Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Carcinoom en anaemie

https://hdl.handle.net/1874/275856

A-4e-192. 22 Febr. 1921.

CARCINOOM EN ANAEMIE

M. J. ROESSINGH

CARCINOOM EN ANAEMIE

A. 4e 192, 1921.

CARCINOOM EN ANAEMIE

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. W. VOGELSANG, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS HET BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT, TE VERDEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE OP DINSDAG 22 FEBRUARI 1921 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR DOOR

MARIUS JOHAN ROESSINGH

ARTS

GEBOREN TE GRONINGEN

DRUKKERIJ ZUIDAM — UTRECHT

AAN MIJN OUDERS

Meer nog en objectiever misschien dan direct na het beëindigen mijner studie, voel ik, nu dat tijdstip eenige jaren achter mij ligt, wat ik aan mijn opleiding aan de Universiteit te danken heb. Het is daarom meer dan een aangename plicht om op deze plaats mijn welgemeenden dank uit te spreken tegenover U, HOOGLEERAREN en OUD-LECTOR DER GENEESKUNDIGE EN PHILOSOPHISCHE FACULTEIT TE GRONINGEN voor het van U ontvangen onderwijs.

Het zal geen verwondering bij U wekken, HOOGGELEERDEN HIJMANS VAN DEN BERGH, HOOGGEACHTEN PROMOTOR, dat ik mij daarbij in 't bizonder tot U richt. Ik heb het een voorrecht geacht U naar Utrecht te mogen volgen en op deze wijze gedurende jaren dagelijks van U aan het ziekbed te kunnen leeren. Zeker voel ik mij bij elke diagnose, die gesteld moet worden, Uw leerling en komt Uw wijze van onderzoek mij bewust of onbewust voor den geest.

Dat de samenwerking in de kliniek, dank zij de door U gehuldigde opvattingen, steeds aangenaam is geweest, is en wordt door mij zeer gewaardeerd. Ook stel ik het op hoogen prijs, dat U mij een klein onderdeel van het aan de studenten te geven onderwijs hebt willen opdragen en mij bij de inrichting dezer lessen zooveel vrijheid hebt gelaten. Eindelijk hebt U mij in de gelegenheid gesteld gedurende deze assistentsjaren dit proefschrift te bewerken. Voor den steun, daarbij ondervonden, in 't bizonder in de oogenblikken, dat door tegenspoeden twijfel bij mij rees over de mogelijkheid deze taak te voleindigen, blijf ik U erkentelijk.

Ook nu in de kliniek denk ik nog dikwijls met dankbaarheid terug, HOOGGELEERDE REDDINGIUS, aan de vele jaren, dat ik bij U assistent heb mogen zijn. Steeds voel ik, hoe waardevol het is, de pathologische anatomie, als basis der klinische voorstellingen, nader te hebben kunnen bestudeeren. Uw scherp kritische blik, Uwe tot den grond der zaak gaande besprekingen van het werk Uwer assistenten herdenk ik daarbij in 't bizonder. U kunt er van overtuigd zijn, dat, ook al is door mij ten slotte een anderen weg ingeslagen, de tijd, die ik in Uw laboratorium werkzaam heb mogen zijn, in goede herinnering bij mij zal blijven.

Mijn dank ook aan U, HOOGGELEERDEN LAMÉRIS, KOUWER, SPRONCK, DE JOSSELIN DE JONG en ZEERGELEERDEN BOSSCHA voor Uwe bereidwilligheid, welke mij in staat stelde op Uwe afdeelingen en laboratoria de bouwstoffen voor dit proefschrift te verzamelen.

Dankbaar ben ik ook U, ZEERGELEERDEN MULLER, voor de hulp in chemische vraagstukken, die wij, medici, zoo dikwijls in ons werk noodig hebben en die ik nimmer tevergeefs bij U zocht.

Niet verzuimen wil ik ook hier de bizondere hulpvaardigheid te noemen van U, WAARDEN VERHOEF, voor wien nooit moeite en tijd te veel was het welslagen van mijn proeven te bevorderen.

Ten slotte nog mijn hartelijken dank aan U allen, assistenten, verpleegsters en het andere personeel der kliniek voor den steun steeds van Uwe zijde bij mijnen arbeid ondervonden.

INLEIDING.

De bloedarmoede is een verschijnsel, dat bij sommige lijders aan carcinoom den onderzoeker reeds vroeg opvalt. Het is algemeen bekend, hoe men in 't bizonder bij maligne tumoren van de maag en van de darmen een anaemie van zóó ernstigen graad kan aantreffen, dat zij geenszins onderdoet voor die, welke men bij de ernstigste gevallen van de ziekte van Addison-Biermer aantreft. Door Fransche schrijvers wordt bij dergelijke lijders op het voetspoor van HAYEM wel de naam van „cancer à forme anémique" gebruikt. (BLANC[1]), (HAYEM[2]).

Het is begrijpelijk, dat men reeds langen tijd over het ontstaan van deze bloedarmoede heeft nagedacht en getracht heeft een verklaring er voor te vinden. Bij de oudere schrijvers stuit men daarbij op een verrassende uitlegging der verschijnselen, geheel tegengesteld aan de nieuwere inzichten. Zij zien in de waargenomen veranderingen van het bloed voor een deel de primaire ziekteverschijnselen. Het volgende, zeer korte historische overzicht, dat grootendeels ontleend is aan J. WOLFF, Die Lehre von der Krebskrankheit (1907), geeft hiervan een indruk.

Aanwijzingen voor een dergelijke meening vinden wij reeds

---

[1]) Thèse de Paris. 1901.

[2]) Archives générales de Médecine, 1904.

bij de Grieken en Romeinen, in 't bizonder bij GALENUS. Zij schrijven aan de circulatie der „atra bilis", de zwarte gal, vele ziekten, waaronder ook den kanker, toe, waarbij wij echter moeten bedenken, dat door hen het begrip „carcinoom" ruimer werd opgevat, dan nu gewoonte is.

Langen tijd behield de theorie der „atra bilis" haar grooten invloed. PARACELSUS was een der eersten, die in het begin der 16de eeuw andere, overigens niet minder phantastische stellingen verkondigde. Volgens hem moet aan een overvloed van een bepaald ijzerzout in het bloed, het „sal colcotharinum acutum", dat zich een uitweg zoekt, het ontstaan van het carcinoom worden toegeschreven. Dergelijke beschouwingen, waarbij aan den invloed van het voedsel een groote beteekenis wordt toegekend, vindt men bij vele schrijvers tot aan de 19de eeuw toe.

Eerst na 1800 brengt het toenemend gebruik van het microscoop eenige grootere zekerheid omtrent het wezen der gezwellen en worden, dank zij de grondvesting der pathologische anatomie, algemeene pathologie en physiologie door MORGAGNI, BICHAT, LAËNNEC e. a. de inzichten belangrijk duidelijker. Bestonden bij hen en hun leerlingen reeds betrekkelijk heldere voorstellingen over het gelokaliseerd ontstaan van een tumor, door de later veldwinnende humoraalpathologische opvattingen werden zij weer vervaagd en gedwongen plaats te maken voor allerlei speculatieve meeningen. Het meest treffen wij in de omstreeks de jaren 1820—'40 verschenen geschriften de theorie aan, dat gezwellen ontstaan door stolling van „lymphe", hetzij, dat deze uit de bloedbaan wordt uitgezweet, hetzij dat zij door de weefsels wordt gevormd. ANDRAL b.v. behandelt de tumoren in zijn „Précis d'anatomie pathologique" (1829) in een hoofdstuk, dat de „modifications de qualité des secrétions" betreft. CARSWELL verdedigt in zijn „Pathological Anatomy" (1838) de meening, dat het carcinoom reeds gepraeformeerd in het bloed aan-

wezig zou zijn op grond van het feit, dat tumormassa nu en dan in de groote venen en in de kleinste vaatjes wordt aangetroffen. Het op meerdere plaatsen gelijktijdig voorkomen van gezwelknobbels zou op geen andere wijze verklaard kunnen worden.

Ook VIRCHOW verkondigt in het 1e deel van zijn Archief (1848) nog soortgelijke opinies.

Tevergeefs werd echter in het algemeen in het bloed het element gezocht, dat, buiten de vaten getreden, door verdere organisatie een tumor deed ontstaan. Wel valt verschillende onderzoekers in deze jaren (o.a. ANDRAL) reeds de lichte kleur van het bloed op.

Het na 1850 veldwinnend nauwkeuriger histologisch onderzoek maakte aan de groote rol, tot dusver door het bloed in de beschouwingen over de pathogenese van het carcinoom gespeeld, een einde. Voortbouwend op VIRCHOW'S cellulairpathologie toonden THIERSCH, BILLROTH, WALDEYER en vele anderen aan, dat het carcinoom een epitheliale tumor is. Ofschoon eerst van talrijke zijden bestreden, vond deze theorie langzamerhand algemeenen ingang.

De studie van het bloed bij carcinoompatiënten begint zich nu in andere richting te bewegen. Naast talrijke onderzoekingen over de chemische samenstelling, naast enkele mededeelingen over pogingen den „kankerparasiet" op te sporen, waarmede wij ons hier niet zullen bezighouden, nemen nu verhandelingen over den invloed van den tumor op het aantal roode en witte bloedlichaampjes en de diagnostische beteekenis van deze verschijnselen de grootste plaats bij de verschillende schrijvers in.

In 1851 vermeldt LEBERT b. v. in zijn „Traité des Maladies cancéreuses", dat de totale hoeveelheid bloed bij het carcinoom verminderd is, dat het aantal erythrocyten per volumeeenheid is afgenomen (chemisch bepaald door de verarming aan vaste stoffen en de toename van het water)

en dat dikwijls stolsels in de vaten worden aangetroffen.

Meenden de eerste onderzoekers nog, dat anaemie steeds bij kwaadaardige gezwellen werd gevonden, spoedig bleek het, dat op dezen regel talrijke uitzonderingen voorkwamen. Het zou te ver voeren en ook geen zin hebben alle mededeelingen van dezen aard uit de literatuur hier te vermelden. De belangrijkste uit den nieuweren tijd zijn in het volgende hoofdstuk te vinden.

HOOFDSTUK I.

Voorkomen van Anaemie bij het Carcinoom.

De eerste vraag, die zich voordoet bij een bespreking van het in dit proefschrift behandeld probleem, is wel deze, of lijders aan kwaadaardige gezwellen steeds verschijnselen van anaemie vertoonen, of m.a.w. carcinoom en anaemie onvermijdelijk samengaan (onder anaemie wordt in dit proefschrift een vermindering van het haemoglobinegehalte van het bloed verstaan). Dit nu is geenszins het geval. Elk medicus kent voorbeelden van personen, wier geenszins bloedarm uiterlijk in schrille tegenstelling was met den ernst van hun kwaadaardig lijden. Een onderzoek van literatuur en eigen materiaal bevestigt dezen indruk volkomen.

In alle, dit onderwerp betreffende verhandelingen [1]) vindt men voorbeelden vermeld van carcinoom-patiënten, wier aantal roode bloedlichaampjes en haemoglobinegehalte niet waren verminderd. Zelfs het tegendeel komt voor. Speciaal van tumoren van den slokdarm en de cardia is het bekend, dat

---

[1]) Men zie hierover:
Naegeli, Blutkrankheiten 3e Aufl. 1919.
Grawitz, Krankheiten des Blutes, 1902.
Türck, Klinische Haematologie, 1912.
Hirschfeld, Blutkrankheiten, 1918.
Schmidt in v. Noorden, Handbuch d. Pathologie des Stoffwechsels, 1907.
Baradulin, Folia haematologica, Bd. 9, 1910.
Ménétreir, Gilbert et Thoinot, Nouveau Traité de Médecine, T. 13, 1908.

zij een polyglobulie kunnen veroorzaken. Hier moet de bloedindikking tengevolge van onvoldoende vloeistofopname aansprakelijk gesteld worden voor de geconstateerde hooge getallen.

Niettemin kan men zeggen, dat de meerderheid der patiënten met kwaadaardige gezwellen een meer of minder sterken graad van anaemie vertoonen en wij zullen dus moeten beginnen met trachten uit te maken of er een verklaring te geven is voor de groote waargenomen verschillen.

Een vermelding van getallen van eigen onderzoek en dat van anderen kan daarbij niet achterwege blijven.

In de literatuur zijn een ongemeen groot aantal mededeelingen over deze vraag verspreid te vinden. De belangrijkste, meer samenvattende overzichten zijn de volgende, tabellarisch gerangschikt:

	Hb. gehalte	Roode bl. lichaampjes	Kleur-index
H. STRAUSZ en R. ROHNTEIN. [1])			
Carcinoma uteri	20	1.034.000	0.96
Ca uteri	40	2.280.800	0.69
Ca uteri	45	3.400.000	0.66
Ca uteri	35	2.040.000	0.88
Ca uteri	20	1.120.000	0.89
Ca uteri	20	1.180.000	0.83
Ca uteri	55	3.900.000	0.84
Ca uteri	25	1.476.000	0.83
Ca uteri	50	3.620.000	0.79
Ca uteri	50	3.000.000	0.83
Ca uteri	30	2.220.000	0.68
Ca uteri	55	3.330.000	0.82
Ca uteri	30	2.230.000	0.70
Ca uteri	40	2.500.000	0.80
Ca uteri	30	2.200.000	0.68

[1]) Blutzusammensetzung b. d. verschiedenen Anaemiën, 1901.

	Hb. gehalte	Roode bl. lichaampjes	Kleur-index
Ca uteri	55	4.060.000	0.68
Ca uteri	25	1.610.000	0.78
Ca v. d. bekken bodem	35	3.360.000	0.50
Ca ovarii (dubbelzijdig)	25	1.780.000	0.71
Ca rekti (recidief)	55	3.840.000	0.61
Ca ventriculi	45	2.480.000	0.91
Ca ventriculi	45	3.720.000	0.60
Ca ventriculi	20	1.910.000	0.57
Ca ventriculi	30	1.520.000	0.60
Ca ventriculi	55	3.460.000	0.79
Ca ventriculi	45	3.020.000	0.75
Ca ventriculi	60	4.080.000	0.74
Ca oesophagi	60	3.240.000	0,94
Ca oesophagi	70	4.720.000	0 74
Ca oesophagi	55	3.420.000	0.81
Ca oesophagi	70	4.280.000	0.82
Ca oesophagi	38	3.120.000	0.61
Ca hepatis	65	5.140.000	0.63
Ca pancreatis	75	3.960 000	0,95
M. BIERFREUND. [1])			
Ca mammae	75		
Ca mammae	88		
Ca mammae	96		
Ca mammae	90		
Ca mammae	85		
Ca mammae	87		
Ca mammae	62		
Ca mammae	88		
Ca mammae	48		
Ca ventriculi	75		
Ca ventriculi	63		
Ca intestini	55		
Ca labii	62		
Ca penis	74		

[1]) Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 41, 1891.

	Hb. gehalte	Roode bl. lichaampjes	Kleur-index
Ca faciei.	86		
Ca cruris	63		
Ca narium	57		
Ca labii	75		
Ca labii	63		
Ca labii	80		
Ca labii	80		
Ca faciei.	71		
Ca faciei.	80		
Ca ovarii	55		
Ca linguae	70		
Ca tonsillae	90		
Ca maxillae	56		
Ca maxillae	47		
Ca linguae	73		
Ca oris	87		
Ca laryngis.	76		
Ca pharyngis	57		
G. BARADULIN. [1])			
Ca labii, m.	84	5.236.000	0.80
Ca labii, m.	81	5.066.000	0.80
Ca labii, m.	78	4.406.000	0.88
Ca labii, m.	72	4.284.000	0.84
Ca labii, m.	83	4.862.000	0.85
Ca labii, m.	73	4.544.000	0.80
Ca maxillae, m.	62	4.012.000	0.77
Ca maxillae, v.	57	3.888.000	0.74
Ca maxillae, v.	61	4.028.000	0.76
Ca linguae, m.	62	4.082.000	0.77
Ca linguae, m.	60	3.984.000	0.75
Ca linguae, m.	64	4.232.000	0.76
Ca glandulae thyreoideae, v.	62	3.844.000	0.84
Ca glandulae parotis, m.	58	4.098.000	0.71
Ca glandulae parotis, m.	54	3.860.000	0.70

[1]) Folia haematologica, Bd. 9, 1910.

	Hb. gehalte	Roode bl. lichaampjes	Kleur-index
Ca pharyngis, m.	55	3.676.000	0.75
Ca laryngis, m.	58	3.794.000	0.78
Ca mammae, v.	85	4.884.000	0.87
Ca mammae, v.	74	4.460.000	0.83
Ca mammae, v.	71	4.312.000	0.82
Ca mammae, v.	85	4.184.000	1.—
Ca mammae, v.	67	4.042.000	0.83
Ca mammae (recidief), v.	60	3.842.000	0.78
Ca mammae, v.	70	4.864.000	0.81
Ca mammae, v.	65	4.128.000	0.79
Ca oesophagi, v.	63	4.086.000	0.79
Ca oesophagi, m.	70	4.224.000	0.85
Ca oesophagi, m.	67	4.180.000	0.80
Ca oesophagi, m.	65	4.168.000	0.78
Ca oesophagi, m.	54	3.648.000	0.75
Ca oesophagi, v.	38	2.862.000	0.67
Ca oesophagi, v.	26	2.032.000	0.60
Ca oesophagi, v.	55	3.416.000	0.80
Ca ventriculi, m.	22	1.568.000	0.70
Ca ventriculi, m.	18	1.018.000	0.90
Ca processus vermiformis, m.	42	2.388.000	0.89
Ca coli, v.	46	2.544.000	0.92
Ca recti, m.	45	2.448.000	0.95
Ca recti, m.	35	2.496.000	0.71
Ca pancreatis, m.	30	2.552.000	0.58
Ca vesicae, m.	42	2.384.000	0.89
Ca vesicae, m.	18	1.482.000	0.62
Ca uteri, v.	25	1.056.000	1.51
Ca uteri, v.	25	1.676.000	1.32
Ca uteri, v.	20	1.188.000	1.15
L. MARCOTTE. [1]			
Ca-hepatis, m.	50	2.945.000	0.75
Ca mammae (sterke ulceratie), v.	57	4.098.000	0.65
Ca mammae met lever metastasen, v.	60	4.154.000	0.65

[1]) Thèse de Paris, 1902.

	Hb. gehalte	Roode bl. lichaampjes	Kleur-index
Ca mammae met klier metastasen, v. .	67	4.650.000	0.70
Ca mammae met long metastasen, v. .	40	2.945.000	0.64
Ca mammae, v.	43	2.893.000	0.68
Ca mammae met klier metastasen, v. .	54	3.596.000	0.67
Ca mammae met klier metastasen, v. .	60	3.906.000	0.76
Ca mammae met klier metastasen, v. .	46	2 790.000	0.77
Ca hepatis, v..	46	2.945 000	0.75
Ca vesicae urinariae, v.	22	1.900.000	0.50
Ca laryngis, m.	45	3.279.000	0.65
Ca scroti, m.	49	3.310.000	0.73
Ca linguae met kliermetastasen, m. .	28	3.131.000	0.63
Ca oesophagi, m.	44	3.425.000	0.54
Ca duct. choledochi, m.	28	3.129.000	0.40
HAYEM. [1])			
Ca glandulae thyreoideae, v.	67	4.061.000	0.68
Ca ventriculi, m.	10	888 000	0.45
Eigen waarnemingen:			
M. v. Ca vesicae urinariae	35	2.148.000	0.75
V. v. Ca ventriculi	36	2.800.000	0.52
W. m. Ca ventriculi	50	3.710.000	0.67
de G. v. Ca ventriculi	45	4.700.000	0.45
de K. m. Ca ventriculi	60	3.080.000	1
v. W. v. Ca ventriculi	40	4.260.000	0.60
S. v. Ca ventriculi	95	4.600.000	0.96
V. m. Ca ventriculi	55	3.350.000	0.83
L. m. Ca ventriculi	88	4.440.000	1
v. E. m. Ca ventriculi	50	3.530.000	0.71
D. m. Ca ventriculi	75	3.720.000	1
B. v. Ca ventriculi	46	2.800.000	0.74
S. v. Ca ventriculi et hepatis . .	65	3.080.000	0.75
H. m. Ca ventriculi	87	4.770.000	0.95
V. v. Ca ventriculi et hepatis. . .	80	3.960.000	0.90

[1]) Du Sang, 1889.

		Hb. gehalte	Roode bl. lichaampjes	Kleur index
G.	m. Ca ventriculi	96	4.450.000	1
v. B.	v. Ca ventriculi	62	4.420.000	0.65
K.	m. Ca coli	63	3.400.000	0.93
R.	v. Carcin. metastasen in wervels na exst. ca mamm. voor 4 jr.	110	5.030.000	1
D.	v. Ca mammae	105	4.780.000	1
T.	v. Ca mammae	100	4.590.000	1
v. V.	v. Ca mammae [ulcereerend] [zeer slechte vingercirculatie] . .	115	5.300.000	1
C.	v. Ca mammae	100	4.800.000	0.97
v. B.	v. Ca mammae	100	4.440.000	1
v. Z.	v. Ca mammae	110	5.120.000	1
R.	v. Ca mammae	100	4.900.000	1
B.	v. Ca ovari met peritoneaal metastasen	105	4.760.000	1
t. H.	v. Ca ovarii	80	3.880.000	1
v. E.	v. Ca cervicis uteri [geopereerd; inoperabel gebleken] . . .	80	4.220.000	0.90
v. B.	m. Ca labii	87	4.600.000	0.94
R.	m. Ca labii [recidief]	73	4.100.000	0.89
v. S.	m. Ca labii	90	4.800.000	0.94
v. V.	m. Ca vulvae	76	3.500.000	0.88
v. R.	v. Ca maxillae	78	4.220.000	0.95
M.	m. Ca oesophagi	105	5.300.000	0.83
B.	v. Ca vesicae felleae	100	4.420.000	1
Q.	m. Ca pylori	51	2.750.000	1
de B.	v. Ca ventriculi	88	4.420.000	0.91
v. T.	v. Ca oesophagi	105	4.640.000	0.90
v. H.	m. Ca ventriculi	62	3.520.000	1
B.	m. Ca ventriculi	62	4.010.000	0.89
C.	m. Ca ventriculi	92	5.270.000	0.77
R. B.	m. Ca ventriculi et hepatis; ikterus	68	2.840.000	
v. d. L.	m. Ca oesophagi	70	3.650.000	1.3
N.	m. Ca vesicae urinariae et recti .	51	4.100.000	0.9
v. E.	v. Ca ventriculi	67	4.440.000	0.65
R.	m. Ca oesophagi	98	4.900.000	0.7
D.	v. Ca mammae [recidief] et ossium	105	5.100.000	1

	Hb. gehalte	Roode bl. lichaampjes	Kleur-index
v. H. m. Ca ventriculi	98	5.350.000	0.9
V. v. Ca ventriculi, ovarii et ossium	48	600.000	0.95
v. W. v. Ca ventriculi, peritonei, mammarum	100	5.030.000	1
S. m. Ca ventriculi	43	3.120.000	1
J. m. Ca ventriculi	78	4.320.000	0.7
v. O. m. Ca ventriculi, peritonei . . .	90	5.300.000	0.85
v. M. v. Ca ventriculi	80	4.700.000	0.85
M. m. Metastasen van ca testis in retroperitoneale klieren . .	95	4.920.000	0.78 1
v.O.D. v. Ca oesophagi	100	5.570.000	0.92
C. m. Ca ventriculi . . . , . .	28	5.300.000	0.85
D. m. Ca hepatis, haemorrh diathese	60	3.000.000	1
de W. m. Ca ventriculi	75	4.080.000	0.95
V. v. Ca ventriculi, peritonei . . .	80	4.360.000	0.85
v. K. v. Ca ventriculi	83	4.800.000	0.85
S. m. Ca ventriculi	54	4.800.000	0.68
L. m. Ca peritonei	90	4.800.000	0.88
K. m. Ca recti	65	4.070.000	0.82
G. v. Ca recti	50	3.060.000	0.75

Overzien wij deze cijfers, dan springt het volgende in het oog:

1°. De tumoren van de maag en het darmkanaal gaan vrijwel alle gepaard met een bloedarmoede van lichten tot sterken graad.

2°. Het carcinoma oesophagi maakt op dezen regel dikwijls een uitzondering.

3°. Baarmoederkanker is steeds vergezeld van een lichte tot sterke anaemie.

4°. Bij carcinomen van de huid ontmoet men dikwijls een lichte bloedarmoede.

5°. Lijderessen aan carcinoma mammae vertoonen in vele gevallen een normaal bloedbeeld.

6°. Carcinoom van de ovaria kan tot ernstige anaemie leiden.

Wil men deze opgaven in het kort samenvatten, dan kan men zeggen: *er is één groep van gezwellen, n.l. die in de huid en in verschillende slijmvliezen gezeteld zijn, welke het veelvuldigst door anaemie worden vergezeld; hier ook kan deze de sterkste graden bereiken. Bij een tweede groep, de gezwellen der overige organen, is van regel geen sprake.*

Het verschil tusschen beide groepen is daarin gelegen, dat de tumoren der eerste steeds ulcereeren (zie Hoofdstuk III), die der tweede als gesloten knobbels groeien, die niet met de buitenwereld (hiermede ook het lumen van het darmkanaal, van de blaas etc. bedoeld) in verbinding behoeven te staan.

Dit is een belangrijk onderscheid, dat ons, zooals verder blijken zal, op het spoor brengt van de gewichtigste oorzaak der anaemie bij het carcinoom. In de tabellen worden echter ook eenige gevallen vermeld, speciaal van carcinoma ovarii. hepatis, gl. thyreoideae, waar van ulceratie geen sprake is, terwijl toch een sterke graad van bloedarmoede is opgetreden. Wij zullen zien, dat zij juist de grootste moeilijkheden geven bij het zoeken naar een verklaring voor de wijze van ontstaan dezer anaemie.

Over de verdere resultaten van het bloedonderzoek bij het carcinoom wil ik kort zijn. Zooals uit de boven weergegeven getallen blijkt is het haemoglobinegehalte relatief meer gedaald dan het aantal roode bloedlichaampjes; wij hebben dus het type van een chloro-anaemie voor ons. Uitvoerig wordt in de haematologische literatuur de vraag besproken, in hoever bij het carcinoom het bloedbeeld der pernicieuze anaemie kan voorkomen: hooge kleurindex, leukopenie, normo- en megaloblasten in het praeparaat. Door sommigen wordt deze mogelijkheid toegegeven, terwijl andere schrijvers er meer toe neigen het voorkomen van de twee ziekten naast elkaar aan te nemen. In een uitvoerige dissertatie

komt HEINRICHSDORFF[1]), een leerling van PAPPENHEIM, tot de conclusie, dat een zorgvuldige studie der gansche literatuur slechts 6 gevallen verzamelen kan, die den toetssteen der kritiek kunnen doorstaan; waar dus een carcinoom gevonden is, vergezeld door het volledige bloedbeeld der pernicieuze anaemie. Twee van deze zes gevallen, door HIRSCHFELD gepubliceerd, kan men volgens de schrijver niet anders uitleggen dan door deze bloedveranderingen als het gevolg van den tumor te beschouwen.

Onlangs is door WEINBERG [2]) deze vraag nogmaals ter sprake gebracht. Hij beschrijft een patiënt met pernicieuze anaemie, bij wien zich in het verloop dezer ziekte de verschijnselen van een maagcarcinoom ontwikkelden. Het bloedbeeld veranderde toen in het gewone type der secundaire anaemie. Daarnaast vermeldt hij een geval van carcinoma ventriculi met pernicieus-anaemisch bloedbeeld; de schrijver is hier echter geneigd de beide ziekten naast elkaar aan te nemen. De moeilijkheid echter, dat door alle onderzoekers niet hetzelfde onder pernicieuze anaemie wordt verstaan, dat de een op het klinische beeld afgaat, de ander alleen het bloedonderzoek in aanmerking neemt, doet zich in dezen zeer gevoelen.

Ook door mij is in de Groningsche kliniek een geval waargenomen, door VAN THIENEN [3]) in een dit vraagstuk behandelend artikel vermeld, waar zich een (door operatie vastgesteld) maagcarcinoom ontwikkelde bij een patiënt, die reeds jaren alle typische verschijnselen der pernicieuze anaemie had vertoond. Het bloedbeeld veranderde daarbij niet.

Deze groote uitzonderingen daargelaten, is men het er over eens, dat als regel bij kankerlijders met bloedarmoede het beeld der secundaire anaemie wordt gevonden. Wij

[1]) Dissertatie, Berlijn, 1912.
[2]) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 85, 1918.
[3]) D. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 131, 1920.

moeten erkennen nog geen antwoord te kunnen geven op de vraag, waarom, zij het dan ook slechts uiterst sporadisch, afwijkingen van dit type voorkomen.

Wat de verdere bijzonderheden van het microscopische bloedbeeld betreft, kan ik naar Hoofdstuk V verwijzen.

Bekend is het, dat de veranderingen in het bloed bij het carcinoom niet tot de erythrocyten zijn beperkt. Zoo vindt men, zoodra er een zekere graad van anaemie bestaat, een matige vermeerdering der bloedplaatjes, Belangrijker is de leukocytose (vermeerdering der polynucleaire neutrophile Leukocyten), die in vele gevallen wordt waargenomen. Men schrijft deze veelal aan een secundaire infectie vanuit het ulcereerend tumoroppervlak of aan een toxischen invloed van het gezwel zelf toe. Regel is deze vermeerdering der witte bloedlichaampjes echter niet, zoodat de hoop, die men op dit symptoom vroeger wel had gevestigd om het als een differentieel-diagnostisch kenteeken te kunnen gebruiken ter onderscheiding van het carcinoma van het ulcus ventriculi, niet in vervulling is gegaan.

In sommige gevallen zijn bij maligne tumoren ook myelocyten en myeloblasten in het periphere bloed aangetroffen. Meestal bestond dan een extreme graad van anaemie, waarbij deze mergreactie vaker wordt gezien, of waren metastasen van het gezwel in de beenderen opgetreden.

Aangezien het aantal der witte bloedlichaampjes voor het in dit proefschrift behandeld onderwerp geen verder direct belang heeft, zijn door mij geen tellingen der Leukocyten verricht.

Ik wil dit hoofdstuk niet eindigen, zonder met enkele woorden te vermelden, wat het proefondervindelijk tumoronderzoek bij dieren ten opzichte der anaemie heeft opgeleverd. Op de vraag, in hoever de bij muizen en ratten voorkomende maligne tumoren, met die van den mensch

vergeleken kunnen worden, een veelbesproken strijdpunt, kan op deze plaats niet worden ingegaan.

KABIERSKE[1]), HIRSCHFELD[2]), SCEZI[3]) en CHISHOLM[4]) constateerden bij snel groeiende muizecarcinomen, die den dood van het proefdier tengevolge hadden, reeds na betrekkelijk korten tijd (14—16 dagen) een duidelijke daling van het haemoglobine-gehalte en van het aantal erythrocyten; de eerste gewoonlijk relatief meer dan de laatste. In het verdere verloop werden soms uiterste graden van anaemie bereikt (tot 15% hæmoglobine). Gewoonlijk bleef de bloedarmoede tot matigen graad beperkt (50-70% hæmoglobine), waarbij — en het is van belang daarop de aandacht te vestigen — ulceratie van de tumoren dikwijls ontbrak. In de meeste gevallen werd ook een leukocytose aangetroffen, zonder dat bacteriologisch microorganismen in het bloed aangetoond konden worden. Wij zien in het experiment dus een duidelijken invloed van den tumor op het bloed.

---

[1]) Folia haematologica, Bd. 20, 1915.
[2]) D. Medizin. Wochenschrift, 1911, gecit. v. Kabierske, l. c.
[3]) Centralblattt f. Bacteriologie. 1912, gecit. v. Kabierske, l. c.
[4]) Journ. of Pathology and Bacteriology. 1911, gecit. v. Kabierske, l. c.

HOOFDSTUK II.

Theorieën over de wijze van ontstaan der anaemie bij het carcinoom.

In den loop der laatste 50 jaar, sinds het klinische bloedonderzoek meer geregeld wordt toegepast, heeft het niet ontbroken aan pogingen om tot een verklaring te geraken van de bij carcinoomlijders veelvuldig waar te nemen anaemie. Om deze pogingen te kunnen waardeeren, is het goed eerst een oogenblik stil te staan bij de vraag, door welke oorzaken anaemie in het algemeen kan optreden. Het zijn de volgende:

a. *bloedverlies.*

b. *verhoogde bloedafbraak in het lichaam.*

c. *onvoldoende aanmaak van bloed.*

Voorbeelden van a zijn te talrijk om nadere bespreking te behoeven.

Verhoogde afbraak van bloed wordt het duidelijkst waargenomen bij verschillende vergiftigingen, ik noem b.v. chloras kalicus, pyrodin. Ook bij de pernicieuze anaemie en bij den haemolytischen icterus wordt door de meeste onderzoekers aan een vermeerderden ondergang van roode bloedlichaampjes overheerschende beteekenis toegekend, terwijl enkelen, althans bij de eerste dezer ziekten, de functie van het beenmerg meer op den voorgrond plaatsen. Dat insufficientie van het beenmerg, hoe dan ook ontstaan, in vele gevallen van anaemie in meer of mindere mate in het spel is, moet wel worden aangenomen, ofschoon wij dezen factor, zooals verder blijken zal, moeilijk

kunnen schatten. Wij zien bv. bij multiple myelomen en bij de algemeene beenderen-carcinose, waar het merg grootendeels tot atrophie wordt gebracht, anaemie optreden; benzolvergiftiging, waarbij het merg door toxische invloeden op groote schaal te gronde gaat, leidt tot anaemie (SELLING[1]) HURWITZ EN C. DRINKER [2]).

Hoe stelt men zich nu den samenhang bij het carcinoom voor?

Het was reeds aan de oude onderzoekers opgevallen, hoe soms zelfs zeer kleine tumoren — speciaal die van de maag en het darmkanaal — bij sommige lijders een aanzienlijk verval van krachten, te samen met zóó ernstige bloedarmoede kunnen te weeg brengen, dat deze gevolgen der kwaal in een zekere wanverhouding staan tot de grootte van het gevonden gezwel. Zooals bekend is, heeft men aan deze combinatie van verschijnselen den naam van *cachexie* gegeven en deze langen tijd als een typisch attribuut van den kwaadaardigen tumor beschouwd. Stilzwijgend werd daarbij verondersteld, dat deze toestand te wijten was aan een vergiftiging van het lichaam door stoffen, in den tumor gevormd. Deze opvatting, die de kern uitmaakt van alle oudere en nieuwere omschrijvingen van het begrip „cachexie" is pas eerst in de laatste 20 jaren getoetst aan nauwkeurige chemische onderzoekingen, welke zich allen ten doel stelden dergelijke toxische stoffen af te zonderen of althans in hun werking nader te leeren kennen. Het loont de moeite deze onderzoekingen met een enkel woord te bespreken. Mocht het nl. blijken, dat het bestaan van dergelijke giftige bestanddeelen op deugdelijke gronden moet worden aangenomen, dan zou er veel voor te zeggen zijn ook aan deze stoffen een rol toe te kennen bij het ontstaan der carcinoom-anaemie.

Men omschrijft het klinische begrip der cachexie gewoonlijk

---

[1]) Zieglers Beiträge z. allgem. Path. u. path. Anatomie, Bd. 51, 1911.
[2]) Journ. of experim. Medecine, Vol. 21, 1915.

als een regressieve toestand van het lichaam, zich openbarend in een gevoel van zwakte, in vermagering, in anaemie, in een eigenaardige grauwe, dikwijls iets grauwgele huidskleur en soms gepaard gaand met oedemen aan de laagliggende lichaamsdeelen.

Reeds sedert eeuwen als een gevolg van „bederf der levenssappen" bestempeld, werd vroeger de cachexie, voor zoover zij bij lijders aan kwaadaardige gezwellen voorkwam, als een uiting van een „carcinoomdiathese" beschouwd, op welker bodem later de tumor was ontstaan. G. BAYLE [1]) is de eerste geweest, die den juisten, omgekeerden samenhang inzag en vaststelde, dat van cachexie pas sprake is, als het gezwel een zekere ontwikkeling heeft bereikt. Men had echter reeds ingezien, dat allerlei andere sleepende ziekten, langdurige etteringen, tuberculose, arteriosclerose, chronische vergiftigingen met stoffen als morphine, kwik, lood, phosphor e. a. aanleiding kunnen geven tot een soortgelijk verval van den patiënt. Toch is dit vraagstuk eerst bij de kanker nader bestudeerd.

Reeds werd opgemerkt, hoe lang niet alle carcinoomlijders in het verloop van hun ziekte dit eigenaardig verval vertoonen. Talrijke patiënten met een kwaadaardig gezwel der mamma houden tot kort voor het eind van haar leven haar vetlaag en sterven pas, nadat metastasen in longen, pleura of elders zijn opgetreden. Hetzelfde geldt voor vele andere tumoren, in 't bijzonder dan wanneer zij in organen voorkomen, die niet direct met de buitenwereld in verbinding staan.

Reeds oude onderzoekers had het getroffen, dat men haar in 't bijzonder bij ulcereerende tumoren ontmoet, zoodat zij aan een resorptie van giftige stoffen door het vervallen oppervlak denken.

Mogelijk is ook de opname in het bloed van giftige stoffen

---

[1]. Traité des maladies cancéreuses, 1816, gecit. v. J. Wolff, l. c.

vrijgekomen bij het verval van den tumor, hetzij door spontane necrose, hetzij tengevolge van de inwerking van microorganismen.

Anderen weer hechten groote beteekenis aan het orgaan, waar het gezwel is gezeteld. Dat een tumor van den pylorus bedenkelijke gevolgen kan hebben voor den voedingstoestand van het lichaam spreekt van zelf. Minder gemakkelijk is in te zien, waarom een klein gezwel, aan de groote curvatuur gelegen zulk een invloed op den algemeenen lichaamstoestand zou uitoefenen, zelfs al neemt men aan, dat een gelijktijdige chronische gastritis met achylie de vertering van het voedsel in de maag zal belemmeren. Hoe dikwijls kan men niet lijders aan deze laatstgenoemde aandoening ontmoeten, zonder dat hun gezondheid is geschaad. Eindelijk heeft men nog gelet op den aard der cellen, waaruit de tumor is samengesteld. Het carcinoom is opgebouwd uit epitheliën, wier functie in het normale leven ten deele bestaat in de afscheiding van bepaalde stoffen. De mogelijkheid is niet van de hand te wijzen, dat de stoffen, afgezonderd door de cellen van het gezwel, misschien ook abnormaal samengesteld, in bloed of lymphe worden opgenomen en schadelijken invloed uitoefenen. Op deze secretie in gezwellen is indertijd vooral door M. B. SCHMIDT gewezen en ik heb haar voor eenige jaren zeer fraai in de metastasen van een primair levercarcinoom in de longen kunnen waarnemen[1]).

De meeste schrijvers neigen dus tot de opvatting, dat bij het carcinoom op de een of andere wijze vergiftige stoffen worden gevormd. Heeft men deze nu kunnen aantoonen?

Vooreerst heeft men sommige verschijnselen, die van tijd tot tijd bij kankerlijders worden aangetroffen, moeilijk anders kunnen verklaren dan door een autointoxicatie van het lichaam aan te nemen. Ik doel hier op de neuritiden en myelitiden,

---

[1]) Nederl. Tijdschrift van Geneeskunde, 1916.

zooals deze vooral door KLIPPEL[1]), LUBARSCH[2]), OPPENHEIM[3]) e. a. zijn beschreven en waar bij de sectie ontaarding in deze deelen van het zenuwstelsel werden gevonden. Ook heeft men wel gesproken van een coma carcinomatosum (V. JAKSCH), maar aangezien dit voornamelijk waargenomen is bij maligne gezwellen van maag en lever, is de mogelijkheid niet uit te sluiten, dat hier stofwisselingsstoornissen door honger of leverinsufficientie de ware schuldigen zijn.

Het spreekt van zelf. dat men getracht heeft de eventueel gevonden vergiftige bestanddeelen scheikundig te onderzoeken en hun werking in de dierproef vast te stellen. Over 't algemeen zijn de uitkomsten van deze proefnemingen weinig bevredigend geweest. De moeilijkheid, dat de brei van kankercellen zoo dikwijls door microorganismen verontreinigd was, deed zich telkens gevoelen. Het meest sprekend nog zijn de uitkomsten van ROGER en GIRARD MANGIN[4]). Zij vergeleken extracten van carcinomen met die van gezonde organen — alles langs streng aseptischen weg bereid en geheel versch aangewend — in hun werking door intraveneuze injectie bij konijnen. Het bleek, dat de carcinoomextracten een groote toxiciteit bezaten, die aan die van normale organen ontbrak. Een sterke daling van den bloedsdruk, convulsies, verlamming van het ademhalingscentrum konden worden waargenomen. Het is niet geoorloofd te verzwijgen, dat BRUSCHETTINI en BARLOCCO[5]) soortgelijke uitkomsten niet konden verkrijgen; zij lieten de aftreksels echter eenigen tijd vóór het gebruik aan de lucht staan, waardoor de giftigheid misschien geheel of gedeeltelijk verloren gaat. Overeenkomst tusschen de ge-

---

[1]) Archiv. générales de Médecine, 1839. Gecit. v. Ménétrier, Cancer, 1908.
[2]) Zeitschr. f. klin. Medezin, Bd. 31, 1897, Gecit. v. Ménétrier, l. c.
[3]) Nervenkrankheiten, 1913.
[4]) Presse médicale, 1906 en '07, gecit. v. Bouchard et Roger, Nouveau Traité de Pathologie générale, T. II, 1914.
[5]) Centralblatt f. Bacteriologie, Bd. 43, 1907.

noemde verschijnselen en de aan het ziekbed waar te nemen symptomen, bestaat er niet en is à priori ook nauwlijks te verwachten bij het groote verschil in de wijze van inwerking der hypothetische vergiften bij den sleepend-zieken mensch en het acuut ingespoten dier. Deze experimenten hebben ons om deze redenen het antwoord op de gestelde vraag dan ook weinig naderbij gebracht.

Door F. MEYER[1]) werd een groote giftigheid van miltex-extracten vastgesteld bij carcinoomlijders naast een toename der urinetoxiciteit. Hij brengt dit evenwel gedeeltelijk in verband met een invasie van bacteriën door den ulcereerenden tumor.

Ik heb hier slechts enkele grepen uit de literatuur gedaan. De meeste mededeelingen vermelden negatieve of twijfelachtige resultaten en brengen ons dus niet verder. De bizondere invloed van carcinoomextracten of serum van kankerlijders op het bloed komt later nog ter sprake.

In vitro is door verschillende onderzoekers de invloed van carcinoombrei op de autolyse van eenige organen nagegaan. Door BLUMENTHAL, NEUBERG[2]) en hun leerlingen werd daarbij gevonden, dat tumorextracten de autolyse van long- en leverweefsel in hooge mate bevorderen, waarbij soms de vorming van abnormale producten geconstateerd kon worden. Ook op verdere ontledingsproducten van het eiwit schijnen deze extracten in te werken. EMERSON[3]) stelde vast, dat in de maag van een carcinoom-patiënt de vertering der eiwitten niet ophield met de vorming van albumosen en peptonen, maar tot polypeptiden, soms zelfs eenvoudige aminozuren kon leiden. Het zoutzuur-deficit bij normaal chloorgehalte, gelijk het bij zulke lijders wel wordt aangetroffen, wordt hierdoor volgens EMERSON verklaard. Door ABDERHALDEN

[1]) Zeitschr. f. klin. Medezin, Bd. 33, 1897.
[2]) Bij Blumenthal, Ergebnsse der Physiologie. Bd. 10, 1910.
[3]) D. Archiv. f. klin. Medizin, Bd. 72. 1902.

en enkele van zijn medewerkers[1]) kon een versnelde ontlediging van eenvoudige dipeptiden worden vastgesteld.

Al mag aan de vondst van dergelijke fermenten, die eiwit en zijn ontledingsproducten splitsen, geenszins alle beteekenis worden ontzegd, toch blijft het de vraag, of wij in het aantoonen daarvan wel den sleutel zullen vinden voor de verklaring der carcinoom-cachexie.

De genoemde proeven sluiten ten nauwste aan bij de klassieke onderzoekingen van FR. MÜLLER[2]) en zijn navolgers G. KLEMPERER[3]), V. MORACZEWSKI[4]) e. a. over het voorkomen van een negatieve N-balans bij carcinoom-patiënten. Zij allen vermelden gevallen, waar bij een meer dan voldoende caloriëntoevoer en bij het ontbreken van andere oorzaken (secundaire infectie, koorts) een progredient eiwitverval plaats vond, dat niet was te stuiten. Uit deze waarnemingen is de theorie van de toxische eiwitafbraak bij het carcinoom geboren. Daartegenover staat, dat men herhaaldelijk ook lijders ontmoet, die in volmaakt N-evenwicht zijn te brengen, ja, sterk in gewicht toenemen. De volgende door mij zelf waargenomen gevallen zijn hiervan een voorbeeld:

I E. de W.: 37 jr. Ca ventriculi: palpabele tumor; steeds bloed in de faeces, achylie, melkzuur aantoonbaar, gewicht in vijf weken toegenomen van 56-60 K.G. Dat dit niet op waterophooping berust, blijkt uit het feit, dat de vochtopname gedurende het geheele verblijf in de kliniek ongeveer overeenkomt aan het waterverlies langs nieren en longen.

II. Mej. P. v. D., 61 jr., Ca ventriculi, bij de operatie vastgesteld, palpabele tumor, steeds bloed in de

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 60, 62 en 65.
[2]) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 16, 1889.
[3]) Charité Annalen, Bd. 16, 1891.
[4]) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 33, 1897.

faeces, achylie, melkzuur aantoonbaar. Gewichtstoename in vier weken 2.9 K.G.

Ook hier vochtopname = waterverlies langs nieren en longen.

III. J. v. d. L., 54 jr., Ca oesophagi: slikstoornissen, stenose bij sondeeren; typisch Röntgenbeeld. Gewichtstoename in vier weken 4 K.G.

Vochtopname = waterverlies langs nieren en longen.

IV. H. R., 59 jr., Ca oesophagi; slikstoornissen, stenose bij sondeeren, typisch Röntgenbeeld, bloed in de faeces.

Gewichtstoename in drie weken 2.5 K.G.

De vochtopname overtreft bij dezen patiënt eenigszins het waterverlies langs nieren en longen.

Nu moet men met het gebruik van deze cijfers als steun voor de een of andere theorie buitengewoon voorzichtig zijn. Een belangrijke factor toch bij de vermagering van kankerlijders is ongetwijfeld hun tegenzin tegen voedsel, waardoor zij in een soort hongertoestand verkeeren. Vermindert deze om de een of andere reden tijdens het verblijf in het ziekenhuis, dan zal daardoor reeds, afgezien van een al of niet bestaan van een toxisch eiwitverval, het gewicht kunnen toenemen. Bij het oesophaguscarcinoom vermindert bovendien dikwijls tijdelijk de stenose, waardoor de voedselopname in dergelijke perioden vergemakkelijkt wordt. MÜLLER heeft heeft echter indertijd ook de N-balans van deze kankerlijders vergeleken met die van eenige hongerkunstenaars. Het bleek hem, dat het eiwitverval bij de eersten duidelijk sterker was dan bij de laatsten, zoodat hij genoopt werd ook hier bij het carcinoom een toxische faktor aan te nemen.

De vorming van deze eiwitafbrekende stoffen door den tumor (ook de invloed der proteolytische fermenten der

Leukocyten bij ulcereerende gezwellen moet hierbij in het oog worden gehouden) zal niet plaats hebben, zonder dat het lichaam zich daartegen door middel van antistoffen tracht te verzetten. Vandaar dat men in de bepaling van het anti-trypsine gehalte van het bloed een methode meende te hebben gevonden, die van dienst zou kunnen zijn voor de herkenning van twijfelachtige carcinoomgevallen en een steun zou kunnen verleenen aan de opvatting, dat toxische processen bij kwaadaardige gezwellen in het spel zijn (BRIEGER en TREBING [1]), V. BERGMANN en BAMBERG [2]), K. MEYER e.a. [3]). Nu is het antitryptisch vermogen van het bloed inderdaad dikwijls bij deze patiënten verhoogd, maar aangezien hetzelfde ook in het eindstadium van zoovele andere ziekten is gezien (ernstige anaemiën, Morb. Basedow, icterus gravis, uraemie, niet kwaadaardige maagziekten e.a.) komen wij daarmede noch voor de diagnostiek, noch voor de theoretische verklaring veel verder.

Ten slotte heeft men natuurlijk ook in de urine naar abnorme splitsingsprodukten van het eiwit gezocht. De meeste vermaardheid heeft daarbij de door SALKOWSKY [4]) het eerst vastgestelde vermeerdering van den zoogenaamden „kolloidalen stikstof", waartoe vooral de oxyproteïnen bijdragen, verkregen. Ook volgens latere onderzoekingen (SAXL en SALOMON [5]) zouden deze geregeld toegenomen zijn, zelfs bij het ontbreken van cachexie. Andere schrijvers vermelden echter negatieve uitkomsten (vergel. ALBU [6]).

Trachten wij nu na deze beknopte opsomming der voornaamste onderzoekingen, op dit gebied verricht, een antwoord

---

[1]) Berl. klin. Wochenschrift, 1908.
[2]) ibid.
[3]) ibid.
[4]) Berl. klin. Wochenschrift, 1905, 1910.
[5]) Beiträge z. Karzinomforschung, H. 2, gecit. v. Blumenthal, l.c.
[6]) in Kraus u. Brugsch. Spez. Pathol. u. Therapie, 1915.

te geven op de gestelde vraag, of bij het carcinoom de vorming van toxische produkten en hun werking in het lichaam bewezen is, dan zal dit ongeveer als volgt moeten luiden: Bij sommige gevallen van carcinoom moet een intoxicatie van het lichaam door giftige stoffen, uit den tumor ontstaan, hoogstwaarschijnlijk geacht worden. Waarom deze stoffen niet bij alle kwaadaardige gezwellen voorkomen en of zij het gevolg zijn van een ulceratie met secundaire besmetting dan wel door spontaan verval van den tumor ontstaan, kan bij onze tegenwoordige kennis niet met zekerheid gezegd worden. Dat zij tot het tot stand komen der cachexie bijdragen, is waarschijnlijk, echter nog niet bewezen (zie ook MÉNÉTRIER [1]), AD. SCHMIDT [2]), BLUMENTHAL [3]), UMBER [4]).

Wil men de anaemie als een onderdeel van het symptomen complex der cachexie beschouwen, zooals door vele schrijvers is gedaan, dan missen wij dus vooralsnog het recht deze bloedarmoede met zekerheid aan de werking van toxische stoffen toe te schrijven. De enkele argumenten, die voor een dergelijke opvatting aangevoerd kunnen worden, zijn wellicht oorzaak, dat men in de meeste leer- en handboeken over haematologie deze theorie meer of minder als een uitgemaakte zaak verkondigd vindt.

LAZARUS [5]) spreekt van een toxisch moment bij de carcinoom-anaemie. HIRSCHFELD [6]) neemt aan, dat de anaemie ontstaat door verhoogd bloedverval tengevolge van de werking van giftige stoffen. NAEGELI [7]) kent aan de carcinoomtoxinen de grootste beteekenis toe in haar schadelijken invloed op het beenmerg (een andere meening dus dan die van

[1]) l.c.
[2]) in v. Noorden, Handb. d. Pathologie des Stoffwechsels, 1907.
[3]) l.c.
[4]) in Kraus u. Brugsch, Spez. Pathol. u. Therapie. Bd. I, 1919.
[5]) in Nothnagel, Spez. Pathol. u. Therapie.
[6]) Blutkrankheiten, 1918.
[7]) Blutkrankheiten, 1919.

HIRSCHFELD), omdat andere van belang zijnde faktoren als bloedingen, secundaire infecties of metastasen van den tumor in de beenderen zoo dikwijls ontbreken. Een zelfde meening was reeds eerder door MÉNÉTRIER [1]) geformuleerd. ALBU [2]) stelt zich, wat het maagcarcinoom betreft. op hetzelfde standpunt.

C. LEWIN [3]) drukt zich voorzichtiger uit door te zeggen, dat wij een toxische oorsprong niet van de hand kunnen wijzen, ook al is zij voorloopig nog niet bewezen.

AD. SCHMIDT [4]) waagt het niet, zich reeds uit te spreken over de mogelijkheid van een toxische oorzaak; hij wenscht verdere onderzoekingen af te wachten.

TÜRCK [5]) is een der weinigen, die scherp uitspreekt, dat in de overgroote meerderheid der gevallen alleen de herhaalde grootere en kleinere bloedingen aansprakelijk gesteld moeten worden voor het ontstaan der anaemie bij het carcinoom. Een toxische oorsprong acht hij nog niet bewezen.

Waar zóó algemeen aan een toxisch proces gedacht is bij de anaemie van het carcinoom, ligt het voor de hand, dat men deze giftige stoffen ook in het bloed der lijders heeft gezooht. De eerste onderzoekingen daaromtrent stammen van ASCOLI[6]) later vooral door CRILE[7]) op groote schaal herhaald. Zij meenen, dat men bij kankerlijders veelvuldig isolysinen in het serum kan aantoonen, zoodat speciaal door den Amerikaanschen onderzoeker diagnostische beteekenis aan dit verschijnsel wordt toegekend; van belang is, dat tuberculose uitgesloten moet kunnen worden. Latere waarnemers drukken zich echter met veel grootere voor-

[1]) Cancer, 1908.
[2]) l.c.
[3]) Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 2. 1908.
[4]) l.c.
[5]) Klinische Haematologie, 1912.
[6]) München. Medizin. Wochenschrift, 1901.
[7]) Journ. Americ. Medic. Association 1908.

zichtigheid uit. FRANK SMITHIES[1]) en BLUMGARTEN[2]) vonden een groot aantal carcinoompatienten met negatieve reactie, terwijl omgekeerd bij allerlei andere ziekten haemolysinen konden worden aangetoond. RICHARTZ [3]) vermeldt ± 50 pCt. positieve gevallen, M. WEINBERG en MELLO [4]) noemen gelijke getallen. De conclusie, waartoe GRAFE en GRAHAM [5]) in 1911 na een uitvoerig onderzoek komen, luidt dan ook, dat voor de diagnose van het carcinoom de haemolytische reactie van CRILE van geen belang is. BÜRGER [6]) heeft er later nog eens den nadruk op gelegd, dat autolysinen bij het carcinoom nog nooit zijn vastgesteld. Sinds dien wordt deze vraag slechts zelden meer in de literatuur besproken. Nu ons bovendien sinds de onderzoekingen van MOSS [7]) e.a. het veelvuldig voorkomen van iso-agglutininen en in veel mindere mate van isolysinen bij normale personen bekend is, waarbij door het agglutinatievermogen van de roode bloedlichaampjes en het agglutineerend vermogen van het serum een indeeling van de menschen in vier groepen doorgevoerd is kunnen worden, is aan het aantoonen van deze stoffen in ziekelijke toestanden slechts weinig beteekenis meer in diagnostisch opzicht toe te kennen.

Andere onderzoekers sloegen een tweede weg in. Zij bestudeerden in vitro de werking van extracten van tumoren op roode bloedcellen. MICHELI en DONATI [8]) toonden op deze wijze het eerst de aanwezigheid van haemolytische stoffen bij het carcinoom aan, hetgeen later door KULLMANN [9])

---

[1]) Medical Record, 1909.
[2]) Medical Record, 1909.
[3]) D. Medizin. Wochenschrift, 1909.
[4]) Compt. rend. Soc. de Biologie, T. 67.
[5]) München. Medizin. Wochenschrift, 1911.
[6]) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie, Bd. 10, 1912.
[7]) John Hopkins Hospital Bulletin, 1910.
[8]) Rif. Medica 1903, gecit. v. Albu, l. c.
[9]) Berlin. klin. Wochenschrift, 1904.

werd bevestigd. Het blijft echter de vraag, of deze stoffen tijdens het leven van uit het gezwel in de bloedbaan worden opgenomen.

Misschien, dat aan de onderzoekingen van GRAFE en RÖHMER [1]) meer beteekenis moet worden toegekend. Nadat de maag was leeggespoeld, konden zij bij 85 pCt. van hun patiënten met carcinoma ventriculi in de na toediening van een proefontbijt uitgehevelde massa door een ingewikkelde methodiek een coctostabiele stof aantoonen, die emulsie van roode bloedlichaampjes tot oplossing bracht.

Deze stof, die bijna geheel uit oliezuur bleek te bestaan, kon ook bij slokdarm- en rectumkanker langs oesophagoskopischen en rectoskopischen weg met een platinaoogje aan het ulcereerend oppervlak worden aangetoond. Dat oliezuur een rol zou spelen bij het ontstaan der carcinoomanaemie achten de schrijvers intusschen onwaarschijnlijk, aangezien bloedserum een sterk beschuttende werking uitoefent tegen het haemolytisch vermogen van deze stof. Men herinnere zich verder de uitgebreide discussiën, voor ettelijke jaren gevoerd, naar aanleiding van de ontdekking van TALLQUIST en FAUST [2]) van het oliezuur in het lichaam van den bothriocephalus latus, over de beteekenis van deze stof voor de pathogenese der pernicieuze anaemie (vergel. o. a. TÜRCK [3]) MEYERSTEYN [4]). Ook BÜRGER [5]) bespreekt de resultaten van het onderzoek van GPAFE en RÖHMER. Ofschoon door hem tamelijk veelvuldig isolysinen in het serum van carcinoomlijders werden aangetroffen, bleken hem de roode bloedlichaampjes van de patiënten abnormaal bestand tegen haemolytische invloeden. Hij ventileert daarbij de mogelijkheid

---

[1]) D. Archiv. f. klin. Medizin, Bd. 93 en 94, 1908, Bd. 100, 1910.
[2]) Archiv. f exper. Pathol. u Pharmacologie, Bd. 57, 1907.
[3]) l. c.
[4]) Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 12, 1913.
[5]) l. c.

van een auto-immuniseeringsproces, zooals door SCHMINKE en FLURY [1]) in het experiment bij oliezuurvergiftiging reeds was gezien.

Overzien wij nu, wat de onderzoekingen over het voorkomen van toxische processen bij de carcinoomanaemie aan het licht hebben gebracht, dan schijnt het mij toe, dat haar resultaten nog zóó weinig overeenstemmen en zóó weinig zeker zijn, dat wij van eenig bewijs nog niet kunnen spreken. Noch zijn er autolysinen in het bloed van kankerlijders aangetroffen, noch is er een schadelijke invloed van tumorextracten op de roode bloedlichaampjes in vivo vastgesteld.

Het zou echter onjuist en onvoorzichtig zijn, hiermede de aanwezigheid van een toxisch element bij het ontstaan der carcinoomanaemie zonder meer uit te sluiten. Telkens weer dringt deze veronderstelling zich ons door de klinische waarnemingen op, waardoor dan ook de uitlatingen in de haematologische leer- en handboeken moeten worden verklaard. Wij dienen ons dus alleen goed voor oogen te houden, dat de uitlatingen dier schrijvers meer berusten op waarschijnlijkheidsredeneeringen dan dat zij in klinische of experimenteele bewijzen deugdelijken steun vinden. Uit de positieve wijze, waarop gemeenlijk de invloed der carcinoomtoxinen op het bloed besproken wordt, kan men dit niet steeds afleiden.

Men kan nu nog twee indirecte wegen inslaan om te trachten de toxinetheorie nader te bewijzen.

In den aanvang van dit hoofdstuk werden een verhoogde bloedafbraak en een onvoldoende werkzaamheid van het beenmerg als twee der voornaamste mogelijkheden genoemd, waarop een anaemie in het algemeen kan ontstaan.

Mocht het blijken, dat een vermeerderde ondergang van roode bloedlichaampjes en een insufficientie van het beenmerg

[1]) Archiv. f exper. Path. u Pharmacologie, Bd. 64, 1911.

of één van beide aannemelijk is, dan zou daarin een sterke steun moeten worden gezien van de opvatting, dat een intoxicatie bij het carcinoom in het spel is. Immers, beide processen zouden, bij uitsluiting van andere oorzaken, een werking van den tumor op afstand verraden, die bij onze tegenwoordige kennis van zaken het best door een vergiftiging wordt verklaard.

Opzettelijke onderzoekingen over deze beide vraagpunten ontbreken, voor zoover mij bekend is, geheel, al zijn natuurlijk sommige onderdeelen van deze problemen door verschillende schrijvers wel bewerkt. Dit proefschrift zal zich vooral bezig houden met de volgende twee vragen:

1e. *Zijn er gronden om bij het carcinoom een versterkte bloedafbraak aan te nemen?*

2e. *Zijn er verschijnselen, die ons doen besluiten, dat bij den kanker het beenmerg zijn normaal regeneratievermogen mist?*

In een voorafgaand hoofdstuk zal echter eerst besproken moeten worden, in hoever eenvoudig bloedverlies bij maligne tumoren een rol speelt. Zooals reeds gezegd werd, behoort TÜRCK, een der meest competente onderzoekers op dit gebied, tot degenen, die aan kleinere en grootere bloedingen de meeste beteekenis voor het ontstaan der anaemie toekent.

Voordat wij tot deze bespreking overgaan, moet nog één mogelijkheid in het oog worden gevat. Het zou nl. kunnen zijn, dat de anaemie bij het carcinoom niet een direct gevolg was van den tumor, maar afhankelijk gesteld moest worden van den toestand van inanitie, dien wij zoo dikwijls bij deze patiënten aantreffen. De bloedarmoede zou op deze wijze dus slechts langs indirecten weg met het kwaadaardig gezwel samenhangen.

Dat de aard der voeding invloed kan hebben op de samenstelling van het bloed is bekend. Ik herinner daartoe vooreerst aan hetgeen soms bij zuigelingen, in 't bizonder

te-vroeg-geborenen wordt gezien. Na een lang voortgezette, uitsluitende melkvoeding treedt een daling van het haemo globinegehalte en het aantal roode bloedlichaampjes op.

Vele schrijvers schromen, vooral ook met het oog op de gunstige uitwerking van voedselverandering (melkbeperking, toediening van groenten en vruchten) dan ook niet om van alimentaire anaemie te spreken. Over de eigenlijke oorzaak dezer anaemiën is men het echter nog niet eens. Zoowel aan ijzergebrek, constitutioneele minderwaardigheid der bloedvormende organen, tekort aan bouwsteenen van het haemoglobinemolecuul, als aan een verhoogde bloedafbraak door toxische stoffen in de melk wordt gedacht (vergel. bv. L. F. MEYER en JAPHA [1]).

Daarnaast wijs ik op de anaemie die tijdens de oorlogsjaren in Duitschland en Oostenrijk nu en dan bij lijders aan de „oedeemziekte" is aangetroffen.

De kleurindex bleek hierbij gewoonlijk hoog te zijn, waarbij er aan herinnerd mag worden, dat bij niet-zieke personen in dezen tijd dikwijls hooge haemoglobinewaarden met lichte vermeerdering der roode bloedlichaampjes (gemeenlijk door bloedindikking verklaard) werden waargenomen. Ook hier is naar de meening van velen eenzijdige voeding met daardoor optredende hydraemie als oorzakelijk moment van beteekenis (W. JANSEN [2]), BÜRGER [3]).

Het belang van de samenstelling van het voedsel voor de nieuwvorming van het bloed, blijkt ten slotte ook nog eens uit de recente, nauwkeurige onderzoekingen van WHIPPLE, HOOPER en ROBSCHEIT [4]). Honden verloren door een canule in de v. jugularis de helft van hun bloed. De tijd noodig

---

[1]) Deutsche Medizin. Wochenschrift, 1919.

[2]) München. Medizin. Wochenschrift, 1918; D. Archiv. f. klinische Medizin, Bd. 131, 1920.

[3]) Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 18, 1920.

[4]) Americ. Journal of Physiology, V. 53, 1920.

tot het doen terugkeeren van het oude pigmentvolume (haemoglobinegehalte × totaal volume bloed) werd nagegaan. Uitsluitende koolhydraattoediening of voeding met gedroogd witte brood en geroomde melk belemmerde de nieuwvorming, terwijl gekookte lever of vleesch deze aanmerkelijk versnelde.

Zijn er op deze wijze voor een invloed van eenzijdige voeding op de samenstelling van het bloed argumenten aan te halen, op veel minder vasten grond bevinden wij ons, als wij letten op de uitwerking van in hoeveelheid onvoldoende, qualitatief echter normale voeding.

In den honger deelt het bloed in het algemeene gewichtsverlies en wel in sterke mate. 27—48 pCt. gaat volgens verschillende schrijvers verloren (zie bij BRUGSCH [1]). In het serum kan daarbij een vermindering van het eiwitgehalte worden waargenomen. Qualitatief verandert het bloed echter bij dezen toestand niet; soms werd wel een vermeerdering van het aantal bloedlichaampjes aangetroffen (V. HÖSSLIN [2]), E. GRAWITZ [3]); onderzoekingen bij de hongerkunstenaars CETTI en BREITHAUPT door LEHMANN, FR. MÜLLER, MUNK, SENATOR en ZUNTZ [4]). Wij hebben dus in den honger met oligaemie en niet met hetgeen men anaemie pleegt te noemen te maken. Slechts bij het herstel van den hongertoestand kan door de snelle ophooping van vocht in het lichaam van het proefdier en de daarmede niet gelijken tred houdende regeneratie van haemoglobine en roode bloedlichaampjes een bloedverdunning optreden, die de nu duidelijke anaemie verklaart.

De invloed van de gebrekkige voeding op de samenstelling van het bloed bij kankerpatiënten is dus nog niet in alle opzichten te overzien. Aangezien echter anaemie bij

---

[1]) in Oppenheimer, Handbuch der Biochemie, Bd. IV, 1, 1911.
[2]) München. Medizin. Wochenschrift, 1888; gecit. v. Grawitz.
[3]) Berliner klinische Wochenschrift, 1895.
[4]) Virchows Archiv.; Bd. 131, Beiheft, 1893.

lijders wordt aangetroffen, die niet in een toestand van inanitie verkeeren en deze, zooals uit de onderzoekingen van GRAWITZ e.a. blijkt, niet van een vermindering van het haemoglobinegehalte en van de roode bloedlichaampjes van eenige beteekenis vergezeld gaat, volgt daaruit, dat wij naar andere oorzaken moeten zoeken, die de lichtere en zwaardere graden van anaemie bij het carcinoom kunnen verklaren.

HOOFDSTUK III.

Anaemie tengevolge van bloedverlies.

Wij hebben gezien, dat in het bijzonder de tumoren, gezeteld in organen, die op de eene of andere wijze met de buitenwereld in verbinding staan, aanleiding kunnen zijn tot het ontstaan van een meer of minder ernstigen graad van anaemie. Carcinomen van de huid, van het geheele digestie-apparaat, van de ademhalingsorganen, van het uropoëtisch systeem, van den uterus en van de vagina behooreu tot deze categorie. Zij allen hebben dit gemeen, dat hun oppervlakkig epitheel in den regel reeds vroeg verloren gaat en ulceratie optreedt. Voor de tumoren der huid is dit gemakkelijk met het bloote oog waarneembaar. Het bloedverlies tengevolge van deze zweervorming behoeft echter geen afmetingen van eenige beteekenis aan te nemen. Macroscopisch zien wij gewoonlijk niets van eenige haemorrhagie (uitzonderingen daargelaten) en in veel gevallen ontbreekt dan ook, zooals uit de tabellen blijkt, de anaemie.

Anders is dit bij de tumoren van het digestie-apparaat. Speciaal bij den maagkanker worden soms de uiterste graden van anaemie bereikt. Dergelijke patienten behoeven daarom in het verloop van hun ziekte nog geen duidelijke haematemesis of melaena vertoond te hebben; in den tijd vóór onze kennis der „occulte" bloedingen lag het voor de hand, dat deze waarnemingen van anaemie zonder zichtbaar bloedverlies den onderzoekers een toxischen oorsprong van de bloedarmoede als het ware opdrongen. In de oudere literatuur

zijn dergelijke uitingen dan ook herhaaldelijk te vinden. Of het beenmerg werd van onvoldoende functie beschuldigd, òf men dacht aan vermeerderde bloedafbraak (vergel. b.v. HAYEM[1]), LAZARUS[2]).

Sinds echter het onderzoek naar occult bloed in de kliniek ingang vond en weldra, vooral dank zij het ijveren van BOAS e. a., algemeen werd toegepast, verhoudt men zich anders tegenover deze vraag. Door dat onderzoek toch is ons geleerd, dat in bijna alle gevallen van maag- of darmcarcinoom langs chemischen weg een positieve bloedreactie in de ontlasting wordt aangetroffen. Deze onderzoekingsmethode is daarmede tot een van de belangrijkste hulpmiddelen voor de herkenning der maligne gezwellen van het digestieapparaat geworden. Dit blijkt ook uit de volgende, aan de literatuur ontleende getallen voor den maagkanker, waarbij de schrijvers allen van een der oxydasereacties met guajac, benzidine of phenolphthaleine gebruik maakten.

BOAS[3]),	positieve reactie in	94.5 %	van zijn gevallen.			
KLIENEBERGER[4]),	„	„	„	90 %	„	„	„
KEMP[5])	„	„	„	88 %	„	„	„
BARDACHZKI[6])	„	„	„	93 %	„	„	„
ZÖPPRITZ[7])	„	„	„	94.5 %	„	„	„
EMMERT[8])	„	„	„	95.2 %	„	„	„
SCHLECHT[9])	„	„	„	91.7 %	„	„	„
LUTZ[10])	„	„	„	92 %	„	„	„

1) Du Sang, 1889.
2) Nothnagel, Spez. Pathol. u. Therapie, Bd. VIII.
3) Magenkrankheiten, 1911. Mitteilungen a. d. Grenzgebieten, Bd. 29, 1917.
4) Volkmann's Beiträge, no. 209, gecit. v. Lutz.
5) Archiv. f. Verdauungskrankheiten, gecit. v. Lutz.
6) Wiener klin. Wochenschrift, 1912.
7) Mitteilungen aus den Grenzgebieten, 1912, gecit. v. Lutz.
8) München. Medizin. Wochenschrift, 1916.
9) Mitteilungen a. d. Grenzgebieten, Bd. 29. 1917.
10) Archiv. f. klin. Chirurgie, Bd. 112, 1919.

EHRMANN en ERHENREICH[1]) konden bij medullaire carcinomen steeds occult bloed aantoonen, bij den scirrhus was dit niet altijd mogelijk.

Het groote belang van deze onderzoekingsmethode springt door dit overzicht duidelijk in het oog, en dit te meer, wanneer men, zooals o.a. door SCHLECHT is gebeurd, dit symptoom vergelijkt in de veelvuldigheid van zijn voorkomen met de andere voor carcinomen geldende kenteekenen (vermagering, achylie, voelbare tumor, Röntgenonderzoek). Zij allen blijken minder geregeld aangetroffen te worden.

De frequentie van deze bloedinkjes moet worden geweten aan het vroegtijdig ulcereeren van den tumor. Blijkt dit van de meeste gezwellen bij obductie duidelijk, van grooter beteekenis zijn de waarnemingen van VERSÉ[2]), die een 12-tal zeer kleine tumoren (niet grooter dan 11 m.M. in doorsnee), als toevallige vondst bij verschillende secties ontdekt, kon onderzoeken. Bij vier hiervan bleek reeds door macroscopische beschouwing, dat zij ulcereerden; van de andere werd dit door nader microscopisch onderzoek duidelijk. In dit verband mag ook nog aan het door KONJETZNY[3]) geconstatecrde feit herinnerd worden, dat aan den rand van carcinomen groote, zeer oppervlakkig liggende capillairen voorkomen, die gemakkelijk tot bloedingen aanleiding kunnen geven.

Dat nu toch nog enkele, door operatie of obductie vastgestelde gevallen van carcinoom voorkomen, waarbij het chemisch onderzoek op bloed in de faeces negatief uitvalt, kan verschillende oorzaken hebben. Vooreerst heeft de gevoeligheid zoowel van de guajac-, als van de benzidineproef, zekere grenzen, waardoor zéér geringe hoeveelheden bloed ons kunnen ontgaan. Phenolphthaleïne is omgekeerd een zóó gevoelige indicator, dat behalve bloed taltijke andere stoffen,

[1]) Mitteilungen a. d. Grenzgebieten, Bd. 27, 1914.
[2]) Arbeiten a. d. pathol. Institut Leipzig, Bd. I, gecit. v. Lutz, l. c.
[3]) Centralblatt f. Chirurgie, 1914.

ook in kleine concentratie reeds kleursverandering kunnen teweegbrengen; terecht wordt daarom deze reactie in den laatsten tijd door de meeste onderzoekers geschuwd.

Een tweede oorzaak is deze, dat in werkelijkheid niet alle tumoren ulcereeren, zoodat bloedverlies zal uitblijven, gelijk men dat bv. bij den scirrhus kan waarnemen.

Ten slotte kan het bloed zóóver afgebroken worden, dat de oxydasereacties negatief uitvallen en ons alleen het spectroscopisch onderzoek overblijft om de brokstukken van het haemoglobine, in 't bizonder het haematoporphyrine, aan te toonen. Op het belang der spectroscopische methode is in ons land in 't bizonder door STEENSMA[1]) en SNAPPER[2]) in verschillende mededeelingen de aandacht gevestigd. Dat er inderdaad lijders aan maag- of darmcarcinoom voorkomen met negatieve benzidine-reactie, maar duidelijke spectroscopische haematoporphyrinestreep in het faeces-extract blijkt uit de mededeelingen van den laatsten ten duidelijkste en kan ik nog eens aan het volgende geval illustreeren:

Mej. A., 49 jr.; door obductie vastgesteld carcinoom van het colon sigmoideum met buitengewoon uitgebreide metastaseering in de lever, zoodat de klachten van den kant van dit orgaan tijdens het leven geheel op den voorgrond stonden.

Geregeld werd in de ontlasting naar bloed gezocht. Eénmaal staat in de ziektegeschiedenis opgeteekend, dat met benzidine een verkleuring werd waargenomen, waarvan het twijfelachtig was, of zij als een positieve reactie beschouwd mocht worden. Overigens viel deze proef steeds negatief uit. Daarentegen werd herhaaldelijk in het ijsazijn-aethylacetaatextract der faeces met het spectroscoop een duidelijke haematoporphyrine streep gezien.

---

[1]) Nederl. Tijdschrift v. Geneeskunde, 1913.

[2]) Nederl. Tijdschrift v. Geneeskunde, 1915 en '18. Archiv. f. Verdauungskrankheiten, Bd. 25, 1919.

Het verdient daarom warme aanbeveling, in twijfelachtige gevallen den raad van SNAPPER te volgen om de derivaten van de bloedkleurstof en met name het haematoporphyrine langs spectroscopischen weg te zoeken. Dit klemt te meer, omdat bij de oxydasereacties reeds kleine veranderingen in de techniek, zooals het toevoegen van waterstofsuperoxyd in overmaat, negatieve uitkomsten kunnen veroorzaken (vergel. bv. GATTNER EN SCHLESINGER[1]). Bovendien is gebleken, dat soms remmende stoffen in de faeces kunnen voorkomen, waardoor toevoeging van een zelfs betrekkelijk groote hoeveelheid bloed nog geen verkleuring van de benzidine- of guajacoplossing kan teweegbrengen (MESSERSCHMIDT[2]) v. KOZICZKOWSKI[3]). Sedert de techniek der spectroscopische methode door SNAPPERS wijzigingen belangrijk is verbeterd, waardoor o. a. hare gevoeligheid zeker niet meer bij de chemische achterstaat, verdient zij om hare nauwkeurigheid dus zeker alle aanbeveling.

Wanneer wij dit alles in aanmerking nemen, moeten de boven weergegeven getallen omtrent het voorkomen van occult bloed in de faeces bij maagdarmcarcinomen eer te laag dan te hoog worden geacht en zouden bij gelijktijdig gebruik maken van de spectroscopische methode waarschijnlijk nog meer positieve uitkomsten zijn verkregen.

Mijn eigen resultaten van een onderzoek over de aantoonbaarheid van bloed in de faeces bij tumoren van het maagdarmkanaal zijn de volgende: [4])

Mej. P. v. D., 61 jr.: ca ventriculi: voelbare tumor; achylie, melkzuurreactie + ; bloedreactie +.

---

[1]) D. Archiv f. kl. Medizin, Bd. 131, 1920.

[2]) München. Medizin. Wochenschrift, 1901.

[3]) D. Medizin. Wochenschrift, 1904.

[4]) Wegens de tijdsomstandigheden zijn de gegevens uit de ziektegeschiedenissen hier en verder in dit proefschrift zoo beknopt mogelijk vermeld.

v. V., m., 59 jr.: ca ventriculi: geen duidelijk voelbare tumor, vrij zoutzuur aanwezig; Röntgenonderzoek: pylorusstenose; bloedreactie +.

v. B. m., 59 jr.: ca ventriculi: geen voelbare tumor; achylie, melkzuurreactie +; bloedreactie +.

E. de W., m., 37 jr.: ca ventriculi: voelbare tumor; achylie, melkzuurreactie +; geen typisch Röntgenbeeld; bloedreactie +.

C. v. L., m.. 50 jr.: ca ventriculi, hepatis, peritonei: voelbare tumor; achylie, melkzuurreactie +, typisch Röntgenbeeld, bloedreactie +.

H. v. D., m., 63 j.; ca ventriculi: voelbare tumor; achylie, melkzuurreactie +; bloedreactie +.

J. v. H., m., 55 jr.: ca ventriculi: niet duidelijk voelbare tumor; achylie, melkzuurreactie +; typisch Röntgenbeeld; bloedreactie +.

v. V., v., 64 j.: ca ventriculi: voelbare tumor; achylie, bloedreactie +.

de G., v. 33 j.: ca ventriculi: voelbare tumor; achylie; typisch Röntgenbeeld; bloedreactie +.

S. v. d. L., v. 40 jr.: ca ventriculi, hepatis: voelbare tumor; achylie, bloedreactie +.

J. D., m., 70 jr.: ca ventriculi: voelbare tumor; achylie, melkzuurreactie +; Röntgenonderzoek: pylorusstenose; bloedreactie +.

J. v. d. B.-v. I, v. 42 jr.: ca cardiae: voelbare tumor; achylie, melkzuurreactie +; geen typisch Röntgenbeeld; bloedreactie +.

G. v. E., m., 58 jr.: ca ventriculi: geen voelbare tumor; achylie; melkzuurreactie +; Röntgenonderzoek: pylorusstenose; bloedreactie +.

'D. M., m., 60 jr.: ca pylori: geen palpabele tumor; vrij zoutzuur aanwezig. Röntgenonderzoek: pylorusstenose; bloedreactie +.

C. O., m., 44 j., ca pylori : geen duidelijk voelbare tumor ; vrij zoutzuur even aantoonbaar; bloedreactie +.

R. v. I., m., 47 jr., ca pylori. hepatis : voelbare tumor ; achylie, melkzuurrreactie + ; bloedreactié +.

v. M.-v. d. L., v. 62 j. : ca ventriculi : voelbare tumor ; bloedreactie +.

H. de K., m., 57 j., ca ventriculi : voelbare tumor ; achylie, melkzuurreactie + ; bloedreactie +.

v, K., m., 60 jr., ca ventriculi : niet duidelijk voelbare tumor, achylie, melkzuurreactie + ; geen typisch Röntgenbeeld ; bloedreactie +.

J. T., m., 59 jr., ca ventriculi : voelbare tumor ; vrij zoutzuur aanwezig ; Röntgenonderzoek : stenose ; bloedreactie +.

E. - S., v. 54 j., ca ventriculi : voelbare tumor ; bloedreactie +.

H. R., m., 59 jr , ca cardiae : geen voelbare tumor ; typisch Röntgenbeeld ; bloedreactie +.

R. B., m., 59 jr., ca ventriculi, . hepatis : voelbare tumor ; achylie ; geen typisch Röntgenbeeld ; bloedreactie +.

P. v. H., m., 59 jr., ca venticuli : geen voelbare tumor ; achylie ; melkzuurreactie + ; niet duidelijk Röntgenbeeld ; bloedreactie +.

J. J., m., 55 j., ca ventriculi : voelbare tumor : achylie, melkzuurreactie + ; typisch Röntgenbeeld ; bloedreactie +.

V., m., 54 j , ca ventriculi (operatief vastgesteld) : geen voelbare tumor, bloedreactie +.

v. B., m., 52 jr., ca oesophagi : stenosesymtomen ; bloedreactie +.

L. B., m., 75 jr., ca oesophagi : stenosesymptomen ; typisch Röntgenbeeld ; bloedreactie —.

H. M., m.. 47 jr., ca oesophagi : stenosesymptomen ; typisch Röntgenbeeld ; bloedreactie +.

J. v. d. L., m., 54 jr., ca oesophagi: stenosesymptomen; typisch Röntgenbeeld; bloedreactie —.

R. M., m., 22 jr., ca coli (bij obductie vastgesteld): voelbare tumor; geen typisch Röntgenbeeld; bloedreactie +.

A., v. 49 j., ca coli, hepatis: voelbare tumor; bloedreactie +.

H., m. 48 jr., ca recti: voelbare tumor, bloedreactie +.

S., m. 30 jr., ca ventriculi: niet voelbare tumor, vermagering, achylie; bloedreactie +.

De W., m. 70 jr., ca ventriculi: geen duidelijk voelbare tumor; typisch Röntgenbeeld, achylie; bloedreactie +.

V.-S., v. 47 jr., ca ventriculi, peritonei: palpabele tumor, achylie; bloedreactie +.

Van de 36 hier kort vermelde gevallen blijken 34 een positieve bloedreactie te vertoonen. Slechts bij 2 patiënten met oesophaguscarcinoom was geen occult bloed in de faeces op te sporen. Het groote belang van deze onderzoekingsmethode voor de diagnose van het carcinoom van de maag en de darmen, waarop door BOAS e.a. telkens opnieuw wordt gewezen, wordt hier dus wel bevestigd. *Tevens zien wij, dat bij deze patiënten een onafgebroken bloedverlies plaats grijpt.*

Wat hier iets meer uitvoerig voor maag- en darmtumoren is uiteengezet, geldt in dezelfde mate voor gezwellen in een der andere genoemde organen. Zij allen leiden tot bloedinkjes, waarbij de erythrocyten in de urine of den vaginalen uitvloed zijn terug te vinden.

Wij mogen dus zeggen, dat de overgroote meerderheid der carcinomen met bloedverlies gepaard gaat. Reeds werd vermeld, dat o.a. TÜRCK [1]) hierdoor de anaemie in hoofdzaak

---

[1]) l. c.

meent te kunnen verklaren. Blijft evenwel de vraag, of in die gevallen, waar van haematemesis of melaena geen sprake is, op deze wijze zóóveel bloed verloren wordt, dat de zeer ernstige graden der soms aangetroffen anaemie er het gevolg van kunnen zijn. Daarbij komen wij voor de moeilijkheid te staan, dat het niet goed mogelijk is, de grootte van dit verlies nauwkeurig te schatten.

Door SCHUMM [1]) is indertijd een methode aangegeven om door vergelijking van het cyaanhaematinespectrum van een faecesextract met dat van een bekende hoeveelheid bloed de verloren bloedkleurstof quantitatief te bepalen. Toepassing heeft zij, voor zoover ik weet, tot nu toe niet gevonden. Het zou ook mogelijk zijn door nauwkeurig onderzoek der ijzeruitscheiding verder te komen, maar hieraan zijn zoovele bezwaren verbonden, dat ik daarvan heb afgezien. (Zie Hoofdstuk IV).

Een antwoord op de gestelde vraag, of door de occulte bloedingen de carninoomanaemie geheel en al verklaard kan worden, is dus nog niet te geven. De meeste schrijvers meenen ook hier nog een of ander toxische factor te moeten aannemen. Dat echter kleine, zich steeds herhalende bloedinkjes tot uitputting van het beenmerg kunnen leiden, mag men misschien uit experimenten van BLUMENTHAL en MORAWITZ[2]) besluiten. In de literatuur wordt daarnaar dan ook steeds verwezen. Zij konden in enkele (2 van de 5) proeven bij het konijn en den hond aantoonen, dat frequente, traumatische bloedinkjes een doodelijke anaemie met aplasie van het beenmerg kunnen veroorzaken. Door EBERSTADT [3]) en RITZ [4]) worden soortgelijke resultaten medegedeeld.

---

[1]) In NEUBERG, Der Harn u.s.w., 1911.
[2]) D. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 92. 1907.
[3]) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacologie, Bd. 71, 1913.
[4]) Folia haematologica, Bd. 8, 1909.

HOOFDSTUK IV.

Ondergang der roode bloedlichaampjes.

Evenals alle cellen van ons lichaam kennen ook de erythrocyten haar tijd van vorming, bloei en ondergang. Door het ontbreken van een kern zijn zij bij de zoogdieren niet tot zelfstandige vermeerdering in staat en is haar regeneratie geheel van de functie van het beenmerg afhankelijk. Hierover zal in een volgend hoofdstuk gehandeld worden. Wij bespreken hier de wijze, waarop zij haar normaal einde vinden en uit de bloedbaan verdwijnen.

De nauwkeurige levensduur van een rood bloedlichaampje is niet bekend, zal ook wel niet altijd dezelfde zijn. Uit experimenten en waarnemingen bij bloedtransfusies (WORMS-MÜLLER[1]), QUINCKE[2]), W. SCHULTZ[3]), BOYCOTT en DOUGLAS[4]), heeft men meenen af te mogen leiden, dat zij nog 8-22 dagen bij het ontvangende individu blijven circuleeren. De totale levensduur zou dan op ongeveer 2 × zoolang geschat kunnen worden. De uitkomsten der recente onderzoekingen van ASHBY[5]) wijzen echter op een langer tijdsverloop. Hij transfundeerde bij personen van groep I volgens MOSS (roode bloedlichaampjes worden door sera

---

[1]) Arbeiten aus dem physiologischen Institut in Leipzig 1873.
[2]) D. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 25 en 27, 1880.
[3]) D. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 84, 1905.
[4]) Journ. of Pathology and Bakteriology, Vol. 13 en 14, 1909 en '10.
[5]) Journ. of experim. Medecine. V. 29, 1919.

der 3 andere groepen geagglutineerd; eigen serum agglutineert niet erythrocyten der andere groepen) bloed van groep IV (eigen roode bloedlichaampjes worden niet geagglutineerd door sera van andere groepen; serum agglutineert daarentegen wel erythrocyten der 3 andere groepen). Door toevoeging van serum van den gever aan een druppel bloed van den ontvanger kon worden nagegaan, na hoeveel tijd nog niet door dit serum te agglutineeren erythrocyten circuleerden. Dit bleek soms nog na meer dan 30 dagen het geval te zijn, een resultaat dat dus niet met dat der andere schrijvers overeenkomt. Ook uit de in 24 uur gevormde hoeveelheid galkleurstof kan men, door hieruit de quantiteit haemoglobine te berekenen, welke daarvoor moet zijn omgezet, den tijd, die de roode bloedlichaampjes circuleeren, schatten (BRUGSCH en RETZLAFF[1]). MORAWITZ[2]) merkt echter terecht op, dat de mogelijkheid niet van de hand te wijzen is, dat ook het spierhaemoglobine als bron der bilirubinvorming in aanmerking komt; bovendien wordt misschien een gedeelte der galkleurstof uit den darm geresorbeerd en daarna opnieuw uitgescheiden. Dreigen bij deze soort onderzoekingen dus vele moeilijkheden, door de meeste schrijvers wordt niettemin aan den levensduur van 3-4 weken bij de roode bloedlichaampjes van den mensch vastgehouden. De juistheid van deze opvatting is echter twijfelachtig.

De milt wordt algemeen vooral als het orgaan beschouwd, dat de tot ondergang bestemde erythrocyten opneemt en bij dit proces een actieve rol speelt. Dat het zeker niet het eenige orgaan met dergelijke functie is, blijkt uit de omstandigheid, dat na splenectomie vrijwel nooit een polyglobulie wordt aangetroffen, eerder een zekere mate van anaemie (vergel. PEARCE, KRUMBHAAR, FRAZIER[3]) en dat de roode

[1]) Zeitschr. f. exper. Pathologie und Therapie, Bd. 11, 1912.
[2]) Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 11, 1913.
[3]) The Spleen and Anemia, 1918.

bloedlichaampjes op andere plaatsen van het lichaam worden afgebroken. Daarbij moet allereerst aan de zoogen. bloedlymphklieren en het beenmerg gedacht worden, maar volgens ASCHOFF en KIYONO[1]) e.a. ook aan het geheele reticuloendotheliale apparaat, d.w.z. de endotheliën van lymphspleten en bloedcapillairen (in 't bizonder ook de KUPFERsche stercellen; zie hiervoor ook MC. NEE[2]) LEPEHNE[3]).

De wijze, waarop in deze verschillende organen de roode bloedlichaampjes uit de vaten verdwijnen, is nog steeds niet met zekerheid bekend. BANTI[4]) en met hem velen meenen voor de milt te moeten aannemen, dat hier gedeeltelijk een extracellulaire haemolyse der erythrocyten plaats vindt, gedeeltelijk een phagocytose dezer cellen door de sinusendotheliën, die haar dan verder afbreken. Dit laatste proces is microscopisch goed waar te nemen, speciaal als het in meer dan normale mate plaats grijpt, zooals bij verschillende infectieziekten (vergel. F. BEZANÇON[5]), DOMINICI[6]) of bij de pernicieuze anaemie (LINTWAREW[7]), EPPINGER[8]). Over het voorkomen van haemolysinen in de milt, die daaruit door uittrekken zijn te verkrijgen, bestaat groote oneenigheid. Aan den eenen kant staan aanhangers dezer opvatting (b.v. GILBERT en zijn leerling BÉNARD[9]). ter anderer zijde even heftige bestrijders (zie bij HIRSCHFELD[10]).

Ook over het verdere lot van de bloedkleurstof, het meest karakteristieke bestanddeel der cellen, is men nog slechts

---

[1]) Die vitale Karminspeicherung, 1914.
[2]) Medizinische Klinik, 1913.
[3]) Zieglers Beiträge z. allgem. Path. u. path. Anatomie, Bd. 64, 1917.
[4]) Semaine médicale, 1913; Internation. Med. Congres, Londen, 1913.
[5]) Thèse de Paris, 1894-'95.
[6]) Archiv. de médecine expérimentale, T. 12, 1900.
[7]) Virchows archiv., Bd. 206, 1911.
[8]) Berlin. klinische Wochenschrift, 1913.
[9]) Thèse de Paris, 1913.
[10]) Spez. Pathol. u. Therapie, v. Kraus en Brugsch, Bd. VIII, 1915.

weinig ingelicht. Een deel wordt omgezet tot galkleurstof en als zoodanig grootendeels uitgescheiden.

Anderen meenen ook haemoglobine in de miltader te hebben kunnen aantoonen (b.v. BANTI[1]) WEIL[2]), vergel. hierover de opmerkingen van HIJMANS VAN DEN BERGH[3]), hetgeen door KRUMBHAAR[4]) in zijn experimenten niet kon worden bevestigd. Het ijzer blijft gedeeltelijk in de milt liggen (waaraan dit orgaan zijn constant, betrekkelijk hoog gehalte aan deze stof heeft te danken), gedeeltelijk komt het in kleine hoeveelheid in de lever terecht en blijft aldaar gedeponeerd. Uit beide organen zou een geregeld transport naar het beenmerg plaats vinden, waar het voor de bloedvorming opnieuw kan worden gebruikt.

Niet algemeen echter wordt deze kringloop van het ijzer aangenomen. CHEVALLIER[5]), een leerling van ROGER, acht het waarschijnlijker, dat het door bloedafbraak vrijkomende ijzer uitgescheiden wordt, terwijl slechts het uit het voedsel opgenomen Fe door het beenmerg zou worden gebruikt. Het zou te ver voeren hier alle argumenten, die vóór en tegen deze opinie pleiten, op te sommen; ter gelegenheid van de bespreking van het ijzergehalte van milt en lever komen wij trouwens nog op dit vraagstuk terug.

Uit welke symptomen kunnen wij nu besluiten tot een verhoogde bloedafbraak? Naar mate onze kennis omtrent den physiologischen ondergang der erythrocyten zich uitbreidt en op betere gronden kan steunen dan nu het geval is, zullen ook meer verschijnselen bekend worden, die ons deze destructie duidelijk zullen maken. Voorloopig staan ons nog

---

[1]) l. c.
[2]) Travaux de l'Institut Solvay, 1912.
[3]) Die Gallenfarbstoff im Blute, 1918.
[4]) l. c.
[5]) Thèse de Paris, 1913.

slechts weinige wegen ten dienste, waarlangs wij het onderkunnen uitstrekken.

De belangrijkste zijn de volgende:

A. Het aantoonen van haemoglobine in het serum, resp. in de urine.

Slechts bij weinige ziekten treffen wij dit symptoom, dat onmiskenbaar op een abnorme haemolyse wijst, aan. Voorbeelden zijn sommige gevallen van paroxysmale haemoglobinurie, van de zwartwaterkoorts, van sepsis (waartoe ook de ziekte van V. WINCKEL bij neonati gerekend mag worden) en enkele vergiftigingen. In deze gevallen heeft er blijkbaar een toxische inwerking op de roode bloedlichaampjes plaats, die hen hun kleurstof en daarmede hun belangrijkste functie doet verliezen. Het is bekend, dat het haemoglobine een vrij hooge concentratie in het plasma moet hebben bereikt, voordat het met de urine wordt uitgescheiden. Volgens PONFICK[1]) moet $^1/_{60}$, volgens BOYCOTT en DOUGLAS[2]) $^1/_{90}$ der totale bloedhoeveelheid hiervoor vernietigd worden, terwijl SCHURIG[3]) zelfs subcutaan een quantiteit haemoglobine kon inspuiten, beantwoordend aan $^1/_4$ gedeelte der in 't geheel aanwezige hoeveelheid, voordat de eerste sporen in de urine zichtbaar werden.

Een onderzoek van het serum is dus noodzakelijk, wil men geringe graden van haemolyse op het spoor komen, maar hier doet zich de groote moeilijkheid voor, dat het uiterst lastig is, geheel haemoglobine-vrij serum te verkrijgen. Indien men het bloed op de gebruikelijke wijze door venapunctie in een reageerbuisje opvangt, eenigen tijd in de broedstoof en vervolgens in de ijskast plaatst, wacht tot het serum zich heeft afgescheiden en dit daarna in voldoend

---

[1]) Berlin. klinische Wochenschrift, 1883.

[2]) l. c.

[3]) Gecit. v. MEVERSTEIN, Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 12, 1913.

dikke laag voor het spectroscoop plaatst, dan is bijna altijd een zeer zwakke, maar toch onmiskenbare oxyhaemoglobine streep zichtbaar. Klaarblijkelijk worden bij deze toch slechts weinig ingrijpende behandeling reeds zoovele bloedlichaampjes vernietigd, dat het vrijgekomen haemoglobine met het spectroscoop is te zien. Slechts bij buitengewoon voorzichtig werken, waarbij het bloed aan zoo min mogelijk schudden en snelle temperatuurswisseling is blootgesteld, gelukt het dit verschijnsel te vermijden. Dit pleit ook tegen de misschien even opkomende gedachte, dat reeds in physiologische omstandigheden in het serum een spoor bloedkleurstof zou zijn opgelost.

Ik heb bij bijna al mijn patiënten met carcinoom naar de oxy-haemoglobinestreep in het serum gezocht. Dikwijls was zij te zien, niet duidelijker echter dan men haar anders ook pleegt waar te nemen; dikwijls ontbrak zij ook, wanneer zoo voorzichtig mogelijk was gewerkt.

Uit deze waarnemingen meen ik te mogen afleiden, in aansluiting aan hetgeen in de voorlaatste alinea werd gezegd, dat een intravasculaire haemolyse bij het carcinoom niet bewezen is.

B. Het voorkomen van haematine in het serum.

Het is mogelijk, dat bij abnormale bloedafbraak ook omzettingsprodukten van het haemoglobine in het serum aangetroffen kunnen worden. In de eerste plaats komt het haematine, de van het globine bevrijde kleurstof, voor zulk een onderzoek in aanmerking. Ook deze stof is in kleine hoeveelheden alleen door het spectroscopisch onderzoek te ontdekken. Men plaatst het serum in een liefst donker vertrek in voldoend dikke laag (ik nam hiervoor een dikte van 5.6 c.M.) voor het instrument bij nauwe spleet en ziet dan bij aanwezigheid van het alkalische haematine de

meest karakteristieke streep bij λ. 610—630 max. 620. Aangezien ter zelfder hoogte de strepen van het sulfhaemoglobine en een weinig meer links die van het methaemoglobine liggen en bovendien die van het gereduceerd haematine, het haemochromogeen, een grootere intensiteit bezitten en dus nog in grootere verdunning zichtbaar zullen zijn, doet men goed eenige druppels zwavelammonium of hydrazinehydraat toe te voegen en daarna snel te kijken. Is haemochromogeen gevormd, dan ziet men 2 strepen, één met een maximale verduistering bij ongev. λ. 560, de tweede meer naar rechts bij ongev. 535; de laatste is minder sterk dan de eerste.

In de laatste jaren zijn uit de Hamburgsche ziekenhuizen verschillende publicaties verschenen, waarin op het voorkomen van het haematine in het serum bij zeer verschillende toestanden werd gewezen en de eigenaardige gele kleur van vele van deze patiënten aan deze stof werd toegeschreven („haematinikterus").

Zoo troffen SCHUMM [1]) en na hem FEIGL [2]) FEIGL en DEUSSING [3]), het haematine, gedeeltelijk naast oxyhaemoglobine, methaemoglobine of bilirubine (dit laatste in abnormaal groote hoeveelheid) aan bij allerlei vergiftigingen (chloraat, chromaat, stikgas, phenolen, nitrobenzol, trional, trigemin e.a.), vele haemolytische anaemiën (regelmatig b.v. bij de pernicieuze anaemie), verschillende infectieziekten, in 't bizonder de besmetting met den WELCH-FRäNKEL'schen gasbacil, sommige gevallen van sepsis (waarbij dit verschijnsel reeds vroeger door LENHARTZ [4]) e.a. was beschreven), van malaria, verbrandingen van den 3den graad en eenige minder belangrijke afwijkingen. Bij secundaire anaemiën, zooals bij

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 87, 1913 en 97, 1916.
[2]) Biochemische Zeitschrift, Bd. 85, 1918.
[3]) Ibid.
[4]) Nothnagel, Spez. Pathologie und Therapie, Bd. III, 1904.

carcinoom, evenmin als bij normale personen konden deze schrijvers het haematine aantoonen.

Het scheen mij niettemin van belang dit onderzoek nogmaals bij mijn patiënten te verrichten, aangezien uit den aard der zaak de Hamburgsche onderzoekers niet in 't bizonder op maligne tumoren hebben gelet.

Ik heb hun resultaten slechts kunnen bevestigen. In geen der 60 onderzochte gevallen was het mogelijk de haematine resp. haemochromogeenstrepen met het spectroscoop aan te toonen.

Ik meen hieruit te mogen besluiten, dat het carcinoom geen aanleiding geeft tot die wijze van bloedafbraak, waarbij haematine in het serum optreedt.

C. *Bepaling van het bilirubinegehalte van het serum.*

Een nauw verband tusschen bloed- en galkleurstof wordt tegenwoordig algemeen aangenomen. De overgang van haemoglobine in bilirubine buiten de levercellen om is zoowel bij den mensch als in het experiment goed te volgen, (TROISIER [1]), MC. NEE [2]), WHIPPLE EN HOOPER [3]), HIJMANS VAN DEN BERGH[4]) en was ook reeds lang geleden door VIRCHOW[5]) gezien.

Gevoegd bij andere feiten is deze kennis aanleiding geweest tot het ontstaan van de meening, dat icterus buiten de lever om tot stand kan komen : haematogene icterus.

Het is hier niet de plaats uitvoerig op dit veel omstreden vraagstuk in te gaan. Voor ons is alleen van belang dat

---

[1]) Thèse de Paris, 1910.
[2]) Medizinische Klinik, 1913.
[3]) Journ. of exper. Medecine, Vol. 17.
[4]) Gallenfarbstoff im Blut, 1918.
[5]) Virchows Archiv, Bd. I, 1848.

bij vele toestanden van vermeerderde bloedafbraak een verhoogd bilirubinegehalte van het serum voorkomt, hetzij dat dit het direkte gevolg is van extrahepatische galkleurstofvorming zonder meer, hetzij dat de lever hierbij nog een rol speelt, doordat zij om de een of andere reden niet in staat is de groote hoeveelheid bilirubine voldoende uit te scheiden (hepato-haematogene icterus).

Het duidelijkst voorbeeld van verhoogd galkleurstofgehalte vindt men bij de pernicieuze anaemie, bij welk lijden door de overgroote meerderheid der schrijvers een vermeerderde bloedafbraak wordt aangenomen. Bij alle patiënten met deze ziekte in de laatste 6 jaren in de Groningsche en Utrechtsche Geneeskundige Kliniek waargenomen, werd dit verschijnsel aangetroffen; het is daardoor tot een zeer belangrijk hulpmiddel ter herkenning van de ziekte geworden. Slechts in perioden van sterke regeneratie kan bij deze lijders het bilirubinegehalte tot normale waarde dalen. Deze waarnemingen van HIJMANS VAN DEN BERGH zijn in den laatsten tijd van vele zijden bevestigd (NAEGELI [1]), LOEBNER [2]), LEPEHNE [3]), MEULENGRACHT [4]) onvoldoende techniek) HANNEMA [5]), BOTZIAN[6]).

Naast de pernicieuze anaemie moet de haemolytische icterus genoemd worden als voorbeeld eener ziekte, waarbij een verhoogde bloedafbraak naast geelzucht wordt gevonden.

Vergelijkt men hierbij het bilirubinegehalte van het periphere bloed met dat van de vena lienalis, dan blijkt uit de onderzoekingen van HIJMANS VAN DEN BERGH [1]) dat in vele

---

[1]) Blutkrankheiten. 1919.
[2]) D. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 127, 1918.
[3]) D. Archiv. f. klin. Medizin, Bd. 132 1920.
[4]) Ibid.
[5]) Nederl. Tijdschrift van Geneeskunde, 1919.
[6]) Mitteil. aus den Grenzgebieten der Medizin u. Chirurgie, Bd. 32, 1920.
[7]) l.c.

gevallen het laatste duidelijk hooger is dan het eerste, hetgeen zeker als steun aangevoerd kan worden voor de stelling, dat bij deze ziekten de vermeerderde bloeddestructie vooral in de milt plaats vindt,

Hoe is het met het galkleurstofgehalte van het serum bij het carcinoom?

HIJMANS VAN DEN BERGH vermeldt in zijn monographie en ook reeds in vroegere mededeelingen [1]), dat bij secundaire anaemiën, waaronder hij ook die van kankerlijders noemt, lage bilirubinewaarden worden gevonden. Wegens het groote belang van deze vraag, vooral met het oog op de soms zoo moeilijke differentieeldiagnose tusschen pernicieuze anaemie en een verborgen carcinoom (speciaal van de maag), heb ik bij bijna al mijn patiënten het galkleurstofgehalte van het serum bepaald. Door uitwendige omstandigheden was het mij niet mogelijk het serum uit de miltader te onderzoeken en heb ik mij tot het periphere, door venapunctie verkregen bloed moeten beperken.

De bij deze bepalingen gevolgde techniek is uitvoerig in de monographie van HIJMANS VAN DEN BERGH beschreven. In het kort komt zij hierop neer: 1 deel serum wordt met 2 deelen alkohol onteiwit; bij 1 cc. der na centrifugeeren verkregen vloeistof wordt $^1/_4$ cc. van het diazoreagens van EHRLICH gevoegd. Daarbij ontstaat de roode kleur van het azobilirubine, welke in den colorimeter van AUTENRIETH vergeleken wordt met den standaard. Deze had eerst de volgende samenstelling: 3 cc. $^1/_{8000}$ N. ferri-oplossing en 3 cc. 20% rhodaankali, uitgeschud met 12 cc. aether, welke vloeistof geijkt wordt op een bilirubineoplossing van bekende sterkte. Later werd inplaats van den ijzerstandaard een oplossing van cobaltnitraat gebruikt, welker roode kleur zich zeer goed met die van het azobilirubine laat vergelijken en die het

---

[1]) Berlin. klin. Wochenschrift, 1914 en '15.

voordeel bezit zeer lang houdbaar te zijn. Door een eenvoudige berekening verkrijgt men nu gemakkelijk het gezochte galkleurstofgehalte, waarbij een bilirubineoplossing van de sterkte van 1:200000 als eenheid is aangenomen.

Bij normale personen krijgt men met deze methode getallen, die liggen tnsschen 0,5 en 0,8; het is moeilijk aan te geven, waar het physiologische ophoudt en van pathologische waarden gesproken kan worden. Ook van het bilirubinegehalte van één en denzelfden mensch onder verschillende levensomstandigheden is nog weinig bekend.

Van de hand van BAUER en SPIEGEL [1]) is onlangs een publicatie verschenen, welke er op zou kunnen wijzen, dat pharmaca groote schommelingen in dezen zouden veroorzaken; door LEPEHNE [2]) werden deze resultaten echter niet bevestigd.

Bezien wij nu de uitkomsten van mijn onderzoek bij carcinoompatiënten. Opvallend zijn de lage waarden, die dikwijls worden aangetroffen. Daarbij moet echter nog opgemerkt worden, dat bij zulke lage cijfers de nauwkeurigheid van deze methode slechts beperkt is, aangezien de zeer zwakke rose kleur de aflezing moeilijk, zoo niet soms onmogelijk maakt. Een sterkere verdunning van de vergelijkingsvloeistof kan aan dit gebrek slechts weinig tegemoetkomen.

---

[1]) D. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 129, 1919.

[2]) D. Archiiv f. klin. Medizin, Bd. 132, 1920.

NAAM	DIAGNOSE	Hb. gehalte	Bilirubine gehalte
1. V.	ca ventriculi	25 pCt.	niet afleesbaar
2. W.	ca ventriculi	40 „	0.60
3. Mej. G.	ca ventriculi	45 „	0.80
4. de K.	ca ventriculi	70 „	0.80
5. Mej. W.	ca ventriculi	40 „	0.90
6. Mej. S.	ca ventriculi	90 „	0.60
7. V.	ca ventriculi	45 „	0.50
8. L.	ca ventriculi	80 „	0.50
9. v. E.	ca ventriculi	42 „	niet afleesbaar
10. D.	ca ventriculi	60 „	0.60
11. Mej. B.	ca ventriculi	32 „	niet afleesbaar
12. G.	ca ventriculi	78 „	niet afleesbaar
13. Q.	ca ventriculi	42 „	niet afleesbaar
14. Mej. de B.	ca ventriculi	62 „	niet afleesbaar
15. v. H.	ca ventriculi	52 „	niet afleesbaar
16. B.	ca ventriculi	62 „	niet afleesbaar
17. C.	ca ventriculi	92 „	0,50
18. Mej. E.	ca ventriculi	67 „	niet afleesbaar
19. v. H.	ca ventriculi	98 „	0.50
20. Mej. v. W.	ca ventrieuli, peritonei	88 „	niet afleesbaar
21. J.	ca ventriculi	85 „	niet afleesbaar
22. Mej. v. M.	ca ventriculi	80 „	niet afleesbaar
23. C.	ca ventriculi	88 „	niet afleesbaar
24. de W.	ca ventriculi	75 „	0.50
25, Mej. V.	ca ventriculi, peritonei	80 „	niet afleesbaar
26. v. K.	ca ventriculi	83 „	niet afleesbaar
27. M.	ca oesophagi	88 „	0.80
28. Mej. v. T.	ca oesophagi	82 „	0,70
29. v. d. L.	ca oesophagi	70 „	0,60
30. R.	ca oesophagi	98 „	0.60
31. Mej. O.	ca oesophagi	100 „	0.60
32. M.	ca oesophagi	105 „	0.50
33. K.	ca coli	52 „	0.60
34. B.	ca vesicae felleae	100 „	0.70
35. Mej. W.	tumor hepatis	78 „	0.50
36. Mej. V.	melanosarcoma hepatis	82 „	0.70

NAAM	DIAGNOSE	Hb. gehalte	Bilirubine gehalte
37. Mej. M.	ca uteri	35 pCt.	0.50
38. Mej. v. E.	ca uteri	55 „	niet afleesbaar
39. Mej. B.	ca ovarii	84 „	0.70
40. Mej. ter H.	ca ovarii	55 „	0.65
41. Mej. den D.	ca mammae	86 „	0.60
42. Mej. T.	ca mammae	83 „	0.70
43. Mej. K.	ca mammae	67 „	0.50
44. Mej. Z.	ca mammae	95 „	0.60
45. Mej. v. B.	ca mammae	85 „	0.80
46. Mej. R.	ca mammae	70 „	0.80
47. Mej. D.	ca mammae, peritonei, ossium	105 „	0.70
48. Mej. R.	wervelmetastasen na geexstirpeerd ca mammae	80 „	0.80
49. N.	ca vesic. urinar, recti	51 „	niet afleesbaar
50. de R.	ca vesic. urinar, (recidief)	80 „	niet afleesbaar
51. R.	wang ca (recidief)	58 „	1.1
52. Mej. R.	ca maxillae	55 „	0.60
53. v. S.	ca labii infer.	76 „	0.75
54. Mej. v. V.	ca vulvae	53 „	niet afleesbaar
55. v. B.	wang ca	70 „	0.55
56. M.	retroperitoneale tumor	95 „	0.60
57. v. B.	retroperitoneale tumor	72 „	niet afleesbaar
58. v. K.	ca ventriculi	83 „	niet afleesbaar
59. S.	ca ventriculi	54 „	niet afleesbaar
60 H.	ca recti	65 „	0.40
61. S.	ca ventriculi, hepatis cum ictero	65 „	25
62. B.	ca ventriculi, hepatis cum ictero	68 „	26
63. v. B.	ca ventriculi, hepatis cum ictero	85 „	35
64. Mej. A.	ca coli, hepatis cum ictero	80 „	2.5
65. D.	tumor hepatis cum ictero	72 „	1.5
66. Mej. v. V.	ca mammae, hepatis cum ictero	65 „	6.3
66. Mej. H.	tumor hepatis cum ictero	88 „	46

Wat leeren ons deze cijfers?

Er is blijkbaar een groep van carcinomen, waarbij het bilirubinegehalte ongeveer normaal is. Daarnaast komen enkele patiënten in mijn tabel met hooge getallen voor; deze kunnen echter alle verklaard worden door de aanwezigheid van tumormetastasen in de lever, die afvoerende galwegen drukken en zoo tot stuwingsicterus leiden.

Vele gevallen echter vertoonen een laag of zeer laag galkleurstofgehalte van hun serum.

Wij mogen uit deze waarnemingen vooreerst besluiten, dat bij het carcinoom geen sprake is van een dusdanige bloedafbraak, dat het bilirubinegehalte van het serum stijgt (zooals b.v. bij de pernicieuze anaemie). Wij zijn daardoor een middel rijker geworden, dat in twijfelgevallen bij de differentieeldiagnose tusschen een latent carcinoom en de pernicieuze anaemie van dienst kan zijn. Iedereen kent voorbeelden, waar de lokale verschijnselen van den tumor geheel op den achtergrond treden en alleen de anaemie met haar gevolgen de aandacht trekt (cancer à forme anémique, HAYEM [1]). Klinisch kan dan de onderscheiding van deze beide ziekten groote moeilijkheden bieden en ook het morphologische bloedonderzoek, hoe waardevol ook, levert niet altijd ondubbelzinnige resultaten.

De vraag blijft echter bestaan, waaraan de zoo lage waarden van het galkleurstofgehalte van het bloed in zoovele gevallen zijn toe te schrijven. Het is niet mogelijk, daarop nu reeds een antwoord te geven. Dit ligt gedeeltelijk daaraan, dat de bilirubinebepaling volgens de methode van HIJMANS VAN DEN BERGH nog niet zóó in alle klinieken is doorgedrongen, dat reeds voldoende gegevens bekend zijn over het galkleurstofgehalte van het serum bij verschillende ziekten, spec. ook bij andere aandoeningen dan de haemolytische

---

[1]) Archives générales de Médecine, 1904.

anaemiën, waar deze methode tot nu toe in hoofdzaak is toegepast.

Men moet zich bovendien afvragen, welke beteekenis aan het bij ieder mensch voorkomend bilirubine in het bloed moet worden toegekend. Wordt het alleen maar overgebracht van de plaatsen van bloedafbraak naar de lever om daar uitgescheiden te worden of secerneeren de levercellen een zekere hoeveelheid in de bloedcapillairen, terwijl het grootste gedeelte der door haar gevormde galkleurstof door de galwegen wordt afgevoerd? Of is het beenmerg de plaats van bestemming voor het serumbilirubine om daar bouwstoffen voor de vorming van het haemoglobine te leveren?

Onze vrijwel totale onbekendheid van de wijze, waarop de synthese van de laatstgenoemde stof door het lichaam plaats vindt, maakt het niet mogelijk hier verder dan tot veronderstellingen te komen.

Aangezien in 't bizonder bij het maagcarcinoom een opvallend laag bilirubinegehalte kon worden geconstateerd en, zooals boven is uiteengezet, juist hier vrijwel steeds bloedverlies langs het darmkanaal plaats vindt, moet men de overweging onder het oog zien, of niet het verlies van zooveel haemoglobine er voor aansprakelijk zou kunnen worden gesteld. Het zou daarom de moeite loonen bij anaemiën door bloedverlies (traumata, ulcera ventriculi met haematemesis etc.) het galkleurstofgehalte van het serum te bepalen. Dergelijke onderzoekingen zijn, voor zoover mij bekend is, tot nu toe niet op grootere schaal verricht; het is daardoor niet mogelijk deze hypothese nu reeds aan de werkelijkheid te toetsen.

D. Het aantoonen van andere ontledingsprodukten van het haemoglobine in het bloed.

Het is wel zeker, dat het bilirubine niet de eenige stof is, die bij bloedafbraak ontstaat en als zoodanig in vermeerderde

hoeveelheid in het serum kan worden aangetoond. Door haar bekende reacties kan de galkleurstof echter betrekkelijk gemakkelijk herkend worden en heeft daarom ook het eerst en het meest de aandacht getrokken. Er komen echter vrij dikwijls anaemiën voor waar alles er op wijst, dat het haemoglobine in meer dan normale mate wordt afgebroken, van bloeding naar buiten geen sprake is, het beenmerg waarschijnlijk voldoende tot nieuwvorming in staat is en men desalniettemin tevergeefs naar een verhoogd bilirubinegehalte zoekt. Men betitelt dergelijke gevallen gemeenlijk met den naam van „anaemia gravis", zonder zich over de wijze van ontstaan van deze, gewoonlijk tot den dood leidende bloedarmoede uit te kunnen laten. Bij onze tegenwoordige kennis van de in het lichaam mogelijke afbraak van het haemoglobine kan daarover voorhands ook nog niets zekers medegedeeld worden.

In vitro is het wel gelukt talrijke ontledingsprodukten der bloedkleurstof tot aan haar eenvoudigste componente, het haemopyrrol, af te scheiden en in hun belangrijkste eigenschappen te leeren kennen, maar voor ons doel hebben deze zeer gewichtige onderzoekingen, die wij in het bizonder aan PILOTY, KÜSTER en H. FISCHER te danken hebben, voorloopig nog geen beteekenis gekregen. Noch hun chemische, noch hun spectroscopische eigenschappen maken het aantoonen van deze stoffen in de lichaamsvochten mogelijk.

Het is trouwens de vraag, of wij deze stoffen eventueel in de bloedbaan zouden moeten zoeken of dat het waarschijnlijker is, dat zij als tusschenprodukt der ontleding tijdelijk in organen als de milt te vinden zouden zijn, om daarna spoedig uiteen te vallen in nog eenvoudiger bestanddeelen, die men naast andere eiwitten en haar bouwstoffen thans nog niet kan aantoonen. Aan de toekomst moet het overgelaten worden op deze vraag het antwoord te geven.

Door het bezit van een ijzeratoom onderscheidt zich het

haemoglobine echter van andere eiwitten en bij alle ontleding van de bloedkleurstof zal men ten slotte dit ijzer moeten kunnen terugvinden. Daardoor is het ijzer tot een der meest waardevolle indicatoren van verhoogde bloedafbraak geworden.

Dat er een ontleding van haemoglobine voorkomt, zonder dat een vermeerderd bilirubinegehalte van het serum wordt aangetroffen en toch niet-gemaskeerd ijzer in het bloed aantoonbaar is, bewijzen de in zijn monographie vermelde waarnemingen van HIJMANS VAN DEN BERGH, waarbij in 6 gevallen van acute leukaemie in de miltader en in één geval na transfusie ook in het periphere bloed vrij ijzer kon worden geconstateerd. Het was daarom raadzaam ook bij mijn carcinoompatiënten naar dit ijzer te zoeken.

Als volgt werd daarbij te werk gegaan: Een druppel serum wordt op een porceleinen schaaltje drooggedampt. Daarna wordt een druppel frisch bereide ferrocyaankaliumoplossing en een druppel ijzervrij zoutzuur toegevoegd en met een glasstaafje geroerd. Het terstond optreden van Berlijnsch blauw moet de aanwezigheid van anorganisch of niet sterk aan organische stoffen gebonden ijzer bewijzen.

In 23 gevallen van carcinoom werd deze reactie in het periphere bloed negatief gevonden, waaruit ik meen te mogen besluiten, dat deze wijze van bloedafbraak bij deze ziekte niet plaats vindt.

E. Bepaling der resistentie der roode bloedlichaampjes.

Waar het niet gelukt is, haemolyse of bloedafbraak in het periphere bloed aan te toonen, blijft nog het constateeren van verschijnselen, die ons kunnen doen besluiten, dat in de inwendige organen dit proces van verhoogde destructie plaats vindt, zijn beteekenis houden. Tot één der symptomen, die

daarop wijzen, behoort de verlaagde resistentie der erythrocyten. Het is bekend, dat daaronder verstaan wordt het eerder dan normaal optreden van haemolyse bij inwerking van verschillende schadelijke invloeden op de roode bloedlichaampjes. Gewoonlijk wordt daarbij de resistentie tegen hypotonische NaCl-oplossingen bepaald, maar ook wel ten opzichte van andere stoffen, zooals saponin, cobragif, aether, chloroform e.a. gezocht. Wordt een verlaagde weerstand aangetroffen, dan meent men daaruit te mogen besluiten, dat ook in vivo deze roode bloedlichaampjes een abnormale broosheid bezitten en zij daardoor vroeger dan normaal uit de bloedbaan verdwijnen, hetzij door intravasculaire haemolyse of, wat waarschijnlijker is, door snelleren ondergang in de daarvoor bestemde organen.

Het is bekend, hoe dit verschijnsel der verlaagde resistentie tegen hypotonische zoutoplossingen sinds de onderzoekingen van CHAUFFARD, WIDAL en hun medewerkers, baseerend op het baanbrekend werk van HAMBURGER, een belangrijk symptoom is geworden ter herkenning van den haemolytischen icterus, waarover de laatste jaren een uitgebreide literatuur is verschenen. (Vergel. SOMMER [1]).

Bij het carcinoom zijn zeer verschillende uitkomsten dezer resistentiebepalingen verkregen. Sommige schrijvers hebben een verhoogden weerstand gezien, (LANG[2]), VIOLA[3]), STRAUSS[4]), anderen treffen geen constante veranderingen, soms zelfs verlaging aan (v. LIEBERMANN[5]), VEYRASSAT[6]), BRULÉ[7]) e.a.). Groote beteekenis heeft de resistentiebepaling daardoor bij

---

[1]) Dissert. Groningen, 1917.
[2]) Zeitschr. f. klin. Medezin, Bd. 47, 1902.
[3]) Archiv. de physiologie, 1895, gecit. v. Sommer, l.c.
[4]) Dissert. Strassburg, 1908, gecit. v. Sommer, l.c.
[5]) D. Medizin. Wochenschrift, 1912.
[6]) gecit. v. Gilbert en Weinberg, Traité du Sang, 1913.
[7]) ibid.

den kankerpatiënt nog niet gekregen en ik heb om deze reden gemeend, mij van deze wijze van onderzoek te kunnen onthouden. Te meer, waar ik wel een onderzoek naar een der eindprodukten van de bloedafbraak, het ijzer, in sommige organen heb ingesteld.

F. Bepaling der urobilineuitscheiding met urine en faeces.

Van het urobilinogeen resp. urobiline, dat met de faeces en in een zeer geringe hoeveelheid ook met de urine dagelijks ons lichaam verlaat (STEENSMA [1]), wordt tegenwoordig vrijwel algemeen aangenomen, mede op grond van de uitgebreide onderzoekingen van FISCHER [2]), dat zij door reductie uit de galkleurstof ontstaan. Over de plaats waar en de wijze waarop dit proces tot stand komt, bestaat echter nog groot verschil van meening. Evenmin is nog met zekerheid uitgemaakt kunnen worden, of men in urobiline één chemisch lichaam moet zien dan wel een verzameling van stoffen, wier eigenschappen in veel opzichten met elkaar overeenkomen.

Wij weten, dat duidelijke urobilinurie bij zeer verschillende ziekten voorkomt. Aan de grens van het normale staan de van verschillende zijden beschreven orthostatische en hongerurobilinurie, tot welken laatsten vorm waarschijnlijk ook die bij den diabetes mellitus nu en dan voorkomende, moet worden gerekend. Een belangrijk symptoom vormt zij bij diffuse leveraandoeningen, talrijke infectieziekten en haemolytische anaemiën. Bij de laatste is het in 't bizonder opgevallen, dat in tijden van vermeerderd bloedverval een onmiskenbare toename der urobilinurie kon worden vastgesteld. Bij het nauwe verband tusschen haemoglobine, galkleurstof

---

[1]) Dissert. Amsterdam, 1918.

[2]) Zeitschr. f. physiologische Chemie; Bd. 75, 1911; 82, 1912; 95, 1915.

en urobiline is het dus logisch, dat men in de uitscheiding van de laatstgenoemde stof een graadmeter meende te vinden voor de in het lichaam plaatsgrijpende bloeddestructie. Aangezien geen vaste verhouding aangenomen kan worden tusschen de urobilinogeenuitscheiding met de faeces en die met de urine dienen beide voor quantitatieve bepalingen onderzocht te worden.

Verschillende methoden zijn hiervoor de laatste jaren uitgewerkt.

De in Duitschland gebruikelijke techniek (EPPINGER en CHARNASS [1]), FLATOW en BRÜNELL [2]), SALOMON en CHARNASS [3]), SCHOLZ [4]) bestaat daarin, dat een deel der in het donker bewaarde en vooraf goed gemengde faeces met alcohol of (en) aether wordt uitgetrokken waarna men, al of niet na voorafgaande zuivering van dit extract, het reagens van EHRLICH (zure oplossing van dimethijlpara-amidobenzaldehyd in water of aether) toevoegt. Bij aanwezigheid van urobilinogeen ontstaat een roode kleur, die langs colorimetrischen weg vergeleken wordt met een extract van normale faeces of met een standaardoplossing van Bordeauxrood of van phenolphthaleïne. EPPINGER en CHARNASS bepalen de sterkte der oplossing met spectrophotometrische methoden.

In Amerika wordt door onderzoekers van dit vraagstuk veelal van een door WILBUR en ADDIS [5]) aangegeven werkwijze gebruik gemaakt. De met water en zure alcohol geschudde ontlasting wordt daarbij met alcoholische zinkacetaatoplossing uitgetrokken. Aan het filtraat wordt een bepaalde hoeveelheid

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 78, 1913.

[2]) München. Medizin. Wochenschrift, 1913.

[3]) D. Medizin. Wochenschrift, 1917.

[4]) D. Medizin. Wochenschrift, 1919.

[5]) Archiv. of internal Medecine, 1914. gecit. v. KRUMBHAAR, PEARCE en FRAZIER, l.c.

reagens van EHRLICH toegevoegd en vervolgens zoover met water verdund, dat bij spectroscopische bezichtiging achtereenvolgens de streep van het urobilinogeen, daarna die van het urobiline verdwijnt. De voor normale ontlasting noodzakelijke verdunning is eerst vastgesteld en werd betrekkelijk constant gevonden.

Andere schrijvers bepalen het urobiline en urobilinogeen quantitatief met het spectroscoop in den met het emmertje van EINHORN verkregen duodenaalinhoud (STEPP [1]), SCHNEIDER [2]). Soms werden goede resultaten verkregen; anderen vermelden uiterst wisselende uitkomsten.

Tegen deze verschillende methoden zijn belangrijke bedenkingen in te brengen. De Duitsche schrijvers houden m.i. niet voldoende rekening met de tijdens het uitvoeren der reactie plaats vindende oxydatie van het urobilinogeen tot urobiline, een bezwaar, dat door WILBUR en ADDIS is ondervangen. Een ander gebrek ligt in het wezen der reactie met dimethylparaamidobenzaldehyd. Dit geeft in het algemeen rood gekleurde verbindingen met chemische lichamen, die een pyrrolkern bezitten met een aan een ring-C-atoom niet vervangen H-atoom. Behalve urobilinogeen hebben ook tryptophaan, indol, skatol en haematoporphyrine, om slechts de belangrijkste stoffen, die geregeld of soms voorkomen, te noemen, een dergelijke ring in hun molecule. Zelfs is dan ook deze reactie indertijd aangegeven voor een quantitatieve indolbepaling in de faeces. En nu moge de hoeveelheid dezer laatstgenoemde verbindingen in de ontlasting wel gering zijn, de nauwkeurigheid der methode als urobilinogeenmeting moet door haar aanwezigheid toch belangrijk lijden.

Bovendien is het mogelijk, dat door de werking van bacteriën (en misschien ook van de maag- of darmsappen) ook uit het chlorophyl derivaten ontstaan, die de aldehyd-

[1]) Wiener klin. Wochenschrift, 1919.

[2]) Journ of the Americ. Medical Association, 1920.

reactie van EHRLICH geven, al heeft men deze in vitro ook nog niet kunnen aantoonen [1]).

Ten slotte wijst BRULÉ [2]) er op, dat het met de gebruikte extractie-middelen niet gelukt alle urobilinogeen resp. urobiline uit de faeces uit te trekken. Behandelt men na deze extractie de ontlasting met loog op een door hem aangegeven wijze, dan blijken nog betrekkelijk aanzienlijke hoeveelheden stercobiline in de faeces aanwezig te zijn.

BRULÉ acht het nut van de quantitatieve bepalingen, evenals STEENSMA [3]) dan ook zeer twijfelachtig.

Eindelijk laat ook de reeds genoemde onzekerheid, of wij bij het onderzoek der urobiline met één dan wel met meer stoffen te maken hebben, zich zeer gevoelen bij onze waardeering van de bedoelde methoden.

Behalve deze overwegingen weerhield ook het feit, dat de vermeerderde urobilinogeenuitscheiding bij haemolytische anaemiën als het gevolg moet worden opgevat van de toename der vorming van bilirubine in het lichaam, en deze stof reeds door mij in het serum werd gezocht, mij er van, quantitatieve bepalingen in faeces en urine uit te voeren. Slechts vermeld ik, bij welke patiënten duidelijke urobilinurie werd waargenomen.

De resultaten der genoemde schrijvers zijn de volgende: sterke vermeerdering der urobilinogeenuitscheiding wordt aangetroffen bij haemolytische anaemiën. Bij secundaire anaemiën, o.a. bij het carcinoom vindt men integendeel zeer lage waarden

---

[1]) Men zie bij: WILLSTÄTTER en STOLL, Untersuchungen über das Chlorophyll, 1913.
V. ZEYNEK, in NEUBERG, der Harn, 1911.
MEYER-BETZ, Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 12, 1913.

[2]) Presse médicale. 1920.

[3]) l. c.

zoodat dit verschijnsel differentieel-diagnostische beteekenis daardoor zou krijgen. Door SCHOLZ [1]) worden echter uitzonderingen op dezen regel medegedeeld.

Tabel van het voorkomen van urobilinurie bij patiënten met maligne tumoren ;

Mej. v. d. B.,	carcinoma cardiae,	urobilinereactie		positief.
M.,	carc. pylori,	„		„
Mej. B.,	carc. vesicae felleae, hepatis	„	sterk	„
R.,	carc. ventriculi	„		„
Mej. E.,	carc. ventriculi	„	zwak	„
B.,	carc. ventriculi, hepatis	„	sterk	„
v. L.,	carc. ventriculi, hepatis, peritonei,	„		„
Mej. de B.,	carc. ventriculi	„		„
v. d. H.,	carc. ventriculi	„		„
Mej. A.,	carc. coli, hepatis	„	sterk	„
K.,	carc. coli, lymphogland.	„	sterk	„
v. K.,	carc. vesicae felleae	„		„
v. B.,	carc. hepatis	„	sterk	„

Bij 26 gevallen van maagcarcinoom, 7 gevallen van carc. oesophagi, 2 blaascarcinomen, 1 mammacarcinoom, 1 peniscarcinoom, 1 pancreascarcinoom, 1 longcarcinoom en 1 galblaascarcinoom viel de reactie negatief uit.

Urobilinurie bij deze patiënten mag echter niet in verband gebracht worden met vermeerderde bloedafbraak. Meestal verraadt zij het voorkomen van door het overige onderzoek soms nog niet aantoonbare metastasen in de lever, is daarvan zelfs een belangrijk symptoom. Tot het trekken van verdere conclusies zijn wij dus niet gerechtigd.

Urobilinurie heeft daarom voor het door mij behandeld

---

[1]) l. c.

vraagstuk geen beteekenis, tenzij door postmortaal onderzoek mocht blijken, dat de lever vrij van metastasen is geweest.

G. IJzerbepalingen in lever en milt.

Herhaaldelijk werd reeds gezegd, hoe gering het aantal ontledingsproducten der bloedkleurstof is, dat in het lichaam opgespoord kan worden. Eenvoudiger stoffen dan het bilirubine en het urobiline zijn vooralsnog in vivo niet aantoonbaar en alleen het anorganische bestanddeel van het haemoglobine, het ijzer, is door zijn verschillende reacties gemakkelijk te herkennen. In het bloed werd het door mij tevergeefs in vrijen toestand gezocht. Nu is echter a priori te verwachten, dat het ijzer eerder in meer dan normale hoeveelheden gevonden zal worden in de organen, waar een eventueel vermeerderde bloedafbraak plaats vindt, dat zijn, zooals algemeen wordt aangenomen, de milt, het beenmerg en de haemolymphklieren. Door alle onderzoekers wordt dan ook bij haemolytische anaemiën een siderosis dezer organen vermeld. Geregeld wordt hierbij echter ook een verhoogd ijzergehalte van de lever aangetroffen. Aangezien velen meenen, dat dit orgaan geen direct actieve rol speelt bij de bloedafbraak, kan ons dit feit misschien verwonderen. Daarbij moeten wij er aan vasthouden, dat in normale omstandigheden met histochemische methoden geen ijzerpigment in de lever wordt aangetroffen. De volgende verklaringen van de siderosis hepatis zijn mogelijk.

Vermeld werd reeds de beteekenis, die door MC NEE [1]), ASCHOFF en KIYONO [2]) e.a. aan de KUPFER'sche stercellen voor de opname der roode bloedlichaampjes of hun ont-

---

[1]) l. c.
[2]) l. c.

ledingsproducten werd toegekend. LEPEHNE [1]) zag dit verschijnsel physiologisch bij vogels, bij zoogdieren echter alleen bij pathologisch bloedverval. Meer of minder casuistisch is het bij sommige ziektegevallen bij den mensch beschreven, o.a. door RÖSSLE [2]) en KUCZYNSKI [3]). Denkbaar is het dus, dat dit proces van phagocytose soms de siderosis van het orgaan kan verklaren.

Ter anderer zijde is het bekend, hoe ergens in het lichaam ingespoten ijzer (in welken vorm ook), in de lever opgestapeld wordt en vandaar, voornamelijk langs den dikken darm, wordt uitgescheiden (QUINCKE [4]), ZALESKI [5]), STENDER [6]) LAPICQUE [7]) e.a.).

M. B. SCHMIDT [8]) stelde bovendien bij zeer ijzerarm gevoede dieren vast, dat het gemaskeerde (niet histo-chemisch aantoonbare) ijzer, het eerst uit de lever verdwijnt en in veel mindere mate uit de milt, waaruit hij besloot, dat de lever vooral dient voor opstapeling van het voedingsijzer, de milt voor het bij de bloeddestructie vrijkomende Fe. De oudere onderzoekingen van TARTAKOWSKI [9]) geven echter veel minder duidelijke verschillen tusschen de beide organen in dezen.

Naast het ijzergehalte van de lever is dat van de milt door mij onderzocht. Het is bekend, hoe haar door velen sinds ASHER een centrale plaats in de ijzerstofwisseling wordt toegeschreven, hoe het bij abnormale bloedafbraak tot op-

---

1) Zieglers Beiträge z. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie, Bd. 64, 1917.
2) Zieglers Beiträge z. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie, Bd. 41.
3) Zieglers Beiträge z. allgem Pathol. u. pathol. Anatomie, Bd. 65, 1919.
4) D. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 25 en 27, 1880.
5) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacologie, Bd. 23, 1887.
6) Arbeiten aus dem pharmacol. Institut Dorpat, Bd. 7, 1891.
7) Gecit. v. ROQUE, CHALIER, NOVÉ-JUSSERAND. Journ· de Physiol. et de Pathol. générale, T. 15, 1913.
8) Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellschaft, 1912.
9) Pflügers Archiv, Bd. 101, 1904.

stapeling van ijzer in het orgaan en hoe soms na splenectomie een verhoogde uitscheiding van dit element met de urine en faeces is waargenomen (BAYER [1]), M. SCHMIDT [2]), CHEVALLIER [3]) In nauwkeurige onderzoekingen hebben AUSTIN en PEARCE [4]) dit laatste echter niet kunnen bevestigen. Bij proefnemingen over een grooter aantal dagen uitgestrekt dan door ASHER en zijn navolgers was geschied, werden vòòr en na de miltexstirpatie geen verschillen van beteekenis geconstateerd. Nieuwe en talrijke onderzoekingen zullen moeten uitmaken, wie in dezen gelijk heeft.

Nog een andere verklaring van het verhoogd ijzergehalte van lever en milt is gegeven. Neemt men aan, dat het bij de destructie der roode bloedlichaampjes vrijkomende ijzer voor een deel opnieuw gebruikt wordt voor de nieuwvorming van het haemoglobine (kringloop van het ijzer), dan is het denkbaar, dat bij zwak regeneratievermogen van het beenmerg het Fe langer dan normaal in de milt blijft liggen, zoodat deze stof langzamerhand in dit orgaan, later ook in de lever, zal worden opgehoopt. Op deze mogelijkheid is indertijd door QUINCKE [5]) en PETERS [6]) gewezen bij gevallen van cachexie (tuberculose), waar zij de siderosis dezer organen op deze wijze achten te zijn ontstaan Aangezien deze mededeelingen uit een tijd stammen, toen het bloedonderzoek nog niet een stadium van ontwikkeling had bereikt, dat lichte graden van verhoogde bloeddestructie konden worden aangetoond, is het onzeker of hunne verklaring de juiste is.

Veronderstelt men ten slotte, dat het voedselijzer (of eventueel als medicament toegediend ijzer) gebruikt wordt voor

---

[1]) Mitteilungen a. d. Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie, Bd. 21, 1910.
[2]) l. c.
[3]) l. c.
[4]) Studies fr. the Rockefeller Institute f. medic. Research, V.21, 1915.
[5]) D. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 27, 1880.
[6]) D. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 32, 1883.

den opbouw van het haemoglobinemolecuul en dat het bij de bloedafbraak vrijkomend Fe wordt uitgescheiden, dan is het mogelijk, dat bij storing van deze laatste functie siderosis lienis et hepatis zal kunnen worden aangetroffen. Vooralsnog zijn de bewijzen voor deze meening echter nog niet gebracht, ofschoon MUIR en DUNN [1]) en ROTH [2]) deze veronderstelling bij den „diabète bronzé" maken en door FR. MÜLLER [3]), e.a. de groote ijzervoorraad van deze organen bij sommige hongerdieren aan dit proces wordt geweten.

Bij Fransche schrijvers kan men herhaaldelijk de meening verdedigd vinden, dat bij sommige ziekten de lever door een overmatige en abnormale functie („hyperhepatie") het ijzer, dat haar door het bloed wordt toegevoerd, in den vorm van een pigment neerslaat, zonder dat er in het lichaam overigens sprake van een verhoogde bloedafbraak is. De siderosis der „cirrhoses pigmentaires" zou hiertoe gerekend moeten worden (CASTAIGNE en CHIRAY [4]).

Ook in de nieren zal men bij anaemiën met verhoogde bloedafbraak siderosis kunnen aantreffen. Volgens PEYTON ROUS en OLIVER [5]), die hierover de laatste jaren belangrijke onderzoekingen verrichten, zou bij plotselinge, intensieve haemolyse, als bij acute malaria, verbrandingen, experimenteele trypanosomeninfecties en bloedtransfusies het ijzer vooral in milt, beenmerg en sommige lymphklieren opgestapeld worden. Bij chronisch en minder sterke bloeddestructie zouden lever en nieren zich hierbij aansluiten (haemolytische icterus, pernicieuze anaemie, „diabète bronzé, herhaalde, kleine bloedtransfusies). Met ferrocyaankali en zoutzuur kan het haemo-

---

[1]) Journ. of Pathology a. Bacteriology. V. 19. 1913—14.
[2]) D. Archiv. f. klin. Medizin, Bd. 117, 1914.
[3]) Virchows Archiv, Bd. 131, suppl.
[4]) Maladies du Foie, 1910.
[5]) Journ. of experiment Medecine, V. 28, 1918.

siderine daarbij in de urine in den vorm van zeer fijne korrels worden aangetoond.

Uit hoofde van het tijdroovende der ijzeranalyses heb ik mij echter tot een onderzoek van lever en milt bepaald.

Wat mogen wij nu in een gegeven geval uit een verhoogd ijzergehalte van deze beide organen afleiden? Bij de zoozeer uiteenloopende veronderstellingen der verschillende schrijvers, is het niet gemakkelijk op deze vraag een algemeen geldend antwoord te geven.

Toch schijnt het mij toe, dat bij onze tegenwoordige kennis de conclusies, waartoe ROQUE, CHALIER en NOVÉ-JUSSÉRAND [1]) na een uitgebreid haematologisch, chemisch en histologisch onderzoek van lijders aan siderosis visceralis komen, de waarschijnlijkste geacht moeten worden. Zij meenen op grond van het feit, dat bijna steeds symptomen gevonden worden van vermeerderde bloedafbraak (haemolysinen in het serum, verlaagde resistentie der erythrocyten, haemoglobinaemie van de miltader) en dat het ijzer het eerst en het sterkst in de milt (het orgaan, dat men toch algemeen een rol bij de bloeddestructie toeschrijft) wordt aangetroffen, dat een verhoogde haemolyse steeds aan de siderosis ten grondslag ligt: „hémolyse sidérogène". Welke actieve rol de lever bij deze ijzeropstapeling speelt, is moeilijk te schatten en zeker niet bij alle ziekten dezelfde. Bij sommige zal deze waarschijnlijk van groote beteekenis zijn („cirrhoses pigmentaires"), bij andere niet.

Het spreekt vanzelf, dat verhoogde bloedafbraak zich ook zal kunnen openbaren in een toegenomen ijzeruitscheiding met de faeces. Urine onderzoek schijnt daarbij minder waardevol te zijn, aangezien meerdere onderzoekers, ook bij duidelijke vermeerdering der bloeddestructie, de langs de nieren verwijderde hoeveelheid Fe ongeveer normaal vonden d.i. ±

---

[1]) Journ. de Physiologie et de Pathologie générale, T. 15, 1913.

1 mgr. per 24 uur (vergel. QUECKENSTEDT[1]). Eenstemmigheid bestaat echter geenszins over dit getal en dit feit; men zie b.v. de gegevens bij SPIRO, in NEUBAUER-HUPPERT's Analyse des Harns. Hoofdzaak is echter, dat een vermeerderde ijzeruitscheiding allereerst in de faeces kan worden geconstateerd.

Nu zijn aan dagelijksche ijzerbepalingen in de ontlasting groote moeilijkheden verbonden, waarop de zoo verschillende uitkomsten van de onderzoekingen van ASHER c.s. en AUSTIN en PEARCE reeds wijzen. Men moet daartoe de patiënten op een constant, uit weinig gerechten bestaand dieet plaatsen, waarvan het ijzergehalte, het best door dagelijksche bepalingen, bekend is. Nadat dit voedsel gedurende eenige dagen is toegediend, wordt de totale hoeveelheid faeces van b.v. een halve week verzameld. Zij wordt goed gemengd en gewogen; dan wordt in verschillende porties het ijzer bepaald, waaruit de geheele quantiteit uitgescheiden Fe kan worden berekend. Een zoodanig onderzoek is door mij bij een 9-tal weinig zieke personen ingesteld, die niet aan een of ander ulceratief proces in maag of darmkanaal leden. Het dieet bestond in een bekende hoeveelheid melk, brood, boter, kaas en suiker, dat gedurende een week werd toegediend (langere aanwending was wegens de eentonigheid der kost niet mogelijk). Het ijzergehalte dezer spijzen was door mij bepaald. De bij dit onderzoek verkregen uitkomsten der dagelijksche uitscheiding liepen in hooge mate uiteen, hetzij doordat inderdaad groote, individueele verschillen in dezen bestaan, hetzij door de moeilijkheid de ontlasting van precies 3 dagen nauwkeurig te verzamelen, hetzij ten slotte doordat de patiënten de vergefelijke zonde begingen ter afwisseling van deze vervelende voeding andere spijzen te gebruiken. Het werd mij daardoor duidelijk, dat op deze wijze slechts zeer moeilijk goede resultaten verkregen konden worden, zoodat hiervan verder werd afgezien.

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 79, 1914.

Ter vaststelling van siderosis van organen kan men van twee methoden gebruik maken. Vooreerst, en dat is door de meeste onderzoekers gedaan, kan men door histo-chemische reacties het Fe aantoonen, waardoor het zoogen. gemaskeerde ijzer (o.a. in de kern aanwezig) verborgen blijft. Gemeenlijk gebruikt men voor deze reacties het ferro-cyaankali + zoutzuur of het zwavelammonium, ofschoon MC. CALLUM[1]) aantoonde, dat door deze middelen het protoplasma reeds zoodanig wordt aangetast, dat ook gemaskeerd Fe aan het licht komt.

De meeste onderzoekers meenen, dat bij aanwending dezer histo-chemische methoden een hoeveelheid ijzer bepaald wordt (eigenlijk is het een schatting), die in een vaste verhouding staat tot de totale quantiteit, in de cel aanwezige Fe, zoodat siderosis op deze wijze steeds zal worden geconstateerd (HUECK [2]). Herinnerd mag echter worden aan de opvatting van BROWN [3]), SPRUNT, COLWELL en HAGAN [4]) en R. MACKENZIE WALLIS [5]), dat onder bepaalde omstandigheden, b.v. bij autolyse, bij de haemochromatosis bij diabète bronzé, te voren door histochemisch onderzoek niet aantoonbaar, wel in de cel aanwezig ijzer, nu door deze methode aan het licht wordt gebracht. Ter anderer zijde vermelden ROQUE, CHALIER en NOVÉ-JUSSERAND [6]), hoe zij hebben kunnen waarnemen, dat in een bepaald stadium van zijn chemische ontwikkeling het haemosiderine met ferrocyaankali en zoutzuur geen blauwkleuring meer geeft. Men mag uit deze feiten afleiden, dat groote voorzichtigheid geboden is, indien men uit sterk uitvallende histochemische reacties tot een verhoogd ijzergehalte van een orgaan wil besluiten. Ik

---

[1]) Ergebnisse der Physiologie, Bd. 7, 1908.
[2]) Zieglers Beiträge z., allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie, Bd. 54, 1912.
[3]) Journ. of experiment. Medecine, V. 12, 1910.
[4]) Journ. of experiment. Medecine. V. 16, 1912.
[5]) Quarterly Journ. of Medecine, V. 7, 1913-'14.
[6]) Journ. de Physiol. et de Pathol. générale, T. 15, 1913.

heb daarom gemeend, dat een chemische bepaling van de hoeveelheid Fe na verassching van stukken lever en milt tot zekerder resultaten moest leiden.

Het aantal methoden, dat ons voor zulke bepalingen ten dienste staat, is groot, waardoor echter de verdenking rijst, dat een in alle opzichten bevredigende wijze van onderzoek nog niet is gevonden. Voor de verassching heb ik met vrucht gebruik gemaakt van een door DUBIN [1]) beschreven variatie op de natte methode van NEUMANN [2]). Een stukje van het te onderzoeken orgaan wordt daartoe in een Kjehldal-kolf verhit met 10 gr. $K_2 SO_4$ en 30 cc. geconcentreerd $H_2 SO_4$. Nadat de vloeistof is ontkleurd, hetgeen in enkele uren is gebeurd, wordt de verwarming nog 15 minuten voortgezet. Vervolgens voegt men $\pm$ 75 cc. koud gedestilleerd water toe en verhit nogmaals om eventueel daarbij ontstaan colloidaal ijzer in geioniseerd ferrisulfaat om te zetten. Na afkoeling wordt tenslotte tot 200 cc. met aq. destillata aangevuld.

Voor de ijzertitratie wordt in de laatste jaren door vele schrijvers gebruik gemaakt van de methode van NEUMANN [3]) waarbij het Fe in den vorm van ijzeroxyd met een zink-ammoniumphosphaatmengel wordt neergeslagen, uitgewasschen en vervolgens met thiosulfaat en joodkali bepaald. Anderen beschrijven goede resultaten van de titratie met titanochloride, waarbij onder H- of CO_2 atmospheer het ferrizout tot ferro-verbinding wordt gereduceerd en titaanchloride ontstaat. (JAHN [4]), PETERS [5]).

Ik heb gebruik gemaakt van de methode, waarbij het ijzer als rhodanide in aetherische oplossing, colorimetrisch wordt bepaald.

---

[1]) Journ. of experiment. Medecine, V. 25, 1917.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 37, 1903.
[3]) l.c.
[4]) Zeitschr. f. Physiol. Chemie, Bd. 75, 1911.
[5]) gecit. v. BARCROFT, Respiratory Function of the Blood, 1914.

Zij is van ouden datum, aangezien de groote gevoeligheid dezer reactie reeds in 1864 door NATANSON [1]) is beschreven. De maximale intensiteit van de roode kleur van het ijzerrhodanide wordt bereikt bij een verhouding van 12 mol. rhodaankali op 1 mol. ferrichloride. De samenstelling van het aldus gevormde dubbelzout is $Fe(CNS)_3 9\ KCNS.\ 4\ H_2O$, dat in kristalvorm kan worden verkregen (KRüSS en MORATH [2]). Verdunning met water of toevoeging van zuur of sommige zouten doet het ontleden onder terugvorming van een geringe hoeveelheid $FeCl_3$ met vermindering van intensiteit der kleur. Bij aanwezigheid van æther, waarin een spoor water, wordt het direct in zijn componenten ontleed, waarbij het $Fe(CNS)_3$ in den aether met een roode kleur overgaat, terwijl het KCNS in het water opgelost blijft, dat geheel kleurloos wordt. Men moet hierbij echter gebruik maken van tweemaal met water geschudden aether. In de in den handel gebrachte vloeistof nl. komen soms stoffen voor, die een eenigszins geelbruine tint aan de vloeistof geven en daardoor de bepaling bemoeilijken. Door uitschudden met water zijn deze geheel te verdrijven.

Uit de opsomming van de eigenschappen van de waterige oplossing van het dubbelzout volgt, dat, zonder toevoeging van aether, deze methode voor ijzerbepalingen groote moeilijkheden oplevert, aangezien reeds kleine schommelingen in de samenstelling der oplossing verandering in kleur kunnen geven. Niettemin is deze methode in den primitieven vorm toch nog door verschillende onderzoekers aangewend (JOLLLES [3]) (MITTULESCU [4]), DAMASKIN [5]), CHARNASS [6]). Terecht wordt

---

[1]) Liebigs Annalen der Chemie, Bd. 130, 1864.
[2]) Berichte d. deutschen Chemischen Gesellschaft, Bd. 22, 1889.
[3]) Pflügers Archiv. Bd. 65, 1898 en München. Medizin. Wochenschrift 1901
[4]) Zentralblatt f. innere Medizin. Bd. 25, 1904.
[5]) Arbeiten aus dem pharmacol. Institut Dorpat, Bd. 7, 1891.
[6]) Biochemische Zeitschrift, Bd. 25, 1910.

echter door de meesten aether (AUTENRIETH en FUNK [1]), LACHS en FRIEDENTHAL [2]) of aceton (MC. KIM MARIOTT en C. WOLF [3]), BERMANN [4]) als uitschudmiddel gebruikt, waardoor bronnen van fouten kunnen worden vermeden.

Als vergelijkingsvloeistof bleek mij een $^1/_{8000}$ N. ferrioplossing zeer bruikbaar, verkregen door ferro-ammonium sulfuricum puriss. crystallis. pro analysi van MERCK op te lossen en na toevoeging van eenige druppels broom ter oxydatie, te verdunnen, 3 cc. van deze vloeistof worden met 3 cc. 20 % rhodaankali gemengd en uitgeschud met 12 cc. aether. Ter contrôle is deze standaard vergeleken met een oplossing van chemisch zuiver Fe_2O_3 van KAHLBAUM:

Fe_2O_3 oplossing 0.001802 norm.; 20 × verdund.

Fe opl.	aether	aflezing	gehalte;	berek. op 1 cc. Fe opl.	gehalte
1 cc.	10 cc.	66	0.30		0.30
2 cc.	„	43	0.55		0.27[5]
3 cc.	„	14	0.87[5]		0.27
				gemiddeld	0.29

Berekende normaliteit $20 \times \frac{29}{100} \times \frac{5}{2} \times \frac{1}{8000} = 0.00181.$

De fout bedraagt bij deze waarneming dus niet meer dan 0.6 %.

Een gedeelte van den aether lost in het water op. Omgekeerd niet, aangezien de gebruikte aether door het voorafgaande schudden met water, hiervan verzadigd is. Bij kamertemperatuur bedraagt deze oplosbaarheid ongeveer 8 %. Hetzelfde vindt bij de vergelijkingsvloeistof plaats. Aangezien echter in het eerste geval met 10 cc., in het tweede met 12 cc. aether wordt uitgeschud, is een correctie noodig, die echter zoo klein blijkt te zijn, dat zij verwaarloosd kan worden.

---

[1]) München. Medizin. Wochenschr. 1912.
[2]) Biochemische Zeitschrift, Bd. 32, 1911.
[3]) Journ. of biologic. Chemistry, V. 1 1908.
[4]) Journ. of biologic. Chemistry, V. 35, 1918.

In het te onderzoeken mengsel n.l. bevinden zich 6 cc. water en 10 cc. aether, zoodat 0.48 cc. aether in water zal oplossen. Bij den standaard bedraagt deze hoeveelheid 0.58 cc. De correctie wordt dus 0.8 %, een bij de nauwkeurigheid dezer methode te verwaarloozen grootheid,

Dat de zuurgraad der vloeistof binnen zekere grenzen geen invloed heeft op de sterkte der roode kleur der aetherische oplossing kan uit de volgende tabel besloten worden.

Aether	Fe.	Rhod. kali	Loog	Zuur	Normaliteit	Aflezing	Gehalte	Berekend gehalte	Verschil tusschen beide
10	2	2	1.7	—	alkal.	kleurloos			
10	2.2	2	1.5	—	0.045 zuur	10	0.89^5	0.896	— 0.1
10	1.9	2	1.2	—	0.067	21	0.77^5	0.773	+ 0.2
10	2	2	0.9	—	0.153	18	0.80^5	0.84	— 0.5
10	2	2	—	—	0.44	17	0.81^5	0.80	+ 1.5
10	2	2	—	0.3	0.72	20	0.78	0.83	— 5
10	2	3	—	0.6	0.80	18	0.80^5	0.86	— 5.5
10	2	4	—	1	0.89	12	0,87	0.90	— 3
10	2	5	—	1.5	1	3	0.97	0.95	+ 2
10	2	2	0.6	—	0.236	16	0.82^5	0.807	+ 1.8
10	2	2	0.3	—	0.33	13	0.86	0.803	+ 5.7
10	2	4	—	1	0.89	11	0.88	0.90	— 2
10	2	5	—	1.5	1	4	0.96	0.95	+ 1
10	2	4	—	1	0.89	10	0.89^5	0.90	— 0.5
10	2	5	—	1.5	1	6	0.94	0.95	— 1

Daarbij moet men zorg dragen, dat het rhodaankali in overmaat aanwezig is, zoodat zijn sterkte de normaliteit van het sterke zuur, in casu het H_2SO_4, overtreft. Daardoor wordt tevens bereikt, dat het evenwicht $Fe(CNS)_3 9\ KCNS \rightleftarrows Fe_2(SO_4)_3$ zoover mogelijk in de eerste richting wordt verschoven.

Vergelijkingsvloeistof: 3 cc. $^1/_{3000}$ N. Fe-oplossing.
3 cc. rhodaankaliopl. 20 % : 1.99 N.
12 cc. aether.
loog : 1.108 N. NaOH.
zuur : ± 20 % H_2SO_4 : 4.49 N.
Normaliteit van den standaard : 0.875.

Wij zien uit voorgaande tabel, dat van een constante fout geen sprake is en dat de waargenomen verschillen geweten moeten worden aan de onnauwkeurigheid, die elke colorimetrische methode aankleeft, nl. de onmogelijkheid om zeer geringe kleuronderscheiden met zekerheid vast te stellen. Zooveel te langer men echter met een zelfden colorimeter heeft gewerkt (door mij werd van het toestel van AUTENRIETH gebruik gemaakt), des te geringer wordt deze aflezingsfout.

Om den zuurgraad der te onderzoeken vloeistof steeds op ongeveer dezelfde hoogte en binnen de grenzen te houden, waarvan het blijkens de tabel bekend is, dat zij de kleurintensiteit niet beïnvloedt, werd als volgt te werk gegaan:

5 cc. der oplossing, waarvan het ijzergehalte moet worden bepaald, worden met 10 % NaOH even alkalisch gemaakt (9—11 cc., 1 druppel phenolphthaleïne als indicator), waarna 0.2 cc. ac. sulfuricum concentratum wordt toegevoegd. De zuurgraad der vloeistof bedraagt dan ongeveer 0.5 N. Van dit mengsel neemt men 8 cc., waarna, na toevoeging van 3 cc. 20 % rhodaankalioplossing, met 10 cc. aether wordt uitgeschud. De aetherische oplossing wordt met een pipet in de cuvette gebracht, welke met een geslepen, glazen stop wordt gesloten. In de wig, die vooraf geijkt is, bevindt zich de vergelijkingsvloeistof, waarvan de samenstelling is vermeld.

Dat bij verdunning der aetherische oplossing de roode kleur evenredig aan het ijzergehalte afneemt, (een willekeurige ijzeroplossing werd voor deze proeven gebruikt) blijkt uit de volgende twee tabellen, die als voorbeelden uit een groote reeks van waarnemingen zijn genomen:

IJzer oplossing	Aq. destill.	Rhod. kali	Aether	Aflezing	Gehalte	Berekend gehalte
I. 3 cc.	—	3 cc.	10 cc.	29	0.70	
2.75	0.25 cc.	3	10	36	0.63	0.64
2.5	0.5	3	10	42	0.56	0.58
2.25	0.75	3	10	48	0.50	0.52
2	1	3	10	53	0.45	0.47
1.75	1.25	3	10	57	0.40	0.41
1.5	1.5	3	10	62⁵	0.35	0.35
1.25	1.75	3	10	68	0.29	0.29
1	2	3	10	74	0.23	0.23
0.75	2.25	3	10	78	0.19	0.18
0.5	2.5	3	10	83	0.13	0.12
II. 3	—	3	10	26	0.73	
2.75	0.25	3	10	33	0.66	0.67
2.5	0.5	3	10	39	0.60	0.61
2.25	0.75	3	10	45	0.53⁵	0.54
2	1	3	10	51	0.47	0.48
1.75	1.25	3	10	56	0.42	0.42
1.5	1.5	3	10	62	0.36	0.36⁵
1.25	1.75	3	10	68	0.29⁵	0.30
1	2	3	10	74	0.23	0.24
0.75	2.25	3	10	80	0.17	0.18
0.5	2.5	3	10	86	0.11	0.12

De aanwezigheid van bloed in de te onderzoeken orgaanstukjes schept een groote bron van fouten, aangezien daardoor een onbekende hoeveelheid ijzer wordt medebepaald, die nu eens groot, dan weer klein zal zijn en dus de verkregen resultaten onbetrouwbaar maakt. Het is dus zaak, dit bloed te verwijderen, maar ook hieraan zijn weder groote moeilijkheden verbonden. Bij dierproeven wordt met succes

gebruik gemaakt van de doorspoeling van het orgaan van uit de toevoerende arterie, waarmede voortgegaan wordt, totdat in de afloopende vloeistof spectroscopisch geen haemoglobine meer kan worden aangetoond. Bij pathologisch-anatomisch, van den mensch stammend materiaal is deze methode uit den aard der zaak niet toe te passen, aangezien alleen stukken van lever en milt voor onderzoek beschikbaar zijn. Hier blijft ons dus niet anders over dan het orgaan met glas te snijden. totdat een weeke, structuurlooze massa is ontstaan, die nu met water wordt uitgespoeld (onder toevoeging van een geringe hoeveelheid thymol om rotting tegen te gaan), totdat in de spoelvloeistof geen haemoglobine meer met het spectroscoop is te vinden (KRüGER [1]), STOCKMAN [2]), BIELFELD [3])). Men kan daarbij twee wegen inslaan. KRüGER filtreert de massa door linnen, waarbij alleen de grove bindweefselstukken op het filter achterblijven en bepaalt het ijzer in de doorgesijpelde celmassa. Aangezien echter blijkens histologisch onderzoek dikwijls juist in het bindweefsel de sterkste ijzerreacties worden aangetroffen (o.a. bij levercirrhose, bij „diabète bronzé"), scheen het mij rationeeler door een sterk gecomprimeerde watteprop te filtreeren en later de massa op het filter te onderzoeken. Zooals ik mij door centrifugeeren der doorgeloopen vloeistof kon overtuigen, heeft op deze wijze geen verlies van lever- of miltcellen plaats.

Terwijl het op deze manier gelukt de lever bloedvrij te maken, is dit bij de milt zoo moeilijk te bereiken, dat een grootere schommeling in de berekende ijzerhoeveelheden onvermijdelijk is, een ervaring, die ook STOCKMAN reeds vermeldt.

Het ligt voor de hand te vermoeden, dat bij deze doorspoelingen ijzerzouten uit het orgaan met het water ver-

[1]) Zeitschr. f. Biologie, Bd. 27, 1890.
[2]) British Medical Journal, 1896.
[3]) Hofmeisters Beiträge. Bd. 2, 1902.

wijderd zouden kunnen worden. Ofschoon HUECK [1]) en KRüGER [2]) reeds getallen geven, die er op wijzen, dat dit niet het geval is, diende dit toch eerst onderzocht te worden. Daartoe heb ik in verschillende gevallen, nadat op de gebruikelijke wijze ongeveer 12 uur was doorspoeld, de eene helft van de orgaanmassa verwijderd en verder bewerkt, terwijl het andere gedeelte op het filter bleef en 8—10 uur langer met water werd behandeld. De volgende cijfers drukken de verhouding van het ijzer- tot het stikstofgehalte (zie over dezen coëfficient beneden) in de beide porties uit:

	kort gespoeld	lang gespoeld
1. lever	0.0153	0.0183
2. lever	0.0448	0.0627
milt	0.0105	0.0097
3. lever	0.0118	0.0097
4. lever	0.0193	0.0155
5. lever	0.0037	0.0054
6. lever	0.0060	0.0073
milt	0.0043	0,0056
7. lever	0.0052	0.0035
8. lever	0.0084	0.0072
milt	0.0149	0.0139

Wij zien uit deze getallen, dat van een constant verschil in de eene of andere richting niet gesproken kan worden. Wel loopen de cijfers soms betrekkelijk ver uiteen, maar zooals uit de zoo aanstonds te geven uitkomsten zal blijken, is dit een gevolg van de ongelijke opstapeling van het ijzer in de verschillende deelen van lever of milt, zelfs al liggen deze ook dicht bij elkaar, een waarneming, die ook door BIELFELD [3]) reeds is gedaan. Om zoo juist mogelijke uit-

[1]) Zieglers Beiträge z. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie, Bd. 51, 1912.
[2]) l.c.
[3]) l.c.

komsten te verkrijgen, zou men dus feitelijk een groot aantal stukjes van het orgaan, van verschillende plaatsen genomen, moeten onderzoeken. Wegens het zeer tijdroovende dezer bepalingen heb ik mij echter tot 2, soms 3, porties moeten beperken. Door een zoo groot mogelijk aantal bepalingen te verrichten en alleen aan duidelijke afwijkingen van de door mij als normaal gevonden cijfers beteekenis te hechten, heb ik getracht, deze fout zooveel mogelijk te compenseeren. Bovendien mag niet vergeten worden, dat eventueele onnauwkeurigheden zoowel voorkomen bij de bepalingen van organen van lijders zonder malignen tumor als bij die van carcinoompatiënten, zoodat zij elkaar eenigszins opheffen.

Ook doorspoelingen met physiologische zoutoplossing geven geen noemenswaarde verschillen met die, waarbij van water gebruik gemaakt wordt:

	met zoutopl. gespoeld	met water gespoeld
1. lever	0.0096	0.0075
2. lever	0.0030	0.0031
3. lever	0.0098	0.0063
milt	0.0159	0.0173
4. lever	0.0017	0.0017
milt	0.0117	0.0093
5. lever	0.0078	0.0055
milt	0.0115	0.0093
6. lever	0.0041	0.0039
milt	0.0068	0.0058
7. lever	0.0198	0.0193

Ook hierop is trouwens het gezegde der laatste alinea van toepassing.

De vraag blijft nu nog, waarop men de berekende hoeveelheid ijzer wil betrekken. Door de meeste onderzoekers wordt zij in procenten der droge stof uitgedrukt. Nu is het even-

wel bekend, dat zoowel de vet- als de glycogeenvoorraad der lever zeer kan wisselen. zoodat, te meer, waar deze beide stoffen de voornaamste bestanddeelen der droge substantie uitmaken, fouten niet zijn te vermijden. Het heeft mij daarom juister geschenen de stikstof als vergelijkend element te kiezen. Het spreekt van zelf, dat ook de N.-hoeveelheid niet constant is. (FISCHLER[1]) kon zelfs een lichten graad van eiwitmesting van de lever van zijn proefdieren opwekken), practisch komt dit toch veel minder in aanmerking, al zal uit mijn uitkomsten blijken, dat deze factor waarschijnlijk toch niet geheel zonder beteekenis is. Bovendien voorkomt men op deze wijze de correctie, die door sommige schrijvers bij hun bepalingen in de droge substantie noodzakelijk is geacht, n.l. een extractie van de lipoiden met aether. (HUECK[2]), SAMUELY [3])). Nadat ik aldus aan de ijzertitratie een stikstofbepaling volgens KJEHLDAL had toegevoegd, bleek het mij, dat reeds vroeger door PHILIPPSON [4]) dezelfde methode was toegepast, die hiermede eveens bevredigende resultaten kon verkrijgen.

Kort samengevat is door mij van de volgende techniek gebruik gemaakt:

Kleine stukjes lever en milt (± 5 gram) worden met glas tot een breiachtige massa gesneden. Daarna worden zij boven stevig gecomprimeerde watten met water doorspoeld, totdat in de doorgeloopen vloeistof geen haemoglobinestreep meer met het spectroscoop valt te ontdekken. Vervolgens worden zij met 10 gr. K_2SO_4 en 30 cc. geconc. H_2SO_4 in een kjehldalkolf verascht. Na ontkleuring wordt een kleine hoeveelheid gedestill. water toegevoegd, ± 15 min. gekookt,

---

[1]) Physiologie und Pathologie der Leber, 1916.
[2]) l.c.
[3]) D. Archiv. f. klin. Medizin, Bd. 89, 1907.
[4]) Dissertatie Breslau, 1904.

afgekoeld en aangevuld met water tot 200 cc. 5 cc. van deze vloeistof wordt met 10 % NaOH even alkalisch gemaakt, waarna 0.2 cc. geconc. H_2SO_4 wordt toegevoegd. Bij 3 cc. van dit mengsel druppelt men 3 cc. 20 % rhodaankali en 10 cc. aether. Flink schudden. Eenige cc. der aetherische vloeistof komen in de gesloten cuvette van den AUTENRIETH'schen colorimeter en worden daarin met den standaard, een ijzeroplossing van bekende sterkte, vergeleken. Dank zij de van de gebruikte wig bekende ijkingscurve, laat zich hieruit het ijzergehalte van de 200 cc. oorspronkelijke vloeistof gemakkelijk berekenen. In 100 cc. van deze vloeistof wordt ten slotte volgens KJEHLDAL de stikstof bepaald (1 druppel alizarine als indicator) en hieruit eindelijk de $\frac{Fe}{N}$ coëfficient berekend.

Het spreekt van zelf, dat van het gebruikte zuur, de loog en het kaliumsulfaat vooraf het ijzergehalte moet worden bepaald en later in rekening gebracht. Zij werden daartoe eveneens in kjehldalkolven verhit en vervolgens op dezelfde wijze behandeld als voor de orgaanstukjes is vermeld.

Het is noodzakelijk, dat men bij deze proefnemingen steeds zorgvuldig gereinigd glaswerk, dat voor geen andere doeleinden wordt aangewend, gebruikt.

Het ijzergehalte van het H_2SO_4 bedroeg in verschillende achtereenvolgens gebruikte flesschen per cc.: 0.0138 mgr.
0.0340 ,,
0.0217 ,,
0.0167 ,,

1 gr. K_2SO_4 bevatte in verschillende porties: 0,0106 mgr. Fe.
0.0058 ,, ,,

In de loog, die 2 × door asbest werd gefiltreerd, kon geen ijzer worden aangetoond.

Voorbeeld van een berekening van den $\frac{Fe}{N}$ coëfficient:

Milt: gehalte 0.36; voor de neutralisatie is 10 cc. 10% NaOH gebruikt.

In 1 cc. der vloeistof komt voor:

$$\frac{1}{3} \times \frac{36}{100} \times \frac{5}{6} \times 3 \times \frac{56}{8000} = 0.0021 \text{ mgr. Fe,}$$

Het hierin aanwezig H_2SO_4 bevat:

$$\frac{95}{1520} \times \frac{138}{10000} = 0.00083 \text{ mgr. Fe}$$

Het hierin aanwezig K_2SO_4 bevat:

$$\frac{10}{152} \times \frac{1}{4} \times \frac{106}{10000} = \begin{array}{r} 0.00017 \quad ,, \quad ,, \\ \hline 0.0010 \quad ,, \quad ,, \\ \hline 0.0011 \text{ mgr. Fe.} \end{array}$$

In het orgaanstukje bevindt zich

$$\frac{152}{50} \times 200 \times 0.0011 = 0.669 \text{ mgr. Fe.}$$

N bepaling: de uit 100 cc. vloeistof overgedestilleerde NH_3 wordt gebonden door 26.7 cc. 0.1 N. HCl, hetgeen beantwoordt aan 37.49 mgr. N. In 200 cc. vloeistof komen dus voor 74.98 mgr. N.

De $\frac{Fe}{N}$ coëfficient bedraagt $\frac{0.669}{74.98} = 0.0089$.

Het is niet gemakkelijk levers en milten tot onderzoek te verkrijgen, wier ijzergehalte als ongeveer normaal mag worden aangenomen. Ik heb getracht aan dit bezwaar tegemoet te komen door vooreerst materiaal te onderzoeken van personen, die een niet te langdurige ziekte achter den rug hadden en door een zoo groot mogelijk aantal niet-carcinoomgevallen ter vergelijking te nemen.

Tabel van den $\frac{Fe}{N}$ coëfficient van lever en milt van personen, niet lijdende aan carcinoom :

Naam	Diagnose	Lever coëfficient		Milt coëfficient	
Mej. v. D.	apoplexie		0.0053		
P.	mitraalinsufficientie, icterus	0.0070 0.0070	0.0070		0.0040
De L.	gangraena pulmonum	0.0074 0.0057	0.0065		0.0270
Mej. S.	hernia incarcerata, peritonitis	0.0143 0.0148	0.0145		0.0148
Mej. G.	puerperale sepsis	0.0058 0.0103	0.0080		0.0123
v. V.	pneumonie	0.0050 0.0155	0.0102	0.0135 0,0189	0.0162
K.	pneumonie, cystitis,		0.0067		0.0102
Mej. S.	acute peritonitis	0.0096 0.0081	0.0088		0.0070
V.	sepsis	0.0074 0.0068	0.0070		0.0035
Mej. K.	sepsis		0.0041		0.0073

Naam	Diagnose	Lever coëfficient		Milt coëfficient	
Mej. K.	pneumonie, apoplexie	0.0075 0.0096	0,0085		0.0151
V.	pneumonie, myodegeneratie		0.0063		
L.	nephritis	0.0039 0.0041	0.0040	0,0058 0,0068	0.0063
T.	meningitis tuberculosa	0.0055 0.0078	0.0066	0.0093 0.0115	0.0104
de F.	multiple fracturen	0.0031 0,0030	0.0030	0.0059 0.0107	0.0083
S.	diphtherie	0.0063 0.0098	0.0080	0.0173 0.0159	0.0166

Gemiddelde waarde voor de lever: 0.00716
Gemiddelde waarde voor de milt; 0.01064

Voorbeelden van patiënten met haemolytische anaemie:

A.	pernicieuze anaemie	0.0627 0.0448	0.0535	0.0105 0.0097	0,0101
Mej. K.	pernicieuze anaemie	0.0193 0.0198	0.0193	0.0194 0.0312	0.0253

Als belangrijk voorbeeld vermeld ik mej .S., klinisch „anaemia gravis" genoemd, terwijl de pathologisch-anatomische diagnose „aplastische anaemie" luidde. Het bilirubinegehalte van het serum bedroeg een spoor, in het bloedpraeparaat waren nu en dan normoblasten en basophiel gekorrelde erythrocyten gezien.

Macroscopisch in de lever niets van bloedinkjes te zien.

lever coëfficient 0.0149, 0.0155, 0.0209 } 0.0171

milt coëfficient 0.0155, 0.0138 } 0.0146

Tabel van den $\frac{Fe}{n}$ coëfficient van lever en milt bij lijders aan maligne tumoren:

Naam	Diagnose	Lever coëfficient	Milt coëfficient
Mej. v. d. H.	ca oesophagi	0.0402	
Mej. W.	ca ventriculi levercirrhose	0.0100, 0.0050 } 0.0075	
Mej. B.	ca vesicae felleae, hepatis, peritonei	0.0050, 0.0060 } 0.0055	0.0100, 0.0100 } 0.0100
M.	ca oesophagi	0,0400, 0.0200 } 0.0300	0.0120, 0.0090 } 0.0105
O.	ca vesicae urinariae, hepatis	0.0047, 0,0062 } 0.0054	0.0047, 0,0057 } 0,0052

Naam	Diagnose	Lever coëfficient		Milt coëfficient	
V.	ca ventriculi	0.0153 0.0183	0.0168		
R.	ca wang, recidief	0.0031 0.0118	0.0074		
B.	ca vesicae felleae, pyelitis chron. endocarditis	0.0023 0.0030	0.0026		0.0232
Mej. K.	ca vesicae felleae	0.0042 0.0037	0.0039	0.0082 0.0085	0.0083
v. E.	ca ventriculi	0.0060 0.0066	0.0063	0.0043 0.0056	0.0049
B.	ca ventricuii	0.0039 0.0061	0.0050	0.0035 0.0084	0.0059
R.	ca ventriculi	0.0031 0.0074	0.0052	0.0040 0.0054	0.0047
L.	ca ventriculi, hepatis, pancreatis	0.0039 0.0032	0,0035		
A.	ca coli, hepatis	0.0016 0.0022	0.0019	0.0030 0.0019	0.0024

Naam	Diagnose	Lever coëfficient		Milt . coëfficient	
M.	ca ventriculi	0.0039 0.0053	0.0046	0.0081 0.0064	0.0072
O.	ca vesicae urinar., hepatis	0.0034 0.0042	0.0039	0.0066 0.0089	0.0077
Mej. Z. H.	ca ovarii, hepatis, peritonei	0.0085 0.0047	0.0066	0.0088 0.0104	0.0096
B.	ca ventriculi, hepatis	0.0054 0.0028	0.0041	0.0017 0.0043	0.0030
Mej. V.	ca ventriculi, ovarii, ossium	0.0050 0.0057	0.0053	0.0119 0.0149	0.0134
v. K.	ca coli	0.0084 0.0072	0.0078	0.0149 0·0139	0.0144
Mej. O.	ca oesophagi		0.0168		0.0284

Gemiddelde waarde voor de lever (oesophagus carcinoom uitgesloten): 0.00574.

Gemiddelde waarde voor de milt (oesophagus carcinoom uitgesloten) 0.00857.

Een overzicht van deze cijfers leert ons vooreerst, dat van een constant ijzergehalte van lever en milt geenszins gesproken

kan worden, een ervaring, die ook reeds door andere onderzoekers wordt vermeld.

Een vergelijking van de getallen van beide tabellen brengt aan het licht, dat in het algemeen de Fe-coëfficiënt bij carcinoompatienten niet hooger, eerder iets lager is dan bij niet-lijders aan maligne tumoren. Een duidelijke uitzondering hierop vormt het carcinoma oesophagi. In de onderzochte gevallen blijkt het Fe- sterk ten opzichte van het N-gehalte verhoogd. Dat bloedarmoede aan dit feit schuldig zou zijn, is niet aannemelijk. Zooals bekend is, wordt deze bij slokdarmkanker nauwelijks aangetroffen, eerder vindt men het tegendeel door indikking van het bloed. Het komt mij dan ook waarschijnlijker voor, dat wij deze hooge cijfers moeten toeschrijven aan den hongertoestand van de patiënten, waarbij de Fe-uitvoer niet gelijken tred houdt met het eiwitverlies van het lichaam. Het verschijnsel herinnert daardoor aan hetgeen door MÜLLER, GOTTLIEB e. a. bij hongerdieren is waargenomen. Een onderzoek van organen, stammende van personen, overleden tengevolge van oesophagusstricturen, niet berustend op malignen tumor of van goedaardige pylorusstenosen, zou in dezen waardevolle gegevens kunnen verschaffen. Dergelijk materiaal heeft mij echter niet ten dienste gestaan.

De overige voorbeelden met hoogere getallen, die in de carcinoomtabel aangetroffen worden, vertoonen alle enkele complicaties. Patiënt V. was zeer sterk vermagerd: lichaamsgewicht 41 K.G. De patiënt B. leed aan een endocarditis. De beoordeeling dezer gevallen wordt hierdoor onzeker.

De niet verhoogde Fe-coëfficiënt bij de andere carcinomen maakt vooreerst duidelijk, dat van siderosis van lever en milt niet gesproken kan worden. Wij moeten daarbij speciaal letten op de tumoren, niet in de huid of de slijmvliezen gezeteld, waarvan een viertal in de tabel voorkomt. Bij hen toch allereerst zou, indien de bloedarmoede het gevolg was

van vermeerderde bloedafbraak, deze zich moeten openbaren door een verhoogd ijzergehalte van lever en milt, zooals wij dat bij haemolytische anaemiën aantreffen. Dat meer dan normale bloeddestructie zou voorkomen zonder siderosis van deze organen (in de milt gewoonlijk het eerst en het sterkst uitgesproken) is tot nu toe niet bekend. Theoretisch denkbaar ware het, dat het overtollige ijzer uitgescheiden werd. Ofschoon de Fe-uitscheiding ongetwijfeld bij haemolytische anaemiën meestal verhoogd is, blijkt toch uit alle desbetreffende onderzoekingen, dat niettemin in lever en milt opstapeling van dit element voorkomt.

Wij mogen dus zeggen, dat mijn onderzoek naar het ijzergehalte van lever en milt bij het carcinoom geen bewijzen voor een vermeerderde bloedafbraak bij deze ziekte heeft gebracht.

Bij sommige gevallen van maagcarcinoom valt het op, dat de ijzervoorraad, speciaal van de milt, gering is. Dat hier verband bestaat met de constante bloedinkjes uit het ulcereerend tumoroppervlak, schijnt mij aannemelijk. Een groote hoeveelheid ijzer wordt daardoor toch aan het lichaam onttrokken, die wegens de gebrekkige voeding van deze patiënten niet voldoende wordt aangevuld.

HOOFDSTUK V.

Toestand van het Beenmerg.

Over de wijze, waarop in normale omstandigheden het beenmerg tot de vorming van jonge bloedcellen wordt aangezet, tasten wij nog geheel in het duister. Men moet uit de standvastigheid van het aantal roode bloedlichaampjes per m.M.^{3} wel afleiden, dat hier een reguleerend mechanisme er voor zorgt, dat ondergang en nieuwvorming elkaar in evenwicht houden, maar de aard van dit mechanisme ontgaat ons tot dusver geheel. De veronderstelling, dat hier chemische afvalprodukten der erythrocyten, in het bloed circuleerend, door prikkeling van het merg een rol zouden spelen, lijkt niet onwaarschijnlijk. De aard dezer stoffen is ons echter geheel onbekend. CARNOT[1]) gaf haar den naam van haematopoëtinen, die hij in het serum van door aderlating anaemisch gemaakte dieren meende te kunnen aantoonen. Ingespoten bij een ander konijn gaf dit serum aanleiding tot sterke nieuwvorming van roode bloedlichaampjes, een waarneming, die door GIBELLI[2]) en HEINZ[3]) later bevestigd werd. Ook praktisch heeft deze vraag beteekenis, aangezien door CARNOT het

---

[1]) Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, 1906.
[2]) Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmacologie, Bd. 65, 1911.
[3]) D. Medizin. Wochenschrift, 1920.

gebruik van dergelijke sera bij anaemische toestanden wordt aangeraden. Zijn leerling DELAFLANDRE[1]) bericht over gunstige resultaten. Echter moet worden opgemerkt, dat door latere onderzoekers, ook al laten zij aan de theoretische grondslagen van CARNOT'S opvattingen recht wedervaren, dergelijke uitkomsten niet verkregen zijn (D. GERHARDT[2]), MORAWITZ[3]); men hoort de laatste jaren dan ook weinig meer van deze opotherapie.

Dat de in het lichaam ten ondergegane roode bloedlichaampjes beteekenis hebben voor de bloedregeneratie, kan men afleiden uit de onderzoekingen van RITZ[4]) en ITAMI[5]). Zij constateerden, dat proefdieren zich langzamer herstelden van een anaemie door uitwendige bloeding dan van een even sterke, opgewekt door inspuitingen met pyrodine. In het laatste geval blijven de bloedresten uit den aard der zaak grootendeels in het lichaam en kunnen dus òf zelf voor de nieuwvorming gebruikt worden òf als prikkel voor het beenmerg dienen. KEPINOW[6]) meent daarbij aan de lipoïden der erythrocyten de grootste beteekenis te moeten toekennen, een opvatting, die tot nu toe niet nader is bevestigd. (Zie ook onder H, zuurstofverbruik der roode bloedlichaampjes).

Ook met deze kennis van zaken blijft de vraag onbeantwoord, welke prikkels het beenmerg tot nieuwvorming aanzetten, zoowel in physiologische als pathologische omstandigheden. Ofschoon men, in 't bizonder bij anaemiën, gedacht heeft aan de zuurstofarmoede tengevolge der haemoglobinevermindering, is dit in nauwkeurige gasanalytische onderzoekingen niet

---

[1]) Thèse de Lille, 1909-'10.
[2]) Verhandl. d. Kongr. f. innere Medizin, 1910
[3]) Ergebnisse der inneren Medizin. Bd. 11, 1913.
[4]) Folia haematologica, Bd. 8, 1909.
[5]) Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmacologie, Bd. 62, 1910.
[6]) Biochemische Zeitschrift, Bd. 30, 1910.

bevestigd kunnen worden.[1]) Ook andere verschijnselen der anaemie (als b.v. de posthaemorrhagische leukocytose) kunnen moeilijk door O-armoede worden verklaard..

Het is dus beter te erkennen, dat wij thans nog ver van de oplossing van dit vraagstuk af zijn en dit aan voortgezet onderzoek zullen moeten overlaten.

Dat intusschen behalve de genoemde, talrijke andere invloeden op het beenmerg werkzaam zijn, is ons de laatste jaren wel duidelijk geworden, ook al is men in veel opzichten ook hier nog niet verder dan tot vage voorstellingen gevorderd. Ik herinner aan de interressante onderzoekingen van E. FRANK[2]), die een antagonisme tusschen milt en beenmerg, speciaal wat het myeloide gedeelte betreft, aangenomen heeft. De sterke graden van leuko- en thrombopenie bij bepaalde vormen van splenomegalie zouden daarop wijzen. Het is hier niet de plaats op deze vraag verder in te gaan; alleen wil ik opmerken, dat ik in talrijke gevallen de waarnemingen van FRANK heb kunnen bevestigen, zonder mij daarom geheel bij zijn verklaring aan te sluiten (vergel. ook KAZNELSON[3]). Ook bij de anaemie van den morbus Banti wordt door verschillende schrijvers aan een remmenden invloed van de milt op het beenmerg gedacht (ISAAC[4]).

---

[1]) Men zie de literatuur bij:
KUHN, München. Medizin. Wochenschrift 1907.
Deutsche Medizin. Wochenschrift 1909.
PRIESE, Zeitschrift f. exper. Pathol, u. Therapie. Bd. 5, 1909.
HALDANE, Journ. of Physiology V. 32, 1905; V. 37, 1908; V. 38, 1909
FITZGERALD, Journ. of Pathology and Bacteriology V. 14, 1909-'10.
BIELING, Biochemische Zeitschrift, Bd. 60, 1914.
MORAWITZ, Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 11, 1913.

[2]) Berlin. klin. Wochenschrift 1915, '16 en '17.

[3]) Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 83, 1916; D. Archiv. f. klin. Medizin. Bd. 128, 1918.

[4]) Therapeutische Halbmonatshefte, Bd. 34, 1920.

Op een ander gebied hebben de onderzoekingen van DUBOIS[1]), een leerling van ASHER, betrekking. Na splenectomie, zag hij bij ijzerrijk gevoede konijnen een tijdelijke haemoglobineverhooging en een vermeerdering der roode bloedlichaampjes, welke bij normale dieren ontbrak. Gebrek aan zuurstof (door cyaanvergiftiging opgewekt) gaf normaliter tijdelijke anaemie; na wegname van de milt was deze bloedarmoede van lichteren graad en werd bovendien gevolgd door een snelle regeneratie tot boven den norm. De glandula thyreoidea zou volgens DUBOIS het tegenovergestelde effect hebben, aangezien na schildklierexstirpatie de nieuwvorming van bloed zeer langzaam verliep, een waarneming, die men trouwens ook op ander terrein heeft kunnen maken. (EPPINGER en HOFER [2]).

Men kan de uitkomsten van de proeven van DUBOIS echter ook anders uitleggen door alleen te letten op de bloedafbrekende rol van de milt, hetgeen ook geldt voor de onderzoekingen van ASHER en SOLLBERGER [3]), dat kleine aderlatingen door miltlooze dieren beter worden verdragen dan door normale.

Ook van de roode bloedlichaampjes zelf worden na splenectomie abnorme eigenschappen geconstateerd: verhoogde resistentie tegen hypotonische zoutoplossingen (PEL JR. [4]), tegen haemolytische sera, saponine en cobragif (PEARCE [5]), voorkomen van HOWELL-JOLLY'SCHE lichaampjes in de erythrocyten, waarnemingen, die gedeeltelijk nog bevestiging moeten vinden (HIRSCHFELD [6]).

---

[1]) Biochemische Zeitschrift, Bd. 82, 1917.

[2]) Mitteil. a. o. Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie, Bd. 31, 1919.

[3]) gecit. v. Hirschfeld. Spez. Pathol. u. Therapie, v. Kraus u. Brugsch, Bd. 8. 1915.

[4]) Dissert. Amsterdam, 1911.

[5]) Spleen and Anemia, 1918.

[6]) l.c.

Eindelijk kan ik op de chlorose wijzen, waarbij door vele onderzoekers aan een remmenden invloed van de interstitieele eierstokklier op het beenmerg, hetzij direct, hetzij via andere organen met interne secretie wordt gedacht (V. NOORDEN [1]), NAEGELI [2]) e.a.) Ook bij den Morbus Addisonii en het myxoedeem worden dikwijls matige graden van anaemie aangetroffen, die vermoedelijk op deze wijze verklaard moeten worden (NAEGELI [3]). Hoe groot trouwens het constitutioneele moment bij de bloedziekten is, blijkt ook uit het welbekende feit, dat niet alle dragers van den bothriocephalus latus de bloedarmoede van het type der perniciosa krijgen, ofschoon hier natuurlijk de medewerking van anderen, exogene factoren niet geheel uitgesloten kan worden (vergel. BAUER [4]).

Wij zien uit deze korte opsomming, dat er talrijke invloeden zijn, die op het beenmerg kunnen inwerken, al is voorloopig de beteekenis dezer verschillende factoren bij de meeste anaemiën uiterst moeilijk te schatten.

Dat er inderdaad gevallen van bloedarmoede voorkomen, veroorzaakt door onvoldoende werking van het merg, staat wel vast. De duidelijkste voorbeelden daarvan zijn de anaemiën bij tumoren van het beenmerg, hetzij primaire (myelomen), hetzij secundaire (carcinomen, sarcomen, sommige gevallen van myeloide en lymphatische leukaemie). Hierbij wordt het erythroblastenapparaat door den progressieven groei van het pathologische weefsel vernietigd en blijven slechts enkele verspreide haarden over. Men treft dan een matige graad van bloedarmoede aan, gepaard aan de eigenaardigheid, waarop reeds gewezen werd, dat in het praeparaat talrijke

---

[1]) Nothnagel, Spez. Pathologie u. Therapie, Bd. 8.
[2]) Blutkrankheiten, 1919.
[3]) Folia haematologica, Bd. 25, 1920.
[4]) Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 1917.

normoblasten en dikwijls ook myelocyten worden gezien, wier aanwezigheid gewoonlijk aan prikkeling door den tumor wordt toegeschreven.

Ik herinner hier bovendien nog eens aan de klinische en experimenteele voorbeelden van benzol vergiftiging (zie boven).

Daarnaast ziet men zoo nu en dan patiënten met een steeds voortschrijdende anaemie, die tot den dood leidt, terwijl tijdens het leven geen teekenen van regeneratie in het bloedpraeparaat worden gezien. Bij de sectie treft men dan gedeeltelijk vet-, gedeeltelijk gelatineus beenmerg aan, waarin nauwelijks erythroblasten zijn te vinden. Men duidt dergelijke gevallen gewoonlijk met den naam van „aplastische anaemie" aan. Dergelijke bij het lijk waargenomen toestanden kunnen het eindresultaat zijn van zeer verschillende aandoeningen (anaemia perniciosa, herhaalde bloedingen, duistere gevallen van zoogen. „anaemia gravis"). Door deze anaemie de omschrijving van „aplastisch" te geven, wil men uitdrukken, dat hierbij een insufficientie van het beenmerg, hoe dan ook opgewekt, aansprakelijk gesteld moet worden voor den afloop.

Wordt men in dergelijke gevallen post mortem door het macroscopisch uitzien van het merg vaak overtuigd, dat de anaemie aan een onvoldoende regeneratie toegeschreven moet worden, ook al is ons de oorzaak dezer gebrekkige nieuwvorming onbekend, meestal is dat niet duidelijk en rijst tijdens het leven telkens de vraag, of het merg voldoende functionneert. Zoo ook bij het carcinoom, waar immers door zoovelen aan een toxische beschadiging der medulla ossium wordt gedacht.

Op welke wijze nu kunnen wij het regeneratievermogen van het beenmerg beoordeelen? Verschillende wegen kunnen daarbij gevolgd worden, die ik achtereenvolgens zal bespreken.

A De directe bezichtiging.

Het spreekt van zelf, dat een onderzoek tijdens het leven van het merg de meest waardevolle gegevens zou kunnen

opleveren. Uit den aard der zaak is dit echter slechts moeilijk te bereiken.

GHEDINI [1]) heeft een methode aangegeven en zelf ook toegepast, waarbij men onder plaatselijke anaesthesie met een fijne boor een gat in de tibia maakt, waarna met een spuitje een geringe hoeveelheid merg geaspireerd wordt. Navolgers schijnt deze handelwijze nog niet gehad te hebben, hetgeen deels toegeschreven zal moeten worden aan de overweging, dat men zijn patiënten uit diagnostische nieuwsgierigheid niet gaarne aan een dergelijk trauma blootstelt, deels aan de omstandigheid, dat bij volwassen ter plaatse alleen vetmerg is te verwachten en dus op deze wijze geen uitkomsten zijn te verkrijgen. Bij andere, eveneens oppervlakkig liggende beenderen is deze techniek blijkbaar nog niet toegepast.

B. Onderzoek van het beenmerg na den dood.

Het is opvallend, dat in een betrekkelijk uitgebreide literatuur over de anaemie bij het carcinoom, rijk aan beschouwingen over haar toxischen oorsprong, bijna geen onderzoekingen over den toestand van het beenmerg bij kankerpatiënten worden aangetroffen. De oorzaak zal voor een deel ongetwijfeld liggen in de moeilijkheid, waarmede ook ik te kampen had: het spoedige verval van de mergcellen na den dood, zoodat een goede differentiatie niet meer mogelijk is. Ik trachtte door een onderzoek van strijkpraeparaten van het merg van het sternum en de ribben of door menging van medullair weefsel met 10 % glycerinewater volgens de methode van PRICE-JONES [2]) een indruk te krijgen van den toestand van het orgaan, waar de roode bloedcellen worden gevormd.

---

[1]) Gazz. degli Ospedali, 1908, gecit. v. Gilbert en Weinberg, Traité du Sang, 1913.

[2]) Journ. of Pathology a. Bacteriology, V. 14 en 15; 1910 en '11.

Resultaten werden op deze wijze echter slechts zelden verkregen, aangezien het weefsel in den tijdsduur verloopen tusschen het oogenblik van overlijden en dat der sectie reeds zoodanig veranderd was, dat van een quantitatieve vergelijking van normaal en carcinoommerg geen sprake meer kon zijn. Bovendien lijdt een dergelijk onderzoek steeds aan het groote nadeel, dat uit den aard der zaak slechts enkele beenderen geopend kunnen worden en de verdeeling van het roode beenmerg over het lichaam soms onregelmatig is, waardoor men uit het vinden van vetmerg in het ééne femur niet tot een soortgelijken toestand in het andere mag besluiten. Na meerdere vergeefsche pogingen zag ik uit deze overwegingen van verder onderzoek af en wil hier slechts enkele gegevens uit de literatuur vermelden.

SCHUR en LOEWY[1]) berichten over den toestand van het merg bij een groot aantal anaemische patiënten, waaronder 13 gevallen van carcinoom, Zij maakten strijkpraeparaten van het femur, Een bepaalde verhouding tusschen den graad der bloedarmoede en het uitzien van de medulla konden zij niet constateeren, ofschoon wel in 't algemeen rood celmerg aangetroffen werd, indien een zekere mate van anaemie bestond. Ik haal enkele voorbeelden aan:

v., 39 jaar, ca uteri: haemoglobine 33 %, r. bl.l. 3.200000.
1/3 van het merg is rood met een gemiddeld aantal normoblasten.

m., 66 jaar, ca ventriculi: haemoglobine 18 %, r. bl.l. 2.000000, totaal vetmerg, bijna geen normoblasten.

v., 72 jaar, ca ventriculi: haemoglobine 35 % r. bl.l. 3.300000. totaal vetmerg, bijna geen normoblasten.

m., 61 jaar, ca hepatis et vesicae felleae: haemogl. 76 %, r. bl.l. 4.900000.
1/2 van het merg is rood, weinig normoblasten.

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 40, 1900.

v., 78 jaar, ca mammae: haemogl. 60 %, r. bl.l. 4.270000. totaal rood merg; veel bloed, bijna geen normoblasten.

m., 56 jaar, ca ventriculi: haemogl. 53 %, r. bl.l. 3.000000. vetmerg; vrijwel geen normoblasten.

v., 75 jaar, ca vesicae urinariae: haemogl. 55 %, r. bl.l. 3.500000 $^1/_3$ van het merg is rood; veel bloed, vrijwel geen normoblasten.

v., 40 jaar, ca ventriculi: haemogl. 40 %, r. bl.l. 3.670000. $^2/_3$ van het merg is rood; veel normoblasten.

m., 60 jaar, ca oesophagi, hepatis et pulmonum: haemogl. 65 %, r. bl.l. 4.550000. vetmerg, geen normoblasten.

v., 39 jaar, ca uteri: haemogl. 25 %, r. bl.l. 3,500000. lichtrood merg; tamelijk veel megaloblasten.

Uit deze getallen krijgt men den indruk, dat van een regelmatig voorkomende verandering van het vetmerg in rood, celrijk weefsel — in het femur althans — zooals men bij andere vormen van anaemie dikwijls kan waarnemen, geen sprake is. Op het uitblijven dezer verandering laat waarschijnlijk ook de leeftijd zijn invloed gelden; het is immers bekend, hoe bij oude menschen het grootste gedeelte der medulla ossium in vetmerg is veranderd.

LITTEN en ORTH[1]) en GROHÉ[2]) hebben indertijd andere resultaten gepubliceerd, waarin van een vrij geregeld voorkomen van rood merg bij marantische toestanden als phthisis en carcinoom werd gesproken. Nauwkeurig microscopisch onderzoek is evenwel niet door hen verricht, zoodat terughoudendheid bij de beoordeeling van hun gegevens noodig

---

[1]) Berlin. klinische Wochenschrift, 1877.
[2]) Berlin. klinische Wochenschrift, 1884.

is. De uitkomsten van GEELMUYDEN [1]) stemmen meer met die van SCHUR en LOEWY overeen.

Uit hoofde der moeilijkheden van het mergonderzoek is door de meeste schrijvers een anderen, indirecten weg gekozen en hebben zij uit hetgeen het bloedpraeparaat leerde, besluiten getrokken over het regeneratievermogen der medulla. Zijn deze conclusies gewettigd, weerspiegelt zich inderdaad in het morphologische bloedbeeld de toestand van het beenmerg? Zeker is dit slechts ten deele het geval, zoodat men hier dus voorzichtig met zijn gevolgtrekkingen moet zijn. Elders werd reeds gewezen op de gevallen van carcinosis en sarcomatosis medullae met tallooze erythroblasten in het periphere bloed, zonder dat deze een bewijs van goede nieuwvorming behoeven te zijn. Door LAISSLE [2]) zijn verder voor eenige jaren voorbeelden meegedeeld van meer of minder snel letaal verloopende anaemiën zonder eenig teeken van regeneratie in het bloedbeeld, terwijl merg, lever en milt niettemin tallooze normo- en megaloblasten bevatten. En wij weten, dat een patient met pernicieuze anaemie ten slotte sterft, ook al komen in het praeparaat kernhoudende en andere jonge bloedcellen voor.

Toch beletten deze feiten niet, dat wij in het periphere bloed talrijke bewijzen van een goede regeneratie kunnen vinden en daaruit dus voorzichtige conclusies omtrent de functie van het beenmerg mogen trekken.

Daarbij wordt op de volgende eigenschappen der roode bloedlichaampjes acht geslagen:

C. Polychromatophilie.

Zooals bekend is, verstaat men hieronder het aannemen van een eenigszins blauwe kleur door de erythrocyten bij

---

[1]) Virchows Archiv. Bd. 105, 1886.

[2]) D. Archiv. f. klin. Medizin, Bd. 99, 1910.

gebruik van basische kleurstoffen. Het duidelijkst kan men dit verschijnsel waarnemen bij kleuring met methyleenblauw, maar ook bij aanwending der GIEMSA-kleurstof komt deze eigenschap voldoende aan het licht. Ofschoon men over de oorzaak van deze eigenaardigheid nog geen zekerheid heeft kunnen verkrijgen en verschillende opvattingen elkaar den voorrang betwisten, is men het er over eens, dat zij in het algemeen wijst op de jeugd van de betreffende erythrocyt (NAEGELI [1]), SABRAZÈS [2]). Zoo zijn dergelijke roode bloedlichaampjes geregeld in het beenmerg te vinden, worden bovendien bij het embryo en bij jonge kinderen in grooten getale aangetroffen en verschijnen na een belangrijke bloeding of bij anaemiën door bloeddestructie zeer dikwijls in de periphere circulatie. Daartegenover staat, dat hetzelfde verschijnsel in sommige gevallen als een symptoom van degeneratie moet worden opgevat, aangezien het wordt aangetroffen bij roode bloedlichaampjes, die buiten de vaten zijn getreden en daar langzaam ten onder gaan, alsmede in bloed, dat eenigen tijd buiten het lichaam blijft bewaard.

Kan men daarom in twijfel zijn, hoe in een gegeven geval de polychromatophilie is op te vatten, het feit, dat bij toxische anaemiën in een stadium van ernstige bloedafbraak weinig van dergelijke erythrocyten worden aangetroffen, terwijl men omgekeerd in perioden van duidelijke regeneratie (ook na bloeding) talrijke van deze cellen ziet, mag ons in het algemeen dit verschijnsel als een bewijs van de aanwezigheid van jonge roode bloedlichaampjes doen opvatten.

BARADULIN [3]) kon deze polychromatophilie bij 9 van zijn 72 carcinoompatienten constateeren. In al deze gevallen be-

---

[1]) Bluttkrankheiten, 1919.
[2]) in Gilbert en Weinberg, Traité du sang, 1913.
[3]) Folia haematologica, Bd. 9, 1910.

stond een sterke anaemie, wisselende van 1.482000 tot 2.522000 roode bloedlichaampjes.

Het is mij niet gelukt in de door mij onderzochte bloedpraeparaten dikwijls deze cellen aan te treffen. In de volgende gevallen werden zij gezien:

1. Ca vesicae urinariae: Hb. gehalte 35%, r. bl. l. 2.148000. Sporadische polychromatophile erythrocyten.
2. Ca ventriculi: Hb. gehalte 46%, r. bl. l. 2.800000. Lichte polychromatophilie.
3. Ca ventriculi: Hb. gehalte 51%, r. bl. l. 2.750000. Eenige polychromatophilie.
4. Ca ventriculi: Hb, gehalte 62%, r. bl. l. 3.520000. Eenige polychromatophilie.
5. Ca ventriculi: Hb. gehalte 62%, r bl. l. 4.010000. Lichte polychromatophilie.

Onder 45 gevallen werd 5 keer polychromatophilie waargenomen, hetgeen met de resultaten van het onderzoek van BARADULIN overeenstemt.

D. Basophile korreling.

Denzelfden strijd over de beteekenis als bij de polychromasie vinden wij bij deze eigenschap der erythrocyten terug. Men verstaat daaronder, zooals bekend is, de bij kleuring met basische stoffen zichtbaar wordende korreling der gefixeerde roode bloedlichaampjes: met methyleenblauw blauw, met Giemsa blauwzwart. Over de vraag, of hierin een bewijs van degeneratie dan wel van regeneratie gezien moet worden, is een groot aantal strijdschriften verschenen, vooral sinds de ontdekking van dit symptoom bij lijders aan loodvergiftiging (V. EMBDEN [2]). Ook hier is de meerderheid der onderzoekers tot de conclusie gekomen, dat de basophile korreling

---

[1]) Tijdschr. v. Geneeskunde, 1904.

als een verschijnsel van, zij het dan ook niet normale, regeneratie opgevat moet worden. Nog geenszins opgelost is echter de herkomst der korrels; veelal wordt aan de kern gedacht, anderen beschouwen ze als eigenaardige protoplasma producten. Zeker is, dat men in hetzelfde praeparaat gewoonlijk naast de korreling andere abnorme eigenschappen van het bloedlichaampje kan aantreffen: polychromatophilie, kernhoudendheid, HOWELL'sche lichaampjes, CABOT'sche ringen, vitale korreling. Ook in het beenmerg zijn geregeld eenige dergelijke cellen te vinden, terwijl NAEGELI hetzelfde voor embryonaal bloed heeft geconstateerd.

Bij de meest verschillende soort van anaemiën kan men basophiel gekorrelde erythrocyten na korter of langer zoeken in het praeparaat vinden; zelfs zijn zij wel bij oogenschijnlijk geheel gezonde personen gezien. De meeste bekendheid hebben zij toch verkregen bij de loodintoxicatie, de acute, maar vooral de chronische, waar zij een belangrijken steun voor de diagnose leveren.

Ook bij de anaemie van het carcinoom wordt deze korreling door verschillende onderzoekers beschreven. BARADULIN [1]) vermeldt haar bij 5 van zijn 72 gevallen. die allen minder dan 2.000.000 erythrocyten hadden.

Bij de door mij onderzochte patiënten nam ik enkele keeren dit symptoom waar;

1. Ca ventriculi: Hb,gehalte 46 %, r.bl.l. 2.800.000, lichte basophile korreling.
2. Ca ventriculi: Hb.gehalte 36 %. r.bl.l. 2.800.000 enkele basophiel gekorrelde erythrocyten.

Slechts bij 2 gevallen met sterke anaemie werd basophile korreling aangetroffen. Bij 43 andere patiënten werd het verschijnsel tevergeefs gezocht.

---

[1]) l.c.

E. Kernhoudende roode bloedlichaampjes.

Het ligt voor de hand de aanwezigheid van normoblasten als een bewijs van regeneratie op te vatten. Evenwel, zooeenvoudig is de zaak ook hier niet. Bij sommige anaemiën in grooten getale aantoonbaar, ontbreken zij bij andere geheel, terwijl bij de pernicieuze anaemie de eigenaardigheid wordt aangetroffen, dat naast enkele normoblasten zeer dikwijls exemplaren van groote, kernhoudende, polychromatophile bloedlichaampjes, de z.g. megaloblasten voorkomen, die in het normale beenmerg niet te vinden zijn, wel in dat van het embryo. Sinds EHRLICH beschouwt men de aanwezigheid van deze megaloblasten dan ook als een z.g. terugslag in het embryonale, een bewijs van pathologische regeneratie.

Onder welke omstandigheden treden nu erythroblasten, die toch geregeld in het merg voorkomen, in het periphere bloed op? Wij weten o.a., dat dit bij kinderen zeer veelvuldig het geval is, bij wie na zeer verschillende prikkels (infecties, inspanning, bloeding) zoowel jeugdvormen van erythrocyten als van leukocyten in het praeparaat zijn te zien. Boven wees ik reeds op de uitstortingen van normoblasten bij tumorvorming in het merg. C. DRINKER, M. DRINKER en KREUTZMANN [1]) hebben getracht dit vraagstuk ook experimenteel te benaderen. Om na te gaan, of een versnelde bloedstroom misschien een rol speelt, lieten zij dieren groote inspanning verrichten. Momenteel verschenen dan normoblasten in het periphere bloed, waarvan de schrijvers echter aannemen, dat zij niet uit het merg stammen, maar uit inwendige venen, waar zij in grooten getale werden aangetroffen; na herhaling van den lichamelijken arbeid werden bovendien ten slotte geen kernhoudende cellen meer gezien. Bloeding veroorzaakte een geringe toename der erythroblasten, door hen aan een andere verdeeling dezer cellen in de

[1]) Journ. of experiment. Medecine, V. 27, 1918.

circulatie geweten; pas bij sterke nieuwvorming werden zij in groot aantal aangetroffen. Maar ook hier weer de eigenaardigheid, dat bij herhaling van de bloeding de regeneratie plaats vindt zonder het optreden dezer cellen in de periphere vaten.

Wij zien uit deze proeven, die het licht doen vallen op den tot nu toe weinig in overweging genomen factor der verdeeling van het bloed in de verschillende organen van het lichaam, dat het merg gewoonlijk de normoblasten vasthoudt en slechts erythrocyten in de circulatie zendt, die haar kern reeds verloren hebben. Eerst bij intensieve en snelle nieuwvorming of bij abnorme prikkels komen de erythroblasten voor den dag, soms zelfs in grooten getale: de zoogen. bloedcrisen (V. NOORDEN).

Waar zij onder zulke verschillende omstandigheden uit het merg gestooten worden, is het te verwachten, dat zij ook nu en dan bij het carcinoom zullen worden gezien. BARADULIN [1]) constateerde haar aanwezigheid in 5 gevallen en dan nog slechts in enkele exemplaren. De meerderheid dezer patiënten had een ernstigen graad van anaemie. STRAUSZ en ROHNSTEIN [2]) spreken in 3 gevallen van het voorkomen van sporadische kernhoudende roode bloedlichaampjes.

Megaloblasten worden in de literatuur slechts zelden vermeld, waarbij men bovendien nog de waarschuwing van NAEGELI indachtig moet zijn, dat eerder te dikwijls dan te zelden van deze celsoort gesproken wordt. GRAWITZ, V. NOORDEN, LAZARUS, FRESE, EBSTEIN [3]) beschrijven allen een- of tweemaal megaloblasten gezien te hebben. Hierbij zouden dan nog gevoegd moeten worden de carcinoomgevallen, wier bloedbeeld met dat der pernicieuze anaemie overeenkomt, over welke vraag boven reeds is gesproken.

---

[1]) l. c.

[2]) Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anaemiën, 1901.

[3]) gecit. v. Baradulin, l. c.

Megaloblasten werden door mij slechts gezien in het geval der pernicieuze anaemie, in het verloop waarvan zich een maagcarcioom ontwikkelde.

Normoblasten kwamen zelden in de praeparaten voor:

1. Ca ventriculi; Hb.gehalte 36 %, r. bl.l. 2.800.000, 2 normoblasten in het praeparaat gezien.
2. Ca ventriculi: Hb.gehalte 51 % r. bl.l. 2.750.000, 1 normoblast gezien.

Slechts bij 2 patiënten werden enkele kernhoudende roode bloedcellen in het praeparaat opgemerkt; bij 43 andere werden zij niet gevonden.

F. Vitale korreling.

Men herkent deze door een kleuring der erythrocyten, waarbij de bloeddruppel direct uit den vinger in de kleurstof wordt opgevangen en pas daarna gefixeerd. Een eigenlijk vitale tinctie, waarbij de kleuring plaats vindt onder omstandigheden als in vivo bestaan, is het dus feitelijk niet meer, aangezien het bloed ongetwijfeld veranderd zal zijn in den korten tijd, dat het buiten het lichaam is getreden. Wij spreken daarom misschien beter van een semi- of postvitale kleuring.

Verschillende methoden zijn er voor aangegeven. Ik maakte gebruik van en kreeg uitstekende uitkomsten met een door WIDAL, ABRAMI en BRULé beschreven handelwijze [1]). Eenige druppels bloed worden opgevangen in een buisje met 2 cc. 1½ % kaliumoxalaat in 0.9 % NaCl. oplossing, waaraan 10 druppels polychroom methyleenblauw van UNNA zijn toegevoegd. Men laat het buisje ongeveer 15 minuten staan, centrifugeert, maakt van het sediment een uitstrijk-praeparaat, droogt en fixeert. Met olie-immersie worden daarna 1000

---

[1]) gecit. v. Chauffard en Troisier in Gilbert en Weinberg, Traité du Sang, 1913.

erythrocyten geteld en nagegaan, hoevele bruinzwarte korrels vertoonen. Gewoonlijk ziet men deze „substance granulo-filamenteuse", zooals de naam reeds zegt, in den vorm van korrels en staafjes in de cel; soms zijn slechts enkele korreltjes te vinden, die dan meestal in de periphere deelen van het protoplasma zijn gelegen.

Het eerst door ISRAËL en PAPPENHEIM in 1895 beschreven, heeft deze korreling daarna een uitgebreide literatuur het licht doen zien, waaraan vooral Italiaansche schrijvers (FOA, CESARIS DEMEL, FERRATA e. a.) en Fransche onderzoekers (WIDAL, ABRAMI, BRULÉ, SABRAZÈS, CHAUFFARD e. a.) hebben deelgenomen. Daarbij is gebleken, dat bij het embryo in beenmerg en bloed, bij volwassenen in het merg steeds een vrij groot aantal van dergelijke vitaal gekorrelde cellen wordt aangetroffen. Ook bij den mensch kan men in het periphere bloed in normale omstandigheden enkele van deze erythrocyten aantoonen (tot 2% toe; volgens NAEGELI niet meer dan 1—2‰). Het feit, dat deze substantie ook in normoblasten met nog geheel intacte kern wordt gezien en bovendien voorkomt bij vogels pleit tegen haren nucleairen oorsprong. Aangezien men na fixatie de korreling op geene wijze meer te voorschijn kan brengen, moet zij blijkbaar als het reactieproduct van het nog levende of agonale protoplasma met de kleurstof worden beschouwd. Noch met de basophile korreling, noch met de polychromatophilie is zij gelijk te stellen, ofschoon een nauwe samenhang bestaat (SCHILLING-TORGAU[1]), zooals uit navolgende Giemsakleuring van het eerst met polychroommethyleenblauw behandeld praeparaat blijkt. Bovendien wordt deze substantie in bepaalde omstandigheden in zooveel meer cellen aangetroffen, dat de basophile puncteering daartegenover geheel in het niet zinkt.

---

[1]) Folia haematologica, Bd. 11, 1911.

Ook hier bestaat er strijd over, of men de aanwezigheid van veel vitaal gekorrelde erythrocyten als een degeneratieteeken dan wel als een regeneratieverschijnsel moet opvatten. Haar regelmatige aantoonbaarheid bij het embryo en in het merg en bloed van gezonde volwassenen pleit zeker voor de laatste meening, die dan ook door de meeste onderzoekers is aanvaard (vergel. FERRATA [1]).

Onder talrijke pathologische omstandigheden wordt deze korreling in meer dan normale mate aangetroffen; hier heeft de haemolytische icterus de grootste vermaardheid verkregen, vooral sinds Fransche schrijvers hierop onze aandacht hebben gevestigd. Daarnaast treft men haar echter ook aan bij alle andere vormen van bloedarmoede, al kenmerken zich de anaemiën met vermeerderde bloedafbraak gewoonlijk ook door een sterker op den voorgrond treden van deze eigenaardigheid.

Langzamerhand is dientengevolge de opvatting ontstaan, dat wij in deze vitale korreling een belangrijk symptoom van voldoende beenmergfunctie moeten zien, in zoover als hiermede de tegenwoordigheid van normale, jonge bloedcellen, kort geleden uit het merg losgelaten, in de periphere circulatie wordt bewezen. In talrijke publicaties van de laatste jaren komt deze meening tot uitdrukking (NAEGELI[2]), VAQUEZ[3]), MINOT[4]) VOGEL EN MC. CURDY[5]), PEPPER EN PEET[6]), MUSSER[7]), RIEUX[8]), HARROP[9]), CUNNINGHAM[10]), ROBERTSON[11]).

---

[1]) Folia haematologica, Bd. 9 en 10, 1910.
[2]) Blutkrankheiten, 1919.
[3]) Bull. et mém. Soc. médic. des hôpit de Paris, 1907.
[4]) American Journal of the medical sciences, 1916.
[5]) Archives of internal medecine, 1913, gecit. v. Minot, l. c.
[6]) Archives of internal medecine, 1914, gecit. v. Minot, l. c.
[7]) ibid.
[8]) Archives des maladies du cœur et du sang, 1920.
[9]) Archives of internal medecine, V. 23, 1919.
[10]) Archives of internal medecine, Vol. 26, 1920.
[11]) Journ. of experimental medecine, V. 26, 1917.

Het scheen mij daarom van belang ook bij het carcinoom in 't bizonder op deze korreling te letten en de kanker-anaemie met andere gevallen van bloedarmoede te vergelijken.

Bij een 30-tal als normaal te beschouwen personen (studenten, enkele vrouwelijke patienten met psychische afwijkingen), wat hun bloedbereidende organen betreft, bleek mij bij een haemoglobinegehalte van 100% de vitale korreling te schommelen tusschen 0.4 en 1.8%, zoodat aangenomen mag worden, dat de aanwezigheid van meer dan 2% erythrocyten met „substance granulo-filamenteuse" pathologisch genoemd moet worden.

De eerste tabel geeft de gevallen van anaemie bij patienten zonder malignen tumor.

Naam	Diagnose	Hb. gehalte	Vitale korreling
Mej. B.	Pernicieuze anaemie	45 %	10 %
Mej. v. D.	„ „	14 „	14 „
H.	„ „	45 „	8.9 „
T.	„ „	15 „	9.2 „
		30 „	54 „
Mej. K.	„ „	30 „	19 „
Mej. M.	„ „	40 „	7.2 „
E.	„ „	32 „	8.8 „
D.	„ „	35 „	8.5 „
		60 „	0.5 „
		78 „	0.3 „
v. d. V.	„ „	30 „	18.8 „
		65 „	2.3 „
H.	„ „	25 „	7.2 „
	3 dagen na bloedtransfusie	20 „	8.6 „
	2 maanden „ „	43 „	4.3 „
Mej.v.d.H.	Haemolytische Icterus	78 „	1.8 „
		75 „	5.7 „

Naam	Diagnose	Hb. gehalte	Vitale korreling
Mej. v. H.	Haemolytische Icterus	20 „	7.2 „
		45 „	4.6 „
Mej. S.	Aplastische Anaemie	25 „	4.6 „
v. d. B.	Enterogene „	55 „	3.4 „
G.	„ „	60 „	3.8 „
S.	Anaemia e causa ignota	15 „	11.2 „
Mej. L.	Chloroanaemie	48 „	0.9 „
		85 „	2.4 „
Mej. R.	„	50 „	9.3 „
Mej, H.	Morbus Werlhofii	85 „	7.4 „
Mej. B.	Myeloide Leukaemie	45 „	6 „
H.	„ „	48 „	3.2 „
Mej. S.	Subacute lymphatische leukaemie	80 „	0.7 „
Mej. O.	Subacuut Rheuma	60 „	9.8 „
D.	„ „	72 „	5.2 „
K.	Sepsis	80 „	4.2 „
v. V.	„	62 „	5.5 „
Mej. S.	Myxoedeem, Anaemie (na thyreoid toediening)	52 „	4.6 „
v. H.	Myxoedeem, Rachitis tarda, Anaemie (na thyreoidtoediening)	68 „	4.2 „
Mej. v. S.	Anaemie na abortus	54 „	4.6 „
B.	Ulcus ventriculi, Maagbloeding	45 „	4.7 „
Mej. M.	„ „ „	85 „	3 „
S.	„ „ „ Icterus	72 „	6.8 „
v. d. B.	Ulcus ventriculi met bloeding	58 „	4.1 „
G.	„ „ „ „	30 „	1.3 „
v. d. B.	„ „	85 „	2.4 „
T.	„ „ „ „	20 „	4.3 „
Mej. v. B.	Anaemie; Ulcus ventriculi?	83 „	1.8 „

Naam	Diagnose	Hb. gehalte	Vitale korreling
M.	Chronische haemorrhagische nephritis	80 %	1.8 %
H.	Ulcus ventriculi met bloeding	80 „	0.7 „
	Tuberculosis pulmonum		
de B.	„ „	70 „	1 „
Mej. W.	„ „	85 „	2.8 „
K.	„ „	50 „	1 „
M.	„ „	65 „	1.6 „
W.	Tuberculosis peritonei	85 „	1.5 „
v. d. H.	Tuberculosis pulmonum	78 „	4.1 „
Mej. M.	Lymphkliertuberculose	70 „	9.7 „
Mej. v. N.	„	85 „	3.5 „

Tabel van patiënten met maligne tumoren:

Naam	Diagnose	Hb. gehalte	Vitale korreling
Q.	Ca ventriculi	42 %	5 4 %
de B.	„ „	62 „	2.2 „
v. H.	„ „	52 „	3.2 „
B.	„ „	62 „	3.4 „
C.	„ „	92 „	3.2 „
B.	Ca ventriculi et hepatis	68 „	1.8 „
Mej. E.-S.	Ca ventriculi	67 „	1.8 „
v. H.	„ „	98 „	0.2 „
v. W.	Ca ventriculi, peritonei	100 „	1.7 „
S.	Ca ventriculi	48 „	0.8 „
J.	„ „	85 „	1.8 „
Mej. v. M.	„ „	80 „	1.7 „
C.	„ „	88 „	0.8 „
de W.	„ „	75 „	0.8 „

Naam	Diagnose	Hb. gehalte	Vitale korreling
v. B.	Ca ventriculi, hepatis	85 %	2.2 %
Mej. v. T.	Ca oesophagi	82 „	0.5 „
v. d. L.	„ „	70 „	1.4 „
R.	„ „	98 „	0.3 „
Mej. O.-D.	„ „	100 „	1.2 „
M.	„ „	105 „	0.4 „
v. S.	Ca hepatis	78 „	3.2 „
N.	Ca vesicae urinariae, recti	51 „	1.6 „
Mej. D.	Ca mammae (recidief), ossium	105 „	3.3 „
		100 „	2.7 „
		100 „	2.1 „
Mej. V.	Ca ovarii, ossium, ventriculi	60 „	12 „
M.	Retroperitoneale tumor	95 „	1.2 „
D.	Ca hepatis, peritonei	60 „	3.9 „
Mej. K.	Ca hepatis	72 „	1.2 „
Mej. W.	Tumor hepatis	78 „	0.5 „
Mej. S.	Melanosarcoma hepatis	82 „	1.8 „
v. B.	Retroperitoneale tumor	72 „	0.8 „
de R.	Ca vesicae urinariae (recidief)	80 „	0.9 „
Mej. de K.	Ca linguae (klein, zonder noemenswaarde bloeding)	15 „	1.3 „
de K.	Ca ventriculi	83 „	0.2 „
H.	Ca recti	80 „	1.1 „
L.	Ca peritonei	90 „	1.2 „
S.	Ca ventriculi	54 „	1.9 „
Mej. V.	Ca ventriculi, peritonei	80 „	0.9 „
Mej. K.	Ca hepatis	85 „	4.8 „

Wat mogen wij uit deze cijfers besluiten?

Het blijkt vooreerst, dat in het algemeen bij niet-carcinoompatienten, bij wie geen bloedverlies naar buiten plaats vindt,

een duidelijk toegenomen vitale korreling voorkomt, die bij de pernicieuze anaemie de hoogste graden bereikt. Een evenredigheid met de sterkte der bloedarmoede laat zich daarbij niet vaststellen. Bij anaemiën door uitwendig bloedverlies wordt gewoonlijk een toename der korreling gezien, die zich binnen matige grenzen houdt. Uitzonderingen komen op dezen regel voor.

Bij lijders aan maligne tumoren, valt het op, dat over het algemeen lage getallen worden gevonden, ofschoon enkele zich niet aan dezen regel houden. In 't bizonder is gelet op eenige patiënten met tumormetastasen in het beenderenstelsel. Een invloed daarvan is niet te miskennen, al is deze ook in het eene geval veel duidelijker uitgesproken dan in het andere. Dat hier een bizondere mergprikkeling in het spel is, is zeer waarschijnlijk te achten.

Een onderscheid tusschen tumoren met uitwendig bloedverlies en degene, waarbij dat niet aangenomen kan worden, komt slechts in sommige gevallen tot uiting. Het overwicht der maagcarcinomen, die een zoo groot percentage der lijders aan kwaadaardige gezwellen in een kliniek voor inwendige ziekten vormen, belemmert echter een juist overzicht.

Toch schijnt het mij toe, dat vergelijking der eerste en tweede tabel de conclusie toelaat, dat over 't algemeen bij het carcinoom slechts weinig vitaal gekorrelde roode bloedlichaampjes worden aangetroffen.

G. *Invloed van bizondere prikkels.*

In de tegenwoordige bloeiperiode der functioneele diagnostiek verwondert het niet, dat men ook bij de studie van het beenmerg gezocht heeft naar middelen, die een indruk konden geven van de functie en de reservekracht van dit zoo belangrijke orgaan. Evenwel, terwijl men voor talrijke

organen er in geslaagd is methoden te construeeren, die althans eenigszins aan dit doel beantwoorden, is men bij het beenmerg nog ver van dit ideaal verwijderd. Gecompliceerd wordt dit probleem nog daardoor, dat zooveel verschillende soorten cellen in de medulla ossium worden gevormd (roode bloedlichaampjes, polynucleaire leukocyten en zeer waarschijnlijk ook de bloedplaatjes door afsnoering van de megakaryocyten), die gewoonlijk elk afzonderlijk in bizondere omstandigheden vermeerderd of verminderd kunnen zijn. Een vaste regel is dit niet: bij infectieziekten bv. ziet men soms behalve een sterke leukocytose ook enkele normoblasten in het periphere bloed, in het bizonder bij kinderen; maar over 't algemeen functionneeren de drie stelsels toch naast elkaar, al naar gelang de hun gestelde eischen. Wil men dus de reservekracht van het merg onderzoeken, dan zou men achtereenvolgens de functie van het erythroblasten — het myelocyten-myeloblasten — en ten slotte van het megakaryocytenapparaat moeten bepalen. Deze opgave is voor onze tegenwoordige kennis en techniek nog niet uitvoerbaar.

Wel kent men verschillende stoffen, die, bij mensch of dier ingespoten, leukocytose verwekken. Men wordt daarmede echter niet verder ingelicht dan over het vermogen der myelocyten, om een voldoend aantal polynucleaire leukocyten in de circulatie te zenden. Gebruikt zijn als zoodanig vooral het natrium nucleinicum, het gelatine en soms het collargol. Nadat HOFBAUER [1]) in verschillende geschriften de toediening van het nucleïnzure natron bij puerperale infecties had aangeraden, is het later vooral door RENNER [2]) op groote schaal aangewend, zoowel als therapeuticum vóór en na operaties, als als middel de beenmergfunctie te bepalen. Gemiddeld trad als een stijging van het aantal witte bloedlichaampjes tot

---

[1]) Centralblatt f. Gynaecologie, 1896; Archiv. f. Gynaecologie, Bd. 68, 1903.
[2]) Mitteilungen a.d. Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie, Bd. 15, 1906.

10—20000 op. Bij 65 carcinoompatiënten vermeerderde het in 61 gevallen met 50 tot 350 %; slechts bij 4 bleef het aantal gelijk of daalde iets. Uit zijn mededeelingen is echter niet op te maken, of dit bizonder zieke personen waren.

V. DECASTELLO en KRJUKOFF [1]) spoten subcutaan 10% gelatineoplossingen in en zagen daarna gewoonlijk leukocytose optreden (10-20000). Van 4 patienten met carcinoom hadden 3 reeds vóór de infectie een matige leukocytose, die na de gelatinetoediening niet toenam, 2 anderen kregen een matige vermeerdering der witte bloedcellen. Twee gevallen van beenmergcarcinosis gaven weinig of geen reactie. Aangezien zij ook bij zwaar zieke lijders aan tuberculose of sepsis weinig gevolgen van de gelatineinspuitingen zagen en hoogstens abnormale reacties in den vorm van het optreden van myelocyten of myeloblasten in het bloed, meenen zij te kunnen besluiten tot een insufficientie of bizondere vermoeidheid van de medulla, zelfs al werd post mortem rood merg in de pijpbeenderen gevonden.

Dat bij het carcinoom betrekkelijk gemakkelijk leukocytose opgewekt kan worden, zooals door RENNER is geconstateerd, verbaast ons niet, aangezien het bekend is, hoe dikwijls bij sterke kankeranaemie een meer of minder duidelijke vermeerdering der witte bloedlichaampjes wordt gevonden; daaruit blijkt reeds het voldoend reactievermogen van het myelocytenapparaat. De toediening van bizondere stoffen, om dit nog nader te onderzoeken, schijnt mij dus wel overbodig en is dan ook door mij nagelaten. Te meer geldt dit, omdat wij door deze methoden omtrent de functie van het erythrocytenleverend merggedeelte niet nader worden ingelicht.

Bestaan er echter stoffen, die dit apparaat prikkelen en daardoor voor functioneele diagnostiek in aanmerking komen?

Men zou geneigd zijn hier in de eerste plaats aan het

---

[1]) Medizinische Klinik, 1911.

ijzer en het arsenicum te denken als middelen, wier uitstekende werking bij anaemiën sinds lang welbeproefd is. Staat dit gunstig effect vast, nog steeds is men het er niet over eens kunnen worden, waaraan deze invloed is toe te schrijven. Het is hier niet de plaats om op dit veel omstreden vraagstuk in te gaan. Bij de onzekerheid omtrent de preciese werkingswijze dezer geneesmiddelen is het natuurlijk echter niet geoorloofd hen te gebruiken als stoffen, die ons bij een onderzoek naar het regeneratievermogen van het beenmerg van dienst kunnen zijn.

Voorloopig ontbreekt het ons dus aan de stof, die aan het hier gestelde doel beantwoordt.

In het dier experiment is het gemakkelijker. Men wekt op de een of andere wijze bloedarmoede op en gaat, nadat de oorzaak is weggenomen na, hoe snel de regeneratie tot stand komt.

De schadelijke invloed van allerlei factoren op het beenmerg kan op deze wijze worden onderzocht.

Deze handelwijze is uit den aard der zaak bij den mensch zelden toe te passen. Aan pogingen daartoe heeft het desalniettemin niet ontbroken.

BIERFREUND [1]) heeft voor jaren in de kliniek van MIKULICZ aan een zeer groot aantal gevallen nagegaan, hoe snel het haemoglobinegehalte van de patiënten na een bij hen verrichte operatie steeg. Vergeleken werden op deze wijze aan den eenen kant patiënten met de een of andere aandoening, die te voren geen invloed op den algemeenen lichaamstoestand had gehad (fracturen, verwondingen. herniae,) tegenover personen die reeds langer dragers van een sleepende ziekte waren (tuberculose, syphilis, goed- en kwaadaardige gezwellen). Het haemoglobinegehalte werd vlak vóór de operatie en vervolgens een zeker aantal dagen daarna bepaald.

[1]) Archiv. f. klin. Chirurgie, Bd. 41, 1890.

Bij de eerste groep van gevallen bleek het tengevolge van den chirurgischen ingreep opgetreden bloedverlies (± 15 %) in gemiddeld 18 dagen weer hersteld te zijn. Een ongeveer even lange duur werd bij de benigne tumoren gevonden. Bij tuberculeuze aandoeningen was deze regeneratie duidelijk verlengd en bedroeg bij een soortgelijk bloedverlies ongeveer 24 dagen. Een duidelijke invloed van luetische processen kon BIERFREUND niet constateeren. Beschouwen wij de resultaten bij de kwaadaardige gezwellen. In 18 niet gecompliceerde gevallen (geen metastasen, geen ulceratie, geen bizondere grootte van den tumor) bleek na exstirpatie het haemoglobinegehalte na ± 23 dagen zijn oud peil opnieuw te hebben bereikt. Bij 16 aanmerkelijk grootere gezwellen, die de functie van het aangedane orgaan zeer hadden gestoord, was deze tijd ± 28 dagen. Bij 36 ulcereerende tumoren werd na exstirpatie een tijdsduur van eveneens ongeveer 28 dagen vastgesteld. Bij sommige patiënten bleef echter steeds na de operatie het haemoglobinegehalte beneden de oorspronkelijke waarde. Enkele gevallen, die de schrijver in de gelegenheid was na eenige maanden nog eens te onderzoeken, vertoonden, ook bij het uitblijven van een recidief, geen hooger haemoglobinegehalte dan vóór de operatie; in tegenstelling met de tuberculose patiënten, bij wie het bloed gewoonlijk duidelijk in de verbetering van den algemeenen toestand deelde.

Wij zien uit deze onderzoekingen, die wegens haar groot belang iets uitvoeriger zijn medegedeeld, dat een invloed van maligne tumoren op het regeneratievermogen van het beenmerg niet valt te miskennen.

H. Zuurstofverbruik der roode bloedlichaampjes.

Wanneer men een steriele emulsie van roode bloedlichaampjes, waarvan het haemoglobine met zuurstof verzadigd is, gedurende eenige uren, van de lucht afgesloten,

bij 37° laat staan, kan men soms waarnemen, dat de helroode kleur van het oxyhaemoglobine langzamerhand verdwijnt en voor een donkere, soms wijnroode tint plaats maakt. Waaraan is dit verschijnsel toe te schrijven? Onderzoekt men na afloop der proef volgens de zoo aanstonds te beschrijven methode van HALDANE en BARCROFT, hoeveel oxyhaemoglobine nog aanwezig is, dan blijkt deze hoeveelheid in deze gevallen merkbaar verminderd.

Methaemoglobinevorming is hierbij, als men tenminste voor volledige luchtafsluiting zorg draagt, niet of zoo weinig, dat het in dezen van geen beteekenis is, in het spel. Wordt het bloed, nadat het blootgesteld is geweest aan de temperatuur van 37° opnieuw flink met lucht geschud, dan wordt dezelfde O-capaciteit gevonden, als te voren kon worden vastgesteld. Ook laat zich bij spectroscopisch onderzoek na het verblijf in de broedstoof geen methaemoglobinestreep aantoonen.

De oorzaken voor de vermindering van het O-gehalte moeten dus elders liggen.

Vooreerst weten wij uit de zuurstofdissociatiecurve van het haemoglobine bij verschillende temperatuur, zooals deze door BARCROFT[1]) e.a. is vastgesteld, dat bij hoogere temperatuur minder O gebonden wordt dan bij lagere. Aangezien de bloedemulsies bij ± 15° met O zijn verzadigd, zullen zij bij 37° een gedeelte van de zuurstof prijsgeven. Deze hoeveelheid is echter gering, zoodat het temperatuurverschil alleen zeker niet aansprakelijk gesteld kan worden voor de soms waar te nemen geweldige afname van het O-gehalte, zooals nader uit aanstonds weer te geven getallen zal blijken.

Vervolgens kunnen er in de roode bloedlichaampjes tijdens hun verblijf in de broedstoof zoodanige veranderingen optreden, dat daardoor het O-bindend vermogen afneemt. De onderzoekingen van BARCROFT en zijn medewerkers toch

---

[1]) The Respiratory Function of the Blood, 1914.

hebben aangetoond, dat de O-dissociatiecurve van het haemoglobine behalve door de temperatuur door talrijke andere factoren beinvloed wordt. Vooral de H-ionen-concentratie is in dezen van belang. Daarnaast hebben verschillende zouten een zeer uiteenloopend effect. Volgens HALDANE zou het CO_2-bindend vermogen van aan zich zelf overgelaten bloed afnemen, hetgeen aan de vorming van zure stoffen toegeschreven moet worden. Bij den korten duur van onze proefnemingen komt dit echter blijkbaar niet in aanmerking, aangezien zooals reeds werd vermeld, na schudden met lucht dezelfde O-capaciteit wordt aangetroffen als vóór het verblijf in de broedstoof.

Tenslotte is de mogelijkheid in het oog te vatten, dat de erythrocyten evenals alle andere levende cellen zuurstof verbruiken en haar eigen oxyhaemoglobine op deze wijze reduceeren. Men is veelal geneigd de roode bloedlichaampjes wegens het gebrek van een kern een geringe vitaliteit toe te kennen. Gemeten aan het O_2-verbruik blijkt deze, althans bij oudere individuen, dan ook gewoonlijk gering te zijn in onderscheid met de Leukocyten en de bloedplaatjes, die een levendige gaswisseling vertoonen. Bij de kernhoudende erythrocyten der vogels wordt daarentegen een sterk O-verbruik aangetroffen.

MORAWITZ [1]) is de eerste geweest, die er de aandacht op heeft gevestigd, dat onder bepaalde omstandigheden dit verschijnsel ook bij roode bloedlichaampjes van zoogdieren, speciaal ook van den mensch, wordt gezien. Indien hij nl. proefdieren door herhaalde aderlatingen anaemisch maakte, bleek het „O-verbruik", de „Sauerstoffzehrung," sterk toe te nemen, waaruit hij de conclusie trok, dat dit aan de aanwezigheid van jonge erythrocyten in de circulatie moest worden

---

[1]) Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmacologie, Bd. 60, 1908.

toegeschreven. Dezelfde uitkomsten werden door WARBURG [1]) ITAMI [2]), DOUGLAS [3]) en HARROP [4]) verkregen.

Dit O-verbruik is aan de integriteit der cellen gebonden. Lakkleurig gemaakt bloed bevrijd van de stromata geeft vóór en na het verblijf in de broedstoof geen verschil in zuurstofgehalte, gelijk ik in eigen proeven heb kunnen bevestigen.

MORAWITZ had gemeend, dat verschillende stoffen in het plasma, in 't bizonder lipoiden, reduceerend vermogen zouden bezitten en dus een bron van fouten zouden kunnen vormen. ITAMI kon deze opvatting niet deelen; proeven met totaal-bloed en gewasschen erythrocyten gaven dezelfde uitkomsten. Door gebruik van gewasschen roode bloedlichaampjes laat zich deze mogelijkheid trouwens gemakkelijk vermijden.

De witte bloedlichaampjes en plaatjes nemen natuurlijk wel aan deze gaswisseling deel. Door defibrineeren zijn de plaatjes geheel, de Leukocyten grootendeels te verwijderen. De invloed van deze laatste cellen is trouwens door hun klein aantal gering, zooals uit de volgende, door mij verrichte waarnemingen blijkt:

I. v. K., Ca ventriculi.
Max. capaciteit; 19.98 %.
O-gehalte na verblijf in de broedstoof; 18.89 %.
O-verbruik 0.19 % (berekening zie beneden).
Aantal Leukocyten in de emulsie 4750.

II. v. B., Retroperitoneale tumor.
Max. capaciteit: 20.11 %.
O-gehalte na verblijf in de broedstoof: 19.19 %.
O-verbruik: 0.02 %.
Aantal Leukocyten 3675.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 59, 1909, Bd. 69 en 70, 1910.
[2]) Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmacologie, Bd. 62, 1909.
[3]) Journ. of Physiology, V. 39, 1909-'10.
[4]) Archives of internal medecine, V. 23, 1919.

III. v. H., Ca ventriculi.

Max. capaciteit: 5.57^{5} %.

O-gehalte na verblijf in de broedstoof 4.916 %.

Geen O-verbruik.

Aantal Leukocyten 2350.

Volgens ITAMI moet men gemiddeld 0.1 % voor het O-verbruik per 1000 Leukocyten per mM^3 in rekening brengen. Ik heb mij aan dit cijfer gehouden, ofschoon het, zooals uit de juist weergegeven getallen blijkt, eerder te hoog dan te laag geschat is.

In 't algemeen bleek bij de dierproeven het O-verbruik der roode bloedlichaampjes ongeveer paralel te loopen met den graad der anaemie. Duidelijk verschil bestond echter tusschen anaemiën, opgewekt door aderlating en die veroorzaakt door inspuitingen met phenylhydrazine. De volgende cijfers illustreeren dit feit, waarbij de ernst der bloedarmoede bij beide groepen van experimenten weinig verschilde:

O-verbruik bij aderlating: 37 %, 63 %, 58 %, 43 %.

bij phenylhydrazinevergiftiging: 60 %, 77 %, 100 %, 74 %, 66 %, 73 %.

ITAMI meende dit verschil toe te moeten schrijven aan het terugblijven in het lichaam in het laatste geval van de resten der ten ondergegane bloedlichaampjes, die dan opnieuw voor den opbouw der jonge erythrocyten zouden kunnen worden gebruikt, (vergel. blz, 94.) Spoot hij dan ook bij de aderlaat-konijnen de ontnomen roode bloedlichaampjes, na haemolyse, in de peritoneaalholte in, dan steeg het O-verbruik duidelijk: 68 %, 74 %, 60 %, 70 %.

Wij zien uit deze feiten, dat in het experiment bij verschillende vormen van anaemie klaarblijkelijk jonge erythrocyten in de bloedbaan worden geworpen. Omgekeerd kunnen wij, volgens deze proeven, uit een duidelijke „Sauerstoffzehrung" besluiten, dat het merg tot voldoende regeneratie in staat is. Wij hebben op deze wijze in de bepaling van het O-verbruik

een nieuwe methode verkregen, die behulpzaam kan zijn bij het onderzoek naar de functie van het beenmerg. Dat hierbij werkelijk jonge roode bloedlichaampjes in het spel zijn, volgt met waarschijnlijkheid uit de waarnemingen van MASING [1]), die kon aantoonen, dat tusschen den graad van het O-verbruik en de hoeveelheid phosphatiden en nucleïnezuur in de erythrocyten der anaemische dieren een zekere evenredigheid bestond. In de kernhoudende bloedlichaampjes zijn deze stoffen uit den aard der zaak in betrekkelijk groote hoeveelheid aantoonbaar. Haar aanwezigheid in jonge erythrocyten zou berusten op het opgelost zijn van kernresten in het protoplasma.

Door MORAWITZ en ITAMI [2]) is de bepaling van het O-verbruik het eerst in de kliniek toegepast, waarbij eenige gevallen van anaemie met zeer verschillende aetiologie werden vergeleken. Het O-verbruik bleek daarbij zeer uiteen te loopen. Slechts 3 gevallen van carcinoom worden door de schrijvers vermeld, waarvan 1 met onzekere diagnose, 1 met anaemie van het haemolytisch type. De beide eerste patiënten vertoonden een zeer geringe „Sauerstoffzehrung", de laatste een belangrijke.

Eenige verdere klinische gegevens stammen van HARROP [3]), die evenals MORAWITZ c. s. bij normale menschelijke roode bloedlichaampjes O-verbruik ziet ontbreken, bij verschillende anaemiën echter een duidelijk onderscheid in O-gehalte vóór en na het verblijf in de broedstoof aantreft. Hij meent daarbij tevens een niet te miskennen evenredigheid tusschen vitale korreling en O-verbruik te hebben aangetoond en ziet dan ook in beide onderzoekingsmethoden belangrijke hulpmiddelen voor de functiebepalingen van het beenmerg.

Waar in het experiment zulke goede uitkomsten zijn ver-

---

[1]) Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmacologie, Bd. 66, 1911.
[2]) D. Archiv. f. klin. Medizin, Bd. 100, 1910.
[3]) Archives of internal medecine, V. 23, 1919.

kregen, die nog slechts in geringe mate aan de kliniek zijn getoetst, heeft het mij van belang geschenen, deze methode in mijn onderzoek te betrekken. Te meer was dit het geval door de volgende door BARCROFT [1]) vermelde waarnemingen. Bij ratten, bij wie door enting sarcomen waren aangebracht, kon hij een sterk O-verbruik constateeren. Was de eerste indruk geweest, dat de graad van deze „Zehrung" afhing van de grootte van den tumor, bij nauwkeuriger onderzoek bleek zij ongeveer evenredig aan de sterkte der bloedarmoede te zijn. De volgende cijfers maken dit duidelijk:

	Haemoglobinegehalte	Percentage van O-verzadiging na $^3/_4$ uur incubatie bij 37°.
Rat 1.	75 %	85
2.	60 %	89
3.	38 %	49
4.	24 %	0
5.	47 %	64
6.	78 %	84
7.	77 %	80
8.	38 %	66

Bij zeer verschillende gevallen van anaemie is nu door mij het O.-verbruik der erythrocyten onderzocht. zoodat een vergelijking van de anaemie bij het carcinoom met die, door andere oorzaken ontstaan, mogelijk werd.

De volgende techniek is daarbij toegepast:

Met een spuit wordt bloed uit de armvene verkregen en in een steriele kolf met glasparels voorzichtig geschud. Nadat het fibrine zich heeft gevormd, wordt door gaas gefiltreerd en worden de roode bloedlichaampjes eenige keeren gecentrifugeerd en met physiologische zoutoplossing gewasschen. Een geconcentreerde emulsie van erythrocyten wordt ten

---

[1]) Respiratory Function of the Blood, 1914.

slotte bereid. Het bloed wordt nu ter verzadiging met zuurstof gedurende minstens een kwartier in een kolf met wijden hals, waarin O is geleid, geschud. In een deel wordt daarna de O-capaciteit bepaald. Ik heb daartoe gebruik gemaakt van het toestel van HALDANE en BARCROFT, zooals dat door hen in 1902 is beschreven [1]). Het bestaat uit een stelsel van twee evenwijdige, zeer nauwe, fijn verdeelde, met water gevulde glazen buizen, verbonden door een gummislang, die door een schroef gecomprimeerd kan worden. Aan het bovenëinde der rechterbuis bevindt zich een driewegkraan, zoodat deze buis beurtelings met de buitenlucht, beurtelings door middel van een slang in verbinding is met het fleschje, waarin het te onderzoeken bloed. Dit fleschje is zoodanig geconstrueerd, dat in het midden een bakje is opgehangen, waarin ferricyaankali wordt gebracht, die later door schudden gestort wordt in het zich op den bodem van het fleschje bevindende bloed, dat in een 0.4 % ammoniakoplossing eerst lakkleurig is gemaakt.

Een vereischte is, dat het buizensysteem geheel stof- en vetvrij is.

Door de schroef wordt het water op een bepaald niveau gebracht. In het fleschje brengt men met een pipet, waarvan het uitloopvolume bekend is (bij het door mij gebruikte instrument was dit 0.99 cc) eerst 2 cc. ammoniakoplossing en vervolgens 1 cc bloed. In het bakje wordt 0.3 cc, eener verzadigde, waterige ferricyaankalioplossing gepipetteerd. Door middel van vaseline bevestigt men het fleschje daarna aan het overige systeem. Steeds wordt, ter verkrijging van dubbelbepalingen, met twee toestellen gewerkt, terwijl een derde toestel, waarin zich slechts ammoniakoplossing bevindt, eveneens in de waterbak (gebruikt om zooveel mogelijk constante temperaturen te verkrijgen) wordt geplaatst ter controle van eventueele temperatuursschommelingen.

---

[1]) Journal of Physiology, V. 28, 1902.

Men laat de kranen eerst gedurende eenigen tijd geopend, totdat de vloeistoffen en de lucht in de toestellen de temperatuur van de omgeving hebben aangenomen. Dit punt is bereikt, als na sluiting der kranen geen verandering van de waterniveau's meer optreedt. Zoodra dit het geval is, wordt het toestel uit den bak genomen en flink maar voorzichtig geschud, zoodat de ferricyaankali zich met het bloed mengt. HALDANE, aan wien wij deze methode der bepaling der O-capaciteit danken, geeft de volgende waarschijnlijkheidsvergelijking van het zich hierbij afspelend chemisch proces (door hem werd van $KHCO_3$ inplaats van van NH_4OH gebruik gemaakt; het principe der reactie verandert daardoor echter niet:

$$Hb\begin{matrix}-O\\-O\end{matrix} + 4\ K_3\ Fe\ (CN)_6 + 4\ K\ HCO_3 =$$

(oxyhaemoglobine)

$$O_2 + Hb\begin{matrix}=O\\=O\end{matrix} + 4\ K_4\ Fe\ (CN)_6 + 4\ CO_2 + 2\ H_2O.$$

(methaemoglobine)

Wij zien hieruit, dat, terwijl de zuurstof geenszins uit het oxyhaemoglobine wordt vrijgemaakt, integendeel een vastere binding aangaat, toch een gelijkwaardige hoeveelheid O wordt ontwikkeld, die gemeten kan worden. De vrijkomende O zal den druk in de rechterbuis vergrooten en dus den waterspiegel naar beneden drukken.

Door de schroef zoover dicht te draaien, dat het waterniveau rechts de oorspronkelijke hoogte heeft bereikt en dus het volume hier hetzelfde is als vóór het schudden, kan de druktoename, die zich openbaart in de stijging van de waterkolom in de linkerbuis gebruikt worden om de hoeveelheid ontwikkelde O te meten.

Deze bedraagt n.l. $\frac{V \times H}{10340}$, waarin V = volume der lucht in rechterbuis en fleschje. H = druktoename in linkerbuis in m.M. water.

Temperatuur en barometerstand moeten natuurlijk in aanmerking worden genomen.

V moet vooraf bepaald worden. Dit wordt als volgt verricht:

Het fleschje wordt, droog en leeg, nauwkeurig gewogen en vervolgens geheel gevuld met water. Na correctie van de temperatuur is hieruit de inhoud te berekenen. Het fleschje wordt daarna, leeg, aan het systeem bevestigd en de kraan gesloten. Door dichtschroeven kan de druk in het systeem tot een bepaalde hoogte (te meten uit den stand der waterkolom in de linker buis) vermeerderd worden. Men verwijdert nu het fleschje en vervangt het door een glazen staaf, die tot precies denzelfden afstand, luchtdicht in de verbindingsslang wordt gestoken als eertijds het fleschje reikte. Het volume der lucht in het rechterbuizensysteem is hierdoor kleiner geworden. Door dichtschroeven wordt nu eenzelfde druk in dit systeem verkregen als bij de eerste proef.

Indien V_1 = volume lucht in rechter buizensysteem + fleschje.

a = inhoud fleschje, door weging bekend.

b_1 = stijging van waterkolom in rechterbuis bij 1e proef.

b_2 = stijging van waterkolom in rechterbuis bij 2e proef,

dan is volgens de wet van BOYLE, bij gelijkheid van temperatuur en atmospherischen druk gedurende beide waarnemingen:

$$\frac{V_1}{b_1} = \frac{V_1 - a}{b_2}$$

Aangezien a, b_1 en b_2 bekend zijn, kan hieruit V_1 berekend worden: Om V in bovengenoemde formule $\frac{V \times h}{10340}$ te leeren kennen, moet van V, 3.3 cc. afgetrokken worden voor de hoeveelheid vloeistof, die in het fleschje is gebracht.

Tenslotte moet nog in rekening worden gebracht, dat de ammoniak CO_2 uit de lucht opneemt, terwijl de ammoniakspanning van het mengsel ammoniak-bloed blijkbaar geringer is dan van den ammoniak alleen, zoodat de gemeten druk van de ontwikkelde zuurstof met eenige m.M. gecorrigeerd

moet worden. In overeenstemming met HALDANE en BARCROFT kon ik hiervoor een waarde van 3.5 m.M. vaststellen.

De te berekenen waarde der O.-capaciteit is nu :

$$V \times \frac{h + 3.5}{10340} \times 100 \times \frac{H}{760} \times \frac{273}{273 + T} \times \frac{100}{99} \text{ voluum \%}$$

in welke formule V = volume der lucht in rechter buis en fleschje ;
h = afgelezen hoogteverschil der waterniveau's in m.M.
H = barometerstand ;
T = temperatuur.

Eenige cc. van het bloed, waarvan op de zoo juist beschreven wijze de O-capaciteit is bepaald, worden nu in een klein, steriel reageerbuisje gebracht, waarin zich eenige glasparels bevinden. Dit wordt met een precies passende gummikurk luchtdicht afgesloten, hetgeen door omhulling met paraffine wordt bevorderd, waarna men het bloed gedurende 4 uren in de broedstoof van 37° plaatst. Dat op deze wijze steriel gewerkt wordt, is mij gebleken, wanneer van tijd tot tijd culturen van het bloed werden aangelegd. Deze bleven steeds steriel.

Na afloop van het verblijf in de broedstoof wordt het reageerbuisje flink geschud, waarna zeer voorzichtig 1 cc. bloed onder den ammoniak in het fleschje wordt gepipetteerd. Men verhindert hierdoor contact met de lucht. Duidelijk blijkt dit uit de volgende proef van HALDANE en BARCROFT: geheel van zuurstof bevrijd bloed wordt onder den ammoniak gebracht, het fleschje aan het toestel bevestigd en de kranen gesloten ; de waterniveau's blijven nu beiderzijds gelijk ; er diffundeert dus geen zuurstof door den ammoniak.

Wanneer het bloed in de fleschjes is gebracht, worden deze op de bekende wijze luchtdicht aan het toestel bevestigd. Zoodra de temperatuur constant is geworden, sluit men

de kranen. Door voorzichtig schudden, wordt het bloed lakkleurig gemaakt. Indien eenig O-verbruik door de erythrocyten heeft plaats gehad, zal men het water in de rechter buis zien stijgen. omdat het gereduceerde haemoglobine uit de lucht O zal opnemen. Ten slotte wordt flink geschud, zoodat het ferricyaankali zich met het bloed mengt, waarna het O-gehalte wordt bepaald.

Aan het op deze wijze verkregen procentsgetal moet nog een kleine correctie worden aangebracht. Doordat het bloed van kamertemperatuur op 37° is gebracht, zal het een gedeelte der opgeloste stikstof verliezen. Men ziet dan ook onder de kurk in het reageerbuisje eenige kleine gasbelletjes. Voor de zuurstof geldt hetzelfde. De kleine hoeveelheid O, op deze wijze vrijkomend, zal echter bij reductie van het oxyhaemoglobine door deze stof worden gebonden. Indien nu de haemoglobine-oplossing in het fleschje later met de lucht in aanraking komt, zal hieruit dank zij de lagere temperatuur N en O opgenomen worden, dat in de vloeistof wordt opgelost. Een geringe volume-vermindering van de lucht in de rechter buis zal hiervan het gevolg zijn. die dus bij de bepaling van het O-gehalte in rekening moet worden gebracht. Volgens BARCROFT bedraagt deze correctie 0.9%.

Is de maximale capaciteit van het onderzochte bloed C en blijkt na het verblijf in de broedstoof nog D volume procenten O gebonden te zijn, dan is, na aftrek van hetgeen door de Leukocyten (wier aantal in de emulsie dus steeds moet worden bepaald) is verbruikt (E), de „Sauerstofffzehrung" als volgt te berekenen :

$\frac{C - (D + E)}{C} \times 100$, in percenten der maximale capaciteit uitgedrukt. Door dit cijfer te deelen door het getal, dat het aantal roode bloedlichaampjes in de emulsie in millioenen aangeeft, verkrijgt men het O-verbruik per millioen erythrocyten, men zou dit den *verbruiksindex* kunnen noemen.

Voorbeeld van een bepaling van het O.-verbruik:
v. d. V. Pernicieuzeanaemie.
Maxim. capaciteit: I. V = 33.003 cc.
h = 28.7 m.M.
Temperatuur: 14.8° C.
H, Barometerstand; 771.5.

$$33.003 \times \frac{32.2}{10340} \times 100 \times \frac{771.5}{760} \times \frac{273}{287.8} \times \frac{100}{99} = \text{x volume } \%.$$

log. X = 0.99995.
X = 10 %.
II. V = 34.073 cc.
h = 28.9 m.M.
T = 14.8°.
H = 771.5.

$$34.073 \times \frac{32.4}{10340} \times 100 \times \frac{771.5}{760} \times \frac{273}{287.8} \times \frac{100}{99} = X\ \%.$$

log. X = 1.01650.
X = 10.39 %.
gemiddeld X = 10.2 %.
O.-gehalte na verblijf in broedstoof:
I. V = 33.003 cc.
h = 20 m.M.
T = 14.7°.
H = 770.8,

$$33.003 \times \frac{23.5}{10340} \times 100 \times \frac{770.8}{760} \times \frac{273}{287.7} \times \frac{100}{99} = X\ \%.$$

log. X = 0.86381.
X = 7.31 %, na correctie 8.21 %.
II. V = 34.073.
h = 22.5 m.M.
T = 14.7°.
H = 770.8.

$$34.073 \times \frac{26}{10340} \times 100 \times \frac{770.8}{760} \times \frac{273}{287.7} \times \frac{100}{99} = X\ \%.$$

log. X = 0.92057

X = 8.33 %, na correctie 9.23 %

gemiddeld X = 8.72 %.

Aantal leukocyten der emulsie 1300.

Aantal erythrocyten der emulsie 1.500000.

Vermindering van het O-gehalte: 1.48 %.

Aftrek voor O-verbruik der leukocyten 0.13%.

$$\text{O-verbruik: } \frac{1.35}{10.2} \times 100 = 13.24\ \%,$$

$$\text{Verbruiksindex } \frac{13,24}{1.5} = 8.9.$$

Tabel van het O-verbruik bij patienten, niet lijdende aan maligne tumoren:

NAAM	DIAGNOSE	Hb. gehalte	Max. capaciteit	O-gehalte na broedstoof	O-verbruik	Verbruiksindex
L.	Polyglobulie, pulmonaalstenose	120 %	8.91⁵ %	8.73 %	geen	geen
B.	Ulcus ventriculi, maagbloeding	45 „	9.34 „	5.31 „	31.8 %	12.4
Mej. M.	Ulcus ventriculi, maagbloeding	88 „	9.68 „	9.54 „	geen	geen
v. d. B.	Ulcus ventriculi, maagbloeding	58 „	8.02 „	4.21 „	35.29 %	
v. S.	Icterus, maagbloeding	72 „	15.91 „	12.48 „	14.89 „	4.5
Mej. v. S.	Anaemie na abortus	54 „	6.1 „	3.8 „	46.56 „	20.5
Mej. B.	Anaemie, lues, splenomegalie	95 „	14.93 „	11.43 „	20.09 „	
M.	Chronische haemorrhagische nephritis	80 „	14.42 „	11.86 „	7.35 „	2.8
Mej. S.	Myxoedeem, anaemie (na thyreoidtoediening)	52 „	6.13 „	1.69 „	57.7 „	
v. H.	Myxoedeem, anaemie, rachitis tarda (na thyreoidtoediening)	68 „	18.58 „	15.89 „	9.04 „	1.7

NAAM	DIAGNOSE	Hb. gehalte	Max. capaciteit	O-gehalte na broed-stoof	O-verbruik	Verbruiks-index
v. d. W.	Dysenterie	84 %	16.79 %	15.17 %	2.38 %	0.5
v. d. B.	Enterogene anaemie	55 „	7.34 „	5.02 „	16.7 „	
T.	Pernicieuze anaemie	30 „	7.65 „	1.46 „	66.8 „	20.8
Mej. K.	Pernicieuze anaemie	30 „	7.31 „	5.33 „	14.09 „	10.3
H.	Pernicieuze anaemie	45 „	4.94 „	3.24 „	14.77 „	
M.	Pernicieuze anaemie	35 „	3.97 „	2.52 „	12.85 „	25.2
Mej. M.	Pernicieuze anaemie	40 „	19.11 „	14.39 „	18.84 „	11.1
E.	Pernicieuze anaemie	32 „	13.9 „	11.25 „	11.73 „	6.8
D.	Pernicieuze anaemie	60 „	13.11 „	11.98 „	1.53 „	0.54
		78 „	17.89 „	16.65 „	1.06 „	0.3
v. d. V.	Pernicieuze anaemie	30 „	10.20 „	7.82 „	13.24 „	8.9
		65 „	16.97 „	15.09 „	4.26 „	1.29
H.	Pernicieuze anaemie	25 „	6.32 „	3 07 „	35.28 „	51.88
	3 dagen na transfusie	20 „	7.13 „	1.66 „	63.25 „	133.16
	7 weken na transfusie	43 „	8.18 „	7.55 „	geen	geen
Mej. v. d. H.	Haemolytische icterus	78 „	20.50 „	18.18 „	6.15 %	1.88
		75 „	18.88 „	14.65 „	15.63 „	4.25
Mej. v. H.	Haemolytische icterus	20 „	8.84 „	8.62 „	geen	geen
		45 „	12.20 „	8.26 „	22.62 %	7.29
Mej. v. B.	Ulcus ventriculi? anaemie	83 „	16.15 „	13.37 „	10.4 „	
v. G.	Enterogene anaemie	60 „	13.44 „	12.41 „	0.59 „	0.55
H.	Maagbloeding, t.b.c. pulmonum	80 „	27.13 „	23.58 „	8.81 „	1.2
de B.	T.b.c. pulmonum	70 „	23.02 „	19.8 „	8.21 „	1.4
Mej. W.	T.b.c. pulmonum	85 „	20.85 „	14.27 „	19.73 „	4.82
K.	T.b.c. pulmonum	50 „	15.50 „	15.28 „	geen	geen
M.	T.b.c. pulmonum	65 „	14.14 „	13.19 „	geen	geen
Mej. R.	Anaemie, causa?	50 „	27.10 „	24.55 „	4.67 „	0.84
Mej. L.	Anaemie, causa?	48 „	17.62 „	16.18 „	0.9 „	0.16
D.		85 „	24.17 „	16.89 „	24.58 „	4.28
v. d. B.	Subacuut rheuma	72 „	27.42 „	21.26 „	17.62 „	3.65
W.	Ulcus ventriculi	85 „	35.96 „	31.80 „	7.37 „	1.11
T.	T.b.c. peritonei	85 „	24.40 „	20.64 „	10.78 „	2.5
	Ulcus ventriculi	20 „	9.16 „	4.46 „	37.34 „	12.24

Tabel van het O-verbruik bij lijders aan maligne tumoren;

NAAM	DIAGNOSE	Hb. gehalte	Max. capaciteit	O-gehalte na broedstoof	O-verbruik	Verbruiksindex
J.	Carcinoma ventriculi	83 %	11.87 %	11.86 %	geen	geen
v. H.	Carcinoma ventriculi	98 „	5.57 „	4.9 „	geen	geen
C.	Carcinoma ventriculi	88 „	20.56 „	16.99 „	11.23 %	2.2
v. W.	Carcinoma ventriculi	100 „	5.55 „	5.07 „	geen	geen
de W.	Carcinoma ventriculi	75 „	20.12 „	16.39 „	13.56 %	3.5
Mej. V.	Carcinoma ventriculi	80 „	14.18 „	12.45 „	2.68 „	0.5
v. B.	Carcinoma ventriculi, hepatis	85 „	10.09 „	8.8 „	0.4 „	0.2
v. K.	Carcinoma ventriculi	83 „	19.98 „	18.89 „	geen	geen
M.	Carcinoma oesophagi	105 „	25.06 „	24.19 „	geen	geen
Mej. O.	Carcinoma oesophagi	100 „	22.31 „	20.41 „	4.17 „	0.9
D.	Carcinoma hepatis	60 „	20.14 „	17.65 „	5.16 „	0.9
M.	Retroperitoneale tumor	95 „	21.27 „	18.44 „	8.14 „	
v. B.	Retroperitoneale tumor	72 „	20.11 „	19.19 „	geen	geen
Mej. S.	Melanosarcoma hepatis	82 „	14.12 „	10.34 „	20.94 %	8.1
de R.	Carcinoma vesicae urinar. recidief	80 „	21.38 „	17.09 „	6.08 „	1.44
Mej. D.	Carcinoma mammae, peritonei, ossium	100 „	22.74 „	22.09 „	geen	geen
H.	Carcinoma recti	65 „	21.04 „	18.73 „	5.51 „	1.26
L.	Carcinoma peritonei	90 „	21.92 „	19.35 „	4.84 „	1.04
S.	Carcinoma ventriculi	54 „	13.50 „	13.58 „	geen	geen
Mej. H.	Carcinoma hepatis	85 „	23.17 „	22.97 „	geen	geen

Een blik op de beide tabellen leert ons, dat de maligne tumoren over het algemeen lagere cijfers vertoonen dan verschillende anaemiën van anderen oorsprong. De grootste verbruiksindex wordt bij de anaemiën van haemolytisch type aangetroffen, hetgeen met de resultaten van de onderzoekingen van ITAMI overeenkomt. Een analogie met wat bij de vitale korreling werd gezien, is daarbij niet te miskennen. Toch worden ook na bloedingen soms hooge cijfers waargenomen, zooals b.v. de anaemie na abortus bewijst. Waarom daaren-

tegen enkele gevallen van maagbloeding een zoo gering O-verbruik vertoonen, is moeilijk met zekerheid te zeggen. Uit de onderzoekingen van WARBURG e. a. [1]) weten wij, dat in vitro talrijke stoffen de zelfreductie van het oxyhaemoglobine door de erythrocyten belemmeren, waarbij in het algemeen een zekere evenredigheid blijkt te bestaan tusschen de oplosbaarheid der betreffende stof in lipoïden en haar nadeelige invloed op het oxydatieproces, een regel, waarop uitzonderingen niet ontbreken. Van het voorkomen van dergelijke stoffen in het bloed is tot nu toe niets bekend; onderzoekingen daaromtrent zijn echter, voorzoover mij bekend, nog niet ingesteld. Voorloopig ligt het daarom meer voor de hand de oorzaak in het geringe aantal jeugdige erythrocyten in het bloed te zoeken.

De geringe waarden van het O-verbruik bij maligne tumoren dringt ons aan te nemen, dat hier slechts weinig normale, jonge bloedcellen in de circulatie worden gebracht, hetgeen op gebrekkige regeneratie van de zijde van het beenmerg wijst. Hier bestaat dus een verschil met wat door BARCROFT bij zijn proefdieren met sarcomen is gezien.

Een vergelijking van de resultaten van het onderzoek omtrent de vitale korreling en van dat naar het O-verbruik bij verschillende anaemiën toont aan, dat een zekere overeenstemming tusschen de uitkomsten dezer beide methoden meestal onmiskenbaar is. Soms echter ontbreekt zij. Een zoo verregaand paralellisme als door HARROP [2]) is beschreven, wiens onderzoek zich echter over een veel kleiner aantal gevallen dan het mijne uitstrekt, heb ik dus niet aangetroffen. Soms is de vitale korreling gering bij een sterk zuurstofverbruik (M., chron. haemorrhagische nephritis; Mej. S., melanosarcoma hepatis; de W., carcinoma ventriculi), in

[1]) Zie bij LOEWY in OPPENHEIMER, Handb. der Biochemie, Ergänzungsband, 1913.

[2]) l. c.

andere gevallen is de verhouding omgekeerd (Mej. H., carc. hepatis; Mej. v. H., haemol. icterus), niettemin meen ik uit mijn onderzoek te mogen afleiden, dat deze beide methoden, elkaar aanvullend, ons een beter beeld van het regeneratievermogen van het beenmerg geven, dan de andere en meest gebruikte, die in dit hoofdstuk zijn beschreven. Speciaal het gewone morphologische bloedonderzoek laat ons hierbij meestal in den steek. Te betreuren is het daarom, dat de methode van de bepaling van den zuurstofverbruiksindex der roode bloedlichaampjes een zoo ingewikkelde techniek vereischt, dat haar algemeene toepassing daardoor voorloopig is uitgesloten.

SAMENVATTING.

De in het eerste hoofdstuk vermelde getallen hebben ons geleerd, dat anaemie bij het carcinoom het meest en in de sterkste graden voorkomt bij tumoren, gezeteld in organen, die met de buitenwereld in verbinding staan. Het derde hoofdstuk heeft ons doen zien, dat in deze gevallen vrijwel steeds bloedinkjes optreden. Met TüRCK mogen wij daarom aannemen, dat bloedingen in de allereerste plaats in aanmerking komen voor de verklaring der anaemie bij carcinoompatiënten.

Dat er maligne tumoren voorkomen zonder anaemie, is eveneens uit de tabellen af te leiden.

Daarnaast treft men echter gevallen aan van gezwellen, niet van de huid of slijmvliezen uitgaand en geen ulceratie vertoonend, waarbij een anaemie niet is te miskennen. Op welke wijze komt hier de anaemie tot stand? En in hoever spelen bij tumoren der eerste groep nog andere oorzaken dan uitsluitend de bloedingen een rol bij het tot stand komen der anaemie?

Een samenvatting van de resultaten der in het vierde hoofdstuk beschreven onderzoekingsmethoden maakt duidelijk, dat bewijzen van toegenomen bloeddestructie bij onze lijders niet zijn aangetroffen. Noch bij het onderzoek van het bloed (haemoglobine, haematine, bilirubine, ijzer), noch bij dat van urine en faeces (urobiline), noch bij dat van lever en milt (ijzer) zijn uitkomsten verkregen, die een zoodanige uitspraak zouden rechtvaardigen. Speciaal het ontbreken van siderosis van lever en milt is van belang. Wij kennen toch gevallen van ernstige anaemie, waar alle andere beschreven methoden negatieve of twijfelachtige resultaten geven, en men dus

geneigd zou zijn verhoogde bloeddestructie uit te sluiten, terwijl niettemin in milt en lever ijzer opgestapeld ligt en ons dringt een zoodanig proces aan te nemen. In hoever ook bij het ontbreken van siderosis lienis et hepatis niettemin haemolyse in meer dan normale mate in het spel zou zijn, is voorloopig niet met zekerheid te zeggen. Onze oogenblikkelijke kennis van dit vraagtuk bewijst ons niet het bestaan van dergelijke toestanden.

De uitkomsten van het onderzoek naar den toestand van het beenmerg bij het carcinoom geven den indruk, dat dit orgaan niet haar normale activiteit ten toon spreidt. De nadruk moet daarbij gelegd worden op de resultaten, die met de methode van de bepaling van den zuurstofverbruiksindex en met die der vitale korreling zijn verkregen. De overige middelen, die ons in dezen ten dienste staan, brengen te zelden duidelijke afwijkingen aan het licht. Alleen herinner ik aan het onderzoek van BIERFREUND, dat èn door het niet twijfelachtige van zijn uitkomsten èn door het uitgebreide, daarbij bewerkte materiaal, in dezen eveneens gewicht in de schaal legt.

Ofschoon uitzonderingen voorkomen, blijken èn de zuurstofverbruiksindex èn de vitale korreling, beide als een uiting van de aanwezigheid van jonge bloedcellen in de circulatie te beschouwen, bij het carcinoom niet of in mindere mate toegenomen te zijn dan bij de anaemiën van anderen oorsprong. Wij mogen, naar het mij toeschijnt, hieruit afleiden, dat het regeneratievermogen van het beenmerg bij het carcinoom beperkt is, waardoor herstel der anaemie wordt belemmerd.

Over de oorzaak dezer mergbeschadiging worden wij door mijn onderzoek niet ingelicht. Dat zij een steun kan vormen voor de opvatting, dat toxische processen bij maligne tumoren in het spel zijn, spreekt van zelf, bewezen wordt deze vergiftiging hierdoor niet. Mogelijk ware het toch ook, dat dit

gebrek in vermogen tot regeneratie, bevorderd door den gewoonlijk hoogeren leeftijd van de lijders, een gevolg is van de algemeene verzwakking van het lichaam, die wel weer op haar beurt van den tumor afhankelijk is, maar waarbij wij toch niet een directe toxische belemmering van de functie van het beenmerg behoeven aan te nemen. Een onderzoek van niet-lijders aan carcinoom met soortgelijke verschijnselen (chronische bloedingen b.v. door myomen; sterke ondervoeding door oesophagusstricturen of benigne pylorusstenosen), met dezelfde middelen uitgevoerd als door mij bij het carcinoom zijn aangewend, zou de hier gestelde vraag kunnen helpen beantwoorden.

INHOUD.

	Blz.
INLEIDING	1
HOOFDSTUK I:	
Voorkomen van anaemie bij het carcinoom	5
HOOFDSTUK II:	
Theoriën over de wijze van ontstaan der anaemie bij het carcinoom.	17
HOOFDSTUK III:	
Anaemie door bloedverlies	35
HOOFDSTUK IV:	
Ondergang der roode bloedlichaampjes	44
a. Haemoglobine in het serum	48
b. Haematine in het serum	49
c. Bilirubinegehalte van het serum.	51
d. Andere ontledingsproducten van het haemoglobine in het bloed	58
e. Resistentie der roode bloedlichaampjes	60
f. Urobilineuitscheiding met de urine en de faeces	62
g. IJzerbepalingen in lever en milt	67
HOOFDSTUK V:	
Toestand van het beenmerg	93
a. Directe bezichtiging	98
b. Onderzoek van het beenmerg na den dood	99
c. Polychromatophilie	102
d. Basophile korreling	104
e. Kernhoudende roode bloedlichaampjes	106
f. Vitale korreling	108
g. Invloed van bizondere prikkels	115
h. Zuurstofverbruik der roode bloedlichaampjes	119
SAMENVATTING	137

STELLINGEN.

I. Bij het ontstaan der anaemie van het carcinoom spelen bloedingen de grootste rol; daarnaast moet aan het onvermogen van het beenmerg een voldoend aantal roode bloedlichaampjes te vormen beteekenis toegekend worden.

II. De methode der bepaling van de vitale korreling en van den zuurstofverbruiksindex der roode bloedlichaampjes is van groote waarde bij het onderzoek naar de functie van het beenmerg erythrocyten te vormen.

III. Een bevredigende pathologisch-anatomische verklaring der hartzwakte ontbreekt.

IV. De invloed. welke intraveneus ingespoten atropine bij katten uitoefent op de motorische maagfunctie, is niet gelijk te stellen met een uitschakeling van den nervus vagus.

V. Het gebruik van benzyl-benzoaat bij spastische toestanden der gladde musculatuur verdient aanbeveling.

VI. De spirochaet, welke bij metalues in het centrale zenuwstelsel wordt gevonden, is een variëteit van de spirochaeta pallida.

VII. De mechanische verklaring voor het ontstaan van oedemen bij levercirrhose is onvoldoende.

VIII. Tot de functies der milt behoort het reguleeren van het aantal bloedplaatjes.

IX. De operatieve mobiliseering van het verstijfde kniegewricht volgens Payr is aanbevelenswaardig.

X. Het carcinoom op den bodem van een ulcus ventriculi moet als een zeldzaamheid worden beschouwd.

XI. De opvatting van sommige schrijvers om bij elke gynaecologische buikoperatie den processus vermiformis te exstirpeeren, ook al is deze oogenschijnlijk niet pathologisch veranderd, is af te keuren.

XII. De eenzijdige bijnierexstirpatie bij epilepsie volgens H. Fischer (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1920) steunt op onvoldoende gronden.

XIII. Inspuiting van novocaïne in den m. orbicularis oculi en enkele oogspieren verdient bij operaties aan het gezichtsorgaan toegepast te worden.

XIV. Onderwijs in psychologie en philosophie moet voor den medischen student verplicht gesteld worden.