. | -      | 4 (17%) | 13 (54%) | 7 (29%) |

De urobilinurie verdween geheel: 3 maal  
 „ nam af: 3 maal  
 „ bleef gelijk: 12 maal

Tweemaal trad lichte urobilinurie op, wanneer van te voren geen urobilinurie had bestaan.

#### D. *Bilirubine.*

3 maal werd bij opname een te hooge waarde ( $> 1$  E.) gevonden; na voorbehandeling was dit nog maar bij 1 patiënt het geval.

Tweemaal bestond bij opname een directe reactie; éénmaal bleef deze reactie door de voorbehandeling ongewijzigd, éénmaal veranderde zij in een 2-fasige reactie.

Bij 2 patiënten bij wie bij opname een 2-fasige reactie bestond werd deze tijdens de voorbehandeling indirect.

In het algemeen werden lage bilirubinewaarden gevonden; zeer merkwaardig was, dat desondanks bijna regelmatig een daling van het bilirubinegehalte tijdens de voorbehandeling plaats vond (waarden daalden bij 15 gevallen; 5 maal bleven zij gelijk, en 4 maal namen zij toe).

Beschouwt men alle functiestoornissen tezamen, dan verdwenen deze geheel bij 5 patiënten (21 %); bijna zonder uitzondering verbeterde de leverfunctie bij de overige patiënten, en wel dikwijls in aanzienlijke mate.

In het algemeen waren het jongere patiënten, bij wie de ziekte niet al te lang geduurd had, en de functiestoornissen dus uiteraard minder ernstig waren, die het best reageerden op de voorbehandeling; bestonden ernstige stoornissen, dan verdwenen deze meestal niet geheel. In het bijzonder gold dit voor de oudere patiënten.

Zonder eenigen twijfel is het dus mogelijk bij thyreotoxicose door de voorbehandeling de functie van de lever gunstig te beïnvloeden.

Welk aandeel de suikertherapie in dit gunstige resultaat heeft is niet met zekerheid te zeggen, daar alle patiënten op dezelfde wijze werden behandeld.

De verbetering was in vele gevallen echter zoo treffend, dat het moeilijk valt deze uitsluitend aan den vooruitgang van den

algemeenen toestand, die het gevolg is van de behandeling met Lugol, toe te schrijven.

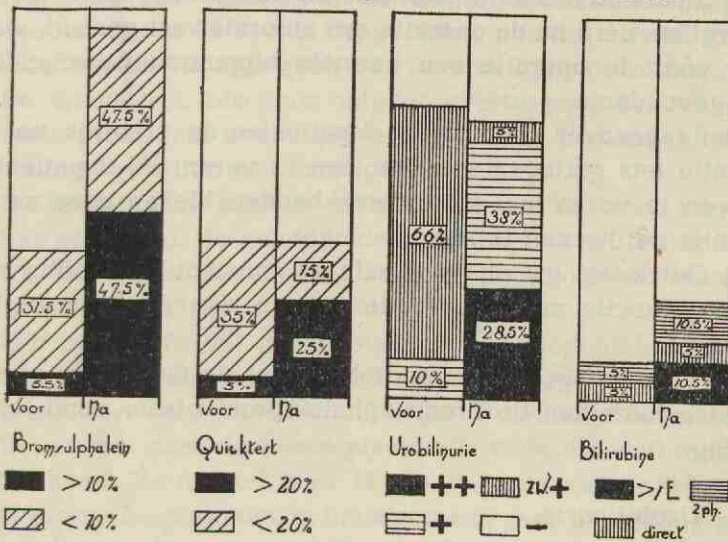
Dat de zeer groote hoeveelheden suiker, die werden toegediend, nagenoeg steeds verwerkt werden zonder aanleiding te geven tot het ontstaan van glucosurie wettigt het vermoeden, dat de lever bij thyreotoxicose nog wel degelijk in staat is haar belangrijke functie in de koolhydraat stofwisseling tot op zekere hoogte normaal te vervullen.

In dat geval is het ook aannemelijk, dat de suikertherapie een belangrijk aandeel heeft in de aanzienlijke verbetering, welke door de voorbehandeling in den toestand van de lever gebracht wordt.

#### IV. Heeft de operatie (subtotale strumectomie) een nadeligen invloed op de leverfunctie?

Bij 21 patiënten werd kort na de operatie een functioneel leveronderzoek ingesteld (fig. IX).

Fig. IX.  
Invloed van de operatie op de functie van de lever.



Hiervan mislukte de Bromsulphaleinproef in 2 gevallen, terwijl door het vroegtijdig ad exitum komen van één patiënt de Quick-test geen doorgang kon vinden.



## A. Bromsulphaleinproef.

Aantal patiënten: 19.

|                  | Ernstige stoornis | Lichte stoornis | Geen stoornis |
|------------------|-------------------|-----------------|---------------|
| Vóór de operatie | 1 ( 5.5 0/0)      | 6 (31.5 0/0)    | 12 (63 0/0)   |
| Na de operatie   | 9 (47.5 0/0)      | 9 (47.5 0/0)    | 1 (5.5 0/0)   |

In *alle* gevallen waar van te voren retentie was, nam deze na de operatie toe.

Met uitzondering van slechts één geval werd bij de patiënten, bij wie de Bromsulphaleinuitscheiding vóór de operatie normaal verliep, na de operatie Bromsulphaleinretentie vastgesteld.

## B. Quick-test.

Aantal patiënten: 20.

|                  | Ernstige stoornis | Lichte stoornis | Geen stoornis |
|------------------|-------------------|-----------------|---------------|
| Vóór de operatie | 1 ( 5 0/0)        | 7 (35 0/0)      | 12 (60 0/0)   |
| Na de operatie   | 5 (25 0/0)        | 3 (15 0/0)      | 12 (60 0/0)   |

Bij 3 patiënten nam de stoornis na de operatie sterk toe; in 3 gevallen werd na de operatie een stoornis vastgesteld, wanneer vóór de operatie een normale hippuurzuuruitscheiding was gevonden.

Hier tegenover staat dat bij 2 patiënten de stoornis na de operatie iets geringer was dan van te voren; bij 3 patiënten die van te voren wel stoornissen hadden bleken deze na de operatie verdwenen te zijn.

De Quick-test gaf dus veel minder constant een daling van de leverfunctie na de operatie te zien dan de Bromsulphaleinproef.

Mogelijk draagt de omstandigheid, dat de Quick-test steeds een dag later dan de Bromsulphaleinproef plaats vond, hier toe bij.

## C. Urobilinurie.

Aantal patiënten: 21.

|                  | ++           | +          | zwak +      | —            |
|------------------|--------------|------------|-------------|--------------|
| Voor de operatie | —            | 2 (10 0/0) | 14 (66 0/0) | 5 (24 0/0)   |
| Na de operatie   | 6 (28.5 0/0) | 8 (38 0/0) | 1 ( 5 0/0)  | 6 (28.5 0/0) |

De urobilinurie nam 17 maal na de operatie toe.

Slechts 5 maal werd na de operatie géén urobilinurie gevonden; in 3 van deze gevallen was vóór de operatie wel urobilinurie vast gesteld (zwak +).

#### D. *Bilirubine.*

Aantal patiënten: 19.

De bilirubinewaarden, die vóór de operatie in alle gevallen normaal ( $< 1$  E.) waren, namen na de operatie regelmatig toe (gemiddelde waarden: vóór: 0.37 E.; ná 0,72 E.).

Bij 2 patiënten werden zij abnormaal ( $> 1$  E.).

Ook kwalitatief had de operatie een enkele keer een verandering ten gevolg: 2 maal werd de reactie van indirect 2-phasig; bij één patiënt was de reactie van tevoren direct, hetwelk door de operatie niet werd beïnvloed.

Beschouwen wij fig. IX dan is het niet twijfelachtig of de operatie heeft een zeer ongunstigen invloed op de leverfunctie.

Het duidelijkst blijkt dit uit de resultaten van de Bromsulphaleinproef, die in 95 % van de gevallen positief uitviel, en een sterke toename te zien geeft van de ernstige stoornissen.

De Quick-test, ofschoon minder overtuigend dan de voorgaande proef, laat eveneens een duidelijke toename zien van het aantal gevallen met ernstige stoornissen.

De urobilinurie nam in de meeste gevallen sterk toe; hetzelfde geldt voor de gemiddelde waarden van het bilirubinegehalte. In enkele gevallen ontstonden pathologische waarden, en werd de reactie van indirect 2-phasig.

Een oogenblik wil ik stil staan bij de mogelijkheid dat de vorming van een haematoom in de operatiewond de oorzaak zou zijn van versterkte urobilinurie en verhoogd bilirubinegehalte, en wel door de hierin plaats vindende bloedafbraak.

Nu heeft Ten Bokkel Huinink aangetoond dat zelfs zeer groote haematomen in het algemeen geen aanleiding geven tot het ontstaan van urobilinurie. Pas wanneer de resorptie van het haematoom op haar hoogtepunt is, wat pas na enkele dagen het geval is, wordt in sommige gevallen lichte urobilinurie waargenomen.

De versterkte urobilinurie bij mijn patiënten, die onmiddellijk optrad, kan dus onmogelijk door het operatiehaematoom worden verklaard.

Bovendien wordt de operatiewond steeds gedurende 24 uur gedraineerd, zoodat ik mij moeilijk kan voorstellen dat dezen eersten dag van een haematoom en van bloedafbraak van betekenis sprake kan zijn.

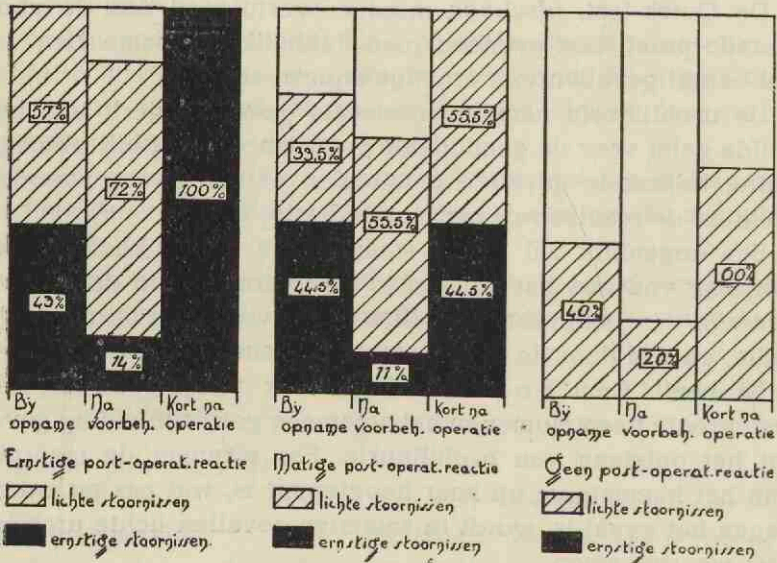
Dit is ook de reden dat ik meen dat de constante verhooging van het bilirubinegetal (al blijft dit meestal binnen normale grenzen) wijst op een gestoorde leverfunctie.

Dat in enkele gevallen de reactie van een indirecte in een 2-phasige veranderde, geeft steun aan de opvatting dat de lever, door welke oorzaken ook, van de operatie te lijden heeft.

V. Is er verband tusschen het voorkomen van leverfunctiestoornissen en het optreden van de z.g. post-operatieve reactie?

Aantal patiënten: 21 (zie fig. X).

Fig. X.  
Leverfunctiestoornissen en post-operatieve reactie.





A. *Ernstige post-operatieve reactie.*

|                  | Aantal | Leverfunctiestoornissen |            |            |
|------------------|--------|-------------------------|------------|------------|
|                  |        | ernstig                 | licht      | geen       |
| Bij opname       | 7      | 3 (43 0/0)              | 4 (57 0/0) | —          |
| Na voorbeh.      |        | 1 (14 0/0)              | 5 (72 0/0) | 1 (14 0/0) |
| Kort na operatie |        | 7 (100 0/0)             | —          | —          |

B. *Matige post-operatieve reactie.*

|                  | Aantal | Leverfunctiestoornissen |              |              |
|------------------|--------|-------------------------|--------------|--------------|
|                  |        | ernstig                 | licht        | geen         |
| Bij opname       | 9      | 4 (44.5 0/0)            | 3 (33.5 0/0) | 2 (22 0/0)   |
| Na voorbeh.      |        | 1 (11 0/0)              | 5 (55.5 0/0) | 3 (33.5 0/0) |
| Kort na operatie |        | 4 (44.5 0/0)            | 5 (55.5 0/0) | —            |

C. *Geen post-operatieve reactie.*

|                  | Aantal | Leverfunctiestoornissen |            |            |
|------------------|--------|-------------------------|------------|------------|
|                  |        | ernstig                 | licht      | geen       |
| Bij opname       | 5      | —                       | 2 (40 0/0) | 3 (60 0/0) |
| Na voorbeh.      |        | —                       | 1 (20 0/0) | 4 (80 0/0) |
| Kort na operatie |        | —                       | 3 (60 0/0) | 2 (40 0/0) |

Wanneer men geval voor geval beschouwt kan men slechts constateeren dat het aanwezig zijn van ernstige leverfunctiestoornissen bij een patiënt die in behandeling komt niet noodzakelijkerwijs hoeft te beteekenen dat deze patiënt na de operatie een ernstige crisis zal doormaken; evenmin beteekent het vinden van lichte stoornissen een garantie voor een rustigen decursus.

In dit opzicht stemt mijn onderzoek overeen met datgene wat men hierover in de literatuur aantreft. Zoo zijn de No's 8 en 10 (niet inbegrepen in het materiaal dat in fig. X is verwerkt) voorbeelden van patiënten die bij opname ernstige leverfunctiestoornissen hadden en desondanks geen post-operatieve reactie van beteekenis doormaakten\*), terwijl ik maar op No. 24 hoef te wijzen om aan te toonen dat iemand

\*) Hierbij moet aangeteekend worden dat deze patiënten bijzonder goed reageerden op de voorbehandeling; bij No. 8 verdwenen de stoornissen hierdoor zelfs geheel!

met „lichte“ functiestoornissen het slachtoffer kan worden van een doodelijke post-operatieve crisis.

Wanneer men echter het materiaal indeelt naar den ernst van de op de operatie volgende reactie (de indeeling geschiedde op grond van den klinischen indruk na de operatie, die echter goed wordt weergegeven door de temperatuur- en polscurven), dan ziet men dat toch wel degelijk een zeker verband bestaat tusschen leverbeschadiging en post-operatieve reactie.

Zoo ziet men uit fig. X dat *alle* patiënten die sterk op het operatief ingrijpen reageerden bij opname leverfunctiestoornissen hadden, zij het in ongeveer de helft van de gevallen slechts lichte. Zij reageerden behoorlijk op de voorbehandeling. Van het grootste belang is nu, dat zich desondanks in *alle* gevallen na de operatie ernstige functiestoornissen voordeden.

Een groot percentage van de patiënten die geen bijzondere reactie op het operatief ingrijpen vertoonden hadden daarentegen bij opname géén functiestoornissen; waren wél stoornissen aanwezig dan verdwenen zij niet zelden onder de voorbehandeling; vervolgens ziet men dat de operatie bij een aantal patiënten géén functiestoornis ten gevolge had; was dit wel het geval dan was de stoornis steeds van lichten aard.

De patiënten met een matig ernstige post-operatieve reactie vormden, ook wat betreft de leverfunctiestoornissen, een middengroep.

79 % had bij opname stoornissen, waarvan 45 % ernstige; na de operatie werden steeds functiestoornissen gevonden, doch deze waren in 55 % van de gevallen slechts van lichten aard.

Het overzicht leert dus dat er een onmisbaar verband bestaat tusschen den ernst van de post-operatieve reactie en de mate waarin de leverfunctie na de operatie gestoord raakt.

Blijkbaar vormt een zekere mate van leverbeschadiging den ondergrond voor de ernstige functiestoornis die bij de post-operatieve crisis wordt waargenomen: in alle gevallen waarbij het operatief ingrijpen door een heftige reactie werd gevolgd, had de patiënt bij opname duidelijke leverfunctiestoornissen, die echter niet noodzakelijkerwijs van ernstigen aard waren.

## VI. Treedt na operatieve behandeling functioneel herstel van de lever op?

Bij vergelijking van de leverfunctiestoornissen, bij opname gevonden, met de stoornissen die 10 dagen na de operatie aanwezig zijn, blijken deze in een groot aantal gevallen reeds aanzienlijk te zijn terug gegaan. Niet zelden zijn zij geheel verdwenen.

Aantal patiënten: 31 (fig. XI).

### A. Bromsulphalein.

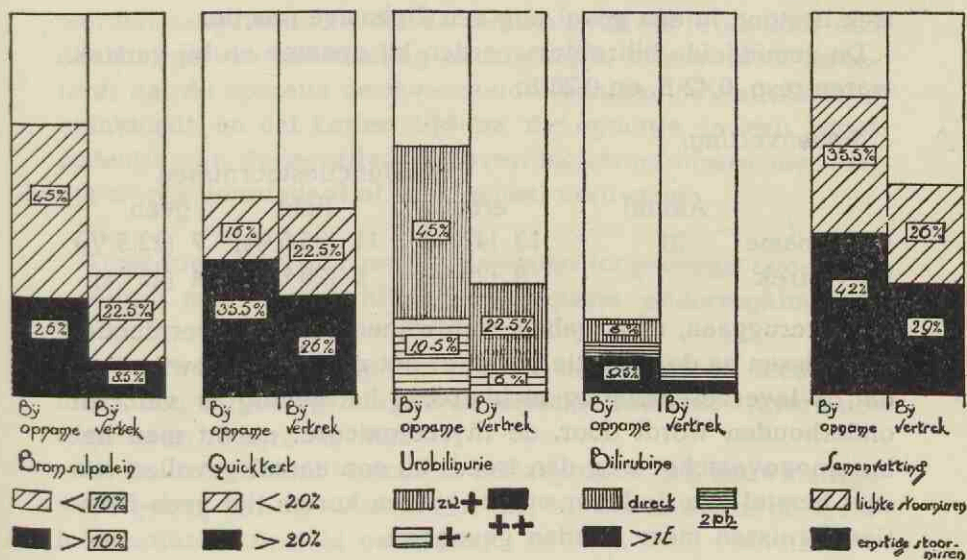
|             | Ernstige stoornis | Lichte stoornis | Geen stoornis |
|-------------|-------------------|-----------------|---------------|
| Bij opname  | 8 (26 0/0)        | 14 (45 0/0)     | 9 (29 0/0)    |
| Bij vertrek | 3 (9.5 0/0)       | 7 (22.5 0/0)    | 21 (68 0/0)   |

In *alle* gevallen verminderde de Bromsulphaleinretentie; bij 12 patiënten verdween de retentie geheel.

### B. Quick-test.

|             | Ernstige stoornis | Lichte stoornis | Geen stoornis |
|-------------|-------------------|-----------------|---------------|
| Bij opname  | 11 (35.5 0/0)     | 5 (16 0/0)      | 15 (48.5 0/0) |
| Bij vertrek | 8 (26.5 0/0)      | 7 (22.5 0/0)    | 16 (51.5 0/0) |

Fig. XI.  
Leverfunctiestoornissen bij komst en vertrek.





De stoornis verdween geheel bij 5 patiënten, verminderde bij 8, en bleef gelijk in 2 gevallen.

Bij één patiënt was de stoornis bij vertrek ernstiger dan bij opname; in 4 gevallen werd bij vertrek een geringe stoornis gevonden, als bij opname een normale hippuurzuuruitscheiding had bestaan.

### C. Urobilinurie.

|             | ++ | +          | zwak +     | —           |
|-------------|----|------------|------------|-------------|
| Bij opname  | —  | 6 (19.5 %) | 14 (45 %)  | 11 (35.5 %) |
| Bij vertrek | —  | 2 (6 %)    | 7 (22.5 %) | 22 (71.5 %) |

De urobilinurie verdween geheel bij 12 patiënten, verminderde één maal, bleef gelijk in 5 gevallen en 2 maal werd bij vertrek een zwak positieve reactie gevonden wanneer bij opname geen urobilinurie had bestaan.

### D. Bilirubine.

Werd bij opname in 3 gevallen een te hoog bilirubinegehalte ( $> 1$  E.) gevonden, bij vertrek was dit maar één keer het geval.

Qualitatieve afwijkingen werden bij opname 3 maal gevonden (2 maal een directe reactie, 1 maal een 2-phasige); bij vertrek bestond in één geval nog een 2-phasige reactie.

De gemiddelde bilirubinewaarden bij opname en bij vertrek waren resp. 0.42 E. en 0.28 E.

### Samenvatting:

|             | Aantal | Leverfunctiestoornissen |             |            |
|-------------|--------|-------------------------|-------------|------------|
|             |        | ernstig                 | licht       | geen       |
| Bij opname  | 31     | 13 (42 %)               | 11 (35.5 %) | 7 (22.5 %) |
| Bij vertrek |        | 9 (29 %)                | 8 (26 %)    | 14 (45 %)  |

Dit teruggaan, resp. geheel verdwijnen van de leverfunctiestoornissen na de operatie vormt er het zooveelste bewijs voor dat de leverbeschadiging rechtstreeks het gevolg is van, en onderhouden wordt door, de thyreotoxicose: neemt men het hormoonoverschot weg dan treedt bij een aantal gevallen zoo snel herstel van de lever op dat binnen korten tijd geen functiestoornissen meer worden gevonden.

Helaas was ik niet in de gelegenheid een na-onderzoek te

verrichten bij alle patiënten die bij vertrek nog ernstige stoornissen hadden.

Slechts 3 patiënten gaven gehoor aan mijn verzoek zich nog eens voor een na-onderzoek te melden.

Eén van deze patiënten (No. 4) bleek na 6 maanden nog niet hersteld te zijn: vele van haar klachten waren gebleven; de algemeene toestand was slecht. Het basale metabolisme was verhoogd (+ 27 %); patiënte maakte nog steeds een duidelijk thyreotoxischen indruk. Zij had geen struma-recidief.

Interessant is dat deze patiënt nog steeds ernstige leverfunctiestoornissen vertoonde.

Hier tegenover staat dat bij een andere patiënt (No. 3), die geen klachten meer had en in uitstekende algemeenen toestand verkeerde, géén functiestoornissen werden gevonden.

De derde patiënt (No. 9) had nog vage klachten, was echter zeer veel verbeterd. Bij hem waren de leverfunctiestoornissen nog niet geheel verdwenen, maar wel aanmerkelijk terug gegaan.

Indien men de uitkomsten van het onderzoek zeer kort samenvat, dan kan worden gezegd dat bij een zeer groot aantal gevallen van thyreotoxicose leverfunctiestoornissen konden worden aangetoond en dat de toestand van de lever door een doelmatige voorbehandeling aanmerkelijk kon worden verbeterd; dat de operatie de lever zonder eenigen twijfel nadeelig beïnvloedt; en dat korten tijd na de operatie in een groot gedeelte van de gevallen de leverfunctiestoornissen aanzienlijk waren verminderd of zelfs geheel verdwenen.

Tenslotte moge hier nog iets worden toegevoegd over mijn ervaring met de verschillende toegepaste onderzoekingsmethoden:

I. De *Bromsulphaleinproef* voldeed uitstekend en deed haar naam, een van de gevoeligste en meest betrouwbare leverfunctieproeven te zijn, eer aan.

II. De *urobilinurie* vormde in het algemeen een nauwkeurige afspiegeling van de wisselingen die de toestand van de lever in functioneel opzicht onderging.

III. *Bilirubine*. Ik kreeg den indruk dat in de (overigens

zeldzame) gevallen waarbij quantitative en vooral kwalitatieve afwijkingen van het serumbilirubine gevonden werden, sprake was van ernstige (acute) leverbeschadiging. In het algemeen bleven de bilirubinewaarden echter binnen normale grenzen.

IV. De *Quick-test*. Deze proef heeft mij het minst voldaan. Niet zelden werden hiermee resultaten verkregen die afweken van de uitkomsten welke met de andere onderzoekingsmethoden werden verkregen.

Het moet echter gezegd worden dat in het algemeen wel een parallel gevonden werd als het om ernstige afwijkingen ging.

De proef is ongetwijfeld minder gevoelig dan de Bromsulphaleintest; zij heeft echter vele voordeelen en wanneer men de foutengrens maar ruim genoeg stelt, lijkt zij mij zeer goed bruikbaar.



## SLOTBESCHOUWING.

Indien wij thans de beschouwingen uit de vorige hoofdstukken samenvatten, dan komen wij tot de voorstelling, dat de lever een bijzondere taak heeft bij de verdediging van het lichaam tegen den schadelijken invloed van toxinen van den meest verschillenden aard.

Er zijn aanwijzingen voor de opvatting, dat, ook bij overproductie van hormonen, in het bijzonder die van de schildklier, de lever in staat is het lichaam voor nadeelige gevolgen te vrijwaren.

Abelin meent, dat de lever een „barrière” is tegen een teveel aan schildklierhormoon en dit onmiddellijk uit het bloed verwijderd.

Het thyroxine wordt daarbij afgebroken of althans in niet actieven vorm met de gal uitgescheiden.

Daarbij ondervinden de levercellen den nadeeligen invloed van het thyroxine: de stofwisseling wordt aangewakkerd, de verschillende metabolische processen vinden plaats met grootere intensiteit, terwijl bovendien een stoornis ontstaat in de resynthese der reservestoffen.

Bestaat gedurende langen tijd een overmaat van thyroxine in het circuleerende bloed, dan zal de levercel schade ondervinden en op een gegeven oogenblik in haar functie te kort schieten.

Er blijft onder deze omstandigheden een te groote hoeveelheid thyroxine in de circulatie, waardoor ook andere organen aan de specifieke werking van het hormoon blootstaan en het ziektebeeld van de thyreotoxicose in al zijn uitingen aan den dag komt.

*Een zekere graad van insufficiëntie van de lever — althans van het vermogen thyroxine te elimineeren — is essentieel voor het manifest worden van thyreotoxicose.*

Het is bij den tegenwoordigen stand van het onderzoek naar de functie van de lever niet waarschijnlijk, dat men in den beginne deze stoornissen bij het klinisch onderzoek zal kun-

nen aantoonen, omdat de functioneele reserve dan nog niet is uitgeput. Later zal de beschadiging toenemen en ook bij pathologisch-anatomisch onderzoek kunnen worden aangetoond. Deze pathologisch-anatomische veranderingen worden bij een zeer groot percentage der gevallen van thyreotoxicose gevonden en zijn ook bij de proeven op dieren een der meest constante gevolgen van het toedienen van thyroxine.

Deze veranderingen kunnen ontstaan door zeer verschillende oorzaken: door afbraakproducten van een quantitief en kwalitatief veranderde stofwisseling, door allerlei toevallig aanwezige, in het bijzonder bacterieele vergiften en hoogstwaarschijnlijk ook door thyroxine. Het is dus begrijpelijk, dat bij een deel der gevallen van thyreotoxicose zelfs met onze gebrekkige methoden van onderzoek stoornissen in de functie van de lever kunnen worden aangetoond.

Het feit, dat dit percentage bij de door mij onderzochte patiënten zoo hoog was (78 %) maakt het waarschijnlijk, dat inderdaad *bij thyreotoxicose stééds in meer of mindere mate beschadiging van de lever plaats vindt.*

Het is zonder meer begrijpelijk dat, hoe jonger een volwassen individu is, hoe grooter zijn resistentie tegen schadelijke invloeden zal zijn.

Dat de leeftijd van den patiënt een factor van beteekenis is bij het ontstaan van de leverbeschadiging, komt duidelijk bij mijn gevallen tot uitdrukking (fig. III).

Er zijn geen aanwijzingen voor, dat het geslacht van invloed is bij het ontstaan van de beschadiging van de lever.

Een zoodanig verschil tusschen de beide geslachten werd ook niet bij mijn patiënten waargenomen (fig. IV).

Wanneer men zich voor oogen stelt op welke wijze de lever bij thyreotoxicose beschadigd wordt, dan is het duidelijk, dat de duur van de ziekte van groote beteekenis zal zijn.

Inderdaad is de groote invloed van den tijdsfactor bij mijn patiënten onmiskenbaar (fig. V).

Wanneer men aanneemt, dat de ernst van een thyreotoxicose bepaald wordt door de hoeveelheid thyroxine die in circulatie is, is het duidelijk, dat deze op haar beurt weer zal afhangen



van de mate van thyroxine-overproductie eenerzijds, en van het vermogen van het organisme om zich van het overschot te kunnen ontdoen anderzijds.

Er van uitgaande, dat de verdediging tegen de hormonen voornamelijk door de lever geschiedt, is het theoretisch mogelijk, dat een ernstige thyreotoxicose op twee geheel verschillende manieren tot stand komt:

I. Wanneer een zóó groote overproductie van thyroxine plaats heeft, dat de lever te kort schiet in haar taak het organisme te beschermen.

II. Wanneer een functioneel reeds minderwaardige lever tengevolge van de een of andere omstandigheid zoo ernstig geschaad wordt, en de hormoonafweer in die mate gestoord geraakt, dat zelfs bij een matige overproductie van thyroxine het hormoonoverschot in de circulatie veel te groot wordt.

*Ad. I.* Men zou zich kunnen voorstellen dat op deze wijze de niet zoo zelden voorkomende peracuuat optredende thyreotoxicose tot stand komt.

In het meest zuivere geval — dus bij acuut ziek worden uit volle gezondheid — is de leverinsufficiëntie hierbij relatief, en zelfs een ideaal functioneel leveronderzoek zou hierbij een negatief resultaat hebben.

Anders is het echter in die gevallen, waarbij reeds eenigen tijd een zekere graad van thyreotoxicose, met de daarbij op den duur optredende beschadiging van de lever, bestaat. Wanneer hier, door een plotselinge toename van de schildklierhormoonproductie een acute exacerbatie van de ziekte optreedt, zal deze klinisch mogelijk nog ernstiger verlopen dan in het boven beschreven geval, doordat de lever van te voren reeds in zekere mate insufficiënt was, en dus de hormoonafweer van het lichaam al was verzwakt.

Een leveronderzoek zal hier in het beste geval slechts die beschadiging aan het licht kunnen brengen, welke van te voren aanwezig was; deze behoeft dus niet noodzakelijkerwijs van ernstigen aard te zijn.

Het is echter duidelijk, dat wanneer de overproductie van het hormoon blijft aanhouden, op den duur beschadiging van de lever zal optreden, resp. toenemen, en wel sneller dan het



geval is bij de van het begin af gematigd verloopende gevallen.

In groote lijn zal dus een verband bestaan tusschen de mate van leverbeschadiging en den ernst van de thyreotoxicose. Dit blijkt ook uit het overzicht van de gevonden stoornissen bij mijn patiënten (fig. VI).

Het bovenstaande verklaart echter, waarom bij een aantal ernstig zieke patiënten slechts geringe functiestoornissen werden gevonden: wil de ernst van de ziekte als factor van betekenis voor het ontstaan van beschadiging van de lever tot zijn recht kunnen komen, dan zal dit bovenal afhangen van den tijdsduur van de ziekte, terwijl daarnaast ook de leeftijdsfactor van belang is.

Dit is mogelijk ook de verklaring van het feit, dat bij mijn patiënten het verschil tusschen het optreden van stoornissen bij de nodeuze- en bij de diffuse kropvormen, hoewel aanwezig, niet zoo groot is als men zou verwachten (fig. VII), indien men in aanmerking neemt, dat over het geheel genomen het ziektebeeld bij de diffuse vormen veel ernstiger was dan bij de nodeuze.

Zonder twijfel is ook de ongelijkheid van de beide groepen hieraan schuld.

*Ad. II.* Er is reeds elders de veronderstelling geopperd, dat dit de verklaring zou kunnen zijn voor het optreden van een „acute exacerbatie” van de ziekte zooals wordt waargenomen na bijkomende infecties, die op zichzelf niet zeer ernstig behoeven te zijn.

De bijkomende bacterieele toxinen zouden hier aanleiding geven tot acute beschadiging van de lever (pathologisch-anatomisch zijn inderdaad in dergelijke gevallen acute degeneratieve veranderingen van de levercellen aangetroffen), met als gevolg daarvan weer een verder insufficiënt geraken van de, van te voren reeds minderwaardige, detoxificeerende functie, dus ook van den hormoonafweer.

Bekend is, dat de patiënt met thyreotoxicose buitengewoon „gevoelig” is en bijzonder heftig reageert op zeer „onschuldige” complicaties; hieruit kan op zijn minst worden geconcludeerd, dat bij deze ziekte de afweerkrachten van het lichaam (de lever?) inderdaad zijn verzwakt.

Een voorbeeld van een inadaequante reactie op een lichte infectie vinden wij bij patiënt No. 30, die een tijd lang hooge koorts had zonder dat hiervoor een andere oorzaak te vinden was dan een cystitis. Deze werd met behulp van prontosil snel tot genezing gebracht; tegelijk met de urineafwijkingen verdween de koorts. Deze patiënt had zeer ernstige leverfunctiestoornissen!

Wanneer wij nu een stap verder gaan en ons voorstellen dat tengevolge van een bijkomende omstandigheid een zoodanige functioneele beschadiging optreedt, dat de hormoonafweer geheel of grootendeels insufficiënt wordt — m.a.w. dat het organisme zijn „rem" tegen de thyreotoxicose verliest — dan zou dus een ziektebeeld ontstaan, dat zeer veel op een acute thyreoïd crisis lijkt.

Bij patiënt No. 22, die bij komst ten gevolge van een angina sliktklachten had, doch bij wie verder geen enkele afwijking werd gevonden, ontwikkelde zich een allerheftigst ziektebeeld, dat in velerlei opzicht geleek op een acute thyreoïdcrisis. Het bovenstaande zou hiervoor een verklaring geweest kunnen zijn.

Zeker is, dat deze vrouw, die vroeger altijd gezond was geweest, ernstige leverfunctiestoornissen had, en dat tijdens de „crisis" de lever pijnlijk was bij druk!

De *post-operatieve reactie*, die na strumectomie optreedt, is hoogstwaarschijnlijk ten nauwste verbonden met de mate waarin de lever in staat is haar functies uit te oefenen; in het bijzonder wordt hiermee het onschadelijk maken van het hormoon bedoeld.

Wanneer wij weten dat de operatie, nu daargelaten hoe dit verklaard moet worden, een ernstige functioneele belasting voor de lever beteekent — in 95 % van mijn gevallen werden kort na de operatie functiestoornissen gevonden wanneer deze van te voren niet hadden bestaan; bij alle patiënten, die van te voren stoornissen hadden, verergerden deze door de operatie! — is het zeer goed in te denken dat het vermogen, hormonen onschadelijk te maken, hierdoor lijdt, en dat dit de verklaring is van het toenemen van de thyreotoxische verschijnselen, zooals wij dit na de operatie bijna regelmatig kunnen waarnemen.



Het beeld van de echte post-operatieve crisis is zoo heftig, dat men volkomen den indruk krijgt dat het organisme iederen afweer tegen het thyroxine heeft verloren. Het is in den door ons gevolgd gedachtengang dan ook logisch om aan te nemen, dat in de gevallen waarbij de operatie door een post-operatieve crisis gevolgd wordt, het de hormoonafweer van de lever is, die volkomen insufficiënt is geworden.

Wanneer wij de post-operatieve crisis nu vergelijken met het syndroom van den hyperpyretischen leverdood, dat, naar algemeen wordt aangenomen, optreedt als gevolg van acute leverinsufficiëntie (waarbij het totaal insufficiënt worden van de detoxificeerende functie de hoofdzaak is), dan blijkt dat niet alleen de ontstaanswijze groote overeenkomst vertoont, doch dat ook in klinisch en pathologisch-anatomisch opzicht beide toestanden nauwelijks van elkaar verschillen:

*Hyperpyretische leverdood.*

*Voorkomen:* bij patiënten met een door ziekte of door andere omstandigheden functioneel minderwaardig geworden lever.

*Aanleiding:* operatie, trauma, vergiftiging.

*Syndroom:* beeld van een acute intoxicatie waarbij de hooge temperatuur, de polsversnelling, de circulatiecolaps op den voorgrond staan en de dood gewoonlijk binnen 36—48 uur volgt.

*Funct. leveronderzoek:* functiestoornissen op elk ge-

*Post-operatieve thyreoïd crisis.*

*Voorkomen:* bij patiënten met een door de thyreotoxicose beschadigde, en functioneel minderwaardig geworden lever.

*Aanleiding:* operatie.

*Syndroom:* beeld van een acute intoxicatie. Dezelfde verschijnselen, in het bijzonder ook de hyperpyrexie. Daarnaast alle uitingen van een volkomen ongebreidelde thyreotoxicose. Bij letaal eindigende gevallen treedt ook hier de dood meestal binnen 48 uur in.

*Funct. leveronderzoek:* dezelfde functiestoornissen.



bied, speciaal van de excretorische functies, die echter niet noodzakelijkerwijs zeer ernstig behoeven te zijn.

*Path.-anat.: veranderingen:* acute degeneratieve veranderingen in de lever; dissociatie van de cellen en leverbalkjes; necrosen.

Bij langer durende gevallen degeneratieve veranderingen in de nieren.

*Oorzaak:* auto-intoxicatie t.g.v. het totaal insufficiënt worden van de detoxificeerende functie, met alle mogelijke regelmatig en toevallig aanwezig zijnde noxen; mogelijk scheiden de in verval zijnde levercellen zelf een toxine af.

*Path.-anat.: veranderingen:* behalve eventueele veranderingen van ouderen datum vertoont de lever steeds acute degeneratieve veranderingen. Ook hier speciaal dissociatie van de levercellen en necrosen.

*Oorzaak:* evenzoo auto-intoxicatie t.g.v. het insufficiënt worden van de detoxificeerende functie; het in overmaat in de circulatie aanwezig zijnde thyroxine, dat nu niet meer door de lever onschadelijk gemaakt kan worden, heeft een bijzonder groot aandeel in de vergiftiging van het lichaam.

De vergelijking gaat zoo volkomen op, dat er nauwelijks aan valt te twijfelen of de ondergrond van beide toestanden is dezelfde: *acute leverinsufficiëntie*.

*De post-operatieve crisis is het gevolg van de auto-intoxicatie, die optreedt door het insufficiënt geraken van de detoxificeerende leverfunctie; het in overmaat in de circulatie aanwezig zijnde thyroxine speelt bij deze autointoxicatie een hoogst belangrijke rol.*

Tégen deze stelling zou pleiten, dat in de literatuur herhaaldelijk is aangegeven dat sommige patiënten, die ernstige leverfunctiestoornissen hadden, en bij wie dus na de operatie leverinsufficiëntie verwacht kon worden, géén ernstige post-operatieve reactie doormaakten, terwijl bij andere, bij wie van te voren slechts lichte stoornissen werden gevonden, de operatie

gevolgd werd door een zeer ernstige crisis, welke in sommige gevallen zelfs letaal eindigde.

Ook ik heb soortgelijke ervaringen opgedaan.

Ik zou hier tegen in willen brengen, dat het onderzoek naar de leverfunctie weliswaar ons eenige middel vormt om de waarschijnlijkheid van een al of niet falen van de detoxificeerende leverfunctie na de operatie te beoordeelen, doch dat wij nooit moeten vergeten, dat wij hierin geen methode bezitten om de reserve van de detoxificeerende functie zélf te bepalen. Dientengevolge zullen wij uiterst voorzichtig moeten zijn met het trekken van conclusies.

Niet vergeten moet ook worden, dat *de ernst van de thyreotoxicose* op zijn minst een even belangrijken factor vormt voor het ontstaan van een ernstige post-operatieve reactie als de leverfactor! Beide zijn ten nauwste verbonden. Immers hoe ernstiger de thyreotoxicose, hoe grooter is de hoeveelheid thyroxine, om niet te spreken van de schadelijke producten afkomstig van de ziekelijk veranderde stofwisseling; zij alle moeten door de lever onschadelijk worden gemaakt.

Des te sterker zal dus ook de detoxificeerende functie van de lever reeds voor de operatie belast zijn, en des te gemakkelijker zal de operatie insufficiëntie ten gevolge hebben.

Het is zonder meer duidelijk dat wanneer het eenmaal zoover is, de toxaemie bij de ernstige vormen van thyreotoxicose veel gevaarlijker zal zijn dan bij de gematigde vormen.

Om op het onderzoek naar de leverfunctie terug te komen, reeds is uiteen gezet waarom de ernst van de gevonden stoornissen niet steeds parallel gaat met den ernst van de ziekte.

Ik meen dan ook, dat men van een functioneel leveronderzoek onmogelijk meer kan verwachten, dan dat in groote lijn een zeker verband tusschen beschadiging van de lever en de post-operatieve reactie blijkt te bestaan. Dit was bij mijn onderzoek onmiskenbaar (fig. X).

Na de operatie moet men aannemen, dat de productie van schildklierhormoon tot den norm(?) is teruggebracht, en dat bij



de gunstig verloopende gevallen het hormoonoverschot, dat nog in circulatie was, binnen korten tijd wordt onschadelijk gemaakt.

Hiermee is dus de oorzaak van de beschadiging van de lever weggenomen en zal de lever, evenals het geheele organisme, tot herstel komen. Gezien het enorme regeneratievermogen van de lever zal het herstel, wanneer de afwijking niet te ernstig en niet te uitgebreid was, zeer snel en volledig optreden.

Dit is dus in de eerste plaats te verwachten bij jonge individuen die pas korten tijd ziek waren, terwijl bij langdurige ziekte, vooral ook bij oudere menschen, het herstel langzamer zal verlopen en mogelijk niet volkomen zal zijn.

Mijn onderzoek is met het bovenstaande in het algemeen in overeenstemming. Bij vertrek uit de Kliniek was bij een groot aantal patiënten de leverfunctie weer normaal geworden (fig. XI).

Na het voorgaande is duidelijk, dat de vraag, of er aanleiding voor is de tegenwoordige voor- en nabehandeling bij de operatieve behandeling van thyreotoxicose uit te breiden met een therapie, welke zich speciaal richt op verbetering van den toestand van de lever, met den meesten nadruk bevestigend moet worden beantwoord.

Voor de practijk is het van belang, dat het door middel van de ons thans ter beschikking staande middelen niet mogelijk is met zekerheid uit te maken welke patiënt wel, en welke niet bedreigd zal worden door de postoperatieve crisis.

De factoren die van overwegende beteekenis zijn bij het stellen van de prognose, zijn de ernst van de thyreotoxicose en de mate van leverbeschadiging, welke op haar beurt ook weer door den ernst van de thyreotoxicose, maar vooral door den duur van de ziekte bepaald wordt.

Daarnaast is de leeftijd van den patiënt van belang.

Het spreekt vanzelf dat men dan ook de indicatie tot behandeling van de lever bij alle patiënten zal stellen: immers iedere verbetering die in den toestand van de lever bereikt wordt beteekent een versterking van het vermogen, het hormoon onschadelijk te maken. Evenzoo zal de kans dat het operatief



ingrijpen door acute leverinsufficiëntie en een ernstige, wellicht letaal eindigende, post-operatieve crisis wordt gevolgd, daardoor kleiner worden.

Hoewel de behandeling van de lever bij thyreotoxicose op moeilijkheden stuit, doordat juist bij deze ziekte het glycogeen-opstapelend vermogen van de levercellen in het bijzonder is gestoord, heeft mijn onderzoek geleerd dat het desondanks mogelijk is tijdens de voorbehandeling in de meeste gevallen een aanzienlijke verbetering van de leverfunctie, ja zelfs niet zelden een geheel verdwijnen van de stoornissen, te bewerkstelligen (fig. VIII).

Over het algemeen had de behandeling, die elders uitvoerig is besproken, een uitstekenden invloed op de patiënten: met name werd het operatief ingrijpen door een aantal patiënten, die ongetwijfeld een zeer ernstig operatierisico hadden, buiten verwachting goed verdragen; de post-operatieve reactie was bij sommige zelfs buitengewoon gering.

Zij kan echter niet in alle gevallen een stormachtigen decursus voorkomen: een aantal patiënten maakte een ernstige post-operatieve reactie door, ook wanneer de voorbehandeling de leverfunctie duidelijk had verbeterd, of zelfs „normaal” had doen worden.

Het is echter zeer waarschijnlijk dat ook bij deze ernstig zieke patiënten de voorbehandeling haar plicht heeft gedaan en tot het uiteindelijk herstel heeft bijgedragen.

Eén patiënt hebben wij helaas verloren.

Mogelijk kunnen nog betere resultaten verkregen worden wanneer, zooals van Amerikaansche zijde is aanbevolen, onmiddellijk na de operatie een intraveneus druppelinfuus met 10 % glucoseoplossing wordt gegeven, met de bedoeling de lever, op het tijdstip dat haar functie het meest bedreigd wordt, zoo veel mogelijk te sterken.

Mijn onderzoek is bij een te klein materiaal verricht om er met zekerheid conclusies uit te kunnen trekken; het ondersteunt echter in alle opzichten de opvatting dat de leverfactor bij thyreotoxicose van de grootste beteekenis, en in het bijzonder bij de operatieve behandeling van deze ziekte, onze belangstelling volkomen waard is.

## SAMENVATTING.

Ofschoon reeds meer dan 75 jaar bekend is, dat bij thyreotoxicose beschadiging van de lever voorkomt, heeft het langen tijd geduurd voor men tot het inzicht kwam, dat deze ziekelijke afwijking rechtstreeks het gevolg is van de thyreotoxicose.

Tot op heden is nog te weinig bekend of, en zoo ja, welke klinische beteekenis de thyreogene leverbeschadiging heeft.

Dit proefschrift houdt zich met deze vraag bezig.

Daartoe wordt begonnen met het geven van een overzicht van de pathologisch-anatomische onderzoeken op dit gebied, in het bijzonder van die van de laatste 10 jaar, waaruit blijkt, dat de bij thyreotoxicose voorkomende leververanderingen, welke van een groote verscheidenheid zijn en zeer ernstige vormen kunnen aannemen, door de meeste onderzoekers voor het directe gevolg van beschadiging door het „Basedow-gift” worden gehouden. Slechts enkele achten het waarschijnlijk, dat deze het gevolg zijn van cardiale stuwung. Beide verklaringen worden ook gecombineerd.

Vervolgens wordt de experimenteele zijde van het vraagstuk belicht, en tot de slotsom gekomen, dat de lever hoogstwaarschijnlijk een uiterst belangrijke rol speelt bij het ontstaan van thyreotoxicose. De leverafwijkingen, welke bij de experimenteele thyreotoxicose analoog zijn aan die, welke bij den mensch worden waargenomen, treden op als een direct gevolg van de functioneele veranderingen, die in dit orgaan door het teveel aan schildklierhormoon te voorschijn worden geroepen.

Hoogstwaarschijnlijk wordt de taak, het organisme van het hormoonoverschot te bevrijden, in hoofdzaak door de lever vervuld. Dit orgaan vormt door het uitoefenen van deze functie een soort van „barrière”, waardoor de andere organen in eerste instantie beschermd worden tegen een teveel aan schildklierincret. Dit gebeurt echter niet, zonder dat de lever zélf van het thyroxine te lijden heeft.

In het experiment gelukt het de typische uitingen van de



thyroxinewerking in de lever aan te toonen, nog vóór dit in eenig ander orgaan mogelijk is. Het schildklierincret beïnvloedt de stofwisseling van de levercel in dien zin, dat een versterking van alle stofwisselingsfuncties en een zware stoornis in de resynthese van reservestoffen optreedt.

De voortdurende overbelasting van de celstofwisseling heeft een vermindering van de resistentie van de levercel ten gevolge, waardoor het optreden van celbeschadiging door allerlei toxische invloeden, hoogstwaarschijnlijk niet in de laatste plaats door het thyroxine zelf, verklaard wordt.

Tegelijkertijd vermindert de functioneele reserve van de lever: het gevolg hiervan is, dat op den duur haar vermogen om het hormoonoverschot uit den bloedstroom weg te nemen, insufficiënt geraakt, een teveel aan thyroxine in circulatie blijft, de andere organen op hun beurt de nadeelige gevolgen hiervan ondergaan en de thyreotoxicose klinisch aan het licht treedt.

Klinisch wordt niet zoo zelden icterus als uiting van leverbeschadiging waargenomen; verder is het in een groot aantal van de gevallen gelukt bij thyreotoxicose door middel van het onderzoek naar de leverfunctie, een aandoening van de lever waarschijnlijk te maken. Niet duidelijk is uit deze onderzoekingen geworden, in welke gevallen beschadiging van de lever in het bijzonder kan worden verwacht.

Een beschouwing welke zich bezig houdt met de *post-operatieve crisis*, de complicatie welke het grootste aandeel heeft in de operatieve mortaliteit van de thyreotoxicose, maakt het waarschijnlijk, dat acute leverinsufficiëntie, die in aansluiting aan het operatief ingrijpen optreedt, hieraan ten grondslag ligt.

Tot deze conclusie wordt gekomen, nadat hetgene dat bekend is geworden over acute leverinsufficiëntie bij andere ziekten, in overweging is genomen. In het bijzonder wordt het door acute leverinsufficiëntie veroorzaakte syndroom, bekend als de „hyperpyretische leverdood”, aan een nadere beschouwing onderworpen en met de post-operatieve thyreoïd-crisis vergeleken. Vastgesteld wordt, dat tusschen beide toestanden zoowel in klinisch als in pathologisch-anatomisch opzicht een bijna volmaakte overeenkomst bestaat.



Er van uitgaande dat de lever bij thyreotoxicose hoogstwaarschijnlijk van de grootste beteekenis is, in het bijzonder bij de operatieve behandeling van deze ziekte, wordt zeer in het kort nagegaan waarop de tegenwoordig gebruikelijke voor- en nabehandeling berust, en overwogen welke maatregelen ter verbetering van den toestand van de lever genomen zouden kunnen worden. Het belang van deze levertherapie is zonder meer duidelijk wanneer men bedenkt, dat, hoe beter de lever in staat is haar functies na te komen, hoe grooter niet alleen haar bijdrage in den hormoonafweer van het lichaam zal zijn, maar ook hoe kleiner de kans, dat in aansluiting aan het operatief ingrijpen acute leverinsufficiëntie, en daarmee een ernstige, wellicht dodelijk verloopende thyreoid-crisis, zal optreden.

Na een korte beschouwing over de moderne levertherapie wordt een voorbehandeling voorgesteld, die naast het gebruikelijke toedienen van sol. Lugoli fort., den nadruk legt op het gebruik van een *koolhydraat- en vitaminerijk dieet*, terwijl daarbij het gebruik van groote hoeveelheden *suiker* (150—200 Gr. p. d.) wordt aangeraden.

In overweging wordt gegeven ook bij de nabehandeling een plaats voor de glucosetherapie in te ruimen.

Het *eigen onderzoek*, dat vooraf gegaan wordt door een overzicht van den huidige stand van het onderzoek naar de leverfunctie, had plaats bij de 32 patiënten, die allen op de beschreven wijze werden behandeld, en bij wie, door middel van de *Bromsulphaleinproef*, de *Quick-test*, het nagaan van de *urobilinurie* en het bepalen van het *bilirubinegehalte* van het bloedserum, werd nagegaan hoe het stond met de functie van de lever, en wel op verschillende tijdstippen: bij komst, na voorbehandeling, kort na de operatie, en bij vertrek uit de kliniek.

*In 78 % van de gevallen werden stoornissen gevonden, welke voor meer dan de helft van ernstigen aard waren.*

*Het voorkomen van deze functiestoornissen bleek voornamelijk verband te houden met den ernst en den duur van de ziekte, voorts met den leeftijd van den patiënt. Het al of niet*

bestaan van hartafwijkingen was hierbij slechts van bijkomstige beteekenis.

Het gelukte door de voorbehandeling in bijna alle gevallen een aanzienlijke verbetering van de leverfunctie te bewerkstelligen, terwijl niet zelden de stoornissen geheel verdwenen.

De operatie bleek bij nagenoeg alle patiënten een zeer ongunstigen invloed op de leverfunctie te hebben; bovendien werd een duidelijk verband tusschen de na de operatie optredende functiestoornissen en den ernst van de post-operatieve reactie gevonden.

Bij vertrek waren in alle gevallen de stoornissen aanzienlijk verminderd of zelfs geheel verdwenen.

In een slotbeschouwing worden de uitkomsten van het onderzoek één voor één getoetst aan een voorstelling over de beteekenis van de lever bij thyreotoxicose, zooals die verkregen wordt door de theoretische overwegingen van de eerste hoofdstukken samen te vatten.

De resultaten van het onderzoek zijn in volkomen overeenstemming met deze zienswijze.

## ZUSAMMENFASSUNG.

Obwohl schon seit mehr als 75 Jahren bekannt ist, dass bei der Thyreotoxikose Beschädigung der Leber vorkommt, hat es lange Zeit gedauert, bis man zur Ueberzeugung kam, dass diese krankhafte Abweichung die direkte Folge der Thyreotoxikose ist.

Bis auf heute weiss man noch zu wenig Bescheid über die Tatsache, ob die thyreogene Leberbeschädigung klinische Bedeutung hat, und sollte dieses der Fall sein, welche Bedeutung ihr dann beizumessen wäre.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dieser Frage.

Dazu wird zunächst eine Uebersicht von den pathologisch-anatomischen Forschungen auf diesem Gebiete gegeben, speziell von denjenigen der letzten 10 Jahre, aus welchen hervorgeht, dass die bei der Thyreotoxikose vorkommenden Leberveränderungen, welche von grosser Verschiedenheit sind und sehr ernste Formen annehmen können, von den meisten Forschern für die direkte Folge einer Beschädigung durch das „Basedow-Gift“ gehalten werden.

Nur wenige halten es für wahrscheinlich, dass jene die Folge kardialer Stauung sein sollten.

Beide Erklärungen werden auch kombiniert.

Es folgt dann eine Erörterung der experimentellen Seite dieser Frage. Der Verfasser kommt zur Ueberzeugung, dass die Leber aller Wahrscheinlichkeit nach eine äusserst wichtige Rolle beim Entstehen der Thyreotoxikose spielt. Die den menschlichen gleichstehenden experimentellen Leberabweichungen treten auf als direkte Folge der funktionellen Veränderungen, die in diesem Organ durch das Zuviel an Schilddrüsenhormone erzeugt werden.

Höchstwahrscheinlich übernimmt die Leber in der Hauptsache die Aufgabe, den Organismus von diesem Hormonüberschuss zu befreien. Indem sie dieses tut, bildet sie eine Art „barrière“, und schützt die andern Organe vorläufig gegen zuviel Schilddrüseninkret, wird aber selber vom Thyroxin angegriffen.



Im Experiment gelingt es, die typischen Folgen der Thyroxinwirkung in der Leber zu zeigen, noch bevor dieses in irgendeinem andern Organ möglich ist. Das Schilddrüseninkret beeinflusst den Stoffwechsel der Leberzelle solchergestalt, dass sich eine grössere Intensität der Stoffwechselfunktionen zeigt, gleichzeitig mit einer schweren Störung in der Resynthese aller Reservestoffe.

Infolge der fortwährenden Ueberbelastung des Zellenstoffwechsels wird die Resistenz der Leberzelle immer schwächer; daraus erklärt man die oft vorkommende Zellenbeschädigung durch vielerlei toxische Einflüsse, höchstwahrscheinlich nicht an letzter Stelle durch das Thyroxin selbst.

Zugleicherzeit nimmt die funktionelle Reserve der Leber ab: dieses hat zur Folge, dass sie auf die Dauer nicht genügend dazu im Stande ist, den Hormonüberschuss aus der Zirkulation fort zu schaffen, dass also zuviel Thyroxin im Blute bleibt, die anderen Organe darunter zu leiden anfangen und die Thyreotoxikose klinisch ans Tageslicht tritt.

Klinisch sieht man öfters Gelbsucht als Folge einer Leberbeschädigung; in mehreren Fälle gelang es bei der Thyreotoxikose mittels Leberfunktionsprüfungen Erkrankung der Leber wahrscheinlich zu machen. Aus diesen Untersuchungen ist nicht deutlich hervorgegangen, in welchen Fällen man speziell Beschädigung der Leber erwarten kann.

Eine Betrachtung, die sich beschäftigt mit der *post-operativen Krise*, der Komplikation, welche zum grössten Teil die operative Mortalität der Thyreotoxikose verschuldet, macht es wahrscheinlich, dass akute Leberinsuffizienz, die nach dem operativen Eingriff auftritt, dieser Sache zu Grunde liegt.

Der Verfasser kommt zu diesem Schluss, nachdem er all dasjenige, was man über akute Leberinsuffizienz bei anderen Krankheiten erforscht hat, mit in Betracht gezogen hat. Speziell das durch akute Leberinsuffizienz verursachte Syndrom, bekannt unter dem Namen „hyperpyretischer Lebertod“, zieht er zu genauerer Betrachtung heran, und vergleicht es mit der postoperativen Thyreoidkrise. Er stellt fest, dass zwischen beiden Zuständen, sowohl in klinischer als auch in pathologisch-anatomischer Hinsicht eine grosse Uebereinstimmung besteht.

Ausgehend von der Ansicht, dass die Leber bei der Thyreo-

toxikose aller Wahrscheinlichkeit nach von grösster Bedeutung ist, namentlich bei operativer Behandlung dieser Krankheit, setzt er nun kurz auseinander, worauf die heutzutage gebräuchliche Vor- und Nachbehandlung beruht, und erwägt, welche Massnahmen man zur Verbesserung des Leberzustandes nehmen könnte. Die Wichtigkeit dieser Lebertherapie wird jedem ohne Weiteres einleuchten, wenn man bedenkt, dass, je besser die Leber ihre Funktion zu erfüllen im Stande ist, um so grösser nicht nur ihr Anteil an der Hormonabwehr des Körpers sein wird, sondern auch um so kleiner die Möglichkeit einer im Anschluss an den operativen Eingriff auftretenden Leberinsuffizienz und dazu einer ernstesten, womöglich tödlich ausgehenden Thyreoidkrise.

Einer kurzen Betrachtung über die moderne Lebertherapie folgt nun ein Vorschlag zur Vorbehandlung, die neben dem gebräuchlichen Verabreichen von sol. Lugoli fort. den Nachdruck legt auf den Gebrauch einer *Kohlhydrate- und Vitaminreichen* Diät, und dabei zum Gebrauch grosser Quantitäten Zucker (150—200 Gr. d. d.) rät.

In Erwägung wird gegeben, auch bei der Nachbehandlung der Glukosetherapie einen Platz einzuräumen.

Die *eigenen Untersuchungen*, die von einer Uebersicht des heutigen Standes der Leberfunktionsprüfung vorangegangen werden, fanden statt an 32 Patienten, die alle in der beschriebenen Weise behandelt wurden, und bei denen, mittels der *Bromsulphaleinprobe*, des *Quick-testes*, durch das Beobachten der *Urobilinurie*, und das Bestimmen des *Bilirubingehaltes* im Blutserum, verfolgt wurde, wie es stand um die Leberfunktion, und zwar zu verschiedenen Zeiten: beim Eintreffen in die Klinik, nach der Vorbehandlung, kurz nach der Operation und bei der Entlassung.

*78 % der Fälle wiesen Störungen auf, welche zur grösseren Helité ernsthafter Art waren.*

*Es stellte sich heraus, dass das Vorkommen dieser Funktionsstörungen hauptsächlich zusammenhängt mit dem Ernst und der Dauer der Krankheit, ausserdem mit dem Alter des Patienten. Ob das Herz dabei beteiligt war, war von nebensächlicher Bedeutung.*

Es gelang durch die Vorbehandlung in fast allen Fällen eine beträchtliche Verbesserung der Leberfunktion zu erreichen, während nicht selten Störungen vollkommen verschwanden.

Es zeigte sich, dass die Operation bei nahezu allen Patienten sehr ungünstig auf die Leberfunktion wirkte; ausserdem trat ein deutlicher Zusammenhang zwischen den nach der Operation auftretenden Funktionsstörungen und dem Ernst der postoperativen Reaktion zu Tage.

Bei der Entlassung waren in allen Fällen die Störungen merklich zurückgegangen, oder sogar vollkommen verschwunden.

In einer Endbetrachtung werden die Ergebnisse der Untersuchung verglichen mit einer Vorstellung über die Bedeutung der Leber bei der Thyreotoxikose, wie diese geformt wurde durch die Zusammenfassung der theoretischen Betrachtungen in den ersten Kapiteln.

Die Resultate der Forschung stimmen mit diesen Ansichten vollkommen überein.



## SUMMARY.

Liver damage accompanying thyrotoxicosis has been known for more than 75 years. Nevertheless a long time has passed before this condition was recognised to be a direct result of the thyrotoxicosis.

Up till now it is not sufficiently understood whether the thyrogenic liver damage has a clinical significance, or not.

This dissertation analyses this question.

The author surveys the literature on the pathologic-anatomical data concerning the subject, especially those of the last 10 years. It appears that the liver-changes occurring in thyrotoxicosis are of a great variety, and can assume very serious shape.

Most investigators consider these hepatic lesions as a direct result of thyroxin poisoning, while a few think it probable that these are the consequence of cardiac congestion.

Both explanations are combined also.

Then the experimental side of the problem is exposed, and the author concludes, that the liver most probably plays a very important part in the pathogenesis of thyrotoxicosis.

The hepatic lesions in experimental thyrotoxicosis are analogous to those observed in man. They appear as a direct result of the functional changes, which are called forth in this organ by the surplus of the thyroid hormone.

The task of delivering the organism from the hormone excess, is most probably chiefly performed by the liver. Thus it forms a kind of barrier, by which the other organs are in first instance protected against a surplus of thyroxin.

This does not happen however, without the suffering of the liver itself from the thyroid secretion. In the experiment the typical effects of thyroxin action can be demonstrated in the liver, before this is possible in any other organ. The thyroid hormone affects the metabolism of the liver cell; thus an intensifying of all metabolic functions and a heavy disturbance in the resynthesis of reserve-materials appears.

The continual overloading of the cell-assimilation results in a decrease of the resistance of the liver cell. This decreased resistance explains the cell damage, caused by all kinds of toxic influences, most probably not in the least by thyroxin itself.

At the same time the functional reserve of the liver decreases.

In the long run its faculty of removing the hormone surplus from the blood current fails; an excess of thyroxin remains in circulation; the other organs in their turn experience the detrimental results, and thyrotoxicosis comes forward clinically.

As a clinical feature of liver damage, jaundice is not rarely observed; moreover in a great number of cases it has been possible by means of the various tests for liver function, to establish signs of hepatic involvement. It has not become clear however, in which cases damage of the liver can be expected in particular.

The greatest share in the operative mortality of thyrotoxicosis is due to the occurrence of a *post operative crisis*, the cause of which probably lies in acute hepatic insufficiency following the operation.

This is concluded after considering the features of acute insufficiency of the liver in other diseases. The syndrome, caused by acute liver insufficiency, known as „the hyperpyretic liver death“, is particularly subjected to a nearer observation, and is compared with the post operative thyroid crisis. Both conditions, in clinical as well as pathologic-anatomical respect, appear to be almost perfectly alike.

Proceeding from the fact, that the liver most probably is of the greatest importance in thyrotoxicosis, particularly in the operative treatment of this disease, the usual pre- and post-operative treatments are analysed, and then it is considered, which measures might be taken to improve the condition of the liver.

The importance of this liver therapy is stressed by the points, that the better the liver is capable of performing its functions, not only the more it will be successful in protecting the organism against thyroxin, but also the less the change of development of post operative hepatic insufficiency, and an eventual (lethal) thyroid crisis, will be.



After a summary of the modern principles of liver therapy is given, a pre-operative treatment is suggested, which, next to the usual administration of Lugol's solution, emphasizes a *carbohydrate diet, rich in vitamins*, while moreover the use of large quantities of *glucose* (150—200 Gr. a day) is advised.

The glucose therapy, as a routine method, is also suggested in the post-operative treatment.

A brief survey of the present state of the various tests for hepatic function, precedes *the authors investigations* on 32 patients, all treated in the way described, by means of the *Bromsulphalein test*, the *Quick hippuric acid test*, the tracing of the *urobilinury*, and the determination of the *bilirubine* content of the blood serum.

These tests were performed at different periods: on arrival, after pre-operative treatment, shortly after the operation, and on departure.

*In 78 % of the cases evidence was found of impaired liver function. In more than half of these cases the disturbances were of a serious nature.*

*The occurrence of hepatic dysfunction appeared to be chiefly connected with the seriousness and the duration of the disease, further with the age of the patient. The existence or non-existence of heart involvement was herewith of adventitious significance only.*

*By the pre-operative treatment in almost all cases a considerable improvement of the liver function could be brought about, while not rarely the disturbances disappeared entirely.*

*Almost invariably the operation caused a serious disturbance of the liver function; moreover a distinct connection was found between this dysfunction of the liver and the seriousness of the post operative course.*

*On departure in all cases the disturbances had considerably decreased, or even entirely disappeared.*

In a final conclusion the results of the investigation are tested on a representation about the significance of the liver in



thyrotoxicosis, as it is obtained by summing up the theoretic contemplations of the first chapters.

The authors data are completely in correspondence with this view.

## LITERATUURLIJST.

- Abelin, I., E. Goldener en B. Kobori: „Ueber die Bedeutung des Fettes für die Stoffwechselwirkung der Schilddrüse.“  
Biochem. Ztschr. 174: 232—256, 1926.
- Abelin, I. en P. Kürsteiner: „Ueber den Einflusz der Schilddrüsen-  
substanzen auf den Fettstoffwechsel.“  
Biochem. Ztschr. 198: 19—46, 1928.
- Abelin, I. „Ernährung und Schilddrüsenwirkung.“  
Biochem. Ztschr. 228: 164—232, 1930.
- Abelin, I. „Ergebnisse und Probleme der neueren Schilddrüsenforschung.“  
Wiener Klin. Wchschr. 49: 1185—1190, 1936.
- Adlersberg, D. en H. Minibeck: „Ist die Hippursäureausscheidung  
nach Belastung mit Benzoësäure eine brauchbare Leberfunktionsprüfung?“  
Ztschr. f. klin. Med. 129: 392—412, 1936.
- Althausen, T. L. „Effects of administration of glucose and insulin on the  
glycogen content of normal and experimental damaged livers.“  
Ann. Int. Med. 6: 193—200, 1932.
- Althausen, T. L. „Dextrose therapy in diseases of the liver.“  
Journ. Am. Med. Ass. 100: 1163—1167, 1933.
- Althausen, T. L. en G. K. Wever, „Galactose tolerance in hyperthy-  
roidism.“  
Jr. Clin. Invest. 16: 257—259, 1937.
- Asher, L. en V. Calvo—Criado: „Nachweis der entstehung von  
Kohlehydraten aus Fett und Abhängigkeit derselben von der Leber.“  
Biochem. Ztschr. 164: 76—96, 1925.
- Askanaazy, M. „Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntniss des  
Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskel-  
erkrankung.“  
Deutsch. Arch. f. klin. Med. 61: 118—137, 1898.
- Aszmann, H. „Leber und Milz bei Morbus Basedow.“  
Münch. med. Wchschr. 6: 221—225, 1931.
- Bang, O. „Klinische Urobilinstudien.“  
Acta Med. Scand. (Suppl. 29), 1929.
- Bargen, J. A. en F. W. Rankin: „Tests of hepatic function in carcinoma;  
their value in cases of neoplasm of the colon with, and without me-  
tastasis to the liver.“  
Ann. o. Surgery: 91: 225—232, 1930.
- Bartels, E. C. „Liver function in hyperthyroidism as determined by the  
hippuric acid test.“  
Ann. of Int. Med. 12: 652—674, 1938.

- Bartlett Jr., W. Discussie voordracht Dr. Maddock.  
Journ. Am. Med. Ass. 109: 2135, 1937.
- Bartlett, Jr., W. „The hydration of hyperthyroid patients and its relationship to edema, especially cerebral.”  
Surg. Gyn. & Obst. 71: 450—453, 1940.
- Bauer „Die Prüfung der Leberfunktion mittels der Probe auf alimentäre Galaktosurie.”  
Berl. Klin. Wchnschr. 31: 1498—1499, 1912.
- Beaver, D. C. en J. de J. Pemberton: „The pathologic anatomy of the liver in exophthalmic goiter”.  
Ann. of Int. Med. 7: 687—708, 1933.
- Beckmann, K. „Die Funktionsprüfung der Leber.”  
Zentr. Bltt. f. inn. Med. 54: 737, 1933.
- Bergmann, G. von: „Zur funktionellen Pathologie der Leber.”  
Klin. Wchnschr. 17: 776—780, 1927.
- Berman, A. J. „Functioneel leveronderzoek met Natrium-D-lactaat.”  
Acad. Proefschrift, Amsterdam, 1939.
- Blank, E. E. „Carbohydrate metabolism in thyrotoxicosis; an experimental study.”  
Surg. Gyn. & Obst. 71: 156—167, 1940.
- Blum, F. en R. Grützner: „Jodumsetzungen im Organismus.”  
Ztschr. f. physiol. Chemie 110: 277—297, 1920.
- Bokkel Huinink, J. W. G. ten „Over de verklaring van de urobilinurie bij haematomen en een nieuw gezichtspunt betreffende het ontstaan van urobilinogeen uit galkleurstof.”  
Geneesk. Bladen enz., 38ste reeks, No. VI, 1941.
- Bollman, J. L. en F. C. Mann: „Experimentally produced lesions of the liver.”  
Ann. Int. Med. 5: 699—712, 1931.
- Boyce, F. F. „The so called liver death syndrome in surgery.”  
Surg. Gyn. & Obst. 61: 122—123, 1935.
- Boyce, F. F., J. R. Veal en M. A. McFetridge: „An analysis of the mortality of gall-bladder surgery.”  
Surg. Gyn. & Obst. 63: 43—53, 1936.
- Boyce, F. F. en E. M. McFetridge: „Studies of hepatic function by the Quick hippuric acid test.”  
Arch. o. Surgery 37: 401—455, 1938.
- Bösl, O. „Ueber die Einwirkung von Thyroxin auf den Glycogengehalt des Skelettmuskels und der Leber bei Meerschweinchen.”  
Biochem. Ztschr. 202: 299—319, 1928.
- Brandis, H. J. von „Neuere Untersuchungen über den Wert der Leberfunktionsprüfung für die chirurgische Indikationsstellung.”  
Arch. f. klin. Chir. 193: 436—438, 1938.
- Bröchner—Mortensen, K. en E. Möller: „The cholesterol content of the bloodserum in thyrotoxicosis.”  
Acta Med. Scand. 104: 259—277, 1940.



- Bryan, A. W. „Clinical and experimental studies of sodium benzoate: value of sodium benzoate test of renal function and effect of injury of liver on hippuric acid synthesis.”  
Journ. Clin. Invest. 2: 1, 1925.
- Bulmer, E. „The Bromsulphalein test of liver function.”  
The Lancet 1928 II: 325—326.
- Bunge, G. en D. Schmiedeberg: „Ueber die Bildung der Hippursäure.”  
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 6: 233—255, 1877.
- Bürger, M. en H. Habs: Ueber Störungen der Cholesterin- und Fettresorption bei Lebercirrhose.”  
Klin. Wchnschr. 45: 2125—2128, 1927.
- Bürger, M. „Die klinische Bedeutung des hyperglykämisierenden Prinzips im Pankreas.”  
Klin. Wchnschr. 8: 351—354, 1931.
- Burton, F. W. „Pigmentation and other cutaneous affections in Graves' Disease.”  
Lancet II: 573, 1888.
- Buschan „Die Basedow'sche Krankheit.”  
Leipzig en Weenen, 1894.
- Büttner, „Ueber post-operatives Leberkoma und Insulintraubenzucker-nachbehandlung.”  
Arch. f. klin. Chirurgie 173: 17—19, 1932.
- Cameron, G. R. en W. A. E. Karunaratne: „Liver changes in exophthalmic goiter.”  
Journ. Path. and Bact. 54: 283—288, 1935.
- Cantarow, A. „Hepatic function”.  
Arch. Int. Med. 54: 540—550, 1934.
- Cantarow, A. „Studies of hepatic function”.  
Arch. Int. Med. 56: 521—529, 1935.
- Cattel, R. B. „The iodine treatment of Basedow's disease.”  
Verh. ber. II Int. Kropfkongf. Bern, 1933, blz. 161—175.
- Coller, F. A. en W. G. Maddock: „Water and electrolyte balance.”  
Surg. Gyn. & Obst. 70: 340—354, 1940.
- Cori, C. F. en G. T. Cori: „The fate of sugar in the animal body.”  
Jr. Biol. Chem. 76: 755—795, 1928.
- Courcy, J. L. De: „Liver deaths in general surgery.”  
Ann. o. Surgery 106: 58—61, 1937.
- Cramer, W. en Krause R. A.: „Carbohydrate metabolism in its relation to the thyroid gland.”  
Proceed. of the Royal Society Ser. B. vol. 86: 550.  
The Brit. Med. Journ. II: 380, 1913.
- Crile Jr. G. Discussie voordracht Dr. Maddock,  
Journ. Am. Med. Ass. 109: 2135, 1937.
- Crotti „Thyroid and Thymus.”  
2nd. edit. Philadelphia and New York, 1922.

- Davis, N. C. en G. H. Whipple: „The influence of fasting and various diets on the liver injury effected by chlorophorm anesthesia.”  
Arch. Int. Med. 23: 612, 1919.
- Dinsmore, R. S. „Factors influencing morbidity in thyroid surgery.”  
Journ. Am. Med. Ass. 109: 179—183, 1937.
- Dragstedt, C. A. en M. A. Mills: „Bilirubinaemia and Bromsulphalein retention.”  
Proc. Soc. Exp. and Med. 34: 467—468, 1936.
- Dresel, K., Goldner, M. en Himmelweit, F.: „Zum Basedowproblem.”  
Dtsche Med. Wchnschr. 7: 259—261, 1929.
- Drill, V. A. en H. W. Hays: „Hyperthyroidism and liverfunction in relation to B. vitamins.”  
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 43: 450—453, 1940.
- Eder, M. D. „Three cases of jaundice occurring in persons suffering from exophthalmic goiter.”  
Lancet I: 1758, 1906.
- Eiss, S. „Conservation of hepatic function in gall-bladder operations.”  
Ann. o. Surgery 98: 348—353, 1933.
- Eitel, H. en A. Loeser: Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen, Schilddrüse und Kohlehydratstoffwechsel der Leber.”  
Klin. Wchnschr. 40: 1669—1671, 1932.
- Eitel, H. en A. Loeser: „Schilddrüsentätigkeit und Hypophysenvorderlappen.”  
Klin. Wchnschr. 42: 1748—1751, 1932.
- Eppinger, H. „Innere Klinik der Basedow'schen Krankheit.”  
Verh. Ber. II Int. Kropfkonf. Bern, 1933, blz. 104—124.
- Euler, U. S. von „Thyroxin und Gewebsoxydation.”  
Klin. Wchnschr. 17: 671, 1933.
- Eusterman: Discussie mededeeling Robertson.  
Journ. Am. Med. Ass. 99: 2077, 1932.
- Fahr, „Ueber Herzveränderungen bei Hyperthyreose.”  
Verh. ber. II Int. Kropfkonf. Bern, 1933, blz. 202—203.
- Farner, E. „Beiträge zur pathologische Anatomie des Morbus Basedowii mit besonderen Berücksichtigung der Struma.”  
Diss. Berlin; Virchow's Arch. Bnd. 143: 9, 1896.
- Farrant, R. „Hyperthyroidism: its experimental production in animals.”  
The Brit. Med. Journ. II: 1363—1367, 1913.
- Fiessinger, N., F. Thiebaut en J. Dierycck: „l'Epreuve de la galctosurie dans les ictères.”  
Ann. de Médecine 31: 219—245, 1932.
- Forsgren, E. „On he relationship between the formation of bile and glycogen in the liver of rabbit.”  
Skand. Arch. f. Physiol. 53: 137—151, 1928.
- Forsgren, E., Wilander, O., Agren G. en Holmgren Hj.: „Ueber Glykogen- und Gallenbildung in der Leber.”  
Skand. Arch. f. Physiol. 55: 144—161, 1929.

- Frazier, W. D. en A. B. Frieman: „Alterations in liver glycogen following thyroid, iodine and glucose feedings.“  
Surg. Gyn. & Obst. 60: 27—29, 1935.
- Freund, I. „Ueber neuere Modifikationen der Leberfunktionsprüfung mit Lävulose- und Galaktosebelastung.“  
Klin. Wchnschr. 19: 815—819, 1932.
- Friedmann, E. en H. Tachau: „Ueber die Bildung des Glykokolls im Tierkörper.“  
Biochem. Zschr. 35:88—103, 1911.
- Gaill „Die Basedowsche Krankheit.“  
Diss. München, 1883.
- Gebele „Ueber die Thymus persistens beim Morbus Basedowii.“  
Beitr. z. klin. Chir. 70: 20—86, 1910.
- Gerlei, F. „Nécrose du foie consécutive à l'empoisonnement par la thyroxine.“  
Ann. d'Anat. Pathol. X: 555—560, 1933.
- Gissel, „Leberschädigungen bei Morbus Basedow und ihre Gefahren für die Operation.“  
Arch. f. klin. Chirurgie 173: 19—20, 1932.
- Goodpasture, E. W. „Myocardial necrosis in hyperthyroidism.“  
Journ. Am. Med. Ass. 76: 1545—1550, 1921.
- Graham, E. A. „The resistance of pups to late chlorophorm poisoning in its relation to liver glycogen.“  
Jr. Exper. Med. 21: 185, 1915.
- Graham, E. A. „Lowering the mortality after operations on the biliary tract.“  
Illinois M. J. 60: 196, 1931.
- Habán, G. „Ueber die Leberveränderungen bei Morbus Basedowii mit besonderer Berücksichtigung der Lebercirrhose.“  
(Zieglers) Beitr. z. path. u. z. allgem. Path. 92: 88—100, 1933.
- Habán, G. „Leberveränderungen bei experimentellem Hyperthyreoidismus.“  
Beitr. z. path. Anat. u. z. allgem. Pathol. 95: 573—589, 1935.
- Habán, G. „Nierenveränderungen bei Basedowscher Krankheit und experimentellem Hyperthyreoidismus.“  
(Zieglers) Beitr. z. path. u. z. allgem. Pathol. 98: 136—144, 1936/37.
- Habershon, W. „Exophthalmic goiter; heart disease; jaundice; death.“  
Lancet I: 510, 1874.
- Hashimoto, H. „The heart in the experimental hyperthyroidism with special reference to its histology.“  
Endocrinology 5: 579—606, 1921.
- Heinemann, K. „Experimentelle Untersuchungen zur Frage der serösen Entzündung bei Ratten, Kaninchen, und Katzen.“  
(Zieglers) Beitr. z. path. u. z. allgem. Path. 98: 545—562, 1936/37.
- Heinemann K. „Zur Frage des Vorkommens einer serösen Hepatitis beim Menschen.“  
(Zieglers) Beitr. z. path. u. z. allgem. Path. 99: 1—16, 1937.



- Heinlein, H. en I. Dieckhoff: „Organveränderungen durch Thyroxin.“  
Virchows Arch. f. path. Anat. u. Phys. 297: 252—264, 1936.
- Heilmeyer, L. „Blutfarbstoffwechselstudien. III Mitteilung: Blutmauserung und Leberfunktion beim Morbus Basedow.“  
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 171: 515—529, 1931.
- Helwig, F. C. en C. B. Schütz: „A liver kidney syndrome.“  
Surg. Gyn. & Obstr. 55: 570—580, 1932.
- Hendon, G. A. „Experiences with venoclysis.“  
Ann. o. Surgery 91: 753—760, 1930.
- Henschen, C. „Die Bedeutung der Leber in der Chirurgie.“  
Arch. f. klin. Chirurgie 173: 488—646, 1932.
- Herlitz, C. W. „A contribution to the knowledge of the function of the liver and the reticulo-endothelial system, particularly in infectious diseases of children.“  
Acta Paediatrica 7-Supp. V: 1—80, 1931.
- Heyd, C. G. „The liver and its relation to chronic abdominal infection.“  
Ann. o. Surg. 79: 55—77, 1924.
- Himmelberger, L. R. „A thyroïd hormone in the blood and urine in Graves' disease.“  
Endocrinology 16: 264—266, 1932.
- Hirose, M. „Ueber die alimentäre Galaktosurie bei Leberkrankheiten und Neurosen.“  
Dtsch. Med. Wchnsch. blz. 1414—1416, 1912.
- Hirst „Mortality of operations after strumectomy in cases of exophthalmic goiter with special reference to gynecological operations.“  
Jr. o. Obstetr. 1905, Sept., blz. 367.
- Holst, J. „Pathologische Anatomie der Organe ausser der Schilddrüse bei der Basedowschen Krankheit.“  
Verh. ber. II Int. Kropfkongf., Bern, 1933: Blz. 62—104.
- Hurxthal, L. M. „Blood cholesterol in thyroid disease.“  
Arch. Int. Med. 52: 86—95, 1933.
- Von Issekutz, B. „Ueber den Angriffspunkt des Thyroxins.“  
Wiener Klin. Wchnschr. 43: 1325—1330, 1935.
- Jones, C. M. „Newer concepts of liver disease.“  
New England J. Med. 215: 432, 1936.
- de Josselin de Jong, R. „Die pathologische Anatomie der Struma bei Hyperthyreose resp. Morbus Graves-Basedow.“  
Verh. ber. II Int. Kropfkongf. Bern, 1933, blz. 1—61.
- Judd, E. S. „The physiology of the liver and its relation to surgery of the biliary tract.“  
Ann. o. Surgery 90: 1035—1045, 1929.
- Kastert „Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Schilddrüseninkretes auf die Leberzelle.“  
Virchows Archiv f. Path. u. Phys. 302: 728—741, 1938.
- Kendall, E. C. „The physiologic action of the thyroxin.“  
Endocrinology 3: 156—163, 1919.

- Kerr, W. J. en G. Y. Rusk: „Acute yellow atrophy associated with hyperthyroidism.”  
Med. Clin. North America 6: 445—459, 1922.
- Kerr, W. J. „Necrosis of heart and liver in thyrotoxicosis, with some notes on possible changes in other organs.”  
North West Med. 29: 430—431, 1930.
- Kilian, J. A. Discussie mededeeling Robertson.  
Journ. Am. Med. Ass. 99: 2077, 1932.
- Klose, H. „Die Chirurgie der Basedowschen Krankheit.”  
Neue Dtsch. Chirurgie (P. von Bruns) 44: 371, 1929.
- Kocher, A. „Ueber Morbus Basedowi.”  
Mitt. a.d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 9: 1—305, 1902.
- Kohlstaedt, K. G. en Helmer: Am. J. Digest. & Nutr. III: 459—466, 1936.
- Kramer, P. Zur Prüfung des Kohlehydratstoffwechsel bei Morbus Basedowi.”  
Ztschr. f. klin. Med. 121: 472—476, 1932.
- Krayer, O. „Ueber Verteilung und Ausscheidung des Jodes nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen.”  
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 128: 116—125, 1928.
- Kugelman, B. „Ueber die Störungen im Kohlehydratstoffwechsel beim Morbus Basedow.”  
Klin. Wchnschr. 33: 1533—1534, 1930.
- Kuriyama, S. „The influence of thyroïd feeding upon carbohydrate metabolism.”  
The Journ. o. Biol. Chem. 33: 193—207, 1918.
- Lahey, F. H. „Reduction of mortality in hyperthyroidism.”  
New England J. Med. 213: 475—479, 1935.
- Laird, W. R., B. F. Brugh en W. V. Wilkerson: „Liver function studies and their clinical correlations.”  
Ann. o. Surgery 84: 703—713, 1926.
- Landau-Sitzung Aertzliche Verein in Frankfort a.M.  
Münch. Med. Wchschr. 1911, blz. 1213.
- Lehman, E. P. en E. W. Shearburn: „Thyrotoxicosis, including a study of the duration of preoperative treatment.”  
Ann. o. Surgery 109: 712—723, 1939.
- Lichtman, S. S. „Liver function in hyperthyroidism.”  
Arch. Int. Med. 50: 721—729, 1932.
- Lindeboom, G. A. „De leverfunctieproef van Quick.”  
Ned. T. v. Geneesk. 83 II: 1734—1738, 1939.
- MacDonald, D. „A practical and clinical test for liver reserve.”  
Surg. Gyn. & Obst. 69: 70—82, 1939.
- Maddock, W. G., S. Pedersen en F. A. Collier: „Studies of the blood chemistry in thyroid crisis.”  
Journ. Am. Med. Ass. 109: 2130—2135, 1937.

- Mager, A. „Die alimentäre Hyperglykämie bei Morbus Basedow und Thyreotoxikosen.“  
Ztschr. f. Klin. Med. 121: 465—472, 1932.
- Mann, F. C. „Hepatic function in relation to hepatic pathology: Experimental observations.“  
Ann. Int. Med. 8: 432—445, 1934.
- Manzini, C. „Anatomisch-pathologische Veränderungen der Leber und ihre histopathogenetische Deutung beim Morbus Flaiani-Basedow.“  
Zentr. blatt f. allgem. Path. u. Path. Anat. 67: 73, 1937.
- Marine, D. en Lenhart, C. H. „Pathological anatomy of Exophthalmic Goiter.“  
Arch. Int. Med. 8: 265—316, 1911.
- Markoff, G. N. „Ueber den Einfluss des Thyroxins auf die Gewebsoxydation.“  
Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path 94: 377—388, 1934.
- Matti, H. „Ueber die Kombination von Morbus Basedowii mit Thymus hyperplasie.“  
Dtsch. Ztschr. f. Chir. 116: 425—487, 1912.
- Mayo, C. H. en J. de J. Pemberton: „Surgery of the thyroid and its mortality.“  
Ann. o. Surgery 78: 145—149, 1923.
- Melchior, E. „Die Chirurgie der Basedowschen Krankheit.“  
V. Brunns Beiträge, 1924, Bnd. 131.
- Meyler, L. „Investigations on the treatment of thyreotoxicosis.“  
Act. Med. Scand. 93: 48—64, 1937.
- Mills, M. A. en C. A. Dragstedt: „Bromsulphalein dye retention test as a measure of functional activity of reticulo-endothelial system.“  
Proc. Soc. Exp. and. 34: 228—231, 1936.
- Mills, A. M. en C. A. Dragstedt: Arch. Int. Med. 62: 216, 1938.
- Moebius „Die Basedowsche Krankheit.“ Weenen, 1896.
- Myhrman, G. „Ueber die Einwirkung des Thyroxins auf die Gewebsoxydation.“  
Klin. Wchschr. 52/53: 2139—2140, 1932.
- North, J. P. Discussie voordracht Dr. Maddock.  
Journ. Am. Med. Ass. 109: 2135, 1937.
- O'Leary, P. A., R. H. Greene en L. G. Rowntree: Diseases of the liver: the various types of syphilis of the liver with referrence to tests for hepatic function.“  
Arch. Int. Med. 44: 155—193, 1929.
- Opie, E. L. en L. B. Alford: „The influence of diet upon necrosis caused by hepatic and renal poisons.“  
Jr. Exper. Med. 21: 1, 1915.
- Panthaleon van Eck, H. J. M. van, „De insuline-glucose therapie by leveraandoeningen.“  
Acad. Proefschrift, Leiden, 1939.
- Paul „Zur Basedow'schen Krankheit.“  
Berl. Klin. Wchschr. 2: 277—280, 1865.



- Pende, N. „La glande thyroïde dans ses rapports avec l'acidose diabétique.”  
Verh. ber. II Int. Kropfkongf. Bern. 1933, blz. 259—260.
- Pettavel, C. A. „Beitrag zur Pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii.”  
Dtsch. Ztschr. f. Chir. 116: 488—542, 1912.
- Piersol, G. M. en M. M. Rothman: „Practical value of liver function tests.”  
Journ. Am. Med. Ass. 91: 1768—1773, 1928.
- Quick, A. J. „The conjugation of benzoic acid in man.”  
Journ. Biol. Chem. 92: 65—85, 1931.
- Quick, A. J. „The site of the synthesis of hippuric acid and phenyl-aceturic acid in the dog.”  
Journ. Biol. Chem. 96: 73—81, 1932.
- Quick, A. J. „The synthesis of hippuric acid: a new test of liver function.”  
Am. Journ. Med. Sci. 185: 630—635, 1933.
- Quick, A. J., M. Stanley-Brown en F. W. Bancroft: „A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice.”  
Am. Journ. Med. Sci. 190: 501—511, 1935.
- Quick, A. J. „Clinical value of the test for hippuric acid in cases of disease of the liver.”  
Arch. Int. Med. 57: 544—556, 1936.
- Raab, W. en C. Terplan: „Morbus Basedowii mit subacuter Leberathrophie.”  
Medizin. Klinik 33/34: 1154—1156, 1923.
- Rautmann, H. „Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Basedowsche Krankheit.”  
Mitt. a.d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 28: 489—618, 1915.
- Ravdin, I. S. „Some aspects of carbohydrate metabolism in hepatic disease.”  
Journ. Am. Med. Ass. 93: 1193—1199, 1929.
- Retzlaff, L. „Ueber das Vorkommen von Leberschädigung bei Morbus Basedow.”  
Ztschr. f. Klin. Med. 132: 5127—537, 1937.
- Rich, A. R. „The pathogenesis of the forms of jaundice.”  
Bulletin of the Johns Hopkins Hosp. 47: 338—377, 1930.
- Rienhoff Jr., W. F. „Diseases of the thyroid gland.”  
Practice of Surgery, edit. b. Dean Lewis, vol. VI, 1934.
- Robertson, W. E., W. A. Salm, F. W. Konzelmann: „Functional capacity of the liver; comparative merits of the five most popular tests.”  
Journ. Am. Med. Ass. 99: 2071—2077, 1932.
- Romeis, B. „Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins.”  
Biochem. Ztschr. 135: 85—107, 1923.
- Rosenthal, S. M. „The phenoltetrachlorphtalein test for hepatic function.”  
Journ. Am. Med. Ass. 83: 1049—1053, 1924.

- Rosenthal, S. M. en E. C. White: „Clinical application of the Bromsulphalein test for hepatic function“.  
Journ. Am. Med. Ass. 84: 1112—1114, 1925.
- Rosenthal, S. M. en W. Bourne: „The effect of anaesthetics on hepatic function.“  
Journ. Am. Med. Ass. 90: 377—379, 1928.
- Rössle, R. „Ueber die Leber bei der Basedow'schen Krankheit.“  
Verh. ber. II Int. Kropfkonf. Bern, 1933, blz. 222—232.
- Rössle, R., „Ueber die Veränderungen der Leber bei der Basedowschen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organkle-  
rosen.“  
Virchows Archiv f. Path. Anat. u. Phys. 291: 1—46, 1933.
- Rubino, P., B. Varela en J. A. Collazo: „Vergleichende Versuche  
über die Wirkung des Insulins und des Synthalins auf die Glycogen-  
menge der Leber und des Muskels.“  
Klin. Wchnschr. 7: 2186—2190, 1928.
- Ryssel, E. R., van, Vergadering Klin. Genootschap, Rotterdam.  
Ned. T. v. Geneesk. 66, II: 324, 1922.
- Salomon, W. „Ueber der Ort der Hippursäurebildung beim Pflanzen-  
fresser.“  
Zsch. f. phys. Chemie 3: 365—373, 1879.
- Sanger, B. J. en E. G. Hun: „The glucose mobilization rate in hyperthy-  
roidism.“  
Arch. Int. Med. 30: 397—406, 1922.
- Sattler „Die Basedow'sche Krankheit“ in Graefe-Saemisch's Handbuch  
der gesamten Augenheilkunde.  
Bnd. 9, dl. II (Leipzig, 1906).
- Schellong, F. en B. Eisler: „Experimentelle Beiträge zur Funktions-  
prüfung der Leber und des reticulo-endothelialen Apparates mit Farb-  
stoffen; der klinische Wert der Leberfunktionsprüfung mit Tetrachlor-  
phenolphthalein.“  
Ztschr. f. d. ges. experiment. Medizin 58: 738—756, 1928.
- Schmidt, R. „Zur Klinik der Basedowschen Erkrankung und thyreogener  
Krankheitszustände überhaupt.“  
Münch. Med. Wchnschr. 25: 1044—1048, 1931.
- Schneider, E. „Ueber neuere Gesichtspunkte in der Behandlung des  
Morbus Basedow.“  
Verh. ber. II Int. Kropfkonf. Bern, 1933, blz. 326—327.
- Schneider, E. en E. Widmann: „Klinische und experimentelle Unter-  
suchungen zum Problem des Kropfes und der Basedowschen Krankheit.“  
Dtsch. Ztschr. f. Chirurgie 241: 15—33, 778—794, 1933.
- Schönholzer, G. „Der Einfluss des Thyroxins auf die Eiweisspeiche-  
rung in der Leber.“  
(Zieglers) Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 97: 527—544, 1936.
- Schrumpf, C. A. A. „Ein klinischer Beitrag zur Untersuchung der Leber-  
funktion bei Thyreotoxikose.“  
Ztsch. f. klin. Med. 129: 95—99, 1936.

- Sciaky, I. „Hyperthyroïdisme expérimental chez différentes espèces animales.“  
Annales d'anat. path. XV: 165—199, 1938.
- Shay, H. en E. Schloss: „Painless jaundice; its differential diagnosis by the galactose tolerance test.“  
Journ. Am. Med. Ass. 98: 1433—1436, 1932.
- Shorr, E., H. B. Richardson en H. G. Wolff: „Endogenous glycine formation in myopathies and Graves' Disease.“  
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 31: 207—209, 1933/34.
- Sickemeier, E. W. „Die concentratie der natriumionen in het bloedserum by hyperthyreose in verband met de indicatie tot operatie van de struma.“  
Ned. T. v. Geneesk. 81, II: 234—235, 1937.
- Simici, D., M. Popescu en A. Craifaleanu: „L'action du glucose commercial, administré comparativement par les voies digestive et intraveineuse.“  
Compt. rend. Soc. de Biol. 106: 112—115, 1931.
- Simonds, J. P. en W. W. Brandes: „The effect of experimental hyperthyroidism and of inanition on the heart, liver and kidneys.“  
Arch. o. Pathol. 9: 445—460, 1930.
- Smyth, F. S. en G. H. Whipple: „Influence of chloroform and phosphorus on bile fistula dogs.“  
Journ. Biol. Chem. 59: 623—636, 1924.
- Snapper, L., A. Grünbaum en J. Neuberg: „Ueber die Hippurssäuresynthese in der überlebenden Niere von verschiedene Tiergattungen, auch vom Menschen.“  
Biochem. Ztschr. 145: 40—46, 1924.
- Snell, A. M. en J. E. Plunkett: „The hippuric acid test for hepatic function: its relation to other tests in general use.“  
Am. Journ. Digest. & Nutr. II: 716, 1935.
- Snell, A. M. „The treatment of liver disease.“  
Ann. of Int. Med. 12: 592—608, 1938.
- Snell, A. M. en T. B. Magath: „The use and interpretation of tests for liver function.“  
Journ. Am. Med. Ass. 110: 167, 1938.
- Staub, H. Ueber beginnende Leberinsufficienz.“  
Dtsch. Med. Wchnschr. 51: 2133—2137, 1931.
- Staub, H. „Ueber klinische Leberfunktionsprüfungen.“  
Arch. f. klin. Chir. 173: 632—641, 1932.
- Strausz, H. „Zur Funktionsprüfung der Leber.“  
Dtsch. Med. Wchnschr. 27: 757—759, 1901.
- Strausz, H. „Leberfunktionsstörungen bei Morbus Basedowii.“  
Münch. Med. Wchnschr. 52: 2441, 1930.
- Sturm, A. „Zentralnervensystem und Schilddrüse.“  
Verh. ber. II Int. Kropfkongf. Bern, 1933, blz. 272—275.
- Sutcliffe, E. H. „An extraordinarily acute case of Graves disease.“  
Lancet I: 717, 1898.



- Sutton, J. E. „Acute post operative necrosis of the liver.”  
Am. Journ. Med. Sci. 192: 219—225, 1936.
- Swertz, J. M. A. „Het Na. gehalte van het bloedserum bij hyperthyreoidie in verband met de indicatie tot strumectomie.”  
Ned. T. v. Geneesk. 82, III: 4135—4140, 1938.
- Thannhauser, S. J. en H. Schaber: „Ueber die Beziehungen des Gleichgewichtes Cholesterin und Cholesterinester im Blut und Serum zur Leberfunktion.”  
Klin. Wchnschr. 7: 252—253, 1926.
- Thompson, W. O., S. G. Taylor, K. A. Meyer: „Factors influencing operative mortality in exophthalmic goiter.”  
Ann. Int. Med. 8: 350—359, 1934.
- Vaccaro, F. F. „The synthesis of hippuric acid.”  
Surg. Gyn. & Obst. 61: 36—42, 1935.
- Veelen, A. W. C. van, „De morphologische veranderingen van de lever bij de ziekte van Basedow.”  
Acad. Proefschrift, Groningen, 1938.
- Verschure, J. C. M. D. „Natriumgehalte van het bloedplasma en thyroogene leverdegeneratie.”  
Ned. T. v. Geneesk. 82, IV: 6021—6025, 1938.
- Wallace, G. B. en J. S. Diamond: „The significance of urobilinogen in the urine as a test for liverfunction.”  
Arch. Int. Med. 35: 698—725, 1925.
- Walters, W. „The function of the liver in relation to surgical procedures.”  
Ann. o. Surgery 94: 55—60, 1931.
- Warthin, A. Scott, „Hepatic lesions associated with exophthalmic goiter.”  
Ann. Int. Med. 4: 501—505, 1930.
- Wegelin, C. Discussie.  
Verh. ber. II Int. Kropfkonf. Bern, 1933, blz. 243—244.
- Weller, C. V. „Hepatic pathology in exophthalmic goiter.”  
Ann. of Int. Med. 7: 543—560, 1933.
- Westedt, „Sechs Fälle von Morbus Basedowii.”  
Diss. Kiel, 1889.
- White, W. H. „On the prognosis of secondary symptoms and conditions of exophthalmic goiter.”  
Brit. Med. Jr. II: 151—153, 1886.
- Wynndham, N. „Liver damage in thyrotoxicosis.”  
Australian & New Zealand J. Surg. 9: 385, 1940.
- Youmans, J. B. en L. M. Warfield: „Liver injury in thyrotoxicosis as evidenced by decreased functional efficiency.”  
Arch. Int. Med. 37: 1—17, 1926.
- Zawadowsky, B. M. en Perelmutter: „Ueber das Schicksal des Thyroxins im Blute und in den Geweben der hyperthyroidisierten Hühner.”  
Zentr. bltt. f. allg. Path. u. Path. Anat. 40: 145—146, 1927.

Zeldenrust, J. en C. C. van Beek: „Morphologische en experimentele bijdrage tot de pathogenese van leveraandoeningen bij Morbus Basedowii“.

Ned. T. v. Gen. 38: 889, Febr. 1939.

Idem, 38: 1114, Mrt. 1939.

Zondek, H. „Jodbehandlung des M. Basedowii.“

Klin. Wchnschr. 14: 637, 1930.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

PROFESSOR OF THE HISTORY OF ARTS  
UNIVERSITY OF CHICAGO

CHICAGO, ILLINOIS  
1900

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

PROFESSOR OF THE HISTORY OF ARTS  
UNIVERSITY OF CHICAGO

CHICAGO, ILLINOIS  
1900

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

PROFESSOR OF THE HISTORY OF ARTS  
UNIVERSITY OF CHICAGO

CHICAGO, ILLINOIS  
1900

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

PROFESSOR OF THE HISTORY OF ARTS  
UNIVERSITY OF CHICAGO

CHICAGO, ILLINOIS  
1900

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

PROFESSOR OF THE HISTORY OF ARTS  
UNIVERSITY OF CHICAGO

CHICAGO, ILLINOIS  
1900

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

PROFESSOR OF THE HISTORY OF ARTS  
UNIVERSITY OF CHICAGO

CHICAGO, ILLINOIS  
1900

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
DEPARTMENT OF THE HISTORY OF ARTS

P. 481.







## STELLINGEN.

---

### I.

De crisis na strumectomie wegens thyreotoxicose moet worden opgevat als een auto-intoxicatie, veroorzaakt door het insufficiënt worden van de lever.

### II.

Het is gewenscht bij de voor- en nabehandeling bij operatie wegens thyreotoxicose een plaats in te ruimen voor een behandeling, welke verbetering van de leverfunctie ten doel stelt.

### III.

De chirurgische behandeling van patiënten met long-tuberculose behoort uitsluitend te geschieden op aanwijzing van een long-arts.

### IV.

Bij de behandeling van den status asthmaticus verdient het aanbeveling adrenaline in den vorm van een suspensie in olie toe te passen.

### V.

Phtisis pulmonum kan zich ontwikkelen in aansluiting aan een primaire infectie met tubercelbacillen.

### VI.

Bij de operatieve behandeling van orbita-tumoren is het volgen van den transcranieelen weg te verkiezen boven de operatiemethode van Krönlein.



## VII.

De „hémodiagnostic rapide" volgens Brumpt (waarbij in een druppel bloed de (typhus)agglutinenen direct worden aange- toond door middel van een gekleurde bacteriesuspensie) is minder betrouwbaar dan de gewone reactie van Widal en is voor den medicus practicus ongeschikt.

(Presse Médicale, 61, Juli '41, blz. 765).

## VIII.

Bij hydrocephalus internus overwege men, na voorafgaande ventriculographie, de mogelijkheid van een operatieve behan- deling (ventriculostomie volgens Stookey en Scarff).

(Bull. Neurol. Inst. New York, V, Oct. '36, blz. 348).

## IX.

Men zij voorzichtig met het toepassen van sulfanilamide en sulfapyridine bij otitis media.

## X.

Het Röntgenonderzoek vormt een niet te verwaarloozen hulp- middel bij de diagnostiek van de placenta praevia.

## XI.

De behandeling van chorea minor met intralumbale injecties van eigen serum dient meer te worden toegepast.

## XII.

De directeur van een groote ziekeninrichting dient arts te zijn.















