

DE HAEMODYNAMISCHE
FUNCTIE VAN DE MILT

DE HAEMODYNAMISCHE FUNCTIE VAN DE MILT

Een klinisch-experimenteel onderzoek naar het bloed-
opnemend, bloedconcentrerend en bloeditdrijvend ver-
mogen van de milt bij patiënten met splenomegalie.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE MEDISCHE FACULTEIT
TE ROTTERDAM, OP GEZAG VAN DE DECAAN
DR. A. QUERIDO, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
26 JUNI 1969 TE 16.00 UUR.

DOOR

GERHARD HENDRIK KRULL

GEBOREN TE BODJONEGORO, JAVA IN 1932

1969

DRUKKERIJ H. J. DE ROUWE N.V., ROTTERDAM

PROMOTORES:

PROF. DR. J. GERBRANDY

PROF. DR. B. LEIJNSE

Dit proefschrift werd bewerkt in de afdeling Inwendige Geneeskunde I (Hoofd: Prof. Dr. J. Gerbrandy) en in de Chemische Pathologie (Hoofd: Prof. Dr. B. Leijnse), in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

*Aan mijn vrouw
en de kinderen
Carolien en Liesbeth*

INHOUD

HOOFDSTUK I

Vraagstelling	1
----------------------------	---

HOOFDSTUK II

De anatomie van de milt	5
--------------------------------------	---

HOOFDSTUK III

Methode van onderzoek

a. Het merken van de erythrocyten met ^{51}Cr	9
b. De opstelling voor de adrenaline-proef	9
c. De bepaling van de halveringstijd van de ^{51}Cr -erythrocyten..	10
d. De meting van radioactiviteit boven milt en lever	10
e. De miltsequestratie-index	11
f. Het klinisch-chemisch onderzoek van bloed en urine	11
g. Het effect van adrenaline op het plasma-eiwitgehalte	12
h. Statistische berekeningen	13

HOOFDSTUK IV

De invloed van adrenaline op het plasmavolume

a. Inleiding	14
b. Resultaten van het onderzoek	15
c. Postoperatief onderzoek naar het Hb-gehalte, de Ht en het plasma-eiwitgehalte in de milt	18
d. Samenvatting	21

HOOFDSTUK V

De invloed van adrenaline op de perifere concentratie van erythrocyten

a. Resultaten van het onderzoek	22
b. De reproduceerbaarheid van de adrenaline-proef	24
c. Bespreking	27
d. Samenvatting	31

HOOFDSTUK VI

De meting van radioactiviteit boven de milt	
a. Methodiek	33
b. Milt-index na inspuiten van ^{51}Cr -erythrocyten (Miltopname-index)	33
c. Miltindex tijdens de adrenaline-proef (Miltafgifte-index)	36
d. Relatie tussen miltopname- en miltafgifte-index	38
e. De reproduceerbaarheid van de adrenaline-proef	41
f. Snelle en langzame fase tijdens de opneming van de radioactiviteit in de milt	43
g. Relatie tussen de miltafgifte-index en de stijging van ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed	47
h. Bespreking	51
i. Samenvatting	52

HOOFDSTUK VII

Inhomogene menging van erythrocyten in de milt	
a. Inleiding	54
b. Relatie tussen de veranderingen van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten tijdens de eerste adrenaline-proef	54
c. Relatie tussen de veranderingen van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten tijdens de tweede adrenaline-proef	57
d. Samenvatting	60

HOOFDSTUK VIII

Overlevingsduur van de erythrocyten en de haemodynamische miltfunctie	
a. Inleiding	64
b. Relatie tussen de stijging van Hb, respectievelijk Ht en de overlevingsduur van de erythrocyten	65
c. De milt/lever ratio	71
d. De miltsequestratie-index	74
e. Bespreking	76
f. Samenvatting	78

HOOFDSTUK IX

Ziekteproces, miltgrootte en haemodynamische miltfunctie	
a. Relatie tussen adrenaline-proef en diagnose	80
b. Relatie tussen miltgrootte en adrenaline-proef	86
c. Relatie tussen miltgrootte en overlevingsduur van de erythrocyten	90
d. Samenvatting	91

HOOFDSTUK X

Bijzondere waarnemingen

a. Het effect van palpatie van de vergrote milt op het perifere bloed	94
b. Het haematologisch effect van adrenaline, noradrenaline en isoprenaline bij een patiënt met splenomegalie	94
c. Het salidiuretisch effect van adrenaline bij een patiënt met haemolytische anaemie en splenomegalie	95
d. Samenvatting	97
Samenvatting	99
Summary	111
Literatuurlijst	122
Curriculum Vitae	126
Naschrift	127

HOOFDSTUK I

VRAAGSTELLING

Indertijd werden wij bij de behandeling van patiënten, lijdende aan een haemolytische anaemie, getroffen door de sterke schommelingen in het Hb-gehalte van het perifere bloed. Tijdens de bepaling van de overlevingsduur van de erythrocyten met radioactief chroom bleken de fluctuaties van het Hb-gehalte en van het ^{51}Cr -gehalte in het perifere bloed gelijk op te gaan. Aanvankelijk veronderstelden wij, dat dit veroorzaakt werd door technische tekortkomingen, zoals het indikken van bloed na langdurig stuwen van de bovenarm of door fouten in de laboratoriumbepalingen. Ook echter toen wij meer voorzorgen namen, zoals het ongestuwd afnemen van veneus bloed en minstens een half uur bedrust van de patiënt alvorens de venapunctie te verrichten, zagen wij deze parallel gerichte schommelingen van Hb-gehalte, haematocriet en de met ^{51}Cr -gemarkte erythrocyten in het bloed blijven. In 1965 en 1966 hebben Krull, Gerbrandy en Leijnse gewezen op het haemoconcentrerend vermogen van de milt als verklaring voor de bovengenoemde schommelingen. Wij hebben daarop dit probleem verder onderzocht bij alle patiënten met splenomegalie, die onder onze behandeling kwamen.

Uit de literatuur (Moor e.a. 1964) blijkt, dat bij de mens slechts weinig spiervezels in de milt en in het miltkapsel aanwezig zijn. Ten gevolge van dit geringe aantal spierelementen zou een contractie van de milt vooral ontstaan door wisseling in de tonus van het vaatstelsel van de milt, dat door de nervus sympatheticus wordt geïnnerveerd.

Jarenlang is de circulatie in de milt bij de mens een omstreden onderwerp geweest. Tegenwoordig meent men op grond van werk van Prankerd (1963) en Rifkind (1965), dat er enerzijds een snelle bloedstroom in de milt bestaat tussen de arteriën en de venen via de sinussen en er anderzijds een gedeelte van het bloed wordt opgeslagen en afgebroken in de extrasinus-oïdaal gelegen bloedruimten*. Deze Billroth Cords zijn te beschouwen als buisvormige vasculaire ruimten met sterk geconcentreerd bloed, die een verbinding vormen tussen de arteriële capillairen en de veneuze sinussen van de milt. De milt zou dus ook het vermogen hebben om bloed in verhoogde concentratie op te slaan.

Bij een normaal mens met zijn relatief kleine milt zal een miltcontractie, ook al wordt hierdoor geconcentreerd bloed uitgedreven, ternauwernood invloed uitoefenen op het perifere bloedgehalte (Gerbrandy, 1951). Is de milt echter vergroot en bevat deze een meer dan gebruikelijke hoeveelheid geconcentreerd bloed, dan lijkt het niet uitgesloten, dat een miltcontractie goed waarneembare veranderingen in de perifere erythrocytenconcentratie kan veroorzaken. Om dit verder te onderzoeken, hebben wij in navolging van

* Deze bloedruimten worden in de Angelsaksische literatuur de Billroth Cords genoemd.

Bagnay (1947) miltcontracties bij patiënten veroorzaakt door hen $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan toe te dienen. Tijdens deze proef werd het beloop van het Hb-gehalte en de haematocriet in het perifere bloed vervolgd. Bovendien maakten wij gebruik van radioactief chroom (^{51}Cr) ter merking van de erythrocyten volgens de methode, zoals deze door Goudsmit (1958) is beschreven. Door tevens de radioactieve straling boven de milt te meten, bepaalden wij de opneming van gemerkte erythrocyten in de milt na intraveneuze inspuiting hiervan en de uitdrijving van deze cellen uit de milt na toediening van adrenaline. Door deze veranderingen steeds uit te drukken als factor van de standaard en deze standaard steeds te houden op $\frac{1}{3}$ gedeelte van de ingespoten radioactiviteit, werden de proeven met verschillende patiënten onderling vergelijkbaar (zie Hoofdstuk III). Verder bepaalden wij het beloop van de radioactiviteit in het perifere bloed, na toediening van adrenaline, als maatstaf voor de wisselingen in concentraties van de gemerkte erythrocyten. Tenslotte bepaalden wij nog het beloop van het plasma-eiwitgehalte tijdens de proef, ter correctie van de waargenomen veranderingen van Hb-gehalte, haematocriet en ^{51}Cr -erythrocyten. Immers, de adrenaline leidt weliswaar tot miltcontractie en bij gevolg tot uitdrijving van geconcentreerd bloed, maar het leidt ook tot enige indikking van het plasma. De geringe stijging van het Hb-gehalte ten gevolge van plasma-indikking moest daarop van de waargenomen stijging in het perifere bloed worden afgetrokken om de zuivere invloed van het toestromen van geconcentreerd bloed uit de milt over te houden. Deze proef in zijn geheel genomen zullen wij in het vervolg de adrenaline-proef noemen.

We vroegen ons toen af, of de waargenomen en gecorrigeerde stijging van Hb-gehalte en haematocriet in het perifere bloed uitsluitend veroorzaakt werd door uitdrijving van geconcentreerd bloed uit de vergrote milt. Teneinde hierop een antwoord te vinden, hebben we een onderzoek verricht naar:

- a. Het effect van adrenaline bij patiënten zonder milt op Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed.
- b. De mate van daling van de radioactiviteit boven andere organen dan de milt, wanneer aan de patiënt kort tevoren ^{51}Cr -erythrocyten en vervolgens adrenaline is toegediend.
- c. De eventuele relatie tussen de daling van de radioactiviteit boven de milt en de stijging van ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed bij patiënten met palpabele milt, wanneer kort tevoren aan de patiënten ^{51}Cr -erythrocyten en vervolgens adrenaline is toegediend.
- d. Het Hb-gehalte en Ht in het bloed, dat direkt postoperatief uit de milt werd verkregen.

Om na te gaan, of de zojuist in de milt aangekomen ^{51}Cr -erythrocyten homogeen met de reeds aanwezige niet gemerkte erythrocyten gemengd waren, hebben wij een vergelijkend onderzoek gedaan naar de stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten en Hb respectievelijk Ht in het perifere bloed tijdens de adrenaline-proef.

Op grond van theoretische beschouwingen meenden we, dat de procentuele stijging van het totaal plasma-eiwit in het perifere bloed tijdens de adrenaline-proef het gevolg is van plasma-indikking, niet alleen in de capillairen buiten de milt, maar ook in de Billroth Cords in de milt. Teneinde

na te gaan of de mate van plasma-indikking in de milt een belangrijke factor kan zijn, deden we het volgende onderzoek:

- a. In hoeverre een significant verschil bestaat tussen patiënten met een goed haemoconcentrerende, palpabele milt en patiënten zonder palpabele milt wat betreft de procentuele stijging van het totaal plasma-eiwit.
- b. Een eventuele relatie tussen de procentuele stijging van het totaal plasma-eiwit en de procentuele waargenomen stijging van Hb in het perifere bloed tijdens de adrenaline-proef.

Om een indruk te hebben over de individuele variatiebreedte van het effect van de adrenaline-proef op het perifere bloed, hebben we bij een groot deel van de onderzochte patiënten de adrenaline-proef op twee opeenvolgende dagen bij dezelfde patiënt verricht.

Door de radioactieve straling boven de milt kort na inspuiting van ^{51}Cr -erythrocyten te meten, hadden we een maat voor het bloedopnemend vermogen van de milt. Als maat voor het uitdrijvend vermogen van de milt gebruikten we de daling van de radioactiviteit boven de milt, die kort na de toediening van adrenaline optreedt.

Wij hebben toen door een verdergaande differentiatie in onze proefopstelling een onderscheid trachten te maken in het bloedopnemend, haemoconcentrerend en uitdrijvend vermogen van de milt bij verschillende patiënten. In het bijzonder zijn we toen gaan onderzoeken in hoeverre bij verschillende mate van splenomegalie de bovengenoemde miltfuncties versterkt zijn, waarbij later tevens de invloed van de verschillende ziekteprocessen, die tot deze splenomegalie aanleiding hebben gegeven, werden geanalyseerd.

Met proeven in vitro (Barcroft, 1957 en Prankerd, 1960) is aangetoond, dat „packed“ erythrocyten een duidelijk kortere overlevingsduur hebben dan erythrocyten van dezelfde patiënt in een meer verdunde oplossing, ten gevolge van een tekort aan beschikbaar glucose voor de „packed“ erythrocyten. Wij onderzochten daarom de relatie tussen het haemoconcentrerend vermogen van de milt en zijn vermogen om bloed af te breken. In verband met bovengenoemde veronderstelling vergeleken we de procentuele stijging van Hb en Ht in het perifere bloed tijdens de adrenaline-proef met zowel de overlevingstijd van de erythrocyten als de sequestratie-index (zie Hoofdstuk VIII).

Evenals Harris (1958) en Toghil (1964) namen we bij patiënten met een palpabele milt na het inspuiten van ^{51}Cr -erythrocyten eerst een snelle en daarna een langzame fase in de stijging van de radioactiviteit boven de milt waar. Volgens de bovengenoemde auteurs zou de radioactieve straling van de snelle fase overeenkomen met de radioactiviteit van bloed in de sinussen en de langzame fase met die van bloed uit de extrasinusoïdale ruimte. Wij hebben daarom onderzocht in hoeverre de hoeveelheid geconcentreerd bloed, dat tijdens de adrenaline-proef uit de milt wordt gestort, overeenkomt met het extrasinusoïdaal gelegen bloed. Teneinde na te gaan in welke mate de extrasinusoïdaal gelegen Billroth Cords van betekenis zijn voor de afbraak van erythrocyten, vergeleken we de langzame fase van de gemeten radioactiviteit boven de goed en slecht haemoconcentrerende milten. Uitgaande van de gedachte, dat het verschil tussen de bovengenoemde palpabele milten niet alleen gelegen is in de hoeveelheid extrasinusoïdaal gelegen bloed, maar ook in de tijdsduur om deze ruimte te vullen, hebben

we tevens de tijdsduur van de langzame fase van de radioactiviteit boven de milt onderzocht. Aangezien bij een langdurig verblijf van erythrocyten in de extrasinusoïdale ruimte de kans op destructie van erythrocyten groter is, hebben we gezocht naar een relatie van de overlevingsduur van de erythrocyten met respectievelijk de tijdsduur van de langzame fase en de gemeten radioactiviteit van die fase. Hierbij werd aangenomen, dat er een verband bestaat tussen de tijdsduur van de langzame fase en het verblijf van de erythrocyten in de extrasinusoïdale ruimte van de milt.

In de volgende hoofdstukken zal verder uiteengezet worden, in hoeverre het vermoeden, dat de adrenaline-proef een belangrijk middel is om een onderscheid te maken tussen splenale en extrasplenale bloedafbraak juist is. Mogelijk zal deze eenvoudig toe te passen, betrouwbare en nauwkeurig te reproduceren methode in de toekomst van betekenis zijn voor de indicatie tot splenectomie in gevallen van haemolytische anaemie.

HOOFDSTUK II

DE ANATOMIE VAN DE MILT

De milt is een orgaan, dat anatomisch aanzienlijk van diersoort tot diersoort verschilt. De macroscopische verschillen hebben hoofdzakelijk betrekking op de relatieve grootte, de hoeveelheid gladde spiervezels van het kapsel, de innervatie en de relatie tussen het aan- en afvoerend vaatstelsel.

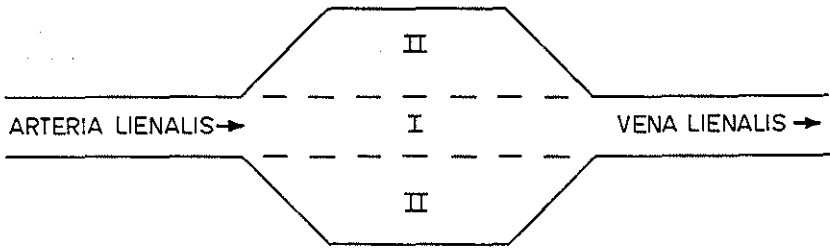
Bij de mens is de milt een orgaan van wisselende grootte, gelegen tussen de fundus van de maag en het diaphragma, met de lengte-as evenwijdig aan en ter hoogte van de negende en elfde rib. Zij is praktisch geheel omgeven door het peritoneum, dat stevig tegen het kapsel van de milt aanligt. De milt zelf heeft een kapsel van bindweefsel, bestaande uit collageen weefsel, elastische vezels en enkele gladde spiervezels. Vanuit dit kapsel en vanuit de hilus penetreren trabeculae of bindweefselstrengen diep in de milt en vormen het geraamte van de milt. Deze trabeculae bestaan niet alleen uit fibreuze en elastische vezels, maar bevatten ook spiervezels en deze vormen samen met de spiervezels in het kapsel de contractiele elementen van de milt. De verhouding tussen de elastische en musculaire vezels bij de diverse diersoorten blijkt sterk te verschillen. Bij een diersoort zoals de kat, waarbij het spierweefsel in de milt op de voorgrond treedt, is een directe spiercontractie mogelijk; de miltmusculatuur bepaalt dan zowel de grootte van de milt als het bloedvolume hierin. Bij de mens zal een eventuele verkleining of vergroting van de milt merendeels passief zijn, vanwege het geringe aantal spierelementen. Hier zal een verkleining of vergroting van de milt voornamelijk door vasculaire factoren ontstaan, bij voorbeeld ten gevolge van wisselingen in de tonus van het vaatstelsel in de milt. De milt wordt nl. geïnnerveerd door de nervus sympathicus, deze zenuwvezels komen van de plexus coeliacus en begeleiden de arteriën. Er blijken geen aanwijzingen te bestaan voor innervatie door de nervus vagus.

De arteria lienalis vertakt zich in de milt. De miltarteriën en -venen zijn gelegen in de brede, fibreuze trabeculae, afkomstig van de milthilus en lopen in het begin over een kort traject samen. Na een korte afstand raken de arteriën gescheiden van de begeleidende venen en gaan zich vertakken in de trabeculae. Als de arteriën tenslotte een doorsnede hebben van 0,2 mm, verlaten deze de trabeculae en verliezen hun fibreuze schede. Deze fibreuze schede wordt dan vervangen door een schede van reticulair weefsel met veel lymphocyten (= lichaampje van Malpighi). De gezamenlijke lichaampjes van Malpighi vormen de witte pulpa. Deze witte pulpa is voorzien van een uitgebreid capillair netwerk en in de literatuur (Moore, Mumaw en Schoenberg, 1964) wordt gesteld, dat deze vaten poriën bevatten om lymphocyten in de bloedbaan te laten binnendringen. De laatste takken van de follicel-arteriën verliezen hun lymphoïde omhulsels en treden dan de rode pulpa binnen als kleine, rechte, zogenaamde penseelarteriën. Als deze vaten

tenslotte een diameter van 5μ hebben, verliezen deze ook hun musculaire wand en worden dan volgens Schweigger en Seidel (1863) omgeven door een ellipsoïdvormige schede. Over het verloop van de terminale capillairen heerst geen communis opinio. Voorstanders van de open circulatie menen, dat deze capillairen vrij eindigen in de mazen van het reticulum van de rode pulpa en volgens de voorstanders van de gesloten circulatie communiceren deze capillairen rechtstreeks met veneuze sinussen. Volgens Volkman (1923) zijn de arteriën in de milt eindarteriën en vormen behalve bij de hilus geen anastomosen.

Een netwerk van veneuze sinussen in de rode pulpa gaat geleidelijk over in de venen van de milt. Deze sinussen hebben een grote diameter (12-40 μ). De wanden van deze sinussen bevatten volgens de literatuur (McKenzie, Whipple en Wintersteiner, 1941) spleetvormige poriën. Een circulair systeem van reticuline vezels versterkt deze sinussen en zet zich voort in de pulpa. De veneuze sinussen ledigen zich in de venen van de pulpa, die weer overgaan in de venen van de trabeculae en deze verenigen zich tenslotte tot de miltvenen aan de milthilus, welke tenslotte uitmonden in de vena porta.

In het algemeen is men het er wel over eens, dat er 2 compartimenten in de milt bestaan, nl. een doorstromingscompartiment, dat overeenkomt met de sinusoïdale ruimte en een stasiscompartiment, dat overeenkomt met de extrasinusoïdale ruimte. Fig. 1 geeft hiervan een schematische voorstelling.



I = DOORSTROMINGSCOMPARTIMENT = SINUSOÏDALE RUIMTE
 II = STASISCOMPARTIMENT = EXTRASINUSOÏDALE RUIMTE =
 BILLROTH CORDS

Fig. 1: De bloeddorstroming door de milt.

De belangrijkste drie theorieën over de wijze, waarop het bloed uit de arteriën in de sinussen komt, zijn de volgende:

- Billroth (1862) poneerde de „gesloten circulatie”, waarbij de arteriële capillairen direkt verbonden zijn met de veneuze sinussen.
- Robinson (1926) postuleerde de „open circulatie”, waarbij het bloed uit de arteriële capillairen direkt in de extravasculaire ruimte komt. Hieruit zou het bloed weer via poriën in de sinussen komen.
- Klemperer (1938) stelde de theorie op, dat de circulatie in de milt onder normale omstandigheden „open” is, maar alleen „gesloten” is tijdens contractie van de milt.

Met opvatting a is de haemoconcentratie in de milt echter niet te verklaren, in tegenstelling tot de opvattingen van Robinson (1926) en Klemperer (1938).

Er zijn in de afgelopen decennia nog andere theorieën opgesteld, speciaal om de haemconcentratie te kunnen verklaren. Knisely (1936) beschreef de sinussen in de milt bij muizen, ratten en katten als uitgezette segmenten, bekleed met endotheel, die de arteriële capillairen met de venulae verbinden. Volgens deze theorie zou zowel een sphincter aan het afferente als aan het efferente einde van zo'n segment gelocaliseerd zijn, zodat een contractie eerst van de efferente sphincter en later van de afferente sphincter tot ophoping van bloed in zo'n segment leidt. De verhoogde concentratie van erythrocyten in deze sinussen zou het gevolg zijn van diffusie van plasma door de wand van de sinussen. Deze fase van verhoogde erythrocytenconcentratie zou, na het ontspannen van de efferente sphincter, weer afgewisseld worden door een periode, waarin bloed met verhoogde erythrocytenconcentratie in de efferente venulae wordt uitgestort. McKenzie (1941) en andere onderzoekers, werkend met dezelfde doorlichtingsapparatuur als Knisely, hebben deze intacte sinussen met sphincter niet waargenomen. Zij menen, evenals Robinson (1926), dat de bloedstroom in de milt bij de bovengenoemde proefdieren in de eerste plaats gecontroleerd wordt door de musculatuur van kapsel en trabeculae en in de tweede plaats door contractie van de arteriolen in de milt.

Snook (1950) heeft een poging gedaan om een oplossing te vinden voor deze verschillen in inzicht. Door gebruik te maken van een speciale kleurtechniek van reticulinevezels heeft hij de vasculaire structuur van milten van een groot aantal verschillende diersoorten onderzocht. Hij kwam tenslotte tot de onderscheiding van 2 typen milten, nl. sinusoidale en niet sinusoidale milten. De sinusoidale milt, die de gesloten circulatie heeft, nam hij waar bij de rat, het konijn, de hond en de mens. De niet sinusoidale milt met niet gesloten circulatie wordt volgens hem gevonden bij de muis, kat, paard en koe. Bij deze lopen vertakte venen vanuit de pulpa in de grotere venen.

De grote moeilijkheid om de gesloten circulatie in de milt te accepteren, is het feit, dat er een groot aantal erythrocyten in de pulpa aanwezig zijn en bovendien komen substanties, die in de arteriën zijn ingespoten, wel in de pulpa, maar niet in de venen terecht (Mothulski, 1958). Het onderzoek van Weiss (1963) en Galindo en Freeman (1963) met de electronenmicroscop heeft een gesloten systeem aangetoond met een aantal openingen in de sinuswand in de milt van het konijn. Volgens hen is het extrasinusoidale weefsel samengesteld uit vasculaire ruimten gevormd door dezelfde cellulaire en extracellulaire elementen als de sinussen. Deze ruimten vormen een soort van „uitwendige buis“, die niet alleen de sinussen omgeeft, maar er ook mee in verbinding staan door openingen in de sinuswand. Deze Billroth Cords zijn volgens Rifkind (1965) weer verdeeld in verschillende compartimenten en hebben een filtrerende functie.

De huidige inzichten (Pranker, 1963 en Rifkind, 1965) vormen een compromis tussen de opvattingen van de „open“ en de „gesloten“ circulatie in de milt. Volgens de tegenwoordige denkbeelden stroomt vanuit de arteriële capillairen het bloed zowel rechtstreeks als via de Billroth Cords in de veneuze sinussen van de milt. Tijdens contractie van de milt zouden de erythrocyten uit de extrasinusoidaal gelegen Billroth Cords in de bloedbaan worden gestort; het aangevoerde bloed komt dan uitsluitend direkt vanuit de arteriële capillairen in de sinussen.

Rifkind (1965) onderzocht met de electronenmicroscop het proces van

erythrocytensequestratie en -destructie in de milt en lever bij het konijn. De proefdieren waren tevoren met phenylhydrazine behandeld. De sequestratie in de milt had betrekking op de selectieve accumulatie van beschadigde erythrocyten in de vasculaire ruimten van de Billroth Cords. De erythrophagocytose door macrophagen en de intracellulaire digestie van erythrocyten volgde op de sequestratie in de Billroth Cords. Alleen zeer ernstig beschadigde erythrocyten kunnen intravasculaire haemolyse ondergaan binnen de extrasinusoïdale ruimten van de milt. In de lever daarentegen is geen intravasculair filtercompartiment, zoals de Billroth Cords in de milt, maar daar zijn uitsluitend wijde sinussen. Dit verschil in vasculaire bouw tussen milt en lever komt overeen met het feit, dat er geen aanwijzingen voor sequestratie van erythrocyten in de lever zijn gevonden. De ernstig beschadigde erythrocyten worden direkt in de sinussen van de lever door erythrophagocytose verwijderd. De licht beschadigde en andere erythrocyten worden echter in de Billroth Cords van de milt gesequestreerd.

HOOFDSTUK III

METHODE VAN ONDERZOEK

a. Het merken van de erythrocyten met ^{51}Cr .

's Morgens werd 16 ml bloed van de patiënt afgenomen en onstolbaar gemaakt met 4 ml van een steriele pyrogeenvrije oplossing, die 2 gr dinatriumcitraat en 3 gr glucose per 120 ml water bevatte. Aan het op deze wijze afgenomen bloed werd 50 tot 100 microcurie ^{51}Cr toegevoegd in de vorm van natriumchromaat, dat een specifieke activiteit had, die hoger was dan 10 millicurie per mg chroom. De natriumchromaatoplossing bevond zich in een steriele pyrogeenvrije oplossing met een concentratie van 100 microcurie per ml. Daarna werd gedurende 1 uur bij 37°C . onder af en toe voorzichtig schudden geïncubeerd. Na het incuberen werden door middel van centrifugeren de erythrocyten van het plasma gescheiden, hetgeen steriel geschiedde. In verband met het grote belang van de steriliteit werden de erythrocyten niet gewassen, zodat niet al het plasma was verdwenen. Tenslotte werden de erythrocyten geresuspendeerd in een 0.9% NaCl-oplossing tot een eindvolume van 20 ml. Van de aldus bereide erythrocyten suspensie werd 19 ml ingespoten. De overgebleven 1 ml werd tot 100 ml aangevuld met een 0.9% NaCl-oplossing. Van de zo verkregen oplossing werd de helft gebruikt als standaard bij de meting van de radioactieve straling boven de milt. Ter correctie van het verval van de radioactiviteit van ^{51}Cr bij het bepalen van de overlevingsduur ($T^{1/2}$) van de erythrocyten werd 2 ml standaardoplossing gebruikt.

b. De opstelling voor de adrenaline-proef.

Minstens twee uur vóór de adrenaline-proef werd 19 ml van de beschreven erythrocyten suspensie, gemerkt met ^{51}Cr , intraveneus aan de patiënt toegediend. Alvorens de adrenaline-proef uit te voeren, lag de patiënt minstens een $\frac{1}{2}$ uur bij constante kamertemperatuur rustig op bed. Vervolgens werd de patiënt met zijn bed naar de onderzoekkamer gereden, zodat hij geen houdingsverandering onderging. Door middel van een arterie-punctienaald en een luerlockspuit werden monsters van ongestuwd bloed verkregen. Het was slechts zelden noodzakelijk om de arterie-punctienaald gedurende het onderzoek van 2 uur opnieuw bij de patiënt in te brengen, aangezien door een spoor heparine in de naald praktisch geen stolsels in de arterie-punctienaald voorkwamen. Alvorens $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan in de bovenarm te spuiten, namen wij eerst met heparine ontstold bloed af. Wij bepaalden in 3 afzonderlijke bloedmonsters het Hb, Ht en de radioactiviteit van de erythrocyten, alsmede het totaal plasma-eiwitgehalte. Vervolgens kreeg de patiënt subcutaan $\frac{3}{4}$ mg adrenaline toegediend, waarop wij hem

na 5, 15, 20, 25, 35, 45 en 60 minuten en dikwijls nog na 90 en 120 minuten veneus bloed afnamen. Voor de bepaling van Hb, Ht en ^{51}Cr -radioactieve straling was per bloedmonster 3 ml noodzakelijk en voor het totaal plasma-eiwit 0.5 ml. In de praktijk verloor de patiënt met deze procedure 50 à 60 ml bloed.

Er werd geregistreerd met een scintillatieteller, de bundel werd afgeschermd tegen invloeden van buiten en gestandaardiseerd met de collimator. Bij de meeste patiënten registreerden we de radioactiviteit tijdens de gehele adrenaline-proef boven de milt. Bij een aantal van hen werd bovendien reeds enkele uren tevoren de toename van de radioactieve straling boven de milt met een scintillatieteller geregistreerd, zowel gedurende als ná het inspuiten van ^{51}Cr -erythrocyten. Vlak voor de adrenaline-proef werd de radioactieve straling gemeten van een vloeistof, die $1/3_{38}$ gedeelte bevatte van de totale hoeveelheid intraveneus toegediende ^{51}Cr -erythrocyten.

Door de gemeten radioactieve straling boven de milt nu uit te drukken in deze factor, waren alle patiënten onderling vergelijkbaar. Bij een aantal patiënten werd tevens vóór en tijdens de adrenaline-proef de radioactieve straling boven lever, hart en andere organen gemeten om na te gaan of ook boven andere organen dan de milt de radioactieve straling ten gevolge van adrenaline afnam. De adrenaline-proef werd bij een deel van de patiënten op 2 opeenvolgende dagen verricht, teneinde de reproduceerbaarheid van deze proef te onderzoeken. Hierbij volgden we dezelfde procedure als tijdens de eerste adrenaline-proef, alleen werden ditmaal geen ^{51}Cr -erythrocyten aan de patiënt opnieuw toegediend.

Alle patiënten met een tensie hoger dan $200/110$ mm Hg of met meerdere ventriculaire extrasystolen werden van onderzoek uitgesloten.

c. De bepaling van de halveringstijd van de ^{51}Cr -erythrocyten.

Wij maakten gebruik van een well-type scintillatieteller, die een met thallium geactiveerde NaJ-kristal bevatte.

Wij maten in 2 ml gehepariniseerd bloed minimaal 1000 tellen per minuut. Het aantal tellen per minuut was gemiddeld ruim 4000. Aangezien bij een korte observatietijd ten opzichte van de halveringstijd de standaarddeviatie $G = \sqrt{m}$ bedraagt, waarbij m het aantal tellingen is, is de standaarddeviatie bij 4000 tellingen dus 63 of $\pm 1.5\%$ (Friedländer en Kennedy, 1955). Bij 37 patiënten werd de $T_{1/2}$ van ^{51}Cr -erythrocyten bepaald door gedurende 14 dagen dagelijks 3 ml bloed af te nemen voor de bepaling van Hb, Ht en ^{51}Cr . Na 14 dagen werd de radioactiviteit van alle 14 bloedmonsters en genoemde standaardoplossing tegelijkertijd bepaald, zodat men dan geen rekening behoeft te houden met de halveringstijd van ^{51}Cr .

Voor zover is na te gaan, verloren de patiënten in deze periode van onderzoek geen bloed en kregen zij geen bloedtransfusie. Door extrapoleren werd de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten uit de grafiek vastgesteld. De $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten is nl. de tijd, waarin, na correctie van het verval der radioactiviteit, de helft van het radioactieve chroom uit het bloed is verdwenen.

d. De meting van de radioactiviteit boven milt en lever.

Met de collimator werd de radioactiviteit boven de verschillende

organen geregistreerd. De conus van de door ons gebruikte collimator heeft een doorsnede van 5 cm en een diepte van 8 cm. Tijdens de meting lag de patiënt op zijn rug en de collimator werd op de huid in de midaxillairlijn geplaatst, met zijn centrum 3 cm onder de milt-longgrens bij expiratie, zodat dan, gezien de grootte van de conus, nog juist de radioactieve straling van een 3 cm palpabele milt kon worden geregistreerd. Bij alle leverregistraties werd de collimator met zijn centrum 3 cm onder de long-levergrens in de mammillairlijn geplaatst, waarbij de patiënt eveneens op zijn rug lag. Met deze methode kon in het algemeen de radioactieve straling van een 3 cm palpabele lever redelijk worden geregistreerd. De straling uit een zeer grote milt (> 3 cm onder de ribbenboog palpabel) en een sterk vergrote lever (> 3 cm palpabel) werden met deze methode van meting dus ondergewaardeerd. De radioactiviteit boven de milt en lever werd bij alle patiënten op dezelfde wijze geregistreerd, zodat de eventuele stroostraling van het hart bij alle patiënten praktisch gelijk was. De radioactiviteit van de standaardvloeistof van 50 ml, bevattende $\frac{1}{300}$ van de toegediende ^{51}Cr -erythrocyten in 0.9% NaCl, werd bij alle patiënten op een constante afstand van 5 cm van de collimator gemeten.

Onder **miltopname-index** wordt het getal verstaan, dat de breuk aangeeft tussen enerzijds de gemeten radioactieve straling boven de milt vlak vóór de adrenaline-proef en anderzijds de straling van de standaardoplossing.

Onder **miltafgifte-index** wordt het getal verstaan, dat de breuk aangeeft tussen enerzijds de maximaal gemeten daling van de radioactieve straling boven de milt na adrenaline en anderzijds de radioactieve straling van de standaardoplossing. Met behulp van deze miltopname- en miltafgifte-index waren bij de verschillende patiënten zowel de miltopname- als miltafgifte van de ^{51}Cr -erythrocyten onderling vergelijkbaar.

Bij 27 patiënten registreerden we de milt/leverratio. Hierin wordt uitgedrukt de verhouding tussen de radioactieve straling boven milt en die boven lever enkele uren na het inspuiten van ^{51}Cr -erythrocyten.

e. **De miltsequestratie-index.**

Bij 11 patiënten onderzochten we de miltsequestratie-index door in een tijdsverloop van 14 dagen op minstens 5 verschillende dagen de radioactieve straling boven de milt, de lever en de standaardoplossing te meten. Onder miltsequestratie-index wordt het getal verstaan, dat het verschil aangeeft tussen de milt/lever-ratio op de 14e dag van de meting en de milt/lever-ratio op de 1ste dag van de meting.

f. **Het klinisch-chemisch onderzoek van bloed en urine.**

Het haemoglobine-gehalte van de bloedmonsters bepaalden we volgens de genormaliseerde cyaanhaemoglobine-methode en de haematocriet met de microhaematocriet-techniek.

Het totaal plasma-eiwitgehalte bepaalden we volgens de colorimetrische methode met behulp van het biureetreagens, in 0.1 ml serum per bepaling. Deze bepalingen werden in duplo verricht, de gehele serie van één patiënt werd door dezelfde analist uitgevoerd. De duplobepaling van het Hb-gehalte verschilde minder dan 0.2 g %. Het verschil tussen 2 haema-

tocrietbepalingen bedroeg minder dan 2%. Bij alle Ht-bepalingen werd eenzelfde toerental met een tijdsduur van 8 minuten aangehouden. Ook de bepalingen van het totaal plasma-eiwit geschiedde in duplo.

Bij de patiënt met haemolytische anaemie uit hoofdstuk X werd tijdens een ritmedieet het volgende onderzoek in serum en urine verricht. Een vlamfotometrische Na- en K-bepaling, een potentiometrische chloridetitratie, een colorimetrische bepaling met behulp van de auto-analyzer voor creatinine en ureum.

g. **Het effect van adrenaline op het plasma-eiwitgehalte.**

Het effect van adrenaline op het Hb, Ht en ^{51}Cr -activiteit in bloed en totaal plasma-eiwit werd beoordeeld naar de gemiddelde procentuele stijging en niet naar de gemiddelde absolute stijging. Hierbij berekenden we het gemiddelde van de 3 achtereenvolgende maximale waarden van Hb, Ht, ^{51}Cr -activiteit en totaal plasma-eiwit na de toediening van $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan en het gemiddelde van de 3 controlebepalingen vóór de proef. Door het gemiddelde van 3 achtereenvolgende bepalingen met maximale stijging te berekenen, werd de invloed van een eventuele foutieve dublobepaling van welke oorzaak dan ook, zo klein mogelijk gehouden.

De stijging van het totaal plasma-eiwit in deze kortdurende proeven wijst erop, dat door de adrenaline tevens wat vocht uit het plasma treedt, waarschijnlijk, zoals in hoofdstuk IVa zal worden besproken, door verhoging van de hydrostatische druk in de capillairen. Met behulp van de gelijktijdig bepaalde haematocriet kan de invloed van de plasma-indikking door vochtuitreding op Hb, Ht en ^{51}Cr in het bloed worden berekend. Deze factor van plasma-indikking wordt dan weer afgetrokken van de geobserveerde stijging van Hb, Ht en ^{51}Cr in het bloed. De aftreksom representeert dan de toevloed van de geconcentreerde hoeveelheid bloed uit de milt in de grote circulatie. Het volgende voorbeeld zal de bovenstaande uiteenzetting verduidelijken:

Voorbeeld:

Vóór de adrenaline-proef: Hb 12 g % en Ht 40 vol. %. Na toediening van adrenaline volgt bijvoorbeeld een stijging van totaal eiwit van 4% en van Hb van 7%.

Het relatieve plasma-volume bedraagt dan $100 \text{ vol. \%} - 40 \text{ vol. \%} = 60 \text{ vol. \%}$. De stijging van het totaal eiwit ten gevolge van bloedindikking heeft betrekking op het plasma volume, dat 60% van het bloedvolume uitmaakt. Op het gehele bloedvolume omgerekend betekent dit een bloedindikking door vochtuitreding van $\frac{60}{100} \times 4\% = 2.4\%$. Als na toediening van adrenaline een Hb-stijging van 7% in het bloed wordt waargenomen, is dus 2.4% hiervan veroorzaakt door bloedindikking ten gevolge van vochtuitreding. De aftreksom $7\% - 2.4\% = 4.6\%$ representeert dan de procentuele stijging van Hb in het perifere bloed door uitstorting van geconcentreerd bloed uit de milt.

In het vervolg zal uitsluitend over gecorrigeerde stijgingen van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten in het bloed worden gesproken.

Vervolgens zal een voorbeeld worden gegeven van het effect van de adrenaline-proef op Hb, Ht, ^{51}Cr en totaal plasma-eiwit in het bloed bij achtereenvolgens 2 patiënten met respectievelijk een zwak en een sterk concentrerende, palpabele milt (zie Hoofdstuk V).

I ingespoten: 12.235.000 c.p.m. (tellingen per minuut).				
	^{51}Cr (c.p.m.)	Hb g %	Ht vol. %	<u>totaal plasma-</u> <u>eiwit g/L</u>
1	7335	13,0	39	73,0
2	7335	13,0	39	72,5
3	7385	13,0	39	73,5
$\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan.				
na 5 min.	7385	13,3	40	73,5
" 15 "	7515	13,4	40	75,0
" 20 "	7575	13,3	40	74,5
" 25 "	7575	13,3	40	75,5
" 35 "	7515	13,2	39	72,0
" 45 "	7375	13,0	38	71,0
" 60 "	7275	12,8	38	71,5

II ingespoten: 9.310.000 c.p.m. (tellingen per minuut).				
	^{51}Cr (c.p.m.)	Hb g %	Ht vol. %	<u>totaal plasma-</u> <u>eiwit g/L</u>
1	4580	10,2	28	63,0
2	4580	10,2	28	62,0
3	4520	10,2	28	62,0
$\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan.				
na 5 min.	4760	10,7	31	63,5
" 15 "	5340	11,9	34	66,0
" 20 "	5190	11,8	33	66,0
" 25 "	5140	11,7	32	65,5
" 35 "	4960	11,1	31	64,5
" 45 "	4960	11,0	31	64,0
" 60 "	4720	10,6	29	64,0

h. Statistische berekeningen.

De berekening van de correlatie-coëfficiënt verrichtten wij volgens de beschrijvingen van Brownlee (1949) en Fisher (1950).

De formule, die wij gebruikten is als volgt:

$$r = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}}$$

Wij noemen een correlatie significant als het significantieniveau beneden 5% is, m.a.w. als er minstens 19 kansen zijn op 1, dat er werkelijk een correlatie bestaat. De toets van Wilcoxon (1945) gebruikten wij voor vergelijking van 2 groepen getallen. Deze test is verder uitgewerkt door Mann en Whitney (1947).

HOOFDSTUK IV

DE INVLOED VAN ADRENALINE OP HET PLASMAVOLUME

a. Inleiding.

De stijging van het plasma-eiwitgehalte na toediening van adrenaline kan naar alle waarschijnlijkheid voor een groot deel worden toegeschreven aan vochtuittreding uit het plasma door verhoogde capillairdruk. In zijn dissertatie over de regulatie van het bloedvolume schrijft Gerbrandy (1951) op pag. 116 over de invloed van adrenaline op het bloedvolume:

„Een voorbeeld, dat een algemene verhoging van de arteriële druk in het lichaam een invloed op het bloedvolume kan uitoefenen, is mogelijk te vinden in de haemoconcentratie na toediening van adrenaline Bagnay (1947), Brednow (1931), Brown (1946), Ebert (1941), Freeman (1933), Gregerson (1936), Hahn (1942), Hahn (1943), Hamlin (1939), Hitzemberger (1929), Izquierdo (1928), Kaltreider (1942), Lamson (1923), Lucia (1937), Parson (1948), Ross (1942), Schenk (1920), Scott (1923), Starling (1909), Wollheim (1931). Het was te verwachten, dat men bij de verklaring van dit fenomeen met de these der miltreservoirs zou aankomen, en bij katten en honden met hun relatief grote milt zal dit misschien ook wel een rol spelen. De bevindingen van Schenk in 1920, die een stijging van het eiwitgehalte na toediening van adrenaline zag, en van Scott in 1923, die een stijging van de concentratie van Congorood waarnam, waren overigens reeds aanwijzingen genoeg, dat het verschijnsel in hoofdzaak moest berusten op vochtonttrekking uit het bloed. Verdere argumenten hiervoor bestonden in de haemoconcentratie bij gesplenectomeerde mensen en dieren na toediening van adrenaline Bagnay (1947), Ebert (1941), Hahn (1942), Izquierdo (1928), Kaltreider (1942), de afneming van het plasmavolume volgens bepalingen met T-1824 Freeman (1933), Gregerson (1936), Kaltreider (1942) en het gelijk blijven van het met radioactieve stoffen bepaalde totale erythrocytenvolume (Ross, 1942).“

Het haemoconcentrerend effect van adrenaline berust dan ook waarschijnlijk voornamelijk op vasomotorische invloeden, die de verhoogde filtratie van vocht door de capillairen bewerkstelligen. Zoals bekend, daalt de druk van de aorta naar het arteriële einde van de capillairen bij normale mensen van 120 mm tot 10 mm Hg-druk, terwijl de druk in de vena slechts enkele millimeters Hg-druk lager is. Onder normale omstandigheden zal de contractietoestand van de arteriolen het drukverval dusdanig regelen, dat er weinig of geen verband bestaat tussen de schommelingen in de centrale arteriële druk en de gemiddelde capillairdruk. Op grond van onderzoek van Barcroft en Swan (1953) is bekend, dat adrenaline enerzijds de systolische bloeddruk, de hartfrequentie en het hartminutenvolume verhoogt, maar anderzijds de diastolische bloeddruk en de perifere weerstand doet dalen. Adrenaline verhoogt de bloeddorstrooming in lever en skeletspieren, maar vermindert daarentegen deze doorstroming door de huid, darmen en

nieren. Adrenaline doet waarschijnlijk de perifere weerstand, bij een dosering van $\frac{3}{4}$ mg subcutaan, in zijn geheel genomen dalen (Goodman en Gilman, 1966) en als resultante over het gehele lichaam beschouwd, werkt adrenaline dus vermoedelijk verwijdend op de arteriolen. Dit licht verwijdend effect op de arteriolen zou er toe kunnen leiden, dat de druk in de capillairen iets toeneemt.

De geringe stijging van het totale plasma-eiwitgehalte, die bij de adrenaline-proeven als regel wordt gezien, zal op grond van het licht verwijdend effect van adrenaline en de theorie van Starling moeten worden verklaard. Ten gevolge van de stijging van de hydrostatische druk zal vocht uit de capillairen treden tot een nieuw evenwicht ontstaat met de inmiddels gestegen hydrostatische druk in het interstitiële weefsel en de toegenomen colloïd-osmotische druk van de plasma-eiwitten. Er treedt dus tijdelijk, zo lang als adrenaline effect heeft, een evenwicht op bij een hogere hydrostatische druk in de capillairen, ten koste van waterverplaatsing vanuit het plasma naar de interstitiële ruimte.

b. Resultaten van het onderzoek.

De directe invloed van adrenaline op het plasmavolume bepaalden we door de geregelde meting van het totale plasma-eiwitgehalte.

Bij in totaal 60 personen verrichtten wij de adrenaline-proef, bij 40 van hen twee maal op opeenvolgende dagen. De resultaten zijn te vinden in tabel I en II.

Tabel I

De procentuele stijging van het totale plasma-eiwitgehalte gedurende de 1ste en 2de adrenaline-proef bij patiënten met en zonder palpabele milt en na splenectomie.

Milt-grootte	1ste ADRENALINE-PROEF			2de ADRENALINE-PROEF (na 1 dag)		
	Aantal pa-tiënten	Gemid-delde %-stijging plasma-eiwit	Spreiding	Aantal pa-tiënten	Gemid-delde %-stijging plasma-eiwit	Spreiding
Zonder milt	8	+1,6	+0,5 tot +2,6	8	+1,0	0,0 tot +2,5
Niet palpabele milt	10	+1,5	0,0 tot +3,0	4	+1,6	0,0 tot +3,0
Palpabele milt Hb-stijging <5%	22	+2,2	0,0 tot +4,4	16	+2,2	0,0 tot +6,8
Palpabele milt Hb-stijging >5%	20	+2,8	+1,0 tot +7,7	12	+2,6	+1,0 tot +6,0

Tabel II

De procentuele stijging van het totale plasma-eiwitgehalte gedurende de 1ste en 2de adrenaline-proef bij 40 patiënten.

Milt-grootte	1ste ADRENALINE-PROEF			2de ADRENALINE-PROEF	
	Aantal patiënten	Gemiddelde %-stijging plasma-eiwit	Spreiding	Gemiddelde %-stijging plasma-eiwit	Spreiding
Zonder milt	8	+1,6	+0,5 tot +2,6	+1,0	0,0 tot +2,5
Niet palpabele milt	4	+2,2	+1,3 tot +3,0	+1,6	0,0 tot +3,0
Palpabele milt Hb-stijging <5%	16	+2,5	0,0 tot +5,4	+2,2	0,0 tot +6,8
Palpabele milt Hb-stijging >5%	12	+3,4	+1,0 tot +5,6	+2,6	+1,0 tot +6,0

Uit tabel I blijkt, dat er tijdens de adrenaline-proef een lichte haemoconcentratie ontstaat: vrijwel steeds stijgt het totale plasma-eiwitgehalte iets en geen enkele maal daalt het. Bovendien toont tabel I, dat er een duidelijke spreiding bestaat in de mate van stijging van het totale plasma-eiwit.

Tussen de 2 adrenaline-proeven, die op 2 opeenvolgende dagen werden uitgevoerd, bestaat weinig verschil. Om dit iets exacter te onderzoeken, hebben wij in tabel II de gegevens opgesteld van de eerste en tweede adrenaline-proef bij de 40 patiënten, bij wie deze proeven op 2 achtereenvolgende dagen werden uitgevoerd. De verschillen in uitkomsten zijn gering, maar het is opvallend, dat in alle categorieën van miltgrootte de eiwitstijging in de tweede proef geringer is. De gemiddelde stijging van het totale plasma-eiwit bij deze 40 patiënten was tijdens de eerste adrenaline-proef +2,2% en tijdens de tweede +1,8%. Bepaald volgens de toets van Wilcoxon is dit verschil echter niet significant (éénzijdige overschrijdingskans 5,59%).

In tabel I en II valt verder op, dat bij vergrote, goed haemoconcentrerende milten de neiging tot stijging van het totale plasma-eiwitgehalte na toediening van adrenaline groter lijkt te zijn dan bij patiënten met normale of zonder milt. We zouden nu van de veronderstelling kunnen uitgaan, dat er zowel binnen als buiten de milt plasma-indikking optreedt tijdens de adrenaline-proef. Het is immers niet geheel uitgesloten, dat de stijging van het totale plasma-eiwitgehalte tijdens de adrenaline-proef mede veroorzaakt is door het uitstorten van ingedikt plasma uit de milt. Bij de 42 patiënten met palpabele milt bedroeg de gemiddelde plasma-eiwitstijging +2,5%, bij de 10 patiënten met niet palpabele milt +1,5%. Bepaald volgens de toets van

Wilcoxon is dit verschil juist **niet** significant (éénzijdige overschrijdingskans 4,1%). Wanneer we van de 20 patiënten met palpabele, goed haemoconcentreerende milten (d.w.z. stijging Hb na $\frac{3}{4}$ mg adrenaline $> 5\%$) de gemiddelde stijging van het plasma-eiwitgehalte van $+ 2,8\%$ vergelijken met de gemiddelde stijging van $+ 1,5\%$ bij de 10 patiënten met niet palpabele milten, blijkt ook dit verschil nog juist niet significant te zijn (éénzijdige overschrijdingskans 3,6%). Hieruit zou men moeten concluderen, dat de plasma-indikking ook in de vergrote milt van geen of weinig betekenis is.

Teneinde een nader onderzoek te kunnen verrichten inzake de vraag, of de milt plasma-indikking bewerkstelligt, zullen we ons van de in de vorige zin genoemde veronderstelling moeten losmaken. We hebben ons nu afgevraagd of er enige relatie bestaat tussen het vermogen van de milt tot indikking van bloed en indikking van plasma.

**% STIJGING
PLASMA-EIWIT**

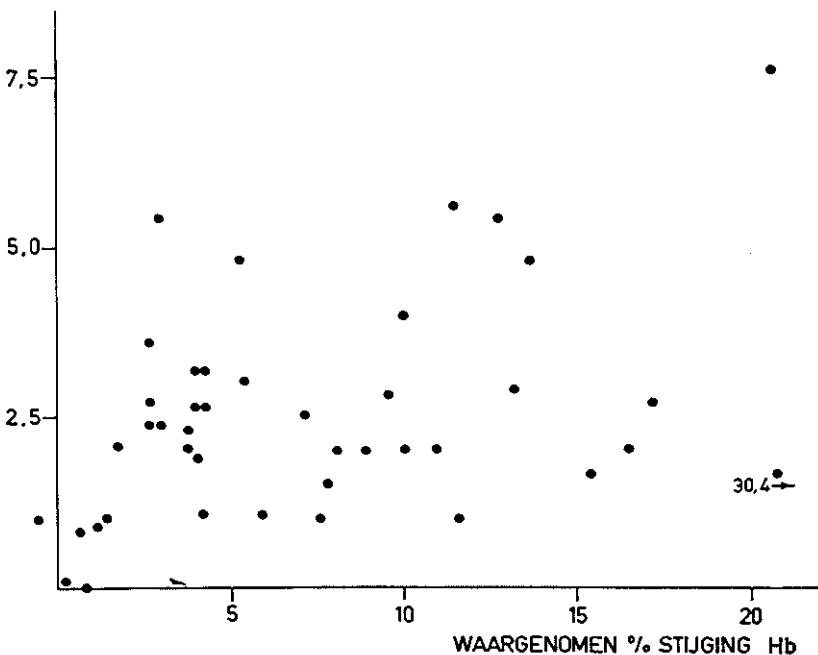


Fig. 2: De relatie tussen de procentuele stijging van het plasma-eiwitgehalte en de procentuele stijging van het niet gecorrigeerde Hb tijdens de adrenaline-proef bij 42 patiënten met palpabele milt.

We hebben de procentuele stijging van het totale plasma-eiwit vergeleken met de waargenomen niet gecorrigeerde procentuele stijging van het Hb-gehalte in het perifere bloed tijdens de adrenaline-proef. Er blijkt een significante correlatie te bestaan. In fig. 2 is de relatie berekend tussen de procentuele stijging van het **niet gecorrigeerde** Hb en van het plasma-eiwitgehalte tijdens de adrenaline-proef. In de totale groep van 42 patiënten met palpabele milt verkregen we een correlatie-coëfficiënt van $r = 0,328$ en een éénzijdige overschrijdingskans $p < 0,025$.

In fig. 3 is bij bovengenoemde 42 patiënten met palpabele milt de

procentuele stijging van het totale plasma-eiwitgehalte uitgezet tegen de miltgrootte. Er is geen significante correlatie tussen deze 2 grootheden.

%STIJGING PLASMA EIWIT

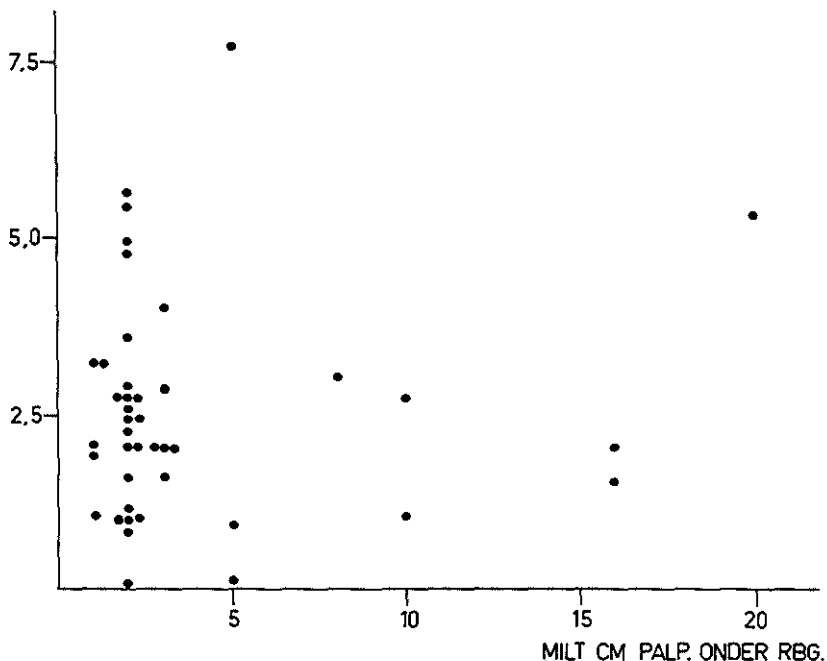


Fig. 3: De relatie tussen de procentuele stijging van het plasma-eiwitgehalte en de miltgrootte tijdens de adrenaline-proef bij 42 patiënten met palpabele milt.

De mate van vochtverplaatsing ten gevolge van de adrenaline-toediening was te berekenen uit onze gegevens betreffende patiënten met normale of zonder milt (zie tabellen I en II). De gemiddelde stijging van het eiwitgehalte bedroeg 1,5%. Aannemende een plasmavolume van 3 liter, zal dus 45 ml water vanuit het plasma naar het interstitiële vocht zijn overgegaan. De resultaten waren bij de patiënten met normale milt wisselend; de toename van het eiwitgehalte varieerde van 0 tot +3%. Waarschijnlijk is het vasomotorisch effect van adrenaline bij mensen nogal verschillend.

Uit dit feitenmateriaal zouden wij kunnen concluderen, dat er enige relatie bestaat tussen het vermogen van de milt tot de indikking van bloed en de indikking van plasma; de grootte van de milt speelt hierin geen rol. De vraag is nu of ook experimenteel een verhoogd totaal plasma-eiwitgehalte in het miltbloed kan worden aangetoond. Indien dit juist is, is deze dan het gevolg van plasma-indikking of van haemolyse van erythrocyten in de milt of van beide?

c. Postoperatief onderzoek naar het Hb-gehalte, de Ht en het plasma-eiwitgehalte in de milt.

Wij hebben gepoogd een indruk te krijgen omtrent het Hb-gehalte, de Ht en het plasma-eiwitgehalte in de milt door durante operatione onmid-

dellijk na splenectomie een onderzoek te doen in het bloed, dat direkt uit de milt werd verkregen. Zodra de milt uit de buik was verwijderd, werd dit orgaan voorzichtig samengeknepen en het bloed, dat via de hilus uit de milt stroomde, vingen we in plastic buisjes op. Ons onderzoek betrof de volgende patiënten, allen in tabel III voorkomend:

- 2 patiënten met M. Werlhof (pat. II en III)
- 2 patiënten met reticulose (pat. V en VI)
- 1 patiënt met myelosclerose (pat. VII)
- 1 patiënt met levercirrhose (pat. IV)
- 1 patiënt met miltruptuur (pat. I)

Telkens werden in 4 tot 6 verschillende bloedmonsters het Hb-gehalte, de Ht en het totale plasma-eiwitgehalte bepaald en tevens in het serum het Hb-gehalte, om na te gaan in hoeverre er sprake was van haemolyse. Ten gevolge van het snel ontstaan van bloedstolsels waren enkele Hb- en Ht-bepalingen niet bruikbaar.

Bij de 2 patiënten met M. Werlhof met een licht vergrote milt (\pm 300 en 400 gram) waren de eerste bloedmonsters uit de milt praktisch gelijk aan die van het perifere bloed. Deze eerste twee bloedmonsters van \pm 20 ml elk werden gemakkelijk verkregen en waren waarschijnlijk van sinusoidale oorsprong. De laatste twee verkregen wij pas na langdurig maar voorzichtig manueel samendrukken van de milt. Waarschijnlijk was het bloed in de laatste twee plastic buisjes dan ook voornamelijk afkomstig van de extrasinusoidale ruimte, waar de erythrocyten in verhoogde concentratie aanwezig zijn (Glass, 1968 en Blendis, 1969).

In alle gevallen bleek het Hb-gehalte in het laatste monster belangrijker hoger te zijn dan in het eerste monster. De maximale procentuele stijging van het Hb in de 2 milten ten opzichte van het Hb in het perifere bloed bedroeg bij de 2 patiënten met M. Werlhof \pm 60%, bij de patiënt met levercirrhose \pm 60%, bij de ene patiënt met reticulose \pm 40% en de ander \pm 80%, bij de patiënt met myelosclerose \pm 50% en bij de patiënt met miltruptuur \pm 45%. De adrenaline-proef, die tevoren slechts bij 3 van de 6 patiënten met palpabele milt was verricht, was het sterkst positief bij de patiënt met het grootste verschil tussen Hb in het miltbloed en dat van het perifere bloed.

Dit onderzoek geeft uiteraard een weinig exacte indruk omtrent de concentratie van erythrocyten in de milt. Het is immers onmogelijk om uitsluitend bloed uit de extrasinusoidale ruimte te verkrijgen. Dit experiment biedt echter wel enige steun aan de theorie van een verhoogde concentratie van erythrocyten in de milt, maar het geeft geen inlichtingen over het werkelijke gehalte aan erythrocyten in de milt.

Uit tabel III blijkt, dat een buitengewoon sterke stijging van het plasma-eiwitgehalte in het miltbloed werd bepaald bij 2 patiënten met M. Werlhof en 1 patiënt met levercirrhose. Er moet echter rekening gehouden worden met de haemolyse, waardoor het plasma-eiwitgehalte als gevolg van de aanwezigheid van haemoglobine schijnbaar verhoogd wordt. Het Hb bestaat immers vrijwel uitsluitend uit eiwit. Het totale plasma-eiwitgehalte is bovendien schijnbaar verhoogd door weefseldestructie bij het uitknippen van de milt.

Overzicht van biochemische bepalingen in het bloed van geëxstirpeerde milten, vergeleken met de gegevens van de adrenaline-proef.

Biochemische bepalingen	Pat. I Trauma milt: 310 g		Pat. II M. Werlhof I milt: 140 g.			Pat. III M. Werlhof II milt: 140 g				Pat. IV Levercirrhose milt: 460 g				Pat. V Reti- culose milt: 800 g		Pat. VI Reti- culose II milt: 830 g			Pat. VII Myelo- sclerose milt: 4750 g			
	1	2	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	1	2	3	1	2	3	4
In perifere bloed																						
Hb g%	10,0		11,0			11,5				11,8				12,3		11,0				11,6		
Ht vol %	27		29			30				31				35		30				30		
tot.pl.eiwit g/L	64		65			68,5				65				60		60				60		
procentuele stijging Hb na adrenaline	—		—			—				—				5,6		16,6				15,0		
Monsters in miltbloed																						
In miltbloed																						
Hb g%	11,0	14,6	11,6	15,0	17,5	12,5	17,4	15,0	18,5	12,8	14,0	15,0	18,6	14,0	17,1	16,0	18,5	19,5	12,0	14,0	15,5	18,1
Ht vol %	28	37	30	43	52	32	50	43	54	32	41	43	56	41	47	46	55	60	31	36	43	55
tot.pl.eiwit g/L	—	—	70,0	90,5	108,0	72,5	79,0	103,0	130,0	70,0	73,5	80,0	115,0	63,0	70,0	67,0	71,0	72,5	60,0	62,0	64,0	68,0
Hb g% plasma	—	—	0,1	0,87	1,1	0,2	0,5	1,2	0,5	1,2	2,0	0,20	0,30	0,35	2,4	—	—	—	0,19	0,20	0,28	0,42

Tabel III

d. **Samenvatting.**

1) Bij 20 patiënten met vergrote en sterk haemoconcentrerende milt steeg het plasma-eiwitgehalte na adrenaline gemiddeld met 2,8%. Bij 10 patiënten met niet vergrote milt steeg het eiwitgehalte gemiddeld slechts met 1,5%. Dit verschil was echter juist niet statistisch significant. Hieruit zou men moeten opmaken, dat de plasma-indikking in de milt van geen of weinig betekenis is. Het lijkt niet aannemelijk, dat het algehele vasomotorische effect van adrenaline bij patiënten met vergrote milt verschilt van dat bij patiënten met normale milt. De sterke verhoging van de plasma-eiwitconcentratie tijdens de adrenaline-proef, waarvoor een aanduiding werd gevonden, zal dan ook waarschijnlijk zijn oorzaak vinden in de vergrote, goed concentrerende milt zelf.

2) Bij 42 patiënten met palpabele milt bleek een significante correlatie te bestaan tussen de procentuele stijging van het niet gecorrigeerde Hb-gehalte en die van het plasma-eiwitgehalte na toediening van adrenaline. Dit zou wijzen op een relatie tussen het vermogen van de milt tot indikken van bloed en plasma tijdens de adrenaline-proef.

3) Bij 6 patiënten met vergrote milt en 1 patiënt met miltruptuur werd onmiddellijk na operatieve verwijdering van de milt het bloed uit dit orgaan gedrukt. De Hb-concentratie in het miltbloed bleek in een aantal bloedmonsters 40 tot 80% hoger te zijn dan het Hb-gehalte in het perifere bloed. Het gemeten Hb-gehalte in het miltbloed is weinig exact, omdat er steeds menging optreedt tussen bloed uit de sinusoidale en extrasinusoidale ruimte. Door haemolyse van erythrocyten in de milt en destructie van miltweefsel ten gevolge van het leegknippen van de milt, werden schijnbaar sterk verhoogde waarden van het totale plasma-eiwitgehalte in het miltbloed verkregen. Het waargenomen totale plasma-eiwitgehalte in het bloed, dat uit de milt werd gedrukt, geeft dus geen inzicht in het totale plasma-eiwit in de milt.

HOOFDSTUK V

DE INVLOED VAN ADRENALINE OP DE PERIFERE CONCENTRATIE VAN ERYTHROCYTEN

a. Resultaten van het onderzoek.

De invloed van adrenaline op de perifere concentratie van erythrocyten bepaalden wij door geregelde metingen van het haemoglobinegehalte (voortaan Hb genoemd), de haematocrietwaarde (voortaan Ht genoemd) en de met radioactief chroom gemerkte erythrocyten (voortaan ⁵¹Cr-erythrocyten genoemd). Deze bepalingen verrichtten wij gedurende de adrenaline-proef bij in totaal 60 patiënten (zie hoofdstuk III).

Tabel IV

De stijging van Hb, Ht, ⁵¹Cr-erythrocyten en totaal plasma-eiwit in het perifere bloed van 60 patiënten na toediening van $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan.

Milt-grootte	Aantal patiënten	Gemiddelde %-stijging Hb		Gemiddelde %-stijging Ht		Gemiddelde %-stijging ⁵¹ Cr-Er.		Gemiddelde %-stijging tot. plasma-eiwit	Correctie factor
		Zonder correctie	Met correctie	Zonder correctie	Met correctie	Zonder correctie	Met correctie		
Zonder milt	8	+1,6	+0,4	+1,5	+0,4	+1,3	+0,3	+1,6	1,0
Niet palpabele milt	10	+1,6	+0,6	+1,5	+0,6	+1,5	+0,6	+1,5	0,9
Palpabele milt	42	+7,4	+5,7	+7,3	+5,6	+6,0	+4,4	+2,5	1,7

In tabel IV geven wij een overzicht van de gemiddelde resultaten. De 60 patiënten zijn verdeeld in 3 groepen, nl. 8 patiënten zonder milt, 10 controle-patiënten met normale, niet palpabele milt en 42 patiënten, die een milt hebben, welke bij expiratie minstens 1 cm onder de linker ribbenboog

palpabel is. In de tabel zijn de gemiddelde procentuele veranderingen aangegeven van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten, alsmede van het totale plasma-eiwitgehalte. In hoofdstuk III is uiteengezet, hoe wij uit de stijging van het plasma-eiwitgehalte en uit de haematocrietwaarde de correctiefactor berekenen om de zuivere toeneming zonder plasma-indikking van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten te bepalen. De gemiddelde correctiefactor vindt men in de laatste kolom van tabel IV en de gecorrigeerde gegevens zijn telkens in de kolom „met correctie” opgesteld. **In het vervolg zullen wij ons uitsluitend tot deze gecorrigeerde veranderingen van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten bepalen; een procentuele stijging van deze grootheden, ook zonder dat dit als zodanig is vermeld, betekent dus steeds een op plasma-indikking gecorrigeerde waarde.**

Tabel V

De stijging van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed van 60 patiënten na toediening van $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan.

Milt-grootte	Aantal patiënten	Gemiddelde %-stijging Hb + spreiding	Gemiddelde %-stijging Ht + spreiding	Gemiddelde %-stijging ^{51}Cr -erythr. + spreiding
Zonder milt	8	+0,6 (-0,3 — +1,4)	+0,4 (-0,3 — +1,7)	+0,3 (-0,7 — +1,2)
Niet palpabele milt	10	+0,6 (-1,0 — +2,5)	+0,6 (-0,5 — +2,2)	+0,6 (-1,3 — +2,1)
Palpabele milt %-stijging Hb < 5%	22	+1,4 (-1,1 — +3,4)	+1,5 (-0,5 — +3,7)	+1,4 (0,0 — +3,8)
Palpabele milt %-stijging Hb > 5%	20	+10,5 (+5,2 — +29,3)	+10,2 (+5,6 — +28,5)	+7,6 (+2,5 — +14,5)

Er bestaat een vloeiende overgang van geen naar zeer sterke haemconcentratie in de milt. Wij hebben de 5% stijging van Hb in het perifere bloed tijdens de adrenaline-proef, als onderscheid tussen slecht en goed concentrerende milten, geheel arbitrair gekozen. Wij hebben de 42 patiënten met splenomegalie in 2 groepen verdeeld, nl. in een groep van 20 patiënten, bij wie het Hb-gehalte in het perifere bloed na adrenaline-toediening **meer** dan 5% steeg („goede concentratie”) en een groep van 22 patiënten, bij wie het Hb **minder** dan 5% steeg („slechte concentratie”). De gegevens van tabel IV zijn in tabel V met deze onderverdeling nog eens opgesteld, nu met de spreiding erbij. Uit een globale beschouwing van de cijfers blijkt reeds, dat de veranderingen in Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten grotendeels parallel gaan.

De stijging van Hb en Ht bij miltlozen en bij patiënten met normale milt gaat de 2,5% niet te boven. Bij patiënten met vergrote milt ligt dit geheel anders; hier kan zich in extreme omstandigheden zelfs een stijging van Hb en Ht van bijna 30% voordoen, maar er zijn ook sterk vergrote milten, die in het geheel geen stijging van Hb en Ht in het perifere bloed na adrenaline opleveren.

Uit tabel IV hebben we de significantie berekend van het verschil tussen de gemiddelde stijging van het Hb van de 42 patiënten met palpabele milt (+5,7%) en die van de 10 patiënten met normale milt (+0,6%). Dit bleek hoogst significant te zijn met een éézijdige overschrijdingskans volgens Wilcoxon van 0,10%.

Een zelfde significantie heeft het verschil tussen de 42 patiënten met palpabele milt en de 8 miltlozen. Soortgelijke berekeningen maakten wij betreffende de overeenkomstige verschillen tussen de stijging van Ht en ^{51}Cr -erythrocyten en ook hier blijkt de significantie van het verschil tussen de patiënten met palpabele milt enerzijds en de patiënten met normale respectievelijk zonder milt anderzijds, groot te zijn (éézijdige overschrijdingskansen 0,03% resp. 0,05%).

Als een grote milt een sterk haemoconcentreerend vermogen heeft, zal dit na het uitdrijven van het sterk geconcentreerde bloed bij een prae-existent laag Hb-gehalte in het perifere bloed een relatief grotere stijging van het Hb veroorzaken dan bij een prae-existent hoog Hb-gehalte. Wij hebben in ons materiaal onderzocht of wij hiervoor een vingervijzing konden vinden. Hiertoe vergeleken wij bij 42 patiënten met palpabele milt de relatieve stijging van het Hb-gehalte na adrenaline-toediening met het prae-existente Hb-gehalte. Er bleek echter geen correlatie te bestaan ($r = -0,176$, $p > 0,05$). Merkwaardigerwijs was deze correlatie wel te berekenen, als wij de procentuele stijging Ht uitzetten tegen de prae-existente Ht ($r = -0,435$, $p < 0,005$).

In dit verband mag nog een soortgelijke, verder buiten het kader van deze verhandeling vallende, waarneming vermeld worden. Bij 29 patiënten met palpabele milt, bij wie de overlevingsduur van de erythrocyten werd bepaald, vergeleken wij de prae-existente Hb en Ht van het perifere bloed met de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten. Met betrekking tot het Hb was er geen correlatie ($r = 0,198$, $p > 0,05$), maar wel bestond die er ten aanzien van de Ht ($r = 0,468$, $p < 0,01$).

b. De reproduceerbaarheid van de adrenaline-proef.

Bij 40 patiënten, van wie 28 lijdende aan een of andere vorm van splenomegalie, voerden wij de adrenaline-proef twee maal uit en wel op 2 opeenvolgende dagen. Dit gaf ons de gelegenheid om de reproduceerbaarheid van de proef te bestuderen. In tabel VI vindt men de gemiddelde procentuele veranderingen van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten tijdens de eerste en tweede adrenaline-proef bij onze groepen proefpersonen. Er blijkt een hoge mate van reproduceerbaarheid te bestaan. De reproduceerbaarheid bij één individu van de procentuele veranderingen van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten blijkt uit figuur 4, 5 en 6. Als de uitkomsten van de eerste en de tweede adrenaline-proef gelijk zijn, dan liggen de punten op een lijn, die een hoek maakt van 45° met de x-as en door het 0-punt gaat. Ook hier is van een redelijke reproduceerbaarheid sprake, alhoewel van individu tot individu een

Tabel VI

De stijging van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten na toediening van $3/4$ mg adrenaline subcutaan in proeven op 2 opeenvolgende dagen bij 40 patiënten.

Milt-grootte	Aantal patiënten	Gemiddelde %-stijging Hb		Gemiddelde %-stijging Ht		Gemiddelde %-stijging ^{51}Cr -Er.	
		1ste adrenaline proef	2de adrenaline proef	1ste adrenaline proef	2de adrenaline proef	1ste adrenaline proef	2de adrenaline proef
Zonder milt	8	+0,4	+0,2	+0,4	+0,4	+0,3	+0,2
Niet palpabele milt	4	+0,6	+0,6	+0,6	+0,4	+0,6	+0,5
Palpabele milt stijging Hb <5%	16	+1,2	+1,6	+1,2	+1,6	+1,5	+2,2
Palpabele milt stijging Hb >5%	12	+10,3	+9,5	+10,1	+10,4	+6,9	+7,7

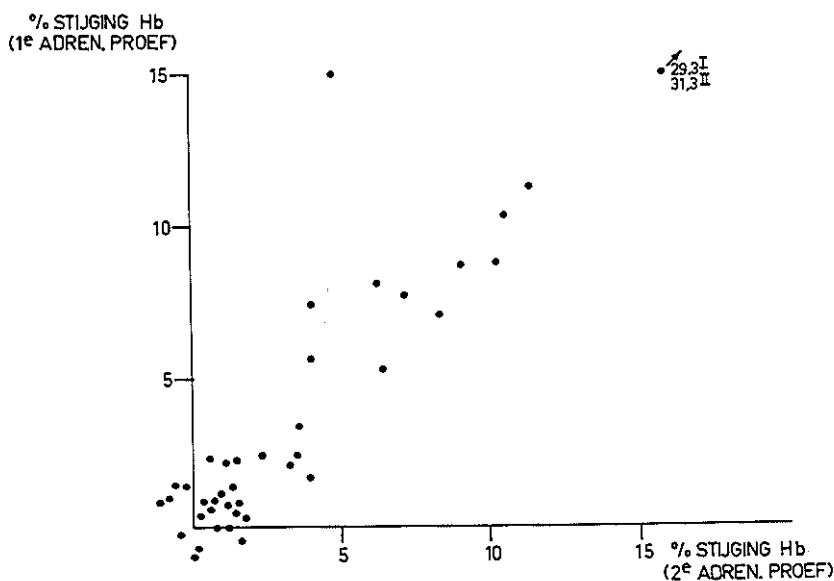


Fig. 4: De relatie tussen de procentuele stijging van het Hb tijdens de eerste en tweede adrenaline-proef bij 40 patiënten.

% STIJGING H¹criet
(1^e ADREN. PROEF)

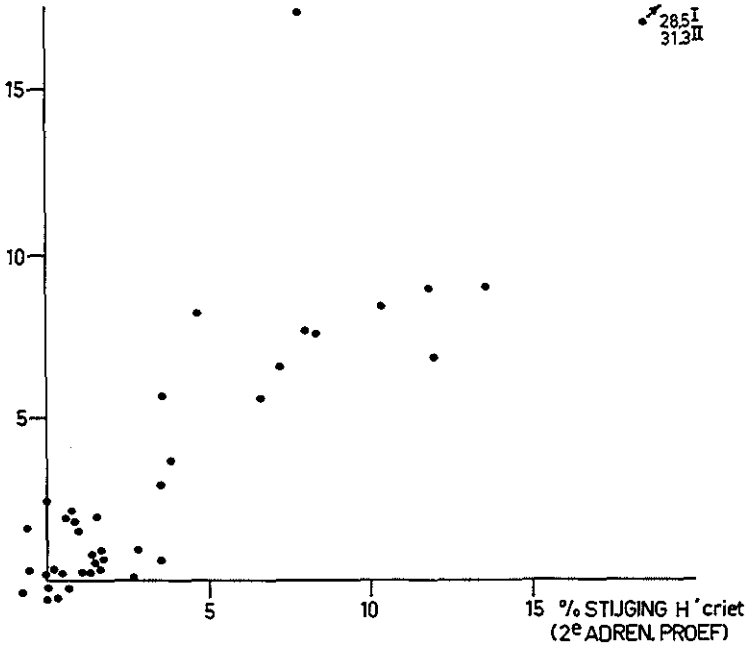


Fig. 5: De relatie tussen de procentuele stijging van de Ht tijdens de eerste en tweede adrenaline-proef bij 40 patiënten.

% STIJGING
⁵¹Cr-ERYTHROC.
(1^e ADREN. PROEF)

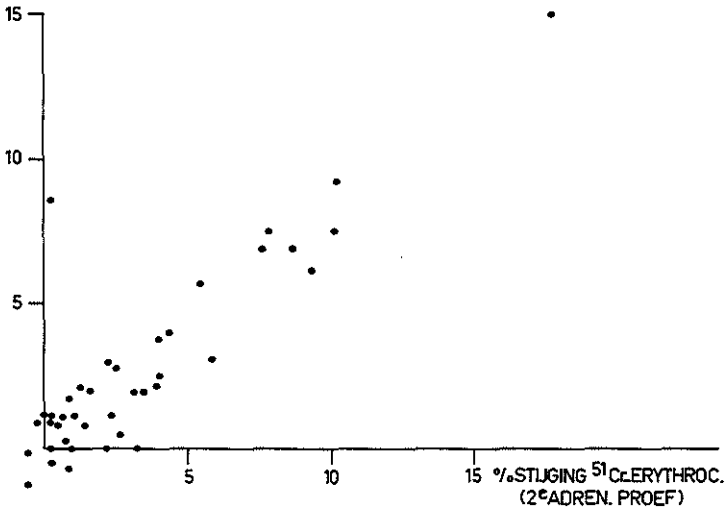


Fig. 6: De relatie tussen de procentuele stijging van de ⁵¹Cr-erythrocyten tijdens de eerste en tweede adrenaline-proef bij 40 patiënten.

flink verschil in reactie op adrenaline bestaat.

Het verschil in stijgingspercentage tussen 2 opeenvolgend uitgevoerde proeven bleek in een proevenreeks gemiddeld maximaal 0,8% en in de individuele proeven maximaal 10,1% te bedragen. Het verschil tussen de gemiddelde procentuele stijging van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten in 2 opeenvolgende proeven kunnen wij niet bewezen achten, aangezien deze geen van alle statistisch significant zijn. Later (zie hoofdstuk VII) zal aan de „hogere“ procentuele stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten in de tweede adrenaline-proef nog nader aandacht worden geschonken.

c. **Bespreking.**

De hoeveelheid bloed, die bij normalen door de milt per minuut stroomt, blijkt op grond van onderzoekingen van Hughes Jones (1957) $\pm 4\%$ van het hartminutenvolume te bedragen. Het stasiscompartiment of de extrasinusoïdale ruimte bevat bij normale milten 20 tot 40 ml bloed en is dus quantitatief van weinig betekenis voor de erythrocytensequestratie (Motulsky, 1958 en Crosby, 1959). Als de totale hoeveelheid bloed in een normale milt met b.v. een haematocrietwaarde van 70 vol. %, zich in de grote bloedsomloop stort, zullen de Hb en Ht van het perifere bloed dan ook slechts weinig stijgen. Dit laat zich als volgt berekenen. Als zich nl. 50 ml bloed met een Ht van b.v. 70 vol. % voegt bij 5000 ml bloed met een Ht van b.v. 40 vol. % neemt het bloedvolume toe tot 5050 ml en het erythrocytenvolume tot 2035 ml. De Ht in het perifere bloed stijgt dan van 40 naar 40,3 vol. % oftewel met 0,7 %. Dit is ongeveer de stijging, die wij bij de mensen met normale milt zagen (Glass, 1968).

Onder pathologische omstandigheden, als de milt belangrijk vergroot is, zoals b.v. bij de hereditaire spherocyttaire anaemie, kan het stasiscompartiment echter gemakkelijk een halve liter bloed bevatten. Als deze hoeveelheid bloed, die b.v. een Ht van 70 vol. % heeft, zich in de bloedsomloop stort, zal dit de perifere haematocriet volgens een soortgelijke berekening met 6,8% doen stijgen (Blendis, 1969, Garnet, 1969).

Teneinde een meer quantitatief inzicht in het mechanisme van de miltcontractie te krijgen, is het van belang de volgende factoren te kennen:

1. de plaats, de hoeveelheid en de concentratie van de erythrocyten in de milt,
2. de mate, waarin de erythrocyten door de milt actief of passief in de bloedbaan worden gestort.

ad 1. Zoals reeds door vele onderzoekers, Motulsky (1958), Prankerd (1963), Toghill (1964), is aangetoond, worden de erythrocyten in verhoogde concentratie in de extrasinusoïdale ruimte of Billroth Cords aangetroffen bij patiënten met hereditaire spherocyttaire anaemie en bij andere vormen van haemolytische anaemieën. Deze erythrocyten worden, zoals reeds eerder werd uiteengezet, mogelijk ten gevolge van veranderde membraaneigenschappen van de erythrocyten, door de Billroth Cords verzameld en vervolgens ter plaatse vastgehouden. Er zijn ook kunstmatige membraanveranderingen van de erythrocyten bekend, b.v. na voorbehandeling met trypsine of arsenicum (Motulsky, 1958).

In deze gevallen worden de erythrocyten in het gehele reticulo-endotheliale

systeem en relatief in mindere mate door de milt afgebroken. Waarom zich in dergelijke gevallen zo weinig sequestratie in de milt voordoet, is onbekend.

Men stelt zich nu voor, dat de verblijfsduur van de erythrocyten in de Billroth Cords onder pathologische omstandigheden verlengd is. Als er slechts een geringe uitwisseling van erythrocyten tussen de extrasinusoïdale ruimte en de sinussen van de milt is, zal de concentratie én de hoeveelheid van de erythrocyten in de extrasinusoïdale ruimte geleidelijk toenemen. Verblijven de erythrocyten lang genoeg in de milt, dan gaan zij te gronde door:

- a. tekort aan glucose voor de stofwisseling van de erythrocyten (waarschijnlijk door de hoge concentratie van erythrocyten) Prankerd (1960);
- b. beschadiging van de membraan van de erythrocyten, Rifkind (1957);
- c. phagocytosis van de erythrocyten door bepaalde reticulumbellen van de milt, Jandl (1965).

ad 2. Green e.a. (1960) zagen in proeven op honden na prikkeling van de nervus splanchnicus en na toediening van noradrenaline en adrenaline een verminderde bloedstroom in de milt en een verhoogde uitstorting van miltbloed in de bloedsomloop. Zij kwamen op grond van deze proeven tot de conclusie, dat het uitstorten van bloed door de milt primair het gevolg is van constrictie van de aanvoerende bloedvaten met secundair een miltontleiding door de elastische samentrekking van de milt.

Toghill (1964) achtte een vermindering van de bloeddoorstroming in de milt als oorzaak van haar ontleding onwaarschijnlijk en wel op grond van het volgende:

- a. Tijdens een noradrenaline- en adrenaline-infuus zou volgens Toghill (1964) de initiële snelle opnemingsfase van de ^{51}Cr -erythrocyten door de milt **niet** geringer zijn dan zonder het noradrenaline- of adrenaline-infuus. De initiële snelle opname van ^{51}Cr -erythrocyten in de milt blijkt nl. een maat te zijn voor de bloeddoorstroming door de sinussen van de milt.
- b. Een uitsluitend effect van noradrenaline en adrenaline op de sfincter van de arteria lienalis biedt geen verklaring voor het uitstorten van de erythrocyten uit de extrasinusoïdale ruimte, een feit, dat met isotopen-proeven en met anatomisch onderzoek reeds voldoende is vastgesteld.

Volgens Toghill (1964) doen noradrenaline en adrenaline het gladde spierweefsel in de trabeculae contraheren, zodat de extrasinusoïdale ruimte kleiner wordt en het geconcentreerde bloed in de sinusoiden en vena lienalis wordt gestort.

Op grond van eigen onderzoekingen (zie hoofdstuk VI) kunnen wij bij de door ons onderzochte patiënten zowel een vermindering van de bloeddoorstroming in de milt tijdens de adrenaline-proef vaststellen, als ook een uitstorting van geconcentreerd bloed uit de extrasinusoïdale ruimte in de circulatie door miltcontractie.

Met de ons ten dienste staande gegevens zouden wij onze adrenaline-proef nu als volgt willen analyseren.

Wij beginnen met de intraveneuze inspuiting bij een patiënt met zijn eigen erythrocyten, die van te voren met ^{51}Cr gemerkt zijn. Deze erythrocyten mengen zich in de bloedbaan en worden onder andere opgenomen in de milt. Afhankelijk van de grootte van de extrasinusoïdale ruimte in de milt

duurt deze opnemingsfase in de milt 5 tot 30 minuten. Wij meten dit door een snelle toeneming van de radioactieve straling boven de milt. Nadien worden deze gemerkte erythrocyten in de extrasinusoïdale ruimte geconcentreerd (zie verder hoofdstuk VI). Als nu adrenaline subcutaan (of in infuus) wordt toegediend, contraheert de milt zich en stort zij het geconcentreerde bloed uit in de grote bloedsomloop. De concentratie van gemerkte erythrocyten in het perifere bloed stijgt en de intensiteit van de radioactieve straling boven de milt daalt.

Om onze gegevens te interpreteren, dienen wij de haemodynamische functies van de milt als volgt te verdelen:

1. opneming van erythrocyten in de milt;
2. concentratie van erythrocyten in de milt;
3. uitdrijving van erythrocyten uit de milt.

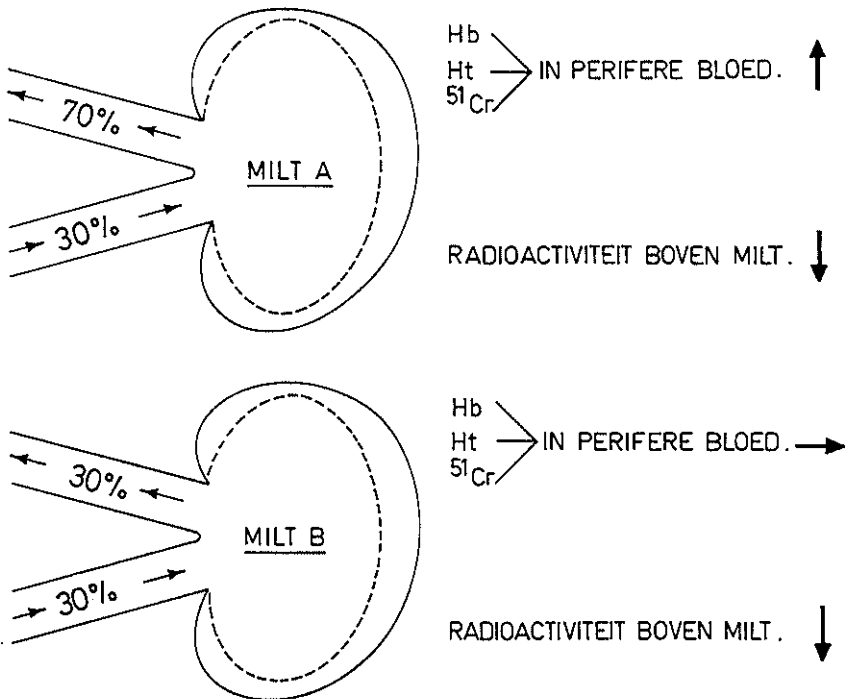


Fig. 7: Schema van de miltcontractie.

Eventuele abnormaliteiten in deze functies behoeven niet steeds parallel te gaan en het effect van gedifferentieerde stoornissen in deze functies op de resultaten van ons onderzoek zijn grafisch weergegeven in fig. 7. Hierin zijn 2 hypothetische milten afgebeeld. De eerste (Milt A) heeft een normale opneming en normale concentratie (b.v. tot een haematocrietwaarde van 70 vol. %) en een normale uitdrijving van erythrocyten. De tweede (Milt B) heeft een normale opneming, géén concentratie en een normale uitdrijving

van erythrocyten. Na inspuiting van adrenaline daalt bij Milt A de radioactiviteit boven de milt en deze stijgt in het perifere bloed. Bij Milt B neemt na adrenaline de straling boven de milt wel af, maar deze stijgt in het perifere bloed niet, aangezien de concentratie van gemerkte erythrocyten in de milt gelijk is aan die van het perifere bloed.

Tabel VII

Hypothetische mogelijkheden van haemodynamische miltfunctie bij patiënten met splenomegalie.

Haemodynamische miltfuncties	Na inspuiting $^{51}\text{Cr-Er.}$	Na inspuiting $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan	
	Meting ^{51}Cr -straling boven de milt	Meting ^{51}Cr -straling boven de milt	Meting ^{51}Cr -straling in perifere bloed
Milt A { Verhoogd opname Verhoogde haemoconc. Verhoogde uitdrijving	↑	↓	↑
Milt B { Verhoogd opname Geen haemoconc. Verhoogde uitdrijving	↑	↓	=
Milt C { Verhoogd opname Geen haemoconc. Geen uitdrijving	↑	=	=
Milt D { Geringe opname Geen haemoconc. Matig/verhoogde uitdrijving	niet verhoogd	↓	=
Milt E { Geringe opname Geen haemoconc. Geen uitdrijving	niet verhoogd	=	=

In tabel VII is dit nog eens schematisch samengevat. Hieraan zijn nu Milt C, D en E toegevoegd. Milt C heeft een verhoogd opnemend vermogen van ^{51}Cr -erythrocyten zonder een uitdrijvend vermogen. Milt D en E kunnen slechts in geringe mate de ^{51}Cr -erythrocyten opnemen en relatief veel, respectievelijk weinig uitdrijven. In de resultaten is in ons schema, vooruitlopend op hoofdstuk VI, ook opgenomen de meting van de radioactiviteit boven de milt na injectie van ^{51}Cr -erythrocyten en later na toediening van adrenaline.

Bij geen van de 3 theoretische mogelijkheden, C, D en E is een procentuele stijging van ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed te zien. In geval C en E niet, omdat de milt het bloed niet uitdrijft en in geval D en E niet, omdat de milt het bloed niet concentreert. Tabel VIII toont op grond van arbitraire criteria de onderverdeling van de theoretische miltfuncties bij onze 40 patiënten met palpabele milt. Het blijkt, dat het merendeel (28 patiënten) een redelijk haemoconcentreerend en uitdrijvend vermogen heeft. In hoofdstuk VI zal hierop verder worden ingegaan.

Tabel VIII

Haemodynamische miltfunctie bij 40 patiënten met splenomegalie.

Haemodynamische miltfuncties	Aantal patiënten	Opname index	Afgifte-index	%-stijging ⁵¹ Cr-Er.
Milt A { Verhoogde opname Verhoogde haemoconc. Verhoogde uitdrijving	28	>1,0	>0,20	>1,2
Milt B { Verhoogde opname Geen haemoconc. Verhoogde uitdrijving	8	>1,0	>0,20	<1,2
Milt C { Verhoogde opname Geen haemoconc. Geen uitdrijving	1	>1,0	<0,20	<1,2
Milt D { Geringe opname Geen haemoconc. Matig/verhoogde uitdrijving	2	<1,0	>0,20	<1,2
Milt E { Geringe opname Geen haemoconc. Geen uitdrijving	1	<1,0	<0,20	<1,2

Het aantonen van het vermogen van de milt tot versterkte haemoconcentratie en uitdrijving bij patiënten met palpabele milt heeft een aantal praktische consequenties:

1. bij deze patiënten mag men relatieve veranderingen van Hb en Ht van het perifere bloed niet voelstoots als indicator van veranderingen in het bloedvolume aanvaarden,
2. bij de bepaling van het totale bloedvolume moet men rekening houden met een ernstige fout ten gevolge van onvoldoende menging van gemerkte erythrocyten in de verhoogde erythrocytenconcentratie in de grote milt (zie hoofdstuk VII),
3. het toedienen van adrenaline kan tijdelijk duidelijke haemodynamische gevolgen hebben. Zo steeg bij één van onze patiënten met palpabele milt het Hb met bijna 30% na toediening van adrenaline. Als men een Ht van 70 vol. % voor het miltbloed aanneemt, dan is uit onze gegevens te berekenen, dat er tijdens een miltcontractie ± 2 liter geconcentreerd bloed in de circulatie komt (Zie hoofdstuk X).

Overigens blijft een exacte berekening dienaangaande onmogelijk, omdat wij hier te maken hebben met één vergelijking met 2 onbekenden; deze laatste zijn nl. de hoeveelheid bloed, die door de milt wordt uitgedreven en de haematocrietwaarde van het miltbloed.

d. Samenvatting.

Na toediening van adrenaline blijkt bij normalen het gecorrigeerde Hb, Ht en ⁵¹Cr-erythrocyten in het perifere bloed gemiddeld met 0,6% te

stijgen. Bij patiënten zonder milt is dit gemiddeld 0,4%, maar bij patiënten met palpabele milt bedraagt dit voor Hb en Ht gemiddeld 5,7%, variërend van -1 tot +29%. De procentuele stijging van ⁵¹Cr-erythrocyten is gemiddeld +4,4% en blijft dus ten achter bij de gemiddelde procentuele stijging van het Hb en de Ht.

Als de adrenaline-proef de volgende dag bij dezelfde patiënt opnieuw wordt uitgevoerd, blijken de stijgingen van Hb, Ht en ⁵¹Cr-erythrocyten bijna identiek te zijn aan die van de vorige dag.

De verklaring van dit fenomeen bestaat in het haemoconcentrerend vermogen van de milt; het bloed kan hierin tot een haematocrietwaarde van 70 vol. % indikken. Als het bloedopnemend vermogen van de milt vergroot is, b.v. in gevallen van splenomegalie, zal miltcontractie een uitstorting van geconcentreerd bloed en dus een stijging van Hb en Ht in het perifere bloed tot gevolg hebben. Dit kan in extreme gevallen blijikbaar zelfs gaan tot een stijging van 30%. Van de 40 door ons onderzochte patiënten met palpabele milt bleken 28 te beschikken over een verhoogd opnemend en uitdrijvend vermogen van geconcentreerd bloed door de milt. Bij 8 patiënten was het bloedopnemend en -uitdrijvend vermogen van de milt wel verhoogd (blijkens het beloop van de stralingsintensiteit boven de milt tijdens de adrenaline-proef), maar het bloed werd in de milt niet geconcentreerd, aangezien het Hb en de Ht in het perifere bloed niet stegen.

De praktische consequenties hiervan liggen in de bepalingen van het bloedvolume. Relatieve veranderingen van het bloedvolume kunnen uit het beloop van het Hb onvoldoende vastgesteld worden als er een vergrote, sterk haemoconcentrerende milt bestaat en bij bepalingen van het absolute erythrocytenvolume zal men in die gevallen rekening moeten houden met onvoldoende menging van gemerkte erythrocyten in de milt (zie hoofdstuk VII). Verder zal de uitstorting van een grote hoeveelheid geconcentreerd bloed in de bloedsomloop (in extreme gevallen tot 2 liter gaande) bij enkele patiënten kunnen leiden tot een overbelasting van het hart.

HOOFDSTUK VI

DE METING VAN DE RADIOACTIVITEIT BOVEN DE MILT

a. **Methodiek.**

De opneming van de ^{51}Cr -erythrocyten in de milt registreerden we door continu de radioactieve straling boven de milt te meten op een vaste afstand van de huid (zie hoofdstuk III). Deze gemeten radioactiviteit werd uitgedrukt als factor van de standaard, die steeds $\frac{1}{3}$ bedroeg van de toegediende hoeveelheid ^{51}Cr -erythrocyten. Dat wil zeggen, als de miltopname-index 1,0 bedraagt dan is de activiteit, die boven de milt gemeten wordt, gelijk aan de gemeten activiteit boven de standaard of aan $\frac{1}{3}$ deel van de toegediende dosis. In geval van 2,0 is deze 2 maal zo groot, etc. Dit geldt uiteraard slechts, als de kegel van de collimator de gehele milt omvat. In gevallen van een zeer sterk vergrote milt (d.w.z. meer dan 3 cm onder de ribbenboog palpabel) valt deze er buiten: in deze gevallen geven onze metingen een te lage uitkomst van de miltindex aan. Met behulp van deze methode worden de metingen bij verschillende patiënten onderling vergelijkbaar. Wanneer we in het vervolg over de opneming en daling van de radioactieve straling boven de milt spreken, zullen wij onderscheid maken in **miltopname-index** (= maximale straling boven de milt na inspuiting van ^{51}Cr -erythrocyten) en **miltafgifte-index** (= maximale daling van de straling boven de milt na inspuiting van adrenaline). Beide zijn uitgedrukt als factor van de toegediende dosis radioactiviteit en onderling tot op zekere hoogte vergelijkbaar.

b. **Miltindex na inspuiten van ^{51}Cr -erythrocyten (miltopname-index).**

Van de 60 patiënten, bij wie de adrenaline-proef is uitgevoerd, is bij 50 direct na inspuiting van ^{51}Cr -erythrocyten, de radioactieve straling boven de milt gemeten. In tabel IX zijn de resultaten weergegeven. Bij de 10 patiënten met niet palpabele milt bedraagt de gemiddelde miltindex 0,70 met een maximum van 1,0. De patiënten met palpabele milt laten een veel grotere spreiding zien en in de meeste gevallen ook een grotere opneming. De gemiddelde miltindex bij deze laatste groep bedraagt 1,92 met een maximale waarde van 4,3.

Hierbij dienen we echter te bedenken, dat bij de sterk vergrote milten, d.w.z. > 3 cm palpabel, deze miltindex wordt onderschat, omdat een gedeelte buiten de kegel van de collimator valt. Met de door ons gebruikte methode blijkt de miltindex bij $\frac{1}{3}$ van de patiënten met palpabele milt te worden ondergewaardeerd.

De snelheid en de wijze van stijging van de radioactiviteit boven de milt tot het maximale niveau is op nauwkeurige wijze bij 12 patiënten onderzocht. Bij deze patiënten kon men na het inspuiten van ^{51}Cr -erythrocyten 2 fasen onderscheiden, nl. een fase van een **snelle** en een fase van een **lang-**

Tabel IX

Miltopname-index na inspuiting ⁵¹Cr-erythrocyten.

Miltgrootte	Aantal patiënten	Opname-index (gemiddelde + spreiding)	
Niet palpabele milt	10	0,70	(0,38 - 1,00)
Palpabele milt	40	1,92	(0,66 - 4,33)

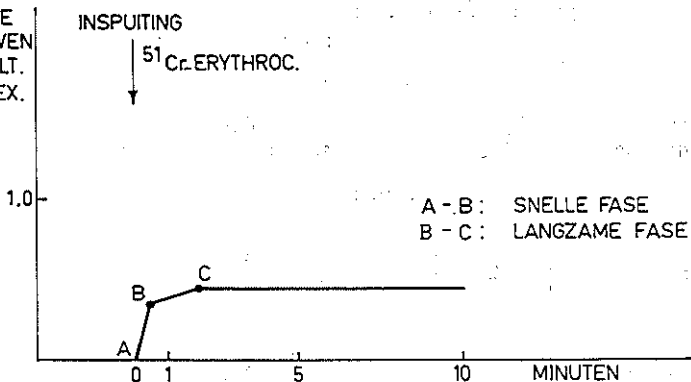
zame stijging van de radioactieve straling boven de milt. Bij onze patiënten waren we in staat vrij nauwkeurig de overgang van de snelle naar de langzame fase tijdens de opname van ⁵¹Cr-erythrocyten te onderscheiden. De snelle fase duurde bij alle patiënten 1 à 2 minuten. Fig. 8 geeft een schematisch voorbeeld van de wijze van opname bij een niet palpabele milt en bij 2 palpabele milten met respectievelijk een slecht en een goed haemoconcentrerend vermogen. Op het door de pijl aangegeven moment wordt een hoeveelheid bloed van 19 ml, bevattende de ⁵¹Cr-erythrocyten, in 10 seconden intraveneus ingespoten. In één minuut tijds stijgt de radioactiviteit boven de milt afhankelijk van de hoeveelheid gemerkte erythrocyten, die hierin worden opgenomen. Daarna gaat de stijging van radioactieve straling veel langzamer tot de straling een constant niveau bereikt. Bij een patiënt met normale milt is dit reeds 2 minuten na inspuiting bereikt. Bij een vergrote milt, die blijkens de later uitgevoerde adrenaline-proef een sterk haemoconcentrerend en uitdrijvend vermogen heeft, is het constante niveau pas na 10 minuten, soms zelfs pas na 60 minuten bereikt; bij de wel palpabele maar niet goed concentrerende milt ligt deze tijdsduur dicht bij die van de normale milt. Fig. 9 geeft een voorbeeld van de werkelijke meting van de straling boven de milt. Dit is een matig concentrerende, vergrote milt met een snelle fase van 1 minuut en een langzame fase van 4 minuten.

Tabel X laat zien, dat het maximale niveau bij de 2 niet palpabele milten en de 3 wel palpabele, maar slecht concentrerende milten binnen 5 minuten na inspuiting wordt bereikt.

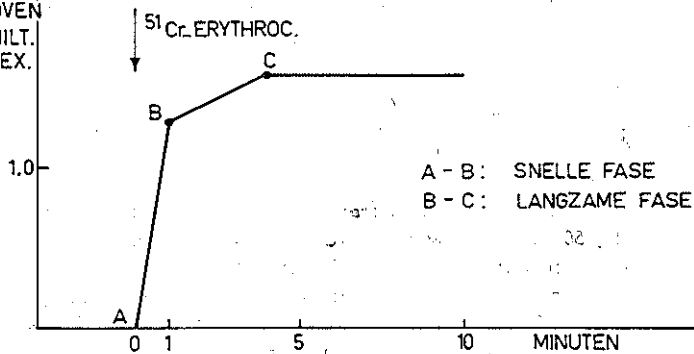
Alleen bij de 7 patiënten met palpabele, goed concentrerende milten is de langzame fase veel langer, gemiddeld bijna een half uur en maximaal 1 uur.

Na toediening van ⁵¹Cr-erythrocyten namen we, evenals Toghil (1964) en Harris (1958), boven de andere organen uitsluitend een snelle toename van de radioactieve straling waar, die even lang duurde als de snelle fase boven de milt. Hieruit zou men kunnen concluderen, dat de snelle fase bij de milt correspondeert met de radioactiviteit van het nog intrasinusoïdaal gelegen bloed. De langzame fase representeert dan de langzame vulling van de extrasinusoïdale ruimte. Afgaande op de gegevens in tabel X zou de hoeveelheid bloed, die bij de palpabele, goed concentrerende milten de langzame fase bewerkstelligt, gemiddeld ongeveer $\frac{1}{3}$ gedeelte van het totale miltbloed omvatten. Immers de miltindex bedroeg na de snelle fase gemiddeld 1,16, terwijl deze in de langzame fase gemiddeld nog slechts met 0,50 steeg.

A.
 RADIOACTIEVE
 STRALING BOVEN
 NORMALE MILT.
 OPNAME INDEX.



B.
 RADIOACTIEVE
 STRALING BOVEN
 VERGROTE MILT.
 OPNAME INDEX.



C.
 RADIOACTIEVE
 STRALING BOVEN
 VERGROTE MILT.
 OPNAME INDEX.

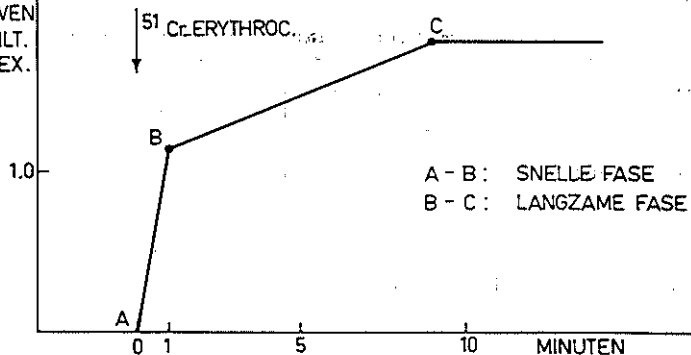


Fig. 8: Schema van de miltopname-index bij 3 milten.

Tabel X

**De opname-index en de tijdsduur van de snelle en langzame fase
na toediening van ⁵¹Cr-Erythrocyten.**

Milt-grootte	Aantal patiënten	Opname-index van snelle fase (gemidd. + spreiding)	Tijdsduur snelle fase	Opname-index van langzame fase (gemidd. + spreiding)	Tijdsduur langzame fase (gemidd. + spreiding)
Niet palpabele milt	2	0,61 (0,35 - 0,86)	1 min. 1 min.	0,14 (0,07 - 0,21)	3 min. (2 - 4 min.)
Palpabele milt	10	1,09 (0,49 - 1,60)	1 min. 1 min.	0,44 (0,16 - 0,72)	17 min. (3 - 60 min.)
Palpabele milt %-stijging Hb < 5%	3	0,93 (0,49 - 1,30)	1 min. 1 min.	0,29 (0,16 - 0,50)	4 min. (2 - 5 min.)
Palpabele milt %-stijging Hb > 5%	7	1,16 (0,74 - 1,60)	1 min. 1 min.	0,50 (0,26 - 0,72)	24 min. (8 - 60 min.)

c. Milindex tijdens de adrenaline-proef (Miltafgifte-index).

Bij 50 patiënten werd de radioactieve straling boven de milt gemeten gedurende de adrenaline-proef. In tabel XI zijn de resultaten weergegeven. Bij 10 patiënten met niet palpabele milten bedraagt de gemiddelde milt-afgifte-index 0,17 met een spreiding van 0,04 tot 0,29. Dit wil zeggen, dat van de radioactieve straling boven de milt, die gemiddeld tot 0,70 stijgt, niet meer dan gemiddeld 24% in de bloedsomloop verdwijnt na inspuiting van ¼ mg adrenaline.

Tabel XI

Miltafgifte-index tijdens de 1ste adrenaline-proef.

Miltgrootte	Aantal patiënten	Afgifte-index (gemiddelde + spreiding)
Niet palpabele milt	10	0,17 (0,04 - 0,29)
Palpabele milt	40	0,65 (0,03 - 2,10)

Bij 40 patiënten met een palpabele milt, die, zoals in de vorige paragraaf vermeld is, meer radioactiviteit in de milt accumuleren (gemiddeld:

1,92), blijkt na toediening van adrenaline ook meer uitgedreven te worden (gemiddeld: 0,65) met een maximale afgifte-index van 2,10. Bij de palpabele milten wordt dus gemiddeld $\frac{1}{3}$ gedeelte van de ^{51}Cr -erythrocyten in de circulatie gestort na toediening van $\frac{3}{4}$ mg adrenaline. Dit komt redelijk

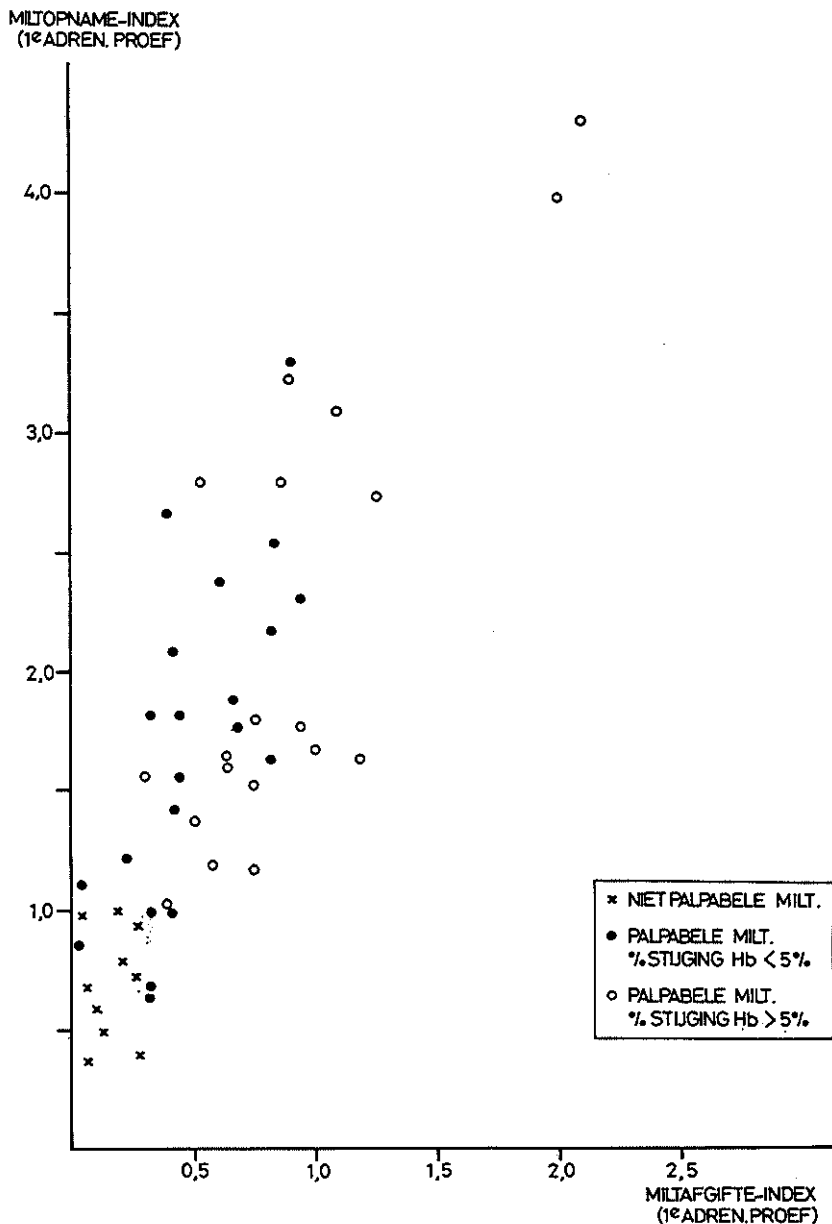


Fig. 12: De relatie tussen de miltopname- en de miltafgifte-index bij 50 patiënten tijdens de eerste adrenaline-proef.

overeen met ongeveer $\frac{1}{3}$ gedeelte miltbloed, dat blijkens paragraaf b de langzame fase van de miltopname-index vertegenwoordigt.

De daling van de radioactiviteit begint 1 tot 5 minuten na de toediening van $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan, de maximale daling treedt ± 15 tot 30 minuten na deze inspuiting op en houdt in het algemeen ± 15 minuten aan. Pas na 2 uur heeft de radioactieve straling boven de milt weer het oorspronkelijke niveau bereikt van vóór de adrenaline-proef. Een bifasisch verloop is hier nimmer waargenomen.

Fig. 9 geeft een voorbeeld van de werkelijke meting boven de milt met een matig haemoconcentrerende functie. Fig. 10 geeft de afgifte-index van een goed haemoconcentrerende milt weer. Fig. 11 laat het resultaat zien van de adrenaline-proef bij een patiënt zonder milt. Hier is geen daling van de straling boven de lever te zien.

d. Relatie tussen miltopname- en miltafgifte-index.

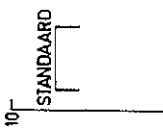
Zoals te verwachten, bestaat er een relatie tussen de miltopname- en de miltafgifte-index. De afgifte kan uiteraard niet meer dan de opname zijn, maar wel blijkt, dat in het algemeen genomen de afgifte des te groter is naarmate de opname-index hoger is. Fig. 12 geeft van de 10 patiënten met een niet palpabele milt en van de 40 patiënten met een palpabele milt de relatie weer tussen miltopname- en miltafgifte-index. Er blijkt een hoogst significante positieve correlatie te bestaan ($r = 0,819$ en $p < 0,001$) tussen deze twee variabelen. Als de miltopname-index op de y-as en de miltafgifte-index op de x-as wordt uitgezet, dan lopen de 2 regressielijnen tamelijk

Tabel XII

Miltopname- en miltafgifte-index bij patiënten met palpabele en NIET palpabele milten.

Miltgrootte	Aantal patiënten	Miltopname-index (gemidd. + spreiding)	Miltafgifte-index (gemidd. + spreiding)
Niet palpabele milt	10	0,70 (0,38 - 1,00)	0,17 (0,04 - 0,29)
Palpabele milt %-stijging Hb <5%	21	1,71 (0,66 - 3,30)	0,49 (0,03 - 0,94)
Palpabele milt %-stijging Hb >5%	19	2,16 (1,00 - 4,33)	0,90 (0,31 - 2,10)

RADIOACTIVITEIT
IN EENHEDEN

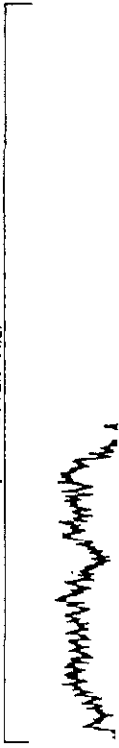


51 Cr. ERYTHROC.
i.v.

$\frac{3}{4}$ mg ADREN.
SUBCUT.

BOVEN MILT

BOVEN
LEVER



verticaal, hetgeen begrijpelijk is, omdat de afgifte altijd minder zal zijn dan de opname. Grofweg gezien bedraagt de miltafgifte-index immers $\frac{1}{3}$ gedeelte van de miltopname-index.

Wij vinden verder een verschil wat betreft de miltopname- en afgifte-indices tussen 2 groepen van patiënten met palpabele milt, nl. zij, die tijdens de adrenaline-proef een stijging van het Hb groter dan 5% en zij, die een stijging van het Hb kleiner dan 5% vertonen. In tabel XII is dit weergegeven. Er blijkt een duidelijk verschil tussen de gemiddelde waarden te bestaan, zowel wat betreft de miltopname- als wat betreft de miltafgifte-index, tussen de bovengenoemde 2 groepen. Overigens valt een deel der bovengenoemde 2 groepen samen. In het algemeen nemen palpabele milten meer ^{51}Cr -erythrocyten op en zij drijven tevens meer uit dan de niet palpabele milten, maar ook hier bestaan er uitzonderingen, waardoor de twee groepen niet volledig gescheiden zijn.

Verder blijkt de miltopname en -afgifte van ^{51}Cr -erythrocyten des te groter te zijn, naarmate de procentuele stijging van het Hb in het perifere bloed na toediening van adrenaline groter is, d.w.z. naarmate het haemconcentrerend vermogen van de milt groter is. Tabel XIII laat zien, dat er een significante correlatie bestaat bij 50 patiënten (40 met palpabele milt) tussen de miltopname-index en de procentuele stijging van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten. In hoofdstuk IX zal nog worden aangetoond, dat de sterk vergrote milten, die meer dan 5 cm onder de ribbenboog palpabel zijn, gemiddeld geen hogere opname-index en geen hogere afgifte-index hebben dan de minder sterk vergrote, maar wel palpabele milten. Dus niet zo zeer

Tabel XIII

Relatie tussen miltopname-index en stijging haemoconcentratie in het perifere bloed tijdens de eerste adrenaline-proef.

Miltgrootte	Aantal patiënten	Correlatie tussen miltopname-index en %-stijging Hb	Correlatie tussen miltopname-index en %-stijging Ht	Correlatie tussen miltopname-index en %-stijging ^{51}Cr -Er.
Niet palpabele milten	10	$r=0,05$ $p>0,05$	$r=0,07$ $p>0,05$	$r=0,06$ $p>0,05$
Palpabele milten	40	$r=0,401$ $p<0,01$	$r=0,409$ $p<0,005$	$r=0,335$ $p<0,025$
Alle milten te zamen	50	$r=0,507$ $p<0,001$	$r=0,507$ $p<0,001$	$r=0,496$ $p<0,001$

de grootte als wel het haemoconcentrerend vermogen van de milt blijkt bepalend voor de opname van ^{51}Cr -erythrocyten in dit orgaan.

De miltafgifte-index uitgedrukt als percentage van de miltopname-index is des te groter naarmate het haemoconcentrerend vermogen van de milt groter is. Bij de 10 patiënten met niet palpabele milten blijkt de miltafgifte-index gemiddeld 24% van de miltopname-index te bedragen. Bij de palpabele milten met een procentuele stijging Hb < 5% bedraagt dit 29% en bij de palpabele milten met procentuele stijging Hb > 5% na adrenaline-toediening zelfs 41%. In fig. 12 wordt dit vertolkt door het feit, dat de gemiddelde regressielijn niet door het 0-punt gaat, maar de ordinaat op 0.5 snijdt. Dat wil zeggen de miltafgifte-index begint relatief pas toe te nemen, als de miltopname-index boven de 0.5 ligt.

De individuele variatie in dit percentage is overigens vrij groot, zoals men tevens uit figuur 12 kan aflezen. Volgens de Wilcoxon-test is het verschil in de verhouding tussen miltopname- en miltafgifte-index bij de 19 goed concentrerende palpabele milten (met ● aangegeven) en de 21 slecht concentrerende, palpabele milten (met ○ aangegeven) statistisch niet significant.

Tabel XIV

De correlatie tussen de miltopname- en miltafgifte-index.

Miltgrootte	Aantal patiënten	Correlatie-coëfficiënt	Eenzijdige overschrijdingskans	Gemiddelde regressie-coëfficiënt + 2 regressie-coëfficiënten
Niet palpabele milt	10	$r=0,111$	$0,05 < p$	—
Palpabele milt	40	$r=0,771$	$p < 0,001$	$I=1,54$ 2,09 $II=2,63$
Palpabele milt %-stijging Hb < 5%	21	$r=0,728$	$p < 0,001$	$I=1,86$ 2,66 $II=3,45$
Palpabele milt %-stijging Hb > 5%	19	$r=0,782$	$p < 0,001$	$I=1,59$ 2,11 $II=2,63$

Voor beide bovengenoemde groepen zijn in tabel XIV tussen de miltopname- en afgifte-index de correlatie en de regressiecoëfficiënten berekend. Als de miltopname-index op de y-as en de miltafgifte op de x-as wordt uitgezet (zie fig. 12), dan blijkt het gemiddelde van de 2 regressiecoëfficiënten bij de groep slecht concentrerende milten groter te zijn dan bij de groep met goed concentrerende milten. Met andere woorden bij de goed

concentrerende, palpabele milten is in het algemeen de uitdrijving van ^{51}Cr -erythrocyten na adrenaline iets groter dan bij de slecht concentrerende milten, ook al is de opname van ^{51}Cr -erythrocyten in de milt gelijk. Dit verschil blijkt echter niet significant te zijn.

De regressielijnen van de relatie tussen miltopname- en miltafgifte-index bij 50 patiënten, onder wie 40 met palpabele milt, zijn als volgt : $y = 2,56 x + 0,15$ en $y = 1,72 x + 0,67$ (zie fig. 12). Het feit, dat de lijnen **niet** door het 0-punt gaan, zullen we wel moeten verklaren met de veronderstelling, dat er een bepaalde minimum-opname moet zijn, om met afgifte te kunnen beginnen.

e. De reproduceerbaarheid van de adrenaline-proef.

Bij 32 van de 50 patiënten uit tabel XII is de adrenaline-proef de volgende dag herhaald. In deze gevallen werden niet opnieuw ^{51}Cr -erythrocyten ingespoten, maar de stralingsintensiteit boven de milt werd opnieuw gemeten en deze als nieuwe miltopname-index genoteerd. In tabel XV vindt men de gemiddelde gegevens omtrent miltopname- en afgifte-index van deze patiënten te zamen met de gegevens van de eerste adrenaline-proef. De verschillen tussen de gemiddelde uitkomsten van eerste en tweede adrenaline-proef blijken uiterst gering te zijn en de reproduceerbaarheid van de proef verrassend groot.

Tabel XV

Miltopname- en miltafgifte-index tijdens 1ste en 2de adrenaline-proef bij 32 patiënten.

Miltgrootte	Aantal patiënten	1ste adrenaline-proef		2de adrenaline-proef	
		Gemiddelde opname-index	Gemiddelde afgifte-index	Gemiddelde opname-index	Gemiddelde afgifte-index
Niet palpabele milt	4	0,71	0,18	0,72	0,19
Palpabele milt %-stijging Hb <5%	16	1,89	0,54	1,91	0,60
Palpabele milt %-stijging Hb >5%	12	2,52	0,99	2,64	1,05

In fig. 13 is de relatie tussen miltopname- en miltafgifte-index ($r = 0,795$ en $p < 0,001$) nog eens grafisch weergegeven. De twee regressielijnen

(I $y = 2,50 \times + 0,25$ en II $y = 1,57 \times + 0,94$) verschillen weinig van die van fig. 12.

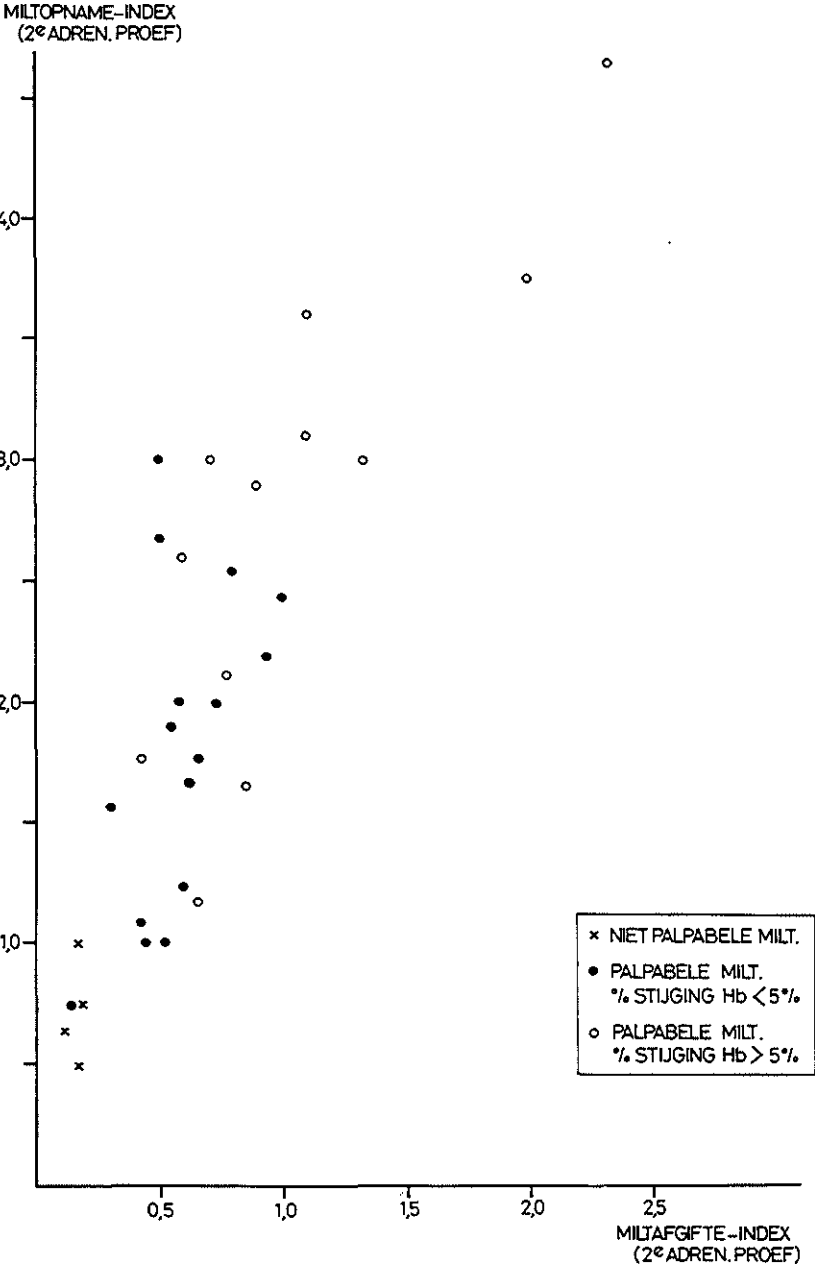


Fig. 13: De relatie tussen de miltopname- en de miltafgifte-index bij 32 patiënten tijdens de tweede adrenaline-proef.

f. **Snelle en langzame fase tijdens de opname van radioactiviteit in de milt.**

In paragraaf b vermeldden we reeds het feit, dat vooral bij patiënten met een palpabele milt na inspuiting van ^{51}Cr -erythrocyten een verschil was te zien tussen een snelle en daarna een langzame fase in de stijging van de radioactiviteit boven de milt. Bij 10 patiënten met palpabele milt hebben we dit fenomeen nauwkeurig bestudeerd en we waren vrij goed in staat de overgang van de snelle naar de langzame fase waar te nemen. In tabel X is het gemiddelde en de spreiding van de radioactieve straling boven de milt vermeld gedurende de snelle en langzame fase. Bij 8 van de 10 patiënten met palpabele milt was de opname-index van de snelle fase omstreeks 1.0. Slechts bij één patiënt met een levercirrhose en met een 1 cm palpabele milt was deze verlaagd en bij één patiënt met een haemolytische anaemie (Minkowski Chauffard) duidelijk verhoogd ten opzichte van de andere 8 patiënten met palpabele milt.

Bij 2 patiënten met een niet palpabele milt was het niveau van de snelle fase tijdens de opname duidelijk minder en de langzame fase nauwelijks te bepalen, zoals ook door Toghil (1964) en Harris (1958) e.a. is waargenomen. De verschillende patiënten waren immers onderling vergelijkbaar, omdat de werkelijk gemeten radioactieve straling boven de milt wordt uitgedrukt als factor van de straling van $1/3_{88}$ van de toegediende radioactiviteit.

Tabel XVI

Een vergelijking tussen het gemiddelde niveau van snelle en langzame fase van de miltopname-index na toediening van ^{51}Cr -erythrocyten en de miltafgifte-index na $3/4$ mg adrenaline.

Milt-grootte	Aantal patiënten	Opname-index van snelle fase	Opname-index van langzame fase	Totale opname-index na 2 uur	Afgifte-index na adrenaline	Laagste niveau opname-index na adrenaline
Niet palpabele milt	2	0,61	+0,14	0,66	0,19	0,48
Palpabele milt	9	1,06	+0,43	1,50	0,61	0,89
Palpabele milt %o-stijging Hb < 5%	3	0,93	+0,29	1,22	0,47	0,75
Palpabele milt %o-stijging Hb > 5%	6	1,13	+0,51	1,65	0,68	0,96

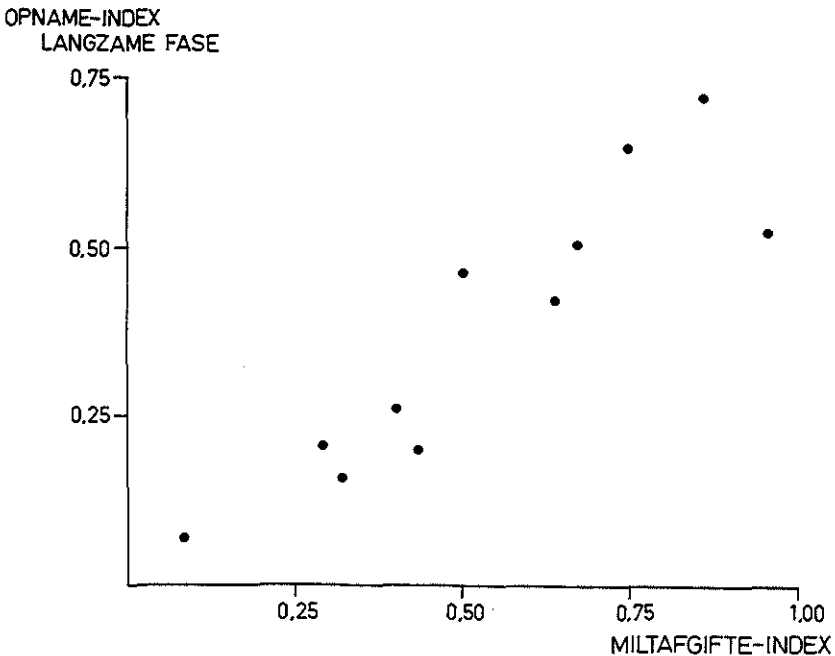


Fig. 14: De relatie tussen de langzame fase van de opname-index en de miltagifite-index bij 11 patiënten.

Het niveau, dat na de snelle en na de langzame fase werd bereikt, vergeleken wij vervolgens met het niveau, dat later na toediening van adrenaline weer ontstond. Zoals tabel XVI laat zien, blijkt bij alle groepen het niveau van de stralingsintensiteit, dat aan het eind van de snelle fase boven de milt wordt gemeten, gemiddeld ongeveer 20% hoger te zijn dan het niveau, dat ontstaat na maximale miltcontractie onder invloed van adrenaline. Of anders uitgedrukt, de gemiddelde daling van de radioactieve straling boven de milt na toediening van adrenaline en uitgedrukt als miltagifite-index blijkt, zoals tabel XVI toont, in alle categorieën groter te zijn dan de gemiddelde stijging van de radioactieve straling tijdens de langzame fase van de opname. In fig. 14 hebben wij de relatie weergegeven tussen de miltagifite-index op de x-as en de langzame fase van de miltopname-index op de y-as bij 11 patiënten, onder wie 9 met palpabele milt. Er bestaat tussen de bovengenoemde variabelen een duidelijk significante correlatie ($r = 0,85$ en $p < 0,01$), terwijl het verband rechtlijnig lijkt en bij benadering door het 0-punt gaat. Wel is de helling van de gemiddelde regressielijn kleiner dan 45° . Blijkbaar wordt dus niet alleen het bloed uit de extrasinusoidale ruimte of Billroth Cords, maar ook wat bloed uit de intrasinusoidale ruimte onder invloed van adrenaline in de perifere circulatie gestort, als wij tenminste de langzame fase van de miltopname-index representatief mogen achten voor de bloedvulling van de extrasinusoidale ruimte. Het feit, dat bij alle groepen het niveau van de stralingsintensiteit aan het eind van de snelle fase boven de milt gemiddeld $\pm 20\%$ groter is dan het niveau na maximale miltcontractie door adrenaline, zou overigens ook te verklaren zijn met een

tijdelijke vermindering van de circulatie in de milt na adrenaline. Dit is evenwel niet in overeenstemming met het onderzoek van Toghill, die geen effect waarnam van adrenaline op de circulatie in de milt.

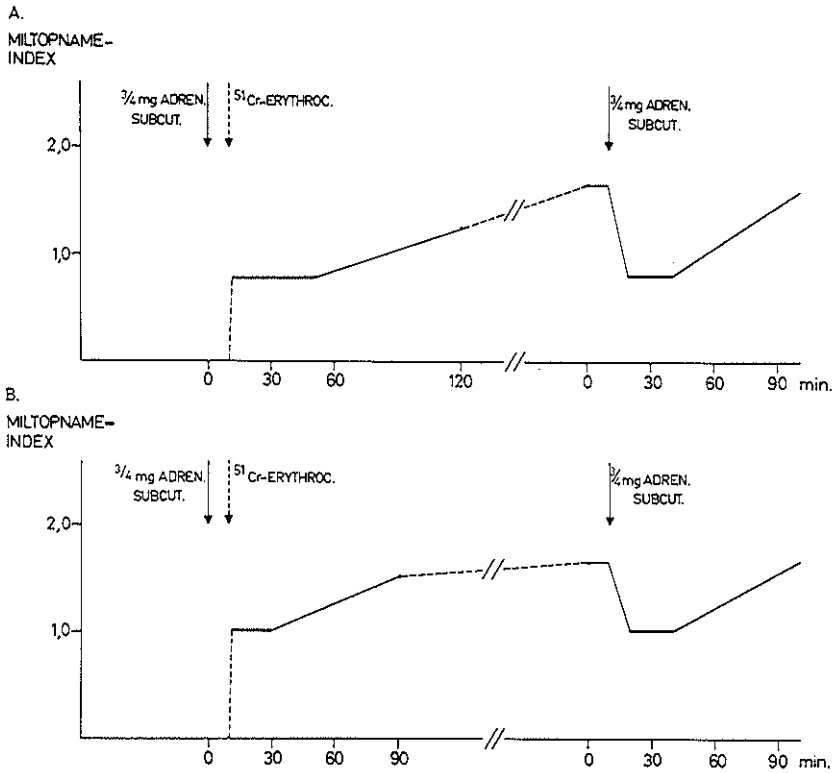


Fig. 15: Schema van de miltopname-index NA toediening van adrenaline.

In navolging van Toghill (1964) hebben wij bij 2 patiënten met een palpabele milt ^{51}Cr -erythrocyten toegediend, 10 minuten **nadat** $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan aan de patiënt was toegediend. Zoals fig. 15 laat zien, stijgt de radioactieve straling boven de milt na 1 minuut tot een bepaald niveau. Bij beide patiënten werd kort na de toediening van ^{51}Cr -erythrocyten om de 5 minuten de ^{51}Cr -activiteit in het bloed bepaald. De radioactiviteit bleef in het bloed, evenals die gemeten boven de milt, praktisch constant gedurende ± 20 minuten. Daarna begon de stralingsintensiteit boven de milt weer verder te stijgen, terwijl de radioactiviteit in het bloed daalde. Herhaalden wij nu de volgende dag de adrenaline-proef, dan daalde het niveau van de radioactieve straling boven de milt praktisch tot hetzelfde niveau, dat de vorige dag direct na de gecombineerde toediening van adrenaline en ^{51}Cr -erythrocyten ontstond. Blijkbaar verhindert adrenaline tijdelijk de opname van ^{51}Cr -erythrocyten in de extrasinusoïdale ruimte of Billroth Cords van de milt en blijkbaar is de hoeveelheid bloed, die na adrenaline-toediening in de milt overblijft, minder dan het bloed van de snelle fase van de miltopname-index.

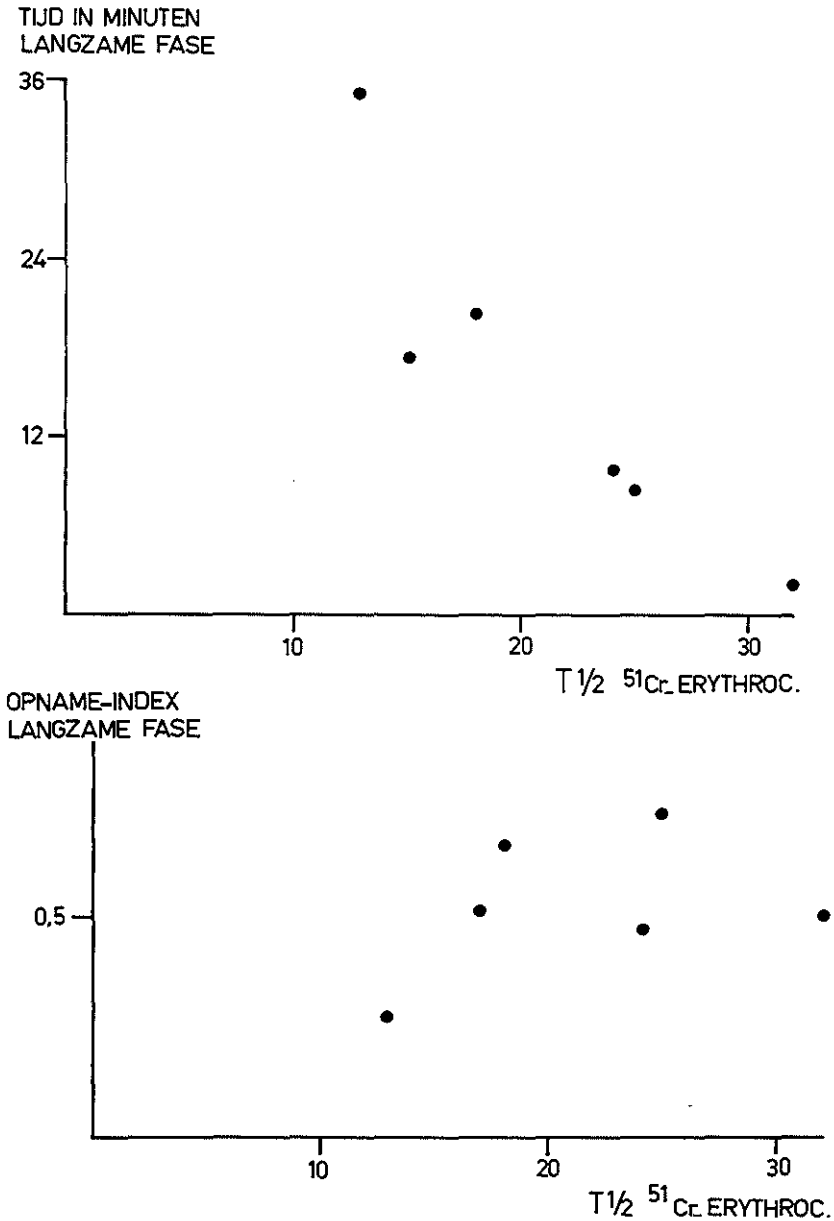


Fig. 16: De relatie tussen de tijdsduur van de langzame fase respectievelijk de radioactiviteit van de langzame fase en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten bij 6 patiënten met palpabele milt.

Bij analyse van de langzame fase van de miltopname-index blijkt het volgende: Tabel XVI toont het feit, dat de stijging van het stralingsniveau van de langzame fase van de opname-index bij de palpabele, goed concen-

terende milten gemiddeld groter is dan bij de palpabele, **slecht** concentrerende milten. De toeneming van de opname-index in de langzame fase bedraagt bij de eerste groep gemiddeld 0,51 en bij de tweede groep patiënten gemiddeld 0,29. In paragraaf d is uiteengezet, dat de tijdsduur van de langzame fase bij de palpabele, goed concentrerende milten langer en die van de overige milten korter is dan 5 minuten. Gezien het kleine aantal patiënten kunnen uit dit onderzoek geen definitieve conclusies worden getrokken. Wel geeft dit steun aan de opvatting, dat het verschil tussen de bovengenoemde palpabele milten vooral gelegen is in de hoeveelheid extrasinusoïdaal gelegen bloed en in de tijdsduur om deze ruimte te vullen. Mogelijk bestaat er enig verband tussen de tijdsduur van de langzame fase en het verblijf van de erythrocyten in de Billroth Cords. Immers de langzame fase zal des te langer duren, naarmate de extrasinusoïdale ruimte of Billroth Cords groter en meer met bloed gevuld zijn. Hoe meer bloed zich hierin bevindt des te langzamer zal de verversing zijn met nieuwe erythrocyten. En aangezien bij langdurig verblijf van erythrocyten in de Billroth Cords de kans op destructie van erythrocyten groter is (zie hoofdstuk VIII), zal de splenale bloedafbraak groter zijn naarmate de extrasinusoïdale ruimte meer bloed bevat (zie hoofdstuk VIII). Deze redenering is in overeenstemming met onze waarneming bij 6 patiënten met palpabele milt. Zoals aangegeven in fig. 16 wordt de halveringstijd van de ^{51}Cr -erythrocyten als maat voor de overlevingsduur der rode bloedcellen uitgezet tegen de tijdsduur van de langzame fase. Er blijkt een hoogst significante, negatieve correlatie te bestaan tussen deze twee grootheden. Deze correlatie bestaat niet, als de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten uitgezet wordt tegen de radioactiviteit, die de langzame fase vertegenwoordigt. Blijkbaar vormt de vertraging in de menging van gemerkte erythrocyten in de extrasinusoïdale ruimte, gezien de verlenging van de langzame fase van de opname-index, de beste indicator voor de mate, waarin erythrocyten in de milt te gronde gaan. Overigens zou mogelijk bij een groter aantal patiënten nog wel een correlatie zijn te berekenen tussen $T_{1/2}$ en de radioactiviteit van de langzame fase. Samenvattend kunnen wij zeggen:

De langzame fase als uiting van slechte menging van nieuwe erythrocyten in de extrasinusoïdale ruimte ten gevolge van de grote volumina van de sterke erythrocytenconcentratie is logischerwijze verbonden met de versnelde afbraak van erythrocyten. Dit wordt in onze feiten weergegeven door de opvallend rechte lijn door de 6 punten van fig. 16.

g. Relatie tussen de miltafgifte-index en de stijging van ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed.

Als de stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed afkomstig is van bloeuidrijving uit de milt, moet er tijdens een adrenaline-proef een relatie bestaan tussen de stijging van de radioactiviteit in het perifere bloed (^{51}Cr -erythrocyten) en de daling van de radioactiviteit boven de milt (miltafgifte-index). In fig. 17 is van 40 patiënten met palpabele milt de procentuele stijging ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed uitgezet tegen de miltafgifte-index. Hoewel er een vrij grote spreiding bestaat, is er een significante positieve correlatie tussen de miltafgifte-index en de procentuele stijging van ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed te berekenen ($r = 0,757$, $p < 0,001$). Dat wil zeggen hoe meer de stralingsintensiteit boven de milt na

toediening van adrenaline daalt, des te sterker stijgt de radioactiviteit in het perifere bloed.

% STIJGING ^{51}Cr - ERYTHROC.
(1^o ADREN. PROEF)

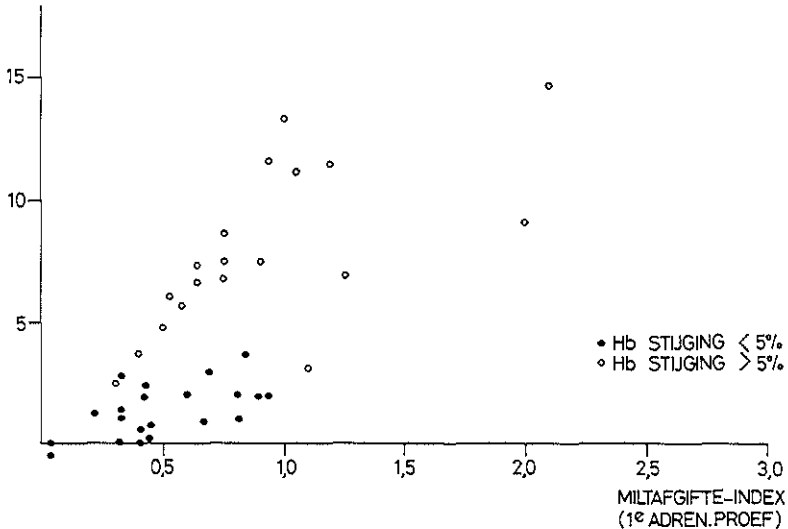


Fig. 17: De relatie tussen de procentuele stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten en de miltafgifte-index tijdens de eerste adrenaline-proef bij 40 patiënten met palpabele milt.

Nu dient men wel te bedenken, dat hier 2 verschillende principes in het geding zijn. De daling van de radioactiviteit boven de milt betekent niets anders dan vermindering van erythrocytenvolume in de milt. De stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten in het bloed (evenals de stijging van Hb en Ht) duidt echter op toevloed van **geconcentreerd** bloed. Als de milt wel bloed afneemt en dit na adrenaline ook uitdrijft, waarbij intussen in de milt geen haemoconcentratie heeft plaats gevonden, dan zal na toediening van adrenaline de radioactiviteit boven de milt wel dalen, maar zullen de ^{51}Cr -erythrocyten (en Hb en Ht) in het perifere bloed niet stijgen (zie tabel VII). Om dit te onderstrepen, hebben wij de 40 patiënten uit fig. 17 verdeeld in 21 patiënten met een stijging van Hb na adrenaline < 5% en 19 patiënten met een stijging van Hb > 5%. Uit deze figuur is direkt af te lezen, dat bij de patiënten met zwakke haemoconcentratie in de milt de ^{51}Cr -activiteit in het bloed ten opzichte van de miltafgifte-index veel minder steeg dan bij de patiënten met sterke haemoconcentratie. Bij de eerste groep bedroeg de gemiddelde ver-

houding $\frac{\text{procentuele stijging } ^{51}\text{Cr-erythrocyten}}{\text{miltafgifte-index}} = 0,28$, terwijl deze verhou-

ding bij de tweede groep 0,83 bedroeg. Het verschil tussen deze 2 groepen patiënten bleek statistisch significant te zijn (éénzijdige overschrijdingskans : 0,23%). Toen wij bij 28 patiënten de proef de volgende dag herhaalden, bleek een soortgelijk verschil tussen de 2 groepen te bestaan (zie fig. 18). Bij 12 patiënten met een stijging van Hb > 5%, na adrenaline, bedroeg boven-

genoemde verhouding gemiddeld 0,70 en bij 16 patiënten met een stijging van Hb < 5% was deze 0,27. Het verschil was nu echter niet meer significant, mogelijk ten gevolge van het kleiner aantal waarnemingen.

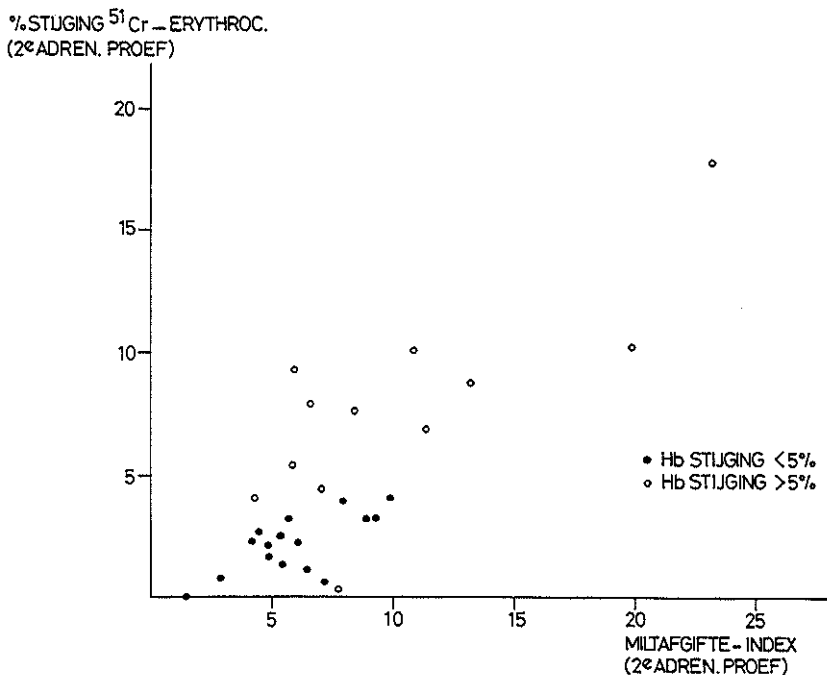


Fig. 18: De relatie tussen de procentuele stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten en de miltafgifte-index tijdens de tweede adrenaline-proef bij 28 patiënten met palpabele milt.

In tabel XVII hebben wij de verhouding tussen de procentuele stijging ^{51}Cr -erythrocyten en de miltafgifte-index nog eens uitgerekend voor in totaal 50 patiënten en in tabel XVIII voor 32 patiënten, bij wie de adrenaline-proef twee maal is uitgevoerd. Er blijkt een behoorlijke mate van reproduceerbaarheid te bestaan, maar het is toch opvallend, dat in de groep met palpabele milt de ratio $\frac{\text{procentuele stijging } ^{51}\text{Cr-erythrocyten}}{\text{miltafgifte-index}}$ tijdens de tweede adrenaline-proef steeds wat toeneemt. Dit zou kunnen wijzen op het feit, dat de relatieve concentratie van ^{51}Cr -erythrocyten in de milt bij de tweede proef hoger is dan bij de eerste proef. Op de betekenis hiervan zullen wij in hoofdstuk VII verder ingaan.

Het feit, dat bij de patiënten met palpabele en sterk concentrerende milt de ratio $\frac{\text{procentuele stijging } ^{51}\text{Cr-erythrocyten}}{\text{miltafgifte-index}}$ hoger ligt dan bij de patiënten met normale milt of bij de patiënten met palpabele milt en Hb-stijging < 5% is goed begrijpelijk. Bij de sterk concentrerende milten, d.w.z. de milten, die na adrenaline-toediening een Hb-stijging > 5% veroorzaken,

Tabel XVII

De verhouding tussen %-stijging ^{51}Cr -Erythrocyten in het perifere bloed en miltafgifte-index tijdens de 1ste adrenaline-proef.

Miltgrootte	Aantal patiënten	Ratio $\frac{\% \text{-stijging } ^{51}\text{Cr-Er.}}{\text{Miltafgifte-index}}$	Correlatie
Niet palpabele milt	10	0,33	$r=0,580$ $0,05 > p > 0,025$
Palpabele milt	40	0,62	$r=0,757$ $p < 0,001$
Palpabele milt %-stijging Hb $< 5\%$	21	0,28	$r=0,598$ $p < 0,005$
Palpabele milt %-stijging Hb $> 5\%$	19	0,83	$r=0,732$ $p < 0,001$

Tabel XVIII

De verhouding tussen %-stijging ^{51}Cr -Erythrocyten in het perifere bloed en miltafgifte-index tijdens 1ste en 2de adrenaline-proef.

Milt-grootte	Aantal patiënten	1ste Adrenaline-proef		2de Adrenaline-proef	
		Ratio $\frac{\% \text{-st. } ^{51}\text{Cr-Er.}}{\text{Miltafg.-ind.}}$	Correlatie	Ratio $\frac{\% \text{-st. } ^{51}\text{Cr-Er.}}{\text{Miltafg.-ind.}}$	Correlatie
Niet palpabele milt	4	0,37	$r=0,808$ $0,025 < p$	0,24	$r=0,707$ $0,025 < p$
Palpabele milt	28	0,51	$r=0,755$ $p < 0,001$	0,57	$r=0,795$ $p < 0,001$
Palpabele milt %-stijging Hb $< 5\%$	16	0,27	$r=0,457$ $0,025 < p$	0,36	$r=0,823$ $p < 0,005$
Palpabele milt %-stijging Hb $> 5\%$	12	0,70	$r=0,778$ $p < 0,005$	0,74	$r=0,769$ $p < 0,005$

wordt per definitie sterker geconcentreerd bloed uitgedreven dan bij de minder concentrerende milten Hb stijging $< 5\%$ (zie Hoofdstuk V). Bij de laatste zal na adrenaline wel bloed uitgedreven worden, maar dit is minder geconcentreerd; bij deze zal de relatie tussen splenale haemoconcentratie en bloeduitdrijving ten gunste van de laatste verschoven zijn. Zoals gezegd, is onze meting van de miltopname-index en van de miltafgifte-index aan een fout onderhevig ten gevolge van de beperkte kegel van onze collimator (zie paragraaf a). De miltopname- zowel als miltafgifte-index worden bij milten, die meer dan 3 cm onder de ribbenboog palpabel zijn, dan ook onderschat. Op bovengenoemde berekening zal deze fout echter weinig invloed uitoefenen, omdat de gemiddelde miltgrootte bij de 19 patiënten met goede splenale haemoconcentratie niet verschilde van die van de 21 patiënten met geringere bloedindikking (zie hoofdstuk IX).

h. **Bespreking.**

Het feit, dat er na toediening van adrenaline een aantoonbare correlatie bestaat tussen de daling van de radioactiviteit boven de milt en een stijging hiervan in het perifere bloed, alsmede het feit, dat nergens elders op het lichaam een acute daling van de radioactiviteit is waargenomen, wijzen er op, dat de stijging van de gemerkte erythrocyten in het perifere bloed praktisch geheel uit de milt afkomstig is. Ook bij de groep van 8 miltoelen werd geen daling van de radioactiviteit boven andere organen gezien.

Verder dienen wij het begrip haemodynamische miltfunctie nog eens te bezien. De milt heeft blijkbaar tot taak het bloed te concentreren (waarschijnlijk met het doel dit voor zover nodig af te breken), maar de milt is ook in staat na een krachtige adrenergische prikkel dit bloed uit te drijven. Als om een of andere reden de prikkel tot bloedafbraak toeneemt, gaat blijkbaar de milt hypertrofiëren om tot een verhoogde haemodynamische functie te komen, Jacob (1963) en Jandl (1965). Als deze hypertrofie zover gevorderd is, dat de milt palpabel wordt, rangschikken wij deze onder de pathologisch vergrote milten met pathologisch verhoogde functie. Anderzijds kan een milt op een geheel andere wijze hypertrofiëren, nl. door de groei van pathologische cellen in de milt (leukaemie, Hodgkin, etc.). A priori zou men in deze gevallen géén toeneming van de haemodynamische functie verwachten, maar in feite zien wij deze toch ook wel vermeederen, zij het dan niet in die mate als bij de hereditaire spherocyttaire anaemie Minkowski Chauffard (zie hoofdstuk IX). Nu moet men de haemodynamische miltfunctie onderscheiden in:

1. opneming;
2. concentratie;
3. uitdrijving van erythrocyten.

Tabel VII in hoofdstuk V geeft hieromtrent een hypothetisch overzicht. Overzien wij onze groep van palpabele, dus pathologisch vergrote milten, dan is er ten aanzien van de gedifferentieerde miltfunctie wel een conclusie te trekken. Als van de groep van 19 palpabele milten met goede functie (stijging van Hb $> 5\%$) de milt contraheert, stijgen de ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed gemiddeld met 7,5% en daalt de miltindex gemiddeld met 0,9. Als van de groep van 21 palpabele milten met geringe functie (stijging van Hb $< 5\%$) de milt contraheert, stijgt de ^{51}Cr -erythrocyten-concentratie in het perifere bloed gemiddeld slechts met 1,4% en daalt de miltindex met 0,5.

De daling van de miltindex bij de tweede groep bedraagt 55% van die van de eerste groep, d.w.z. dat de hoeveelheid door de milt uitgestort bloed ongeveer de helft bedraagt van die van de eerste groep. De stijging van de ^{51}Cr -activiteit in de tweede groep bedraagt echter slechts $\pm 20\%$ van die der eerste groep, hetgeen betekent, dat de gemiddelde haematocrietwaarde van het uitgestorte bloed in de tweede groep veel lager is dan van de eerste groep. Met andere woorden bij de groep van patiënten met palpabele milt en Hb stijging $> 5\%$, na adrenaline, is het haemoconcentrerend vermogen relatief veel meer toegenomen dan het opnemend en uitdrijvend vermogen. In hoofdstuk IX wordt deze kwestie verder behandeld in verband met de ziekten, die tot een vergroting van de milt aanleiding hebben gegeven.

Samenvatting.

De miltopname-index (dit is de maximale straling gemeten boven de milt enige tijd na het inspuiten van radioactief gemerkte erythrocyten) en de **miltafgifte-index** (dit is de maximale daling van de stralingsintensiteit boven de milt na toediening van adrenaline) zijn onderling voor de verschillende patiënten vergelijkbaar gemaakt, doordat zij uitgedrukt zijn als factor van de standaard, die steeds $\frac{1}{3}$ gedeelte bedraagt van de toegediende dosis ^{51}Cr . Een systematische fout wordt echter gemaakt in de gevallen van sterk vergrote milt, die buiten de kegel van de collimator vallen.

De miltopname-index blijkt bij 10 normalen gemiddeld 0,70 (0,38 tot 1,00) te bedragen en bij 40 patiënten met vergrote milt 1,92 (0,60 tot 4,33). In de opname-index is te onderscheiden een **snelle fase** gedurende omstreeks 1 minuut (grotendeels overeenkomend met de menging van de gemerkte erythrocyten in de sinusoidale ruimte) en een **langzame fase** bij normalen variërend tussen 2 en 4 minuten en bij patiënten met vergrote milt tot maximaal 60 minuten. Deze langzame fase, die des te langer duurt naarmate de milt een groter haemoconcentrerend vermogen blijkt te hebben, vindt in de extrasinusoidale ruimte plaats (zie fig. 1).

De miltafgifte-index bedraagt bij 10 normalen gemiddeld 0,17 (0,04 tot 0,29) en bij 40 patiënten met vergrote milt 0,65 (0,03 tot 2,10). De maximale daling van de radioactieve straling boven de milt treedt ± 15 tot 30 minuten na de adrenaline-toediening op en houdt ± 15 minuten aan, nadien vult de milt zich weer met bloed. De reproduceerbaarheid van de miltafgifte-index op de volgende dag (bij 32 patiënten) blijkt zeer groot te zijn.

Ruwweg genomen bedraagt de miltafgifte-index $\pm \frac{1}{3}$ gedeelte van de miltopname-index, maar deze varieert wel met het haemoconcentrerend vermogen van de milt. Bij de 10 normalen is de afgifte-index gemiddeld 24% van de opname-index, bij de 21 patiënten met stijging Hb na adrenaline $< 5\%$ is dit gemiddeld 29% en bij de 19 patiënten met stijging Hb $> 5\%$ gemiddeld 41%.

Er blijkt een correlatie te bestaan tussen de opname-index van uitsluitend de langzame fase en de miltafgifte-index, met dien verstande dat de verhouding $\pm 0,8$ bedraagt. Dit betekent, dat de hoeveelheid bloed, die na adrenaline-toediening uit de milt wordt gestort, afkomstig is uit de extrasinusoidale ruimte (langzame fase) en voor een klein deel uit de sinusoidale ruimte (snelle fase). De laagst gemeten radioactiviteit boven de milt,

die na toediening van adrenaline wordt geregistreerd, blijkt voor elke patiënt goed reproduceerbaar te zijn. Deze lage radioactiviteit boven de milt, na adrenaline, is nl. identiek aan de opname-index die ontstaat, als men vóór toediening van ^{51}Cr -erythrocyten eerst adrenaline heeft toegediend. Pas wanneer na enkele uren de adrenaline uitgewerkt is, stijgt de opname-index tot het niveau, dat anders zonder voorafgaande toediening van adrenaline direct bereikt wordt.

Tenslotte blijkt bij 6 patiënten met palpabele milt een negatieve correlatie te bestaan tussen de tijdsduur van de langzame fase en de overlevingsduur van de erythrocyten gemeten met ^{51}Cr . Met andere woorden hoe langer de langzame fase van de opneming van gemerkte erythrocyten in de extrasinusoïdale ruimte duurt, oftewel hoe meer bloed zich sterk geconcentreerd in de Billroth Cords bevindt, des te korter is de gemeten overlevingsduur van de erythrocyten. Vermoedelijk neemt de splenale bloedafbraak toe, naarmate er zich meer bloed in meer geconcentreerde toestand in de extrasinusoïdale ruimte bevindt.

Tussen de stijging van de radioactiviteit in het perifere bloed na toediening van adrenaline en de daling van de straling boven de milt (milt-afgifte-index) bestaat een zeer significante correlatie, nog beklemtoond door het feit, dat na adrenaline boven geen enkel ander orgaan de ^{51}Cr -activiteit daalt. Er bestaat echter verschil tussen de patiënten met palpabele milt en stijging Hb < 5% en degenen met stijging Hb > 5% tijdens de adrenalineproef. Bij de laatsten, met name de patiënten met sterk haemoconcentrerende milt, was de verhouding tussen de stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed en de daling van de straling boven de milt veel groter dan bij de patiënten met slecht haemoconcentrerende milt. Dit is ook begrijpelijk, omdat de daling van de radioactiviteit boven de milt alleen de vermindering van het totale volume gemerkte erythrocyten aangeeft, terwijl de stijging van de radioactiviteit in het bloed de mate van haemoconcentratie in het door de milt uitgedreven bloed vertegenwoordigt.

De ratio $\frac{\text{stijging } ^{51}\text{Cr-erythrocyten}}{\text{miltafgifte-index}}$ in het perifere bloed geeft dus een indruk omtrent de mate van concentratie van het door de milt uitgedreven bloed.

HOOFDSTUK VII

INHOMOGENE MENGING VAN ERYTHROCYTEN IN DE MILT

a. Inleiding.

In hoofdstuk V hebben wij de invloed van de toediening van adrenaline op het perifere bloed beschreven. Bij patiënten zonder milt en met normale milt waren er geringe gelijkgerichte veranderingen waarneembaar van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten, wijzend op haemoconcentratie. Bij 42 patiënten met vergrote milt waren deze veranderingen veel sterker. Voor zover het de groep van deze patiënten betrof met stijging Hb < 5%, kwamen de stijgingen Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten nog goed met elkaar overeen. Dit werd echter anders bij de groep van patiënten met palpabele milt en stijging Hb > 5% (zie Tab. V). De gemiddelde stijgingen van Hb en Ht waren met respectievelijk + 10,5% en + 10,2% praktisch gelijk, maar de stijging van de ^{51}Cr -activiteit in het bloed steeg gemiddeld slechts met 7,6%. In een tweede adrenaline-proef op de volgende dag uitgevoerd, bleken de procentuele stijgingen van Hb en ^{51}Cr -erythrocyten dichter bij elkaar gekomen te zijn (zie tab. VI). Deze discongruentie was reden om de relatie tussen de stijgingen van Hb en van ^{51}Cr -erythrocyten nog eens nader te analyseren.

b. Relatie tussen de veranderingen van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten tijdens de eerste adrenaline-proef.

In fig. 19 is van de 42 patiënten met vergrote milt de relatieve verandering van het Hb-gehalte tijdens de adrenaline-proef op de x-as uitgezet tegen de relatieve verandering van ^{51}Cr -erythrocyten op de y-as. Opvallend is de hoge mate van correlatie ($r = 0,907$ en $p < 0,001$). In overeenstemming met het gezegde in de vorige paragraaf komt tot uiting, dat de regressielijnen praktisch door het nulpunt gaan, maar dat de hoek met de x-as kleiner dan 45° is. Als de toevloed van gemerkte en ongemerkte erythrocyten uit de milt na toediening van adrenaline even groot zou zijn, zou men een hoek van 45° verwachten. De door ons berekende gemiddelde tangens van deze hoek van 0,67 geeft aan, dat bij een bepaalde stijging van het Hb in het bloed de stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten gemiddeld met 30% ten achter blijft.

De betekenis van deze gegevens hebben wij statistisch verder onderzocht in tabel XIX. Zelfs in de kleine groep van 10 patiënten met normale milt is een significante correlatie te berekenen tussen de procentuele stijging Hb en de procentuele stijging ^{51}Cr -erythrocyten. In de laatste kolom van tabel XIX valt op, dat de gemiddelde regressiecoëfficiënt van de bovengenoemde correlatie bij de niet palpabele milten 0,96 is, oftewel de gemiddelde helling van de beide regressielijnen bedraagt praktisch 45° . Bij de 22 palpabele, slecht concentrerende milten was geen correlatie aantoonbaar,

% STIJGING ^{51}Cr -ERYTHROC.
(1^e ADREN. PROEF)

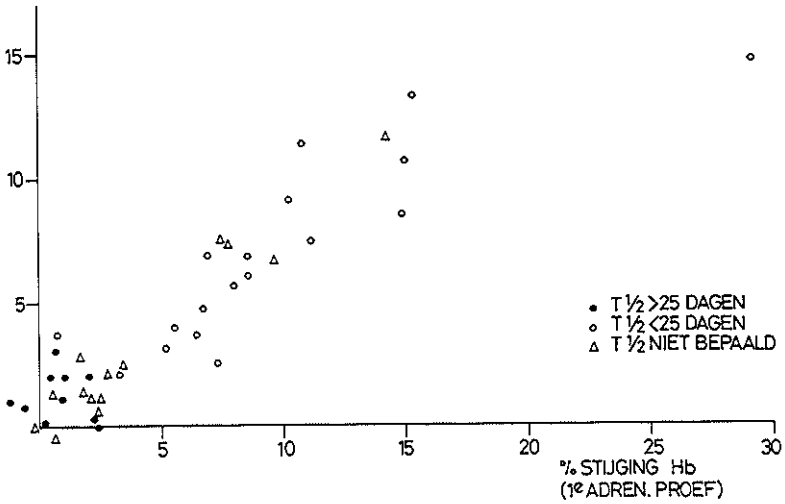


Fig. 19: De relatie tussen de procentuele stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten en de procentuele stijging van het Hb tijdens de eerste adrenaline-proef bij 42 patiënten met palpabele milt.

waarschijnlijk tengevolge van de zeer geringe variatie in de procentuele stijging van Hb en ^{51}Cr -erythrocyten. In tabel XX zijn soortgelijke correlaties uitgezet tussen de procentuele stijging Ht en de procentuele stijging ^{51}Cr -erythrocyten tijdens de adrenaline-proef. Hier blijkt bij de groep palpabele, slecht concentrerende milten tussen deze 2 grootheden wel een correlatie te bestaan. Verder geeft deze tabel in de laatste kolom de volgende veronderstelling weer: hoe sterker het haemoconcentrerend vermogen van de milt is, des te meer zal de gemiddelde hoek van de 2 regressielijnen van de correlatie tussen de procentuele stijging van Ht en van ^{51}Cr -erythrocyten afwijken van 45° . Met andere woorden, hoe groter de haemoconcentratie in de milt is, des te meer blijft de procentuele stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten ten achter bij die van de Ht tijdens de adrenaline-proef. Dit is ook wel logisch, als men aanneemt, dat in een sterk verhoogde erythrocytenconcentratie in de milt met een haematocrietwaarde van $\pm 70\%$ of plaatselijk misschien zelfs nog hoger, de pas in de milt aangekomen erythrocyten zich niet goed met de reeds aanwezige erythrocyten mengen. De concentratie van de ^{51}Cr -erythrocyten in de milt zal de eerste uren na inspuiten lager zijn dan de concentratie van de reeds lang aanwezige, niet gemerkte erythrocyten. Bij de groep niet palpabele milten en de groep palpabele milten met een slecht haemoconcentrerend vermogen zal volgens deze theorie de menging van erythrocyten veel gemakkelijker moeten gaan.

Wanneer onze veronderstelling juist is, dat de pas toegevoegde erythrocyten zich onvoldoende mengen met de reeds in de vergrote, sterk concentrerende milt aanwezige erythrocyten, dan moeten wij deze homogenisatie van gemerkte en ongemerkte erythrocyten kunnen verbeteren door de milt eerst eens goed te laten contraheren.

Na de miltcontractie zal de milt dan geleidelijk gevuld worden met gemerkte

Tabel XIX

De relatie tussen %-stijging Hb en %-stijging ⁵¹Cr-erythrocyten in het perifere bloed tijdens de 1ste adrenaline-proef.

Miltgrootte	Aantal patiënten	Correlatie		Regressie-coëfficiënten
Zonder milt 8 Niet palp. milt 10 Palpabele milt 42	60	r=0,925	p < 0,001	gemidd.: 0,69 I=0,63 II=0,74
Zonder milt	8	r=0,777	p < 0,025	gemidd.: 0,97 I=0,74 II=1,20
Niet palpabele milt	10	r=0,898	p < 0,001	gemidd.: 0,96 I=0,86 II=1,06
Palpabele milt	42	r=0,907	p < 0,001	gemidd.: 0,67 I=0,61 II=0,73
Palpabele milt %-stijging Hb < 5%	22	r=0,196	0,05 < p	—
Palpabele milt %-stijging Hb > 5%	20	r=0,835	p < 0,001	gemidd.: 0,63 I=0,52 II=0,74

Tabel XX

De relatie tussen %-stijging Ht en %-stijging ⁵¹Cr-erythrocyten in het perifere bloed tijdens de 1ste adrenaline-proef.

Miltgrootte	Aantal patiënten	Correlatie		Regressie-coëfficiënten
Zonder milt 8 Niet palp. milt 10 Palpabele milt 42	60	r=0,925	p < 0,001	Gemidd.: 0,69 I=0,63 II=0,74
Zonder milt	8	r=0,602	0,05 < p	—
Niet palpabele milt	10	r=0,818	p < 0,005	Gemidd.: 1,10 I=0,88 II=1,32
Palpabele milt	42	r=0,907	p < 0,001	Gemidd.: 0,67 I=0,61 II=0,73
Palpabele milt %-stijging Ht < 5%	22	r=0,529	p < 0,001	Gemidd.: 1,02 I=0,43 II=1,60
Palpabele milt %-stijging Ht > 5%	20	r=0,706	p < 0,01	Gemidd.: 0,60 I=0,44 II=0,76

en ongemerkte erythrocyten, in een meer homogene menging. Om het effect hiervan te onderzoeken hebben wij de adrenaline-proef bij 28 patiënten met palpabele milt de volgende dag opnieuw uitgevoerd.

c. **Relatie tussen de veranderingen van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten tijdens de tweede adrenaline-proef.**

Bij 28 patiënten met palpabele milt, van wie 12 met Hb stijging $> 5\%$ en 16 met Hb stijging $< 5\%$ werd de adrenaline-proef de dag na de eerste proef herhaald. Fig. 20 geeft de relatie weer tussen de procentuele stijging van Hb en van ^{51}Cr -erythrocyten tijdens de adrenaline-proef. Er blijkt weer een hoogst significante correlatie te bestaan ($r = 0,896$; $p < 0,001$), maar de helling van de gemiddelde hoek van de regressielijnen is dichterbij de 45° gekomen. De gemiddelde regressiecoëfficiënt, die bij deze 28 palpabele milten tijdens de eerste adrenaline-proef 0,57 bedroeg, steeg tijdens de tweede adrenaline-proef tot 0,63.

% STUJING ^{51}Cr -ERYTHROC.
(2^e ADREN. PROEF)

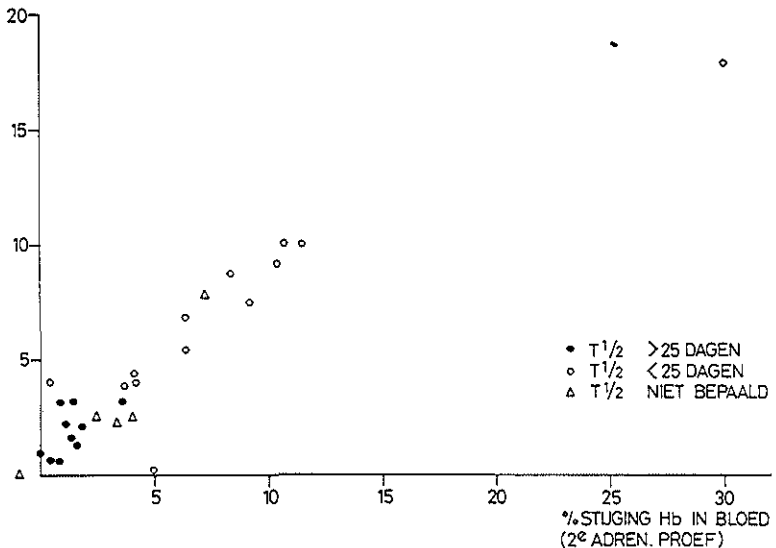


Fig. 20: De relatie tussen de procentuele stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten en de procentuele stijging van het Hb tijdens de tweede adrenaline-proef bij 28 patiënten met palpabele milt.

In tabel XXI zijn de correlatie en de gemiddelde regressiecoëfficiënt berekend van de verhouding tussen de procentuele stijging van Hb en die van ^{51}Cr -erythrocyten tijdens de tweede adrenaline-proef, op soortgelijke wijze als dit in tabel XIX is geschied. Om de uitkomsten met die van de eerste adrenaline-proef vergelijkbaar te maken, zijn ook de gegevens van de eerste adrenaline-proef betreffende deze kleinere groep van patiënten hierin opgenomen. De hoek van de gemiddelde regressiecoëfficiënten blijkt, in overeenstemming met de vorige alinea, bij de patiënten met palpabele milt

De relatie tussen %-stijging Hb en %-stijging ⁵¹Cr-erythrocyten tijdens de 1ste en 2de adrenaline-proef.

Miltgrootte	Aantal patiënten	1ste adrenaline-proef		2de adrenaline-proef	
		Correlatie	Regressie-coëfficiënt	Correlatie	Regressie-coëfficiënt
Zonder milt	8	r=0,777 p < 0,025	gemidd.: 0,97 I=0,74 II=1,20	r=0,42 0,05 < p	—
Niet palpabele milt	4	r=0,981 p < 0,01	gemidd.: 1,20 I=1,17 II=1,22	r=0,985 0,05 < p	gemidd.: 1,37 I=1,20 II=1,53
Palpabele milt	28	r=0,898 p < 0,001	gemidd.: 0,57 I=0,51 II=0,63	r=0,886 p < 0,001	gemidd.: 0,63 I=0,55 II=0,70
Palpabele milt %-stijging Hb 5 < %	16	r=0,24 0,05 < p	—	r=0,561 p < 0,025	gemidd.: 0,99 I=0,47 II=1,50
Palpabele milt %-stijging Hb > 5%	12	r=0,835 p < 0,001	gemidd.: 0,51 I=0,42 II=0,60	r=0,830 p < 0,001	gemidd.: 0,56 I=0,46 II=0,66

Tabel XXI

De relatie tussen %-stijging Ht en %-stijging ⁵¹Cr-erythrocyten tijdens 1ste en 2de adrenaline-proef.

Tabel XXII

Miltgrootte	Aantal patiënten	1ste Adrenaline-proef		2de Adrenaline-proef	
		Correlatie	Regressie-coëfficiënt	Correlatie	Regressie-coëfficiënt
Zonder milt	8	r=0,602	0,05 < p	—	—
Niet palpabele milt	4	r=0,997	p < 0,005	gemidd.: 1,24 I=1,23 II=1,25	gemidd.: 2,51 I=2,45 II=2,56
Palpabele milt	28	r=0,918	p < 0,001	gemidd.: 0,57 I=0,52 II=0,62	gemidd.: 0,63 I=0,56 II=0,69
Palpabele milt %-stijging Ht < 5%	16	r=0,585	p < 0,01	gemidd.: 1,07 I=0,54 II=1,59	—
Palpabele milt %-stijging Ht > 5%	12	r=0,856	p < 0,001	gemidd.: 0,52 I=0,43 II=0,58	gemidd.: 0,62 I=0,50 II=0,71

tijdens de tweede adrenaline-proef groter te zijn dan in de eerste proef. Het verschil tussen de eerste en tweede adrenaline-proef in de verhouding van de procentuele stijging ^{51}Cr -erythrocyten en de procentuele stijging Hb blijkt, wat betreft de groep van patiënten met palpabele, goed concentrerende milt, juist significant te zijn ($p = 1,28\%$). Wij kunnen dit ook anders uitdrukken. Het gemiddelde verschil tussen de procentuele stijging van Hb en van ^{51}Cr -erythrocyten in de eerste adrenaline-proef blijkt significant groter te zijn dan in de tweede proef.

In tabel XXII hebben wij aangaande deze 28 patiënten soortgelijke berekeningen uitgevoerd betreffende de procentuele stijging van Ht en van ^{51}Cr -erythrocyten. Hier vonden wij overeenkomstige verschillen, maar deze waren niet significant.

In tabel XXIII en XXIV zijn de zojuist besproken gegevens van de eerste en tweede adrenaline-proef bij de 28 patiënten met palpabele milt nog eens in tabelvorm weergegeven. Het verschil tussen de procentuele stijging van Hb en ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed tijdens de eerste en tweede adrenaline-proef is alleen significant voor zover het de 12 patiënten betreft met stijging Hb $> 5\%$ of de 18 patiënten met stijging Hb $> 2\%$. Wat betreft het soortgelijke verschil tussen de procentuele stijging van Ht en ^{51}Cr -erythrocyten bij dezelfde groep patiënten was geen significantie aanwezig. Alhoewel wij dus de onvoldoende menging alleen voor de groep van 18 patiënten met een bewijs kunnen staven, veronderstellen wij, dat het een algemeen verschijnsel is. Deze veronderstelling berust op het feit, dat het genoemde verschil tussen de procentuele stijging van Hb en ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed tijdens de eerste en tweede adrenaline-proef ook bij de gehele groep onderzochte patiënten aanwezig is, alhoewel het verschil niet statistisch significant is. Wij vermoeden dus, dat de pas toegevoegde erythrocyten zich in de sterk verhoogde erythrocytenconcentratie van de milt onvoldoende mengen en dat dit tekort aan menging des te groter is naarmate zich meer geconcentreerd bloed in de milt bevindt. Om deze reden is de stijging van het Hb bij een eerste adrenaline-proef dan ook meer representatief voor de haemodynamische miltfunctie dan die van ^{51}Cr -erythrocyten. Gezien het nog steeds aanwezige verschil tussen de procentuele stijging van Hb en ^{51}Cr -erythrocyten in de tweede adrenaline-proef, zouden wij kunnen concluderen, dat ook dan de menging nog niet volledig is.

d. **Samenvatting.**

Bij in totaal 40 patiënten is de adrenaline-proef 2 maal uitgevoerd en wel op 2 opeenvolgende dagen. Dit betrof 8 patiënten zonder milt, 4 patiënten met niet palpabele en 28 met wel palpabele milt. In alle omstandigheden was er een hoogst significante correlatie tussen de procentuele stijging van Hb en Ht enerzijds en die van ^{51}Cr -erythrocyten in het bloed anderzijds. Wel bleek echter tijdens de eerste adrenaline-proef de gemiddelde procentuele stijging van ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed belangrijk bij die van Hb of Ht achter te blijven en dit verschil in stijging was des te groter naarmate de milt een sterker haemoconcentrerend vermogen had. In de groep van 12 patiënten met palpabele milt en stijging Hb $> 5\%$ bedroeg de gemiddelde procentuele stijging van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten respectievelijk 10,3%, 10,1% en 6,9% en bij 18 patiënten met splenomegalie en stijging Hb $> 2\%$ bedroeg de gemiddelde procentuele stijging van Hb en ^{51}Cr -

Vergelijking tussen %-stijging Hb en %-stijging ⁵¹Cr-erythrocyten tijdens 1ste en 2de adrenaline-proef.

Tabel XIII

Miltgrootte	Aantal patiënten	1ste Adrenaline-proef			2de Adrenaline-proef			Significantie van het verschil tussen beide verschillen
		Gemidd. %-stijging Hb	Gemidd. %-stijging ⁵¹ Cr-Er.	Vershil	Gemidd. %-stijging Hb	Gemidd. %-stijging ⁵¹ Cr-Er.	Vershil	
Zonder milt	8	0,6	0,3	-0,3	0,2	0,2	0,0	20%
Niet palpabele milt	4	0,6	0,6	0,0	0,6	0,5	-0,1	38,6 %
Palpabele milt	28	5,1	3,8	-1,3	5,0	4,5	-0,5	5,26%
Palpabele milt %-stijging Hb <5%	16	1,2	1,5	+0,3	1,6	2,2	+0,6	36,7 %
Palpabele milt %-stijging Hb >5%	12	10,3	6,9	-3,4	9,5	7,7	-1,8	1,28%
Palpabele milt %-stijging Hb >2%	18	7,7	4,9	-2,8	7,1	6,0	-1,1	0,09%

Vergelijking tussen %-stijging Ht en %-stijging ⁵¹Cr-erythrocyten tijdens 1ste en 2de adrenaline-proef.

Miltgrootte	Aantal patiënten	1ste Adrenaline-proef			2de Adrenaline-proef			Significantie van het verschil tussen beide verschillen
		Gemidd. %-stijging Ht	Gemidd. %-stijging ⁵¹ Cr-Er.	Vershil	Gemidd. %-stijging Ht	Gemidd. %-stijging ⁵¹ Cr-Er.	Vershil	
Zonder milt	8	0,4	0,3	-0,1	0,4	0,2	-0,2	48,0 %
Niet palpabele milt	4	1,0	0,7	-0,3	0,4	0,5	+0,1	7,64%
Palpabele milt	28	5,0	3,8	-1,2	5,4	4,5	-0,9	31,6 %
Palpabele milt %-stijging Ht <5%	16	1,2	1,5	+0,3	1,6	2,2	+0,6	41,7 %
Palpabele milt %-stijging Ht >5%	12	10,1	6,9	-3,2	10,4	7,7	-2,7	27,4 %
Palpabele milt %-stijging Ht >2%	16	8,3	5,8	-2,5	8,4	6,7	-1,7	17,9 %

Tabel XXIV

erythrocyten respectievelijk 7,7% en 4,9%. Dit betekent, dat de gemerkte erythrocyten in het perifere bloed na adrenaline gemiddeld 35% minder stijgen dan de niet gemerkte erythrocyten.

Een onvoldoende menging in de verhoogde erythrocytenconcentratie in de milt namen we als hypothese aan. Deze hypothese werd gesteund door de uitkomsten van de tweede adrenaline-proef, toen de stijging van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten bij de bovengenoemde 12 patiënten met stijging Hb >5% respectievelijk 9,5%, 10,4% en 7,7% bedroeg, terwijl de stijging van Hb en ^{51}Cr -erythrocyten bij de 18 patiënten met stijging Hb >2% respectievelijk 7,1% en 6,0% bedroeg. In beide reeksen van patiënten bleek het verschil tussen de procentuele stijging van Hb en ^{51}Cr -erythrocyten in de tweede adrenalineproef significant geringer te zijn, dan het verschil in de eerste adrenaline-proef. Vermoedelijk is ook tijdens de tweede adrenaline-proef de menging van de gemerkte erythrocyten in de vergrote milt nog onvoldoende.

De praktische betekenis van deze bevinding ligt in de bepaling van het totale erythrocytenvolume; bij patiënten met vergrote, sterk haemoconcentrende milten zal dit tot een belangrijke onderschatting aanleiding geven, die zelfs tot een fout van meer dan 35% kan gaan.

HOOFDSTUK VIII

OVERLEVINGSDUUR VAN DE ERYTHROCYTEN EN DE HAEMODYNAMISCHE MILTFUNCTIE

a. Inleiding.

Zoals in hoofdstuk VI reeds is uiteengezet, leidt een vermeerdering en een verhoogde concentratie van erythrocyten in de extrasinusoidale ruimte van de milt vermoedelijk tot een verhoogde destructie van de opgeslagen erythrocyten. Met proeven in vitro (Barcroft, 1957 en Pranker, 1960) is aangetoond, dat erythrocyten in sterk verhoogde concentratie in een bepaalde fysiologische oplossing een duidelijk kortere overlevingsduur hebben dan die van dezelfde patiënt in een zelfde oplossing, echter met een lage erythrocytenconcentratie. Dit is het gevolg van een tekort aan beschikbaar glucose voor de erythrocyten in de oplossing met een hoog gehalte aan erythrocyten. Wij vroegen ons daarom af, of het vermogen van de milt om bloed te concentreren en dit uit te drijven misschien samenhangt met zijn vermogen om bloed af te breken. Deze laatste eigenschap kan men aflezen zowel uit de sequestratie-index van de milt (Jandl, 1956) als uit de overlevingsduur van de erythrocyten (Mollison, 1955). De halveringstijd van de ^{51}Cr -erythrocyten ligt normaliter tussen 25 en 32 dagen.

Strumia (1955), Jandl (1956, 1957 en 1960) en Stohlmann (1961) hebben destijds op grond van uitvoerige onderzoeken uiteengezet, dat bij de bepaling van de $T_{1/2}$ van de erythrocyten met de radioactieve chroomtechniek dient te worden gelet op:

1e een constant bloedvolume;

2e het verval van de radioactiviteit van het ^{51}Cr ;

3e de elutie van ^{51}Cr vanuit ^{51}Cr -erythrocyten;

4e de verwijdering van verouderde erythrocyten uit de circulatie.

Dit hebben wij in ons materiaal als volgt onderzocht:

ad 1. Bij onze patiënten bleven het Hb en de Ht tijdens het onderzoek praktisch constant, terwijl het bloedvolume niet veranderde door bloedverlies, bloedtransfusies of diuretica. Hoewel na de bepaling van de $T_{1/2}$ met ^{51}Cr -erythrocyten niet opnieuw het erythrocytenvolume werd bepaald, kan men op grond van de bovenstaande gegevens met redelijke zekerheid een betrekkelijk constant bloedvolume bij deze patiënten aannemen. Overigens is het bekend, dat een bepaling van het erythrocytenvolume met de ^{51}Cr -methode ook met de meest nauwkeurige voorzorgen een foutenpercentage heeft van minimaal 5%.

ad 2. Het verval van ^{51}Cr is een constante en de halveringstijd van ^{51}Cr bedraagt 28,1 dagen. Deze vermindering van radioactieve straling is een logaritmische vermindering van de gemeten radioactiviteit. Wij berekenden deze steeds om op de standaard-activiteit.

ad 3. Algemeen neemt men aan, dat de binding tussen Hb en ^{51}Cr niet ge-

heel stabiel is, zodat de erythrocyten gemiddeld $\pm 1\%$ van het gebonden ^{51}Cr vrijlaten (Ebaugh e.a., 1953; Necheless e.a., 1953). Bij normale erythrocyten is een spreiding van deze elutie gevonden van 0,8 tot 2%. Een verhoogde mate van elutie van ^{51}Cr uit de erythrocyten zou ten onrechte doen concluderen tot een naar verhouding kortere overlevingsduur van de erythrocyten. Dit is waarschijnlijk een belangrijke oorzaak voor de uiteenlopende resultaten bij de bepaling van de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten. Bovendien toonden Mollison en Veal (1955) aan, dat het merken van de erythrocyten met relatief veel radioactief chroom, de erythrocyt enigszins beschadigt, zodat deze bewerking de $T_{1/2}$ van de erythrocyten volgens de chroomtechniek doet verkorten. Door middel van electroforetisch onderzoek hebben Jandl e.a. (1960) verder aangetoond, dat er een klein (biologisch) verschil bestaat tussen normaal Hb en Hb ^{51}Cr , waarschijnlijk door de oxydatieve werking van het chroom.

ad 4. Bij patiënten met een constante haematopoïese heeft er ook een constante afbraak van verouderde cellen plaats. Tengevolge van bloedtransfusies óf tijdens een periode van verhoogde haemolyse bij haemolytische anaemieën kunnen er tijdelijk relatief veel verouderde cellen aanwezig zijn. Wanneer nu juist zo'n periode van verhoogde haemolyse even na het inspuiten van ^{51}Cr -erythrocyten optreedt, kan een normale $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr gemeten worden, terwijl de patiënt toch een verhoogde haemolyse heeft. Het omgekeerde kan ook voorkomen. De patiënt wordt ingespoten met zijn ^{51}Cr -erythrocyten, tijdens een fase van ernstige haemolyse. Als nu kort na het inspuiten van de ^{51}Cr -erythrocyten de verhoogde haemolyse ophoudt, kan een sterk verkorte $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten gemeten worden terwijl tijdens de bepalingsperiode geen verhoogde haemolyse meer aanwezig was. In het algemeen mag men echter wel stellen, dat het percentage oudere cellen betrekkelijk constant is, zodat de $T_{1/2}$ van de ingespoten gemerkte erythrocyten een redelijke maat is voor de overlevingsduur van de erythrocyten tijdens de periode van de bepaling.

Met het oog op de elutie van ^{51}Cr uit de erythrocyten maakt men tegenwoordig gebruik van de „apparent halfsurvival time“ = $T_{1/2}$ (Necheless, 1953), dat wil zeggen de tijd, waarin, na correctie voor het verval van de radioactiviteit, de helft van het radioactieve chroom uit het bloed is verdwenen. Gezien de grote schommelingen in het bloedplasmavolume, de spreiding van de mate van elutie van ^{51}Cr uit de erythrocyten en de door bloedtransfusies of door tijdelijk versterkte haemolyse niet geheel constante samenstelling van erythrocyten in het bloed, is de $T_{1/2}$ van de erythrocyten, bepaald volgens chroomtechniek, een redelijke, doch vrij grove maat voor de overlevingsduur van de erythrocyten.

b. Relatie tussen de procentuele stijging van Hb, respectievelijk Ht en de overlevingsduur van de erythrocyten.

Bij 37 patiënten met palpabele milt bepaalden wij de overlevingsduur van de erythrocyten met ^{51}Cr . De diagnose van deze patiënten zal in hoofdstuk IX worden besproken. De overlevingsduur van de erythrocyten ($T_{1/2}$), die in ons laboratorium in normale omstandigheden 25 tot 32 dagen bedraagt, varieerde bij deze patiënten van 7 tot 32 dagen. Vermeld dient nog te worden, dat de benzidine-reactie in de faeces bij deze patiënten steeds negatief was en dat zij tijdens de bepaling van de $T_{1/2}$ van de erythrocyten geen

diuretica of bloed toegediend kregen. De $T_{1/2}$ hebben wij vervolgens uitgezet tegen de procentuele stijging van het Hb tijdens de adrenaline-proef. Fig. 21 geeft deze relatie grafisch weer. Er blijkt een hoogst significante negatieve correlatie te bestaan ($r = -0,785$; $p < 0,001$). Dit betekent, dat in het algemeen genomen bij patiënten met vergrote milt de overlevingsduur van de erythrocyten korter is naarmate het Hb-gehalte tijdens de adrenaline-proef hoger stijgt. Met andere woorden de overlevingsduur van de erythrocyten is des te korter naarmate de door ons bepaalde haemoconcentrerende functie van de milt groter is.

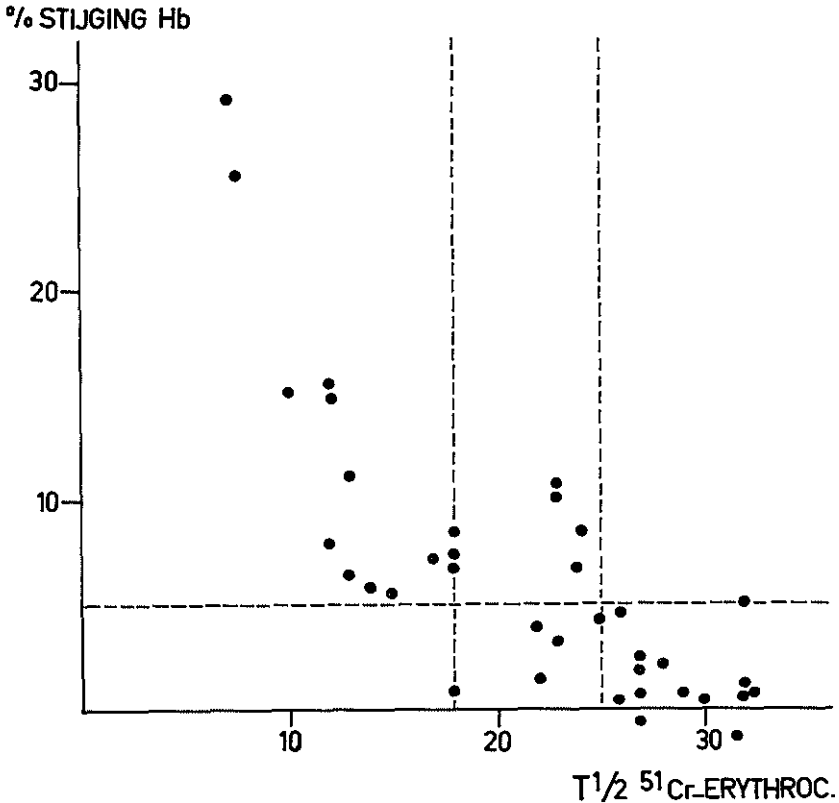


Fig. 21: De relatie tussen de procentuele stijging van het Hb tijdens de adrenaline-proef en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten bij 37 patiënten met palpabele milt.

In fig. 22 is de relatie tussen $T_{1/2}$ en de procentuele stijging Ht, tijdens de adrenaline-proef, op dezelfde wijze uitgezet als in fig. 21. De correlatie is hier even groot ($r = -0,795$; $p < 0,001$).

Tenslotte hebben wij de groep van 37 patiënten met palpabele milt onderverdeeld in een groep van 18 patiënten met Hb-stijging $< 5\%$ en een groep van 19 patiënten met Hb-stijging $> 5\%$ (zie tab. XXV). Bij de 18 patiënten met geringe haemoconcentratie bleek geen significante correlatie met de $T_{1/2}$ te bestaan, maar wel bij de 19 patiënten met goede haemocon-

% STIJGING H'criet

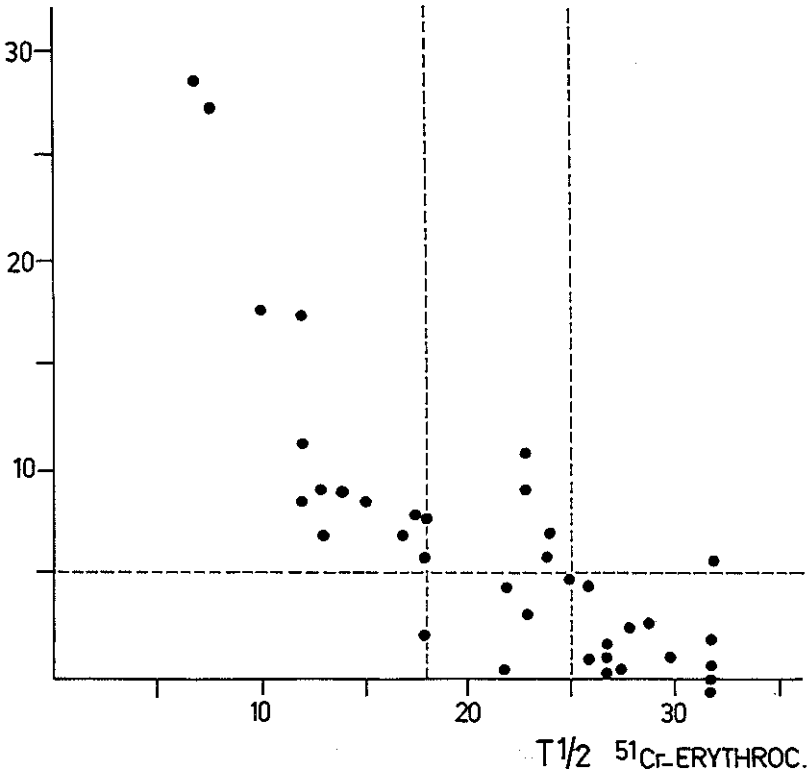


Fig. 22: De relatie tussen de procentuele stijging van de Ht tijdens de adrenaline-proef en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten bij 37 patiënten met palpabele milt.

centratie ($r = -0,623$; $p < 0,005$). Ook tussen Ht en $T_{1/2}$ bestaat bij deze patiënten een correlatie ($r = -0,666$; $p < 0,005$).

Volgens bovenstaande gegevens lijkt de haemolytische en de haemoconcentreerende functie van de milt hand in hand te gaan. Mogelijk zijn dit 2 facetten van hetzelfde intrasplenale proces (zie paragraaf d). Hierop voortredenerend zou men kunnen veronderstellen, dat de relatie tussen versterkte haemoconcentratie in de milt en verhoogde bloedafbraak alleen geldt voor patiënten met verhoogde splenale bloedafbraak en niet voor patiënten, bij wie abnormale erythrocytenafbraak buiten de milt plaats vindt. Met het oog op dit pathogenetisch verschil hebben wij de patiënten uit fig. 21 nog eens in groepen beschouwd (zie tab. XXVI en XXVII). Van de 37 patiënten blijken 22 een verkorte erythrocytenoverlevingsduur van minder dan 25 dagen te hebben. Van deze 22 patiënten hebben 18 een Hb-stijging van meer dan 5% tijdens de adrenaline-proef (zie tab. XVII).

Bekijken wij het onderzoek vanuit het haemoconcentreerend vermogen van de milt, dan blijken 19 patiënten tijdens de adrenaline-proef een Hb-stijging van meer dan 5% te hebben en van deze hebben 18 een erythrocytenoverlevingsduur van minder dan 25 dagen en 14 patiënten een

Tabel XXV

De $T_{1/2}$ van ^{51}Cr -erythrocyten bij 37 patiënten met vergrote milt.

Groepen patiënten	Aantal patiënten	$T_{1/2}$ in dagen	
		(Gemiddelde	+ spreiding)
Palpabele milt	37	21,6	(7 - 32)
Palpabele milt %-stijging Hb <5%	18	26,9	(18 - 32)
Palpabele milt %-stijging Hb >5%	19	16,4	(7 - 32) (18 pat. <25)

Tabel XXVI

Vergelijking tussen de procentuele stijging van het Hb na toediening van $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan en de overlevingsduur van ^{51}Cr -erythrocyten bij 37 patiënten met vergrote milt.

Groepen patiënten met palpabele milt		Aantal patiënten	Gemiddelde %-stijging Hb
$T_{1/2}$ ^{51}Cr -Erythrocyten	<18 dagen	15	11,2
25 dagen > $T_{1/2}$ ^{51}Cr -Erythr.	>18 dagen	7	6,5
$T_{1/2}$ ^{51}Cr -Erythrocyten	<25 dagen	22	9,0
$T_{1/2}$ ^{51}Cr -Erythrocyten	>18 dagen	22	3,2
$T_{1/2}$ ^{51}Cr -Erythrocyten	>25 dagen	15	1,6

erythrocytenoverlevingsduur van 18 dagen of korter. Hetzelfde geldt voor deze patiënten met het Ht als criterium. Dat wil dus zeggen, dat tijdens deze proef slechts bij één patiënt een verhoogde stijging van Hb samenging met een normale erythrocytenoverlevingsduur (zie paragraaf e).

Tabel XXVII

Vergelijking tussen de procentuele stijging van de Ht na toediening van $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan en de overlevingsduur van ^{51}Cr -erythrocyten bij 37 patiënten met vergrote milt

Groepen patiënten met palpabele milt	Aantal patiënten	Gemiddelde %-stijging Ht
$T_{1/2}$ ^{51}Cr -Erythrocyten <18 dagen	15	11,5
25 dagen > $T_{1/2}$ ^{51}Cr -Erythr. >18 dagen	7	5,7
$T_{1/2}$ ^{51}Cr -Erythrocyten <25 dagen	22	8,8
$T_{1/2}$ ^{51}Cr -Erythrocyten >18 dagen	22	3,0
$T_{1/2}$ ^{51}Cr -Erythrocyten >25 dagen	15	1,8

Zoals te verwachten, leverde ook de tweede adrenaline-proef, die bij 23 patiënten de dag na de eerste werd uitgevoerd, een soortgelijke relatie met $T_{1/2}$ op als de eerste proef. Bij de 11 patiënten met stijging Hb > 5% bleek de negatieve correlatie tussen de procentuele Hb-stijging en $T_{1/2}$ weer groot te zijn ($r = -0,752$; $p < 0,005$) evenals de correlatie tussen de procentuele Ht-stijging en $T_{1/2}$ ($r = -0,847$; $p < 0,005$). Bij de 12 patiënten met palpabele milt en weinig haemoconcentratie bestond dit verband niet.

In hoofdstuk VI is de miltopname- en -afgifte-index besproken. Tussen de tijdsduur van de langzame fase der opname-index en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten bleek een significante negatieve correlatie te bestaan (zie fig. 16), maar tussen de miltafgifte-index en $T_{1/2}$ was geen correlatie aan te tonen (zie fig. 23).

Tenslotte hebben wij de overlevingsduur van de erythrocyten benaderd vanuit de aanmaak, geschat naar het aantal reticulocyten per 1000 erythrocyten.

Bij 26 patiënten zijn tellingen verricht vlak voor en na toediening van adrenaline (zie tabel XXVIII). Bij de patiënten met palpabele milt blijkt een geringe stijging van de reticulocyten na adrenaline. Gezien het beperkte aantal waarnemingen kunnen hieruit geen conclusies worden getrokken.

MILTAFGIFTE_INDEX

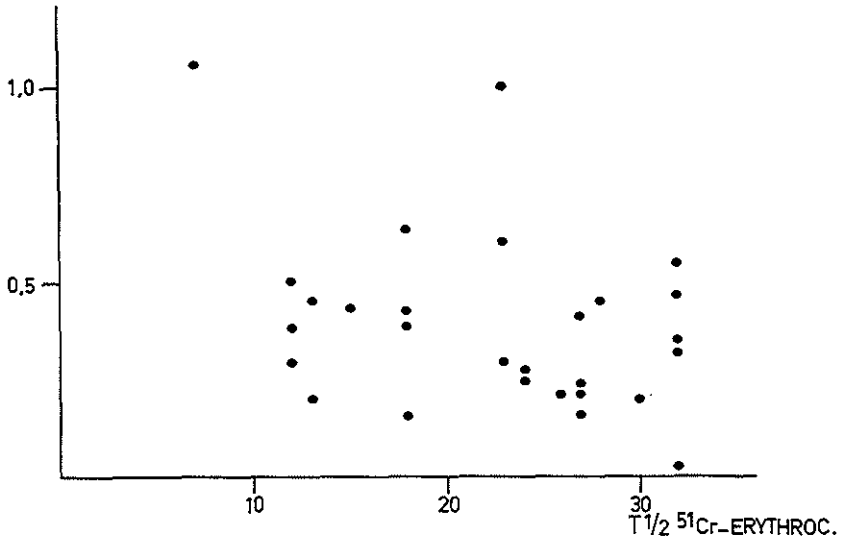


Fig. 23: De relatie tussen de miltafgifte-index en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten bij 28 patiënten met palpabele milt.

Tabel XXVIII

Veranderingen in het aantal reticulocyten na $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan.

Miltgrootte	Aantal patiënten	Uitgangswaarde per 1000 Erythrocyten (gemidd. + spreiding)		Verandering per 1000 Erythrocyten (gemidd. + spreiding)	
Zonder milt	6	12	(5 - 20)	0	(-2 - +2)
Niet palpabele milt	6	6	(2 - 8)	0	(-3 - +3)
Palpabele milten te zamen	14	26	(2 - 86)	+2	(-2 - +6)
Palpabele milt stijging Hb <5%	8	14	(3 - 45)	+1	(-2 - +6)
Palpabele milt stijging Hb >5%	6	43	(4 - 86)	+2	(-1 - +5)

c. **De milt/lever ratio.**

Teneinde ook op andere wijze na te gaan in hoeverre de adrenaline-proef een goed criterium is voor een eventueel bestaande verhoogde bloedafbraak in de milt, werden vervolgens zowel de milt/lever ratio (Veeger, 1962; Schloesser, 1957) als de miltsequestratie-index (Jandl, 1956) vergeleken met het haemoconcentrerend vermogen van de milt.

Bij in totaal 24 patiënten met splenomegalie vergeleken wij de milt/lever ratio met de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten. Onder milt/lever ratio wordt verstaan de verhouding tussen de gemeten radioactieve straling boven de milt ten opzichte van die boven de lever vóór de adrenaline-proef. Uit fig. 24 blijkt de vrij grote spreiding van deze milt/lever ratio.

Zoals bekend, vindt men een verhoogde afbraak van erythrocyten in de milt vooral bij afwijkingen aan de erythrocyten zelf (bijv. hereditaire spherocyttaire anaemie), maar ook bij incomplete antilichamen tegen erythrocyten (Jandl, 1956, 1957 en 1960). Dit gaat in vele gevallen met een verkorte overlevingsduur van de erythrocyten gepaard. In deze gevallen heeft de afbraak van de erythrocyten meer in de milt plaats dan in de lever. Zoals Jandl (1960) reeds aantoonde, zal bij een sterk verhoogd gehalte aan antistoffen tegen erythrocyten, in het bijzonder bij complete antilichamen, zowel in de milt als in de lever een sterk verhoogde afbraak van erythrocyten plaatsvinden. In dit laatste geval zal dus de milt/lever ratio **niet** verhoogd zijn, ondanks een verkorte overlevingsduur van de erythrocyten.

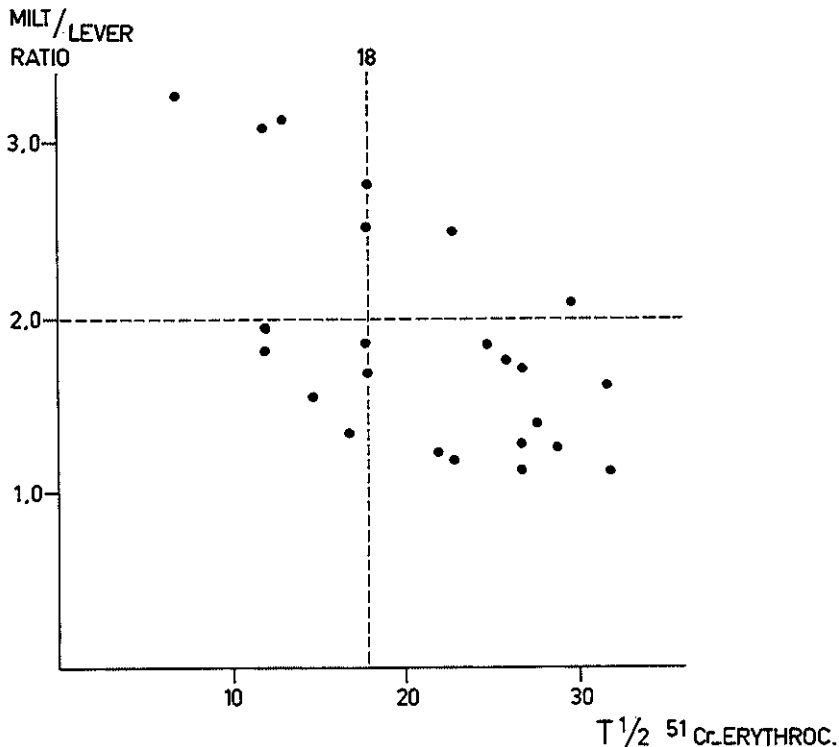


Fig. 24: De relatie tussen de milt/lever ration en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten bij 24 patiënten met palpabele milt.

Wij berekenden tussen de milt/lever ratio en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten een significante, negatieve correlatie! ($r = -0,611$; $p < 0,005$). In fig. 24 is te zien, dat van de 11 patiënten met vergrote milt, in combinatie met een milt/lever ratio $>1,8$, 8 patiënten een $T_{1/2}$ hadden van 18 dagen of korter.

Men dient bij dit alles wel te bedenken, dat met onze collimator zowel een sterk vergrote milt (>3 cm onder de ribbenboog palpabel) als een vergrote lever (>3 cm palpabel), wat betreft de gemeten radioactieve straling boven het orgaan, worden ondergewaardeerd. Zo zal dus bij een patiënt met een sterk vergrote milt en niet palpabele lever de milt/lever ratio te laag en bij een patiënt met een juist palpabele milt en sterk vergrote lever deze ratio te hoog worden berekend. Ondanks deze handicap is bovengenoemde ratio (Veeger, 1962 en Schloesser, 1957) in de meeste gevallen van splenomegalie een redelijke maatstaf om aan te geven in hoeverre de erythrocyten in de milt worden afgebroken. Gezien de significante, negatieve correlatie tussen milt/lever ratio en $T_{1/2}$ van ^{51}Cr -erythrocyten, mag men in het algemeen de milt van meer belang achten voor erythrocytenafbraak dan de lever.

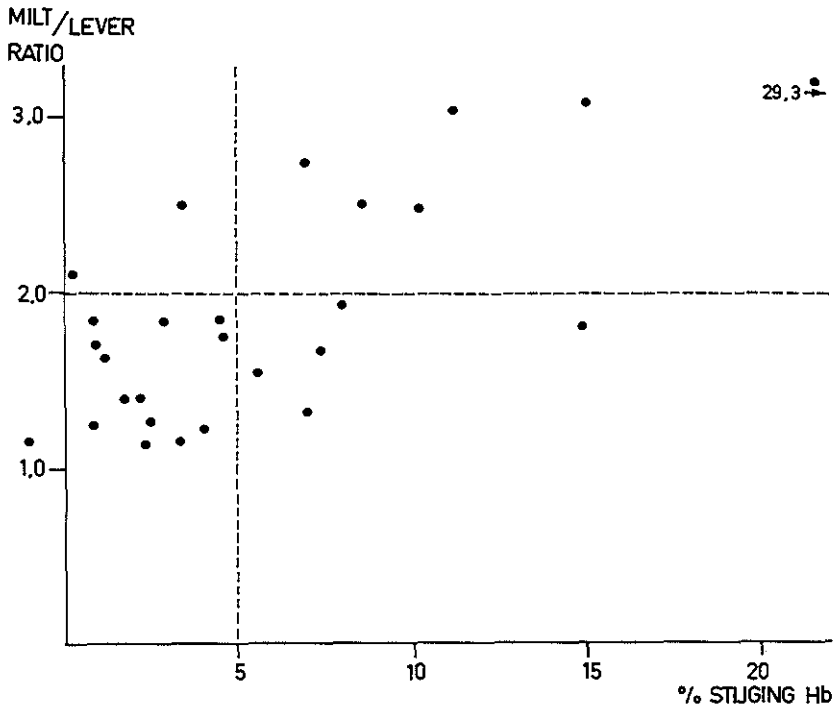


Fig. 25: De relatie tussen de milt/lever ratio en de procentuele stijging Hb tijdens de adrenaline-proef bij 27 patiënten met palpabele milt.

Bij 27 patiënten vergeleken wij vervolgens de milt/lever ratio met de procentuele stijging Hb en de procentuele stijging Ht tijdens de adrenaline-proef. In beide gevallen was een significante, positieve correlatie te berekenen (zie fig. 25 en 26). Bij 6 van de 8 patiënten met een milt/lever ratio

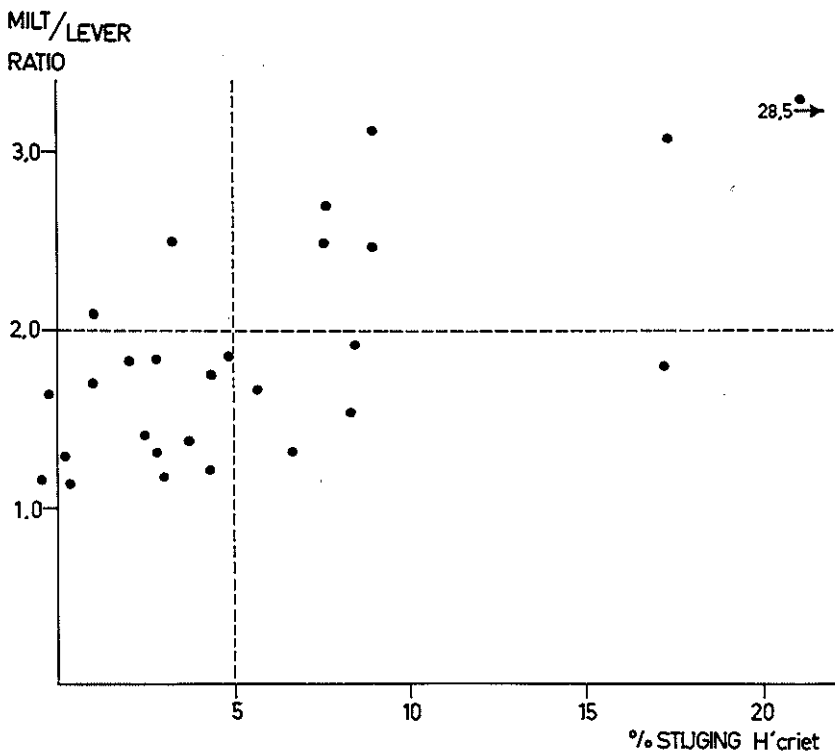


Fig. 26: De relatie tussen de milt/lever ratio en de procentuele stijging van Ht tijdens de adrenaline-proef bij 27 patiënten met palpabele milt.

>2,0 bleek de procentuele stijging van Hb en Ht tijdens deze proef meer dan 5% te bedragen. Zoals tabel XXIX laat zien, bedraagt deze ratio gemiddeld bij de 11 patiënten met een palpabele, goed concentrerende milt 2,31, terwijl deze bij de 16 patiënten met een palpabele, slecht concentrerende milt slechts 1,59 bedraagt, overigens met een duidelijke spreiding in beide groepen. In het algemeen is dus bij patiënten met splenomegalie en een verhoogde milt/lever ratio de procentuele stijging van Hb en Ht in het perifere bloed na toediening van adrenaline verhoogd.

Tabel XXIX

DE MILT/LEVER RATIO BIJ PATIËNTEN MET VERGROTE MILT.

Groepen patiënten	Aantal patiënten	Milt/lever ratio (Gemidd. + spreiding)
Palpabele milt %-stijging Hb <5%	16	1,58 (1,13 - 2,50)
Palpabele milt %-stijging Hb >5%	11	2,31 (1,32 - 3,25)

d. **De miltsequestratie-index.**

Door de meeste onderzoekers, Jandl (1960), Prankerd (1960), Goldberg (1967) e.a. wordt de miltsequestratie-index als de beste maatstaf beschouwd om de afbraak van de erythrocyten te localiseren en te beoordelen. Onder miltsequestratie-index wordt verstaan:

(milt/lever ratio tijdens $T_{1/2}$ — milt/lever ratio tijdens T_0).

Stijgt de milt/lever ratio met meer dan 40%, bedraagt de sequestratie-index dus meer dan 0,4, dan spreekt men van een verhoogde miltsequestratie. Aangezien wij de milt/lever ratio van T_0 vergeleken met de milt/lever ratio ten tijde van T_{14} , is de door ons bepaalde miltsequestratie-index bij de meeste patiënten mogelijk wat geringer dan bij vergelijking met $T_{1/2}$. De $T_{1/2}$ van ^{51}Cr -erythrocyten is immers bij de meeste patiënten langer dan 14 dagen. Wij hebben nu bij deze 11 patiënten met vergrote milt de sequestra-

MILTSEQUESTRATIE-INDEX

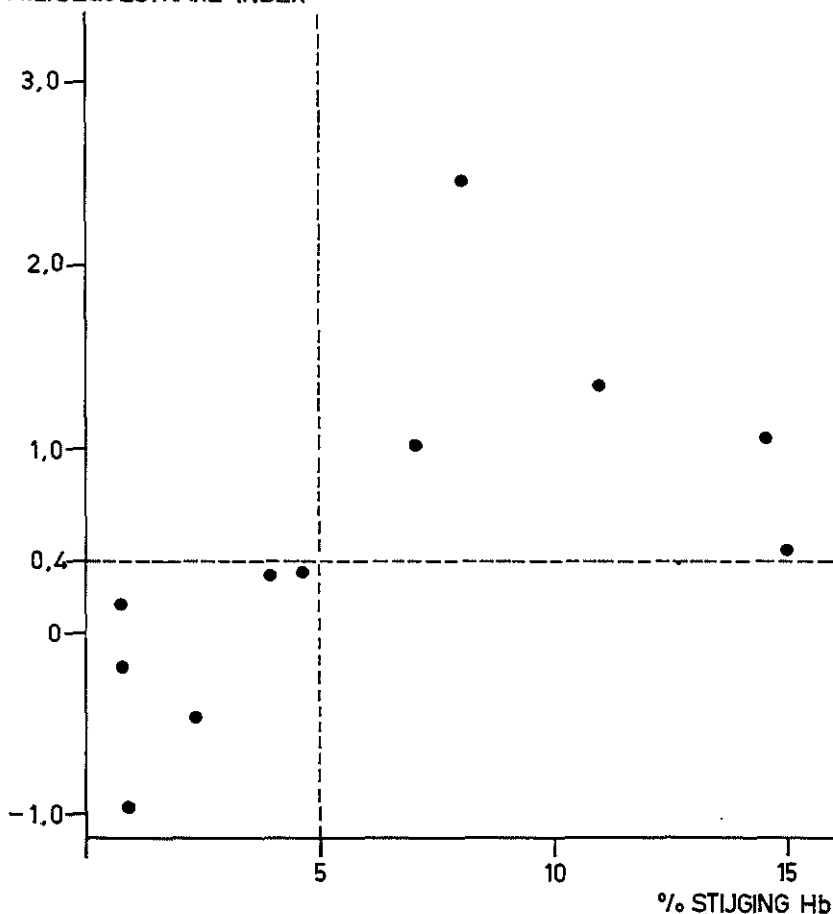


Fig. 27: De relatie tussen de miltsequestratie-index en de procentuele stijging van Hb tijdens de adrenaline-proef bij 11 patiënten met palpabele milt.

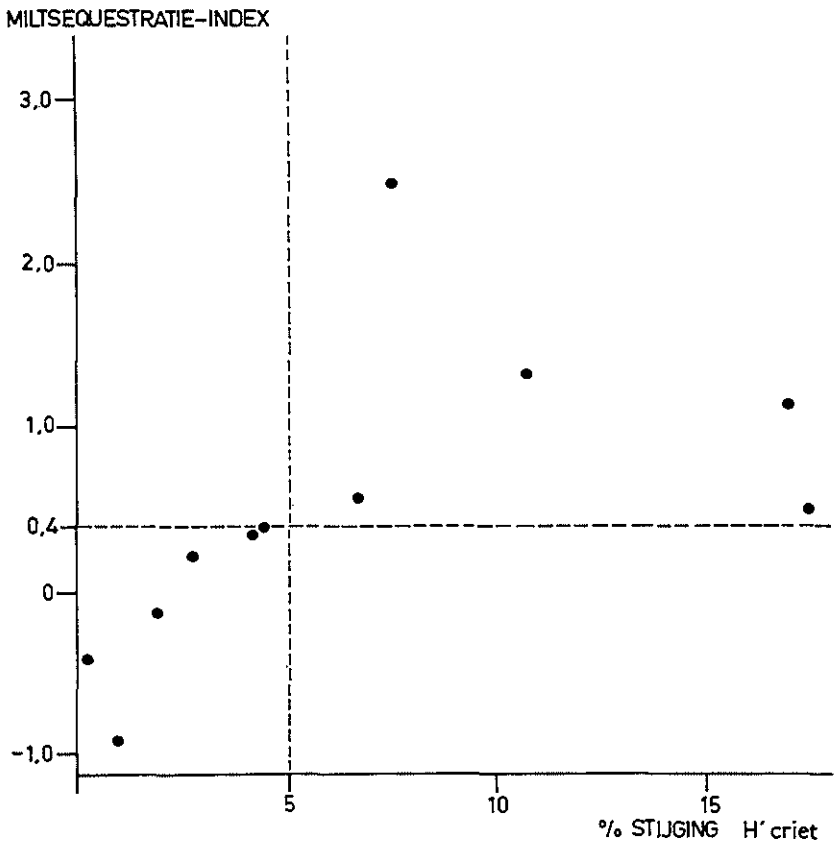


Fig. 28: De relatie tussen de miltsequestratie-index en de procentuele stijging van Ht tijdens de adrenaline-proef bij 11 patiënten met palpabele milt.

tie-index vergeleken met de procentuele stijging Hb en de procentuele stijging Ht na toediening van adrenaline.

Fig. 27 laat zien, dat er een vrij grote spreiding bestaat van de miltsequestratie-index. Bij deze 11 patiënten bleek een positieve correlatie te bestaan ($r = 0,622$; $p < 0,025$) tussen de procentuele stijging Hb en de miltsequestratie-index. Fig. 28 geeft een soortgelijke relatie weer met de procentuele stijging van de Ht bij 11 patiënten ($r = 0,546$; $p < 0,05$).

Tenslotte laat tabel XXX nog zien, dat er bij de goed concentrerende milten gemiddeld een duidelijke toename is van de sequestratie van erythrocyten in de milt en bij de slecht concentrerende milten niet, zodat er twee afzonderlijke groepen te onderscheiden waren. Er bleek bij deze 11 patiënten echter geen correlatie te bestaan tussen de miltsequestratie-index en de overlevingsduur van de erythrocyten.

Een nadeel van de miltsequestratie-index als maat voor de intrasplenele bloedafbraak is, dat bij een sterk vergrote milt de relatieve stijging van de radioactieve straling boven de milt wordt ondergewaardeerd. Niet alleen

Tabel XXX

DE MILTSEQUESTRATIE-INDEX BIJ PATIENTEN MET VERGROTE MILT.

Groepen patiënten	Aantal patiënten	Miltsequestratie-index (Gemidd. + spreiding)	
Palpabele milt %-stijging Hb <5%	6	-0,12	(-0,94 - +0,35)
Palpabele milt %-stijging Hb >5%	5	+1,19	(+0,46 - +2,50)

de radioactieve straling, maar ook een eventuele toename wordt immers bij milten, die meer dan 3 cm palpabel zijn, met onze collimator te gering beoordeeld. Bovendien kan een grote milt met een sterke concentratie van ^{51}Cr -erythrocyten de radioactieve straling boven de lever vergroten. In zo'n geval wordt dan de te hoge radioactieve straling aan de lever toegeschreven. Bij een patiënt lijdende aan een myelosclerose met een 5 cm palpabele milt zou eventueel de relatief geringe stijging van de miltsequestratie-index kunnen worden toegeschreven aan de sterk vergrote milt (het meest rechtse punt in fig. 27 en fig. 28).

e. Bespreking.

Er blijkt bij onze 37 patiënten met splenomegalie tijdens de adrenaline-proef tussen de procentuele stijging Hb en $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten een hoogst significante, negatieve correlatie te bestaan. Dit wijst op een samenhang tussen het haemoconcenterend vermogen en de bloedafbraak in de milt. Wel blijkt uit ons materiaal, zoals fig. 21 toont, een vrij grote spreiding te bestaan. Dit betekent, dat er patiënten zijn met een verkorte erythrocyten-overlevingsduur, maar met een gering effect van de adrenaline-proef. Bij 4 van de 22 patiënten met splenomegalie en een verkorte erythrocytenoverlevingsduur was er slechts een geringe stijging van Hb en Ht na toediening van adrenaline. Van deze 4 patiënten werd bij 3 de radioactieve straling zowel boven de milt als boven de lever gemeten. Tijdens de registratie van de radioactiviteit werd bij deze 3 patiënten een verhoogde straling boven de milt en boven de lever waargenomen. Volgens (Jandl, 1956) wijst een progressieve hoge radioactieve straling van ^{51}Cr -erythrocyten boven de milt op een sequestratie in de milt van intacte erythrocyten. Anderzijds wijst een sterk verhoogde radioactieve straling boven de lever meer op intravasculaire haemolyse van de ^{51}Cr -erythrocyten. Vooral bij een hoge titer van antistoffen tegen erythrocyten zou er een agglutinatie van deze erythrocyten in de wijde sinussen van de lever ontstaan samengaande met relatief minder lysis van erythrocyten in de milt (Jandl, 1960). De verhoogde radioactieve straling boven de lever bij deze 3 patiënten zou dus een aanwijzing kunnen zijn van verhoogde erythrocytenafbraak buiten de milt. Helaas werd slechts bij 2 van deze 4 patiënten de Coombs-test bepaald, die in beide gevallen positief was. Het is dus mogelijk, dat een verhoogde erythrocytenafbraak buiten de milt, b.v. in de lever, de oorzaak is van de geringe procentuele stijging van Hb en Ht na adrenaline bij een verkorte erythrocytenoverlevingsduur.

Bij één patiënt bedroeg de $T_{1/2}$ van de erythrocyten 32 dagen, terwijl de procentuele stijging van Hb en Ht juist boven 5% lag. Bij deze patiënt bleef het Hb-gehalte tijdens de bepaling van de $T_{1/2}$ der ^{51}Cr -erythrocyten geheel constant. Verder dient vermeld te worden, dat de milt korte tijd vóór de bepaling van de erythrocytenoverlevingsduur in vrij korte tijd groter was geworden zonder aanwijsbare stoornissen in de leverfunctie. Mogelijk leed deze patiënt sinds kort aan een miltaderthrombose, die aanleiding tot miltvergroting en verhoogde opneming van erythrocyten had gegeven zonder invloed te hebben op de $T_{1/2}$ van de erythrocyten. Dit is uiteraard slechts een hypothese, waarvoor wij geen bewijzen bezitten.

Ten aanzien van de milt/lever ratio en de miltsequestratie-index kunnen wij hetzelfde zeggen als van de $T_{1/2}$ der erythrocyten. Beide tonen een statistisch significante relatie met het haemoconcentrerend vermogen van de milt, nu echter in positieve zin. In hoofdstuk VI is bovendien nog bij 6 patiënten een bijna rechtlijnige negatieve relatie aangetoond tussen de tijdsduur van de langzame fase der miltopname-index en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten. Deze langzame fase bleek nauw samen te hangen met de hoeveelheid bloed, die de milt na adrenaline uitdreef. Tussen de miltafgifte-index en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten bestond echter geen significante correlatie. Dit past overigens nog wel in onze hypothese, omdat de miltafgifte-index alleen het uitdrijvend maar niet het haemoconcentrerend vermogen van de milt aangeeft. Op grond van al deze waarnemingen mogen wij dan ook concluderen, dat de adrenaline-proef een redelijke maatstaf vormt voor bloedafbraak. Ons klinisch materiaal om dit ex juvantibus te bewijzen is nog te klein. Bij 2 van de 36 patiënten met vergrote milt, bij wie tevoren de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten was bepaald, werd later een splenectomie verricht. Deze 2 patiënten, één met haemolytische anaemie en één lijdende aan een reticulose, hadden beiden een procentuele stijging Hb >5% tijdens de adrenaline-proef en een duidelijk verhoogde miltsequestratie-index. Beiden hielden na de operatie blijvend een normaal Hb-gehalte en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten, nadien bepaald, lag binnen de normale grenzen. Een derde patiënt, lijdende aan een myelosclerose en met een milt die tot aan de symphysis pubis reikte, onderging eveneens een splenectomie. De overlevingsduur van de erythrocyten was tevoren sterk verkort, gezien het feit, dat patiënt per week 2 kolven gewassen erythrocyten nodig had. Vanwege de sterke haemolyse bij deze patiënt was het niet mogelijk de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten of de miltsequestratie-index betrouwbaar te bepalen. Wel bleek de procentuele stijging van Hb en Ht verhoogd te zijn, nl. 15%. Tot 6 maanden na de splenectomie had patiënt geen bloedtransfusie meer nodig.

Als voorlopige conclusie zouden wij willen stellen, dat in het algemeen genomen versterkte bloedafbraak gepaard gaat met een positieve adrenaline-proef (Hb >5%). Onze statistisch significante correlatie levert hiervoor wel het bewijs. Er blijkt in ons materiaal echter nog een vrij grote spreiding te bestaan, d.w.z. er zijn patiënten met een verkorte erythrocytenoverlevingsduur, maar met een gering effect van de adrenaline-proef. Het is verleidelijk in dit verband een onderscheid te maken tussen splenale en extrasplenale bloedafbraak, met name tussen bloedafbraak, die in de milt geschiedt en bloedafbraak buiten de milt. Onze proevenreeks van 11 patiënten, bij wie de relatie werd onderzocht tussen de mate van miltsequestratie en de procen-

tuele stijging Hb is nog te klein om als argument te dienen voor de differentieel diagnostische waarde van de adrenaline-proef, met andere woorden, dat een positieve adrenaline-proef bij patiënten met een verkorte $T_{1/2}$ van ^{51}Cr -erythrocyten een aanwijzing vormt voor het feit, dat de milt de plaats van de verhoogde erythrocytenafbraak is. Anderzijds geven onze bevindingen toch wel een belangrijke suggestie in deze richting. Ook op logische gronden mag men de betekenis van de adrenaline-proef en de miltsequestratie-index voor de differentiatie tussen extrasplenale en intrasplenale bloedafbraak groot achten, omdat beide methoden van onderzoek op de milt zelf betrekking hebben. De adrenaline-proef, die exact, gemakkelijk uitvoerbaar en goed reproduceerbaar is, dient o.i. dan ook in een groot aantal goed geverifieerde klinische waarnemingen voor dit doel nader onderzocht te worden.

f. **Samenvatting.**

De levensduur van de erythrocyten is bij onze patiënten met splenomegalie op de volgende wijze onderzocht:

1. met bepaling van de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten.
2. met bepaling van de milt-lever ratio.
3. met bepaling van de miltsequestratie-index.

ad 1. Bij 37 patiënten met palpabele milt bleek er een hoogst significante, negatieve correlatie te bestaan tussen de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten en de procentuele stijging van Hb of Ht in het perifere bloed na toediening van adrenaline. Van de 22 patiënten met $T_{1/2}$ minder dan 25 dagen bleek bij 18 de procentuele stijging Hb of Ht $>5\%$ te bedragen. Omgekeerd bleek van de 19 patiënten met stijging Hb $>5\%$ bij 18 de $T_{1/2}$ korter dan 25 dagen te zijn en bij 14 de $T_{1/2}$ 18 dagen of minder te bedragen. Onderzoek van de patiënten, die wel een verkorte $T_{1/2}$ maar geen positieve adrenaline-proef hadden, leverde enige aanwijzingen op, dat de bloedafbraak in deze gevallen hoofdzakelijk extrasplenaal was.

ad 2. Bij 24 patiënten met palpabele milt bleek een significante, positieve correlatie te bestaan tussen de milt/lever ratio en de procentuele stijging van Hb of Ht na toediening van adrenaline. De spreiding van de individuele gevallen was vrij groot. Een overeenkomstige spreiding was overigens zichtbaar in de significante, negatieve correlatie tussen de milt/lever ratio en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten.

ad 3. Bij 11 patiënten met palpabele milt bleek een juist significante, positieve correlatie te bestaan tussen de miltsequestratie-index en de procentuele stijging van Hb of Ht na toediening van adrenaline. Alle patiënten met een sequestratie-index $>0,4$ hadden een procentuele stijging van Hb of Ht $>5\%$. Bij deze patiënten bestond overigens geen correlatie tussen de miltsequestratie-index en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten.

In hoofdstuk VI zijn de miltopname- en -afgifte-index met de overlevingsduur van de erythrocyten vergeleken. Van de opname-index bleek alleen de tijdsduur van de langzame fase een significante, negatieve correlatie te vertonen met de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten (in 6 gevallen). De miltafgifte-index toonde bij 28 patiënten met palpabele milt geen correlatie met de $T_{1/2}$.

Op grond van deze gegevens zouden wij de volgende voorlopige conclusies willen trekken:

1. de splenale bloedaafbraak zal des te groter zijn naarmate zich meer geconcentreerd bloed in grotere hoeveelheden in de extrasinusoidale ruimte van de milt bevindt. (zie ook hoofdstuk VI en VII).

2. de bepaling van het haemoconcentrerend vermogen van de milt door middel van de adrenaline-proef levert een betrouwbare en gemakkelijk te hanteren methode ter beoordeling van de splenale bloedaafbraak.

De laatste conclusie zal ex juvantibus in een groot materiaal getoetst moeten worden. Met name zal o.a. de differentieel diagnostische betekenis van de adrenaline-proef onderzocht moeten worden ter onderscheiding van splenale en extrasplenale bloedaafbraak, zulks voor het stellen van een indicatie tot splenectomie.

HOOFDSTUK IX

ZIEKTEPROCES, MILTGROOTTE EN HAEMODYNAMISCHE MILTFUNCTIE

a. **Relatie tussen adrenaline-proef en diagnose.**

In deze paragraaf zullen wij trachten het verband te vinden tussen het klinische ziektebeeld en de morfologische en functionele stoornissen van de milt.

Tabel XXXI geeft een overzicht van de diagnose, de miltgrootte, het effect van de adrenaline-proef op de erythrocytenconcentratie van het perifere bloed, de opname- en miltafgifte-index van ^{51}Cr -erythrocyten. De laatste kolom toont bovendien nog de verhouding tussen de procentuele stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed na adrenaline en de miltafgifte-index. Zoals in hoofdstuk VI, paragraaf g, uitvoerig is uiteengezet, vormt de grootte van laatstgenoemde verhouding een maat voor de concentratie van het uit de milt gestorte bloed.

De relevante gegevens vindt men samengevat in tabel XXXI en XXXII. In tabel XXXI zijn de adrenaline-proeven vermeld bij 40 patiënten, met splenomegalie, van wie tevens miltopname- en -afgifte-index zijn bepaald. Tabel XXXII omvat de adrenaline-proeven bij 48 patiënten met palpabele milt; bij 38 van hen werd tevens de erythrocytenoverlevingsduur bepaald. In deze reeks zijn nl. een aantal nieuwe patiënten opgenomen, die geobserveerd werden na het afsluiten van ons onderzoek voor statistische analyse. Aan de gegevens in tabel XXXI, betreffende de ziektebeelden van de verschillende groepen patiënten, kunnen wij het volgende toevoegen:

1. De groep van 7 patiënten met **leukaemie** bestond uit 2 patiënten met acute en 1 patiënt met chronische myeloïde leukaemie en 4 patiënten met chronische lymfatische leukaemie. Er bleek een duidelijk verschil te bestaan tussen de patiënten met chronische lymfatische leukaemie en die met acute en chronische myeloïde leukaemie, wat betreft de haemodynamische miltfuncties en $T\frac{1}{2}$ van ^{51}Cr -erythrocyten. De groep patiënten met de myeloïde leukaemie had niet alleen een milt van kleinere omvang, maar deze had ook een zeer gering haemoconcentrerend vermogen; de overlevingsduur van de ^{51}Cr -erythrocyten lag binnen de normale grenzen.

Bij een patiënt met een subacute myeloïde leukaemie was de milt weliswaar 5 cm palpabel, maar de haemodynamische miltfuncties lieten de volgende waarden zien: miltopname-index: 1,11, miltafgifte-index: 0,04 en geen stijging van Hb na toediening van adrenaline. Aangezien er geen haemoconcentratie in de milt was en de miltopname-index bij deze duidelijk vergrote milt slechts weinig groter was dan bij een normale milt, zal de extrasinusoidale ruimte vrijwel geheel door pathologische cellen zijn ingenomen.

De 4 patiënten met **chronische lymfatische leukaemie**, van wie één een sterk vergrote milt had vertoonden een verhoogde miltopname-index, een duidelijke stijging van Hb en Ht tijdens de adrenaline-proef en een verkorte

Overzicht van diagnoses, miltgrootte en gemiddelde veranderingen tijdens de eerste adrenaline-proof bij 40 patiënten met vergrote milt.

Tabel XXXI

Diagnose	Aantal patiënten	Milt in cm onder ribbenboog palp.	%-stijging Hb	%-stijging Ht	%-stijging ⁵¹ Cr-Er.	Miltopname-index	Miltafgifte-index	ratio = %o-st. ⁵¹ Cr-Er. miltafg.index
Leukaemie	7	8 (1 - 20)	3,9 (-0,5 - +8,7)	3,5 (0,0 - 6,9)	2,4 (0,0 - 6,1)	1,76 (1,00 - 2,39)	0,41 (0,04 - 0,60)	0,59
Haemolytische anaemie	6	2 (2 - 3)	14,6 (8,0 - 29,3)	13,7 (7,6 - 28,5)	9,9 (5,7 - 14,8)	2,39 (1,19 - 4,33)	1,06 (0,57 - 2,10)	0,91
Levercirrhose	5	2 (2 - 3)	3,9 (0,2 - 7,7)	4,7 (0,6 - 12,4)	3,4 (0,0 - 7,5)	1,48 (0,68 - 2,67)	0,47 (0,22 - 0,75)	0,72
Reticulose	3	5 (2 - 16)	9,5 (2,1 - 14,3)	8,4 (2,5 - 10,8)	8,2 (2,0 - 11,7)	2,46 (1,61 - 4,00)	1,13 (0,64 - 2,00)	0,73
Myelofibrose	3	4 (3 - 5)	5,4 (0,5 - 15,0)	6,2 (0,5 - 17,4)	3,4 (-0,5 - +8,6)	1,55 (0,86 - 2,09)	0,40 (0,03 - 0,75)	0,85
M. Werlhof	3	2	3,3 (0,9 - 5,6)	4,2 (1,0 - 8,3)	2,5 (1,1 - 4,0)	2,14 (1,43 - 2,80)	0,70 (0,43 - 0,86)	0,36
M. Waldenström	1	2	7,4	5,7	2,5	1,56	0,31	0,81
Miltfibrose	1	2	2,3	0,3	0,3	1,56	0,44	0,07
Miltstuwing	1	1	-1,1	-0,5	1,0	1,89	0,66	0,15
Splenomegalie e.c.i.	10	4 (1 - 10)	2,5 (0,7 - 7,0)	2,8 (-0,2 - +7,7)	2,7 (0,5 - 6,9)	1,86 (0,66 - 3,10)	0,73 (0,32 - 1,25)	0,35

erythrocytenoverlevingsduur. Vermoedelijk zal in deze gevallen slechts een klein gedeelte van de extrasinusoïdale ruimte door leukaemisch infiltraat zijn ingenomen.

2. De 6 patiënten met **haemolytische anaemie** vertoonden allen een spherocytose en reticulocytose in het perifere bloed met een sterk verkorte erythrocytenoverlevingsduur. Deze groep had voor de betrekkelijk matige miltvergroting een zeer grote miltopname-index en een buitengewoon sterk vermogen tot haemoconcentratie. Aangezien het quotiënt van de verhouding de procentuele stijging ^{51}Cr -erythrocyten en de miltafgifte-index bij deze 6 patiënten het hoogst bleek te zijn, waren in hun milten de erythrocyten het sterkst geconcentreerd. In hoeverre nu de milt of de erythrocyten zelf de primaire oorzaak vormen voor deze sterke concentratie in de extrasinusoïdale ruimte kan op grond van dit onderzoek niet worden verklaard.

3. Bij de 5 patiënten met **levercirrhose** was de milt gemiddeld 2 cm palpabel; het Hb toonde na adrenaline slechts een matige stijging. Helaas is slechts bij 2 patiënten de overlevingsduur van de ^{51}Cr -erythrocyten bepaald. Volgens de literatuur (Goudsmit, 1958 en Jandl, 1956) is de overlevingsduur van de ^{51}Cr -erythrocyten bij de meeste patiënten met levercirrhose iets verkort.

Op grond van de resultaten, zoals in hoofdstuk VIII is weergegeven, past deze licht verkorte erythrocytenoverlevingsduur bij de matig verhoogde haemoconcentratie in deze milten.

4. Bij de 3 patiënten met **reticulose** waren de gemiddelde miltopname- en -afgifte-index bij deze groep het hoogst. Blijkbaar wordt bij hen gemiddeld het meeste bloed in de milt opgeslagen en ook het meeste bloed weer uit de milt gedreven. De concentratie van het uitgestorte bloed is echter minder sterk dan bij de groep met haemolytische anaemie, aangezien het procentuele stijging ^{51}Cr -erythrocyten quotiënt van de verhouding $\frac{\text{procentuele stijging } ^{51}\text{Cr-erythrocyten}}{\text{miltafgifte-index}}$ minder

groot is. De groep met reticulose wordt dus gekenmerkt door een sterk ver-
grote hoeveelheid bloed van matige haemoconcentratie in forse milten.

Zoals tabel XXXII toont, is de overlevingsduur van de erythrocyten weinig verkort. Bij 2 van de 3 patiënten met reticulose werd de adrenaline-proef met een tijdsverschil van 1 jaar uitgevoerd. Ondanks de gedurende dit jaar duidelijk toegenomen miltgrootte van 5 tot 10 cm palpatie, verminderden bij beide patiënten de miltopname-index en de procentuele stijging van Hb tijdens de adrenaline-proef. De duidelijke miltvergroting in combinatie met een afname van de haemodynamische miltfuncties moet waarschijnlijk verklaard worden met een woeking van de pathologische cellen in de extrasinusoïdale ruimte van de milt. Na R \ddot{o} -bestraling op de sterk vergrote milt nam bij 1 patiënt de miltgrootte af, echter met een toename van de miltopname-index en het haemoconcentrerend vermogen van de milt.

5. Bij de 3 patiënten met **myelofibrose** bleek er een sterk verschil in het haemoconcentrerend vermogen van de milt te bestaan; 2 patiënten vertoonden een geringe stijging en de derde liet een stijging van het Hb van 15% zien. Wel was de miltgrootte van de 3 patiënten nagenoeg gelijk. Het gemiddelde van de uitkomsten van de adrenaline-proef bij dit kleine aantal patiënten werd uiteraard sterk beïnvloed door de laatstgenoemde patiënt. Behalve de sterk positieve adrenaline-proef had hij een verkorte halveringstijd van de erythrocyten. Later bleek splenectomie een gunstig effect te hebben

Tabel XXXII

Overzicht van diagnoses, haemoconcentrerend vermogen van de milt tijdens adrenaline-proef en $T_{1/2}^{51Cr}$ -erythrocyten bij patiënten met splenomegalie.

Diagnose	Aantal patiënten	%-stijg. Hb gem. + spr.	%-stijg. Ht gem. + spr.	Aantal patiënten	$T_{1/2}$ in dagen gem. + spr.
Leukaemie	9	4,0 (-0,5 - +8,7)	3,6 (0,0 - 6,9)	9	22 (13 - 27)
Haemolytische anaemie	7	16,2 (8,0 - 29,3)	15,6 (7,6 - 28,5)	7	11 (7 - 18)
Levercirrhose	6	4,9 (0,2 - 9,5)	5,2 (0,6 - 12,4)	2	21 (12 - 30)
Reticulose	3	9,5 (2,1 - 14,3)	8,4 (2,5 - 10,8)	3	25 (23 - 28)
Myelofibrose	3	5,4 (0,5 - 15,0)	6,2 (0,5 - 17,4)	3	23 (12 - 32)
M. Werlhof	3	3,3 (0,9 - 5,6)	4,2 (1,0 - 8,3)	2	21 (15 - 27)
M. Waldenström	1	7,4	5,7	1	18
Miltfibrose	1	2,3	0,3	1	27
Miltstuwing	1	-1,1	-0,5	1	32
Lupus erythematodes	1	5,8	8,8	1	14
Reum. artritis + amyloïdose	1	0,8	2,8	1	29
Splenomegalie e.c.i.	12	2,8 (0,7 - 7,0)	3,1 (-0,2 - +7,7)	7	26 (18 - 32)

op het Hb-gehalte van het perifere bloed. In dit geval van myelosclerose en een sterk positieve adrenaline-proef zou men de anaemie kunnen beschouwen als een uiting van onvoldoende extramedullaire bloedvorming ter compensatie van de sterke afbraak van erythrocyten in de milt. Als de adrenaline-proef een zeer geringe stijging van Hb (<5%) laat zien, dan zou volgens deze hypothese een persisterende anaemie bij myelosclerose **niet** aan een verhoogde afbraak van erythrocyten in de milt mogen worden toegeschreven, maar uitsluitend aan onvoldoende medullaire en extramedullaire erythropoïese.

6. Ofschoon de meeste patiënten met **Morbus Werlhof** een niet of nauwelijks vergrote milt hebben, werd bij 3 patiënten met een matig vergrote milt op grond van beenmergonderzoek en thrombopenie de diagnose Morbus Werlhof gesteld. Eén van deze patiënten had bovendien een duidelijk verkorte erythrocytenoverlevingsduur met een positieve adrenaline-proef, d.w.z. een stijging van Hb >5%. Bij deze 3 patiënten uit tabel XXXI blijkt gemiddeld een verhoogde opname-index en een betrekkelijk geringe haemocentratie te bestaan. De laatste kolom in tabel XXXI laat zien, dat het door de milt uitgedreven bloed van matige concentratie was.

7. De patiënt met **Morbus Waldenström** had een typisch IGM paraproteïne volgens het elektroforetisch onderzoek, met hoge bloedbezinking en veel lymfocyten in het sternumpunctaat. Bovendien was de Coombs-test positief.

Uit tabel XXXI blijkt, dat in vergelijking met de andere patiënten de opname van gemerkte erythrocyten in de milt matig was en dat weinig, relatief sterk geconcentreerd bloed door de milt in de circulatie werd gestort. Er bestond een positieve adrenaline-proef met een duidelijk verkorte $T_{1/2}$ van ^{51}Cr -erythrocyten.

8. De patiënt met **miltfibrose** had een matige opname-index en de milt dreef na toediening van adrenaline slechts weinig en nauwelijks geconcentreerd bloed uit. De halveringstijd van de ^{51}Cr -erythrocyten was bij deze patiënt normaal.

9. De patiënt met **miltstuwning** was reeds jaren onder behandeling wegens decompensatio cordis tengevolge van een tricuspidaalinsufficiëntie. De gegevens van tabel XXXI laten voor wat betreft het effect van adrenaline op Hb en Ht en ^{51}Cr -erythrocyten slechts geringe veranderingen zien.

10. In tabel XXXII komt één patiënt met een **lupus erythematoses** voor. De milt heeft in dit geval een goed haemoconcentreerend vermogen en de erythrocytenoverlevingsduur is duidelijk verkort.

Helaas is bij dit onderzoek geen opname- en afgifte-index van de milt gemeten.

11. Bij de patiënt met een ernstige **reumatoïde artritis** en **amyloïdose**, die tijdens het onderzoek geen klinische verslechtering vertoonde, was de milt even palpabel (zie tabel XXXII). Er bestond een verhoogde miltopname-index en een matig verhoogde-afgifte-index; na de toediening van adrenaline was in het perifere bloed slechts een zeer geringe procentuele stijging van Hb en Ht te zien. Uitgaande van onze theoretische beschouwingen werd er dus vrij veel bloed in de milt opgeslagen, maar dit bloed werd betrekkelijk weinig geconcentreerd. De halveringstijd van de ^{51}Cr -erythrocyten was binnen de normale grenzen.

12. Bij 12 patiënten uit tabel XXXII is **geen diagnose** voor de miltvergro-

De relatie tussen miltgrootte, gemiddelde miltopname- en miltafgifte-index én het gemiddeld haemoconcentreerend vermogen van de milt tijdens de eerste adrenaline-proef.

Tabel XXXIII

Miltgrootte	Aantal patiënten	Miltopname-index	Miltafgifte-index	%-stijging Hb	%-stijging Ht	%-stijging ⁵¹ Cr-Er.	%-stijging tot. eiwit
Niet palpabel	10	0,70	0,17	0,6	0,6	0,6	1,5
<3 cm palpabel	32	1,93	0,73	5,9	5,7	4,4	2,5
>3 cm palpabel	8	1,88	0,52	6,2	6,2	3,9	2,7

ting gesteld. De overlevingsduur van de ^{51}Cr -erythrocyten bij 7 van deze 12 patiënten bedroeg gemiddeld 26 dagen en varieerde van 18 tot 32 dagen.

Uit het bovenstaande onderzoek blijkt, dat bij een zelfde ziekte de haemodynamische miltfunctie sterk kan variëren. In het bijzonder bij de haemolytische anaemie valt de verhoogde opname en concentratie van de erythrocyten in de milt op. Ten aanzien van de milten van patiënten met leukaemie, reticulose, enz., zou het van belang zijn experimenteel te onderzoeken in hoeverre onze theoretische beschouwingen op grond van de adrenaline-proeven over de mate en localisatie van pathologische cellen in de milt ook overeenstemmen met het postmortale histologisch onderzoek.

b. **Relatie tussen miltgrootte en adrenaline-proef.**

Bij 40 patiënten met palpabele milt en bij 10 patiënten met niet palpabele milt vergeleken wij een aantal facetten van de adrenaline-proef. Een overzicht vindt men in tabel XXXIII. Wij zijn ons ervan bewust, dat de palpatie van de milt slechts een beperkte indruk geeft van de miltgrootte. Door de wisselende topografie — meer naar voren of naar achteren gelegen — en de wisselende stand van de long-miltgrens, mag men aan de miltpalpatie geen al te exacte waarde, wat betreft de miltgrootte, hechten. Wel neemt men in de kliniek aan, dat een milt, die palpabel is tijdens expiratie, in het algemeen op een vergroting van dit orgaan wijst. De miltgrootte werd uitgedrukt in het aantal cm, dat dit orgaan onder de linker ribbenboog in de medio-claviculair lijn palpabel was, waarbij we ons echter bewust waren, dat de miltpalpatie ons slechts een oriënterende indruk gaf omtrent de miltgrootte.

Vergelijken wij in fig. 29 de miltopname-index bij deze 40 patiënten met de grootte van de palpabele milt, dan blijkt hiertussen geen verband te bestaan. De gemiddelde miltopname-index is bij de patiënten met een milt, die meer dan 5 cm palpabel is, zelfs iets kleiner dan die bij de patiënten met een minder sterk vergrote milt.

Overigens is het niet te verwonderen, dat er geen relatie bestaat tussen miltgrootte en opname-index. De opname-index is immers afhankelijk van een aantal factoren, die niet noodzakelijkerwijs met de grootte van de milt samenhangen. De meting van de in de milt aanwezige radioactieve straling hangt nl. af van:

1. de hoeveelheid bloed in de sinusoidale ruimte;
2. de hoeveelheid én de concentratie van de erythrocyten in de extrasinusoidale ruimte;
3. de verhouding tussen miltgrootte en diameter van de kegel der collimator;
4. de afstand van miltoppervlak tot collimator.

ad 1. Na het intraveneus inspuiten van ^{51}Cr -erythrocyten is de „snelle fase” van het beloop van de radioactieve straling boven de milt een maat voor de grootte van de sinusoidale ruimte (zie hoofdstuk VI).

Deze „snelle fase” zou zelfs min of meer onafhankelijk zijn van de mate van de miltgrootte. Bij de milten, waarbij de extrasinusoidale ruimte geheel door pathologische cellen is ingenomen, wordt de miltopname-index dus uitsluitend bepaald door de grootte van de sinusoidale ruimte. Zo zagen wij bij enkele patiënten met leukaemie en een sterk vergrote milt een relatief geringe miltopname-index. Dit pleit volgens onze hypothese voor de aanwezigheid van veel leukaemisch infiltraat in de extrasinusoidale ruimte. Verder

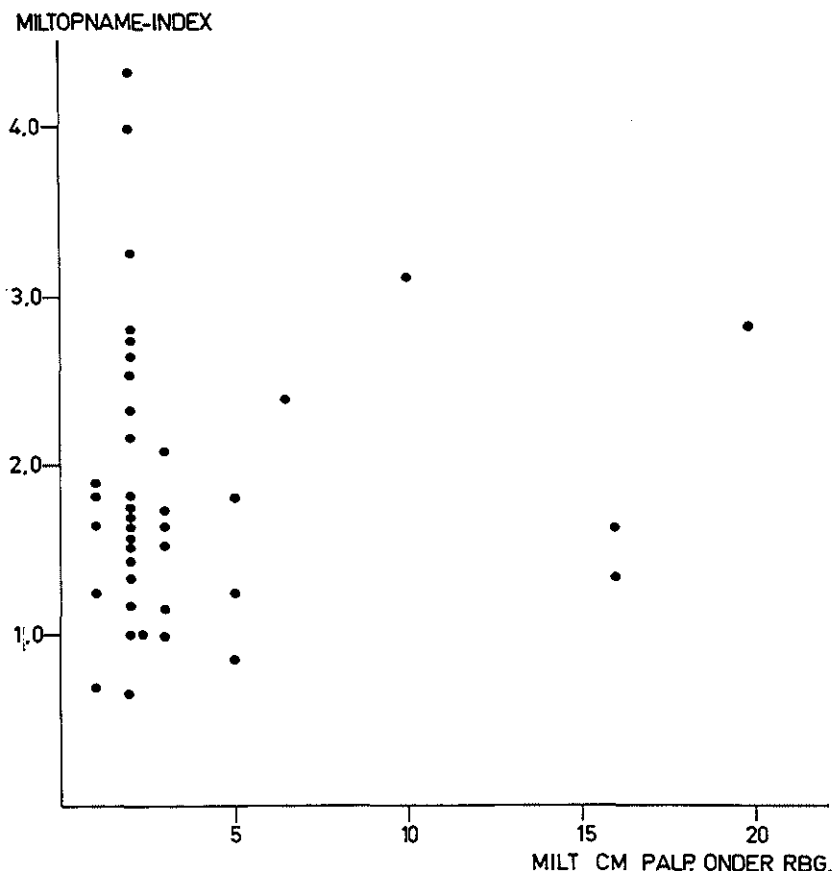


Fig. 29: De relatie tussen de miltopname-index en de miltgrootte bij 40 patiënten met palpabele milt.

is relatief veel bloed in de sinussen van de milt aanwezig bij stuwning, b.v. ten gevolge van decompensatio cordis en bij een thrombose van de vena lienalis (zie tabel XXXI).

ad 2. De langzame fase van de miltopname-index is, zoals in hoofdstuk VI is beschreven, waarschijnlijk een maat voor de grootte van de extrasinusoïdale ruimte. Vooral bij een haemolytische anaemie is de grote opeenhoping en de sterke concentratie van erythrocyten in de extrasinusoïdale ruimte verantwoordelijk voor de verhoogde miltopname-index. Bij enkele zeer grote milten zonder uitgesproken haemoconcentrerend vermogen zou alleen al door de grote hoeveelheid niet ingedikt bloed in de extrasinusoïdale ruimte de miltopname-index verhoogd kunnen zijn.

ad 3. Zoals reeds eerder is vermeld, liggen die milten, die 3 cm of minder onder de ribbenboog palpabel zijn, nog juist in de kegel van onze collimator. De radioactieve straling van sterk vergrote milten, die meer dan 3 cm palpabel zijn, wordt derhalve met onze methode te laag gewaardeerd. Bij 8 van de 40 patiënten met splenomegalie was de milt meer dan 3 cm pal-

MILTAFGIFTE-INDEX

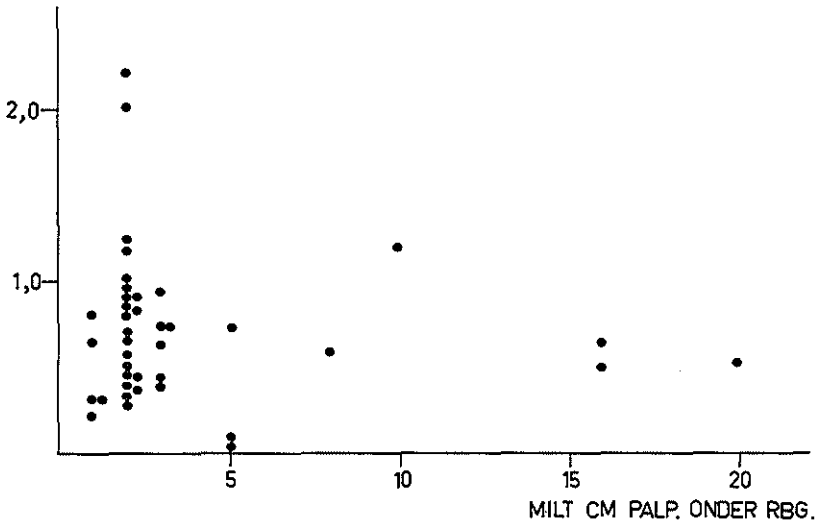


Fig. 30: De relatie tussen de miltafgifte-index en de miltopname-index bij 40 patiënten met palpabele milt.

pabel. Van deze 8 patiënten met sterk vergrote milt waren er 3 (respectievelijk lijdende aan een reticulose, myelofibrose en subacute leukaemie), bij wie de gemeten miltopname-index geringer was dan de gemiddelde index van de 32 patiënten met milten die 1 tot 3 cm palpabel waren. Slechts bij 3 van de 8 patiënten met een sterk vergrote milt bedroeg de gemeten opname-index meer dan de gemiddelde index bij de andere 32 patiënten. Ook al wordt de miltopname-index bij de sterk vergrote milt ten opzichte van de matig vergrote milt onderschat, toch menen wij te mogen aannemen, dat er geen correlatie bestaat tussen miltgrootte en miltopname-index.

ad 4. Bij ernstige adipositas kan de afstand van de milt tot de collimator toenemen. Bij onze patiënten deed zich echter geen vetzucht voor.

Resumerend zouden wij willen stellen, dat de afwezigheid van een correlatie tussen miltgrootte en miltopname-index in het bijzonder moet worden toegeschreven aan de verschillen in de hoeveelheid en de mate van concentratie van het bloed in de extrasinusoidale ruimte van de milt. Als deze ruimte door pathologische cellen is ingenomen, wordt ook bij de zeer sterk vergrote milt geen verhoogde miltopname-index gevonden.

Bij dezelfde 40 patiënten met splenomegalie hebben wij de miltgrootte vergeleken met de miltafgifte-index. Fig. 30 laat duidelijk zien, dat er geen relatie tussen deze 2 grootheden bestaat. Tabel XXXIII toont, dat de gemiddelde miltafgifte-index bij de sterk vergrote milten zelfs lager is dan bij de matig vergrote milten. Wel is de gemiddelde miltafgifte-index bij de wel palpabele milten aanzienlijk hoger dan bij de niet palpabele milten. Voor de verklaring hiervan zouden wij willen verwijzen naar het voorafgaande gedeelte van deze paragraaf. De ene milt is vergroot, zoals bij een haemolytische anaemie, door een grote extrasinusoidale ruimte, gevuld met een grote hoeveelheid, sterk geconcentreerd bloed, terwijl echter de andere milt vergroot is door een

woekering van pathologische cellen, zoals bij leukaemie, in de extrasinuso-
idale ruimte.

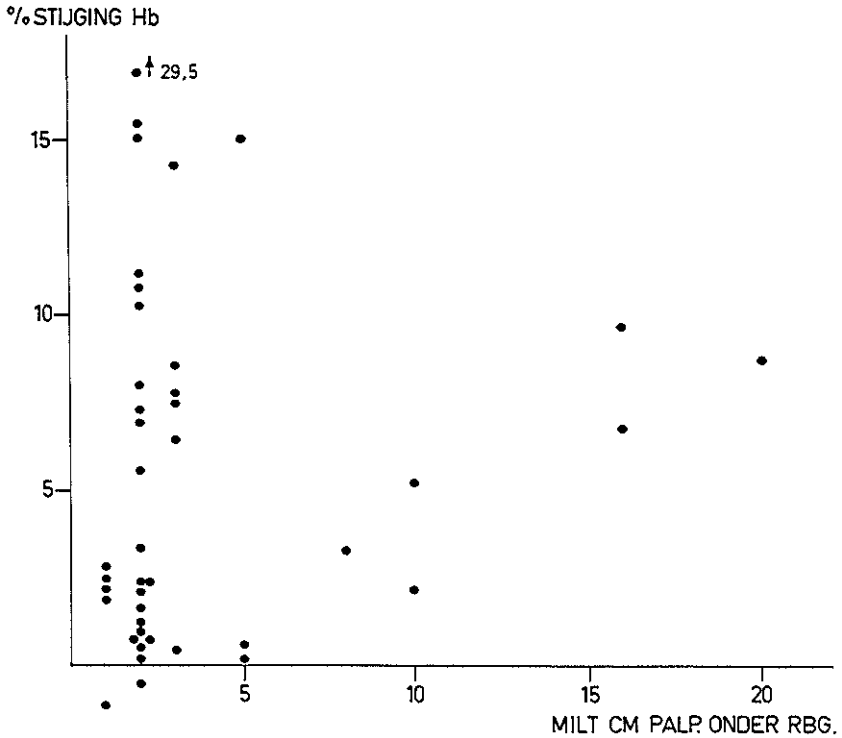


Fig. 31: De relatie tussen het Hb vóór de adrenaline-proef en de miltgrootte bij 42 patiënten met palpabele milt.

Bij 42 patiënten met palpabele milt werd de miltgrootte vergeleken met het prae-existente Hb en Ht in het perifere bloed, d.w.z. het gemiddelde van de 3 controlebepalingen van zowel Hb als Ht tijdens de adrenaline-proef. Zoals fig. 31 toont, blijkt er geen relatie te bestaan tussen de miltgrootte en het prae-existente Hb in het perifere bloed. Hierbij dient vermeld te worden, dat de spreiding van de miltgrootte gering was; 33 patiënten hadden een milt, die 1 tot 3 cm onder de ribbenboog palpabel was. Van de overige 9 patiënten met een sterk vergrote milt was er een zeer grote spreiding in miltgrootte. Zij waren 3 tot 20 cm onder de linker ribbenboog palpabel.

Teneinde na te gaan in hoeverre het haemoncontrerend vermogen van de milt met zijn grootte samenhangt, onderzochten wij bij 42 patiënten met palpabele milt de relatie tussen miltgrootte enerzijds en de procentuele stijging Hb, Ht en totaal plasma-eiwit na adrenaline anderzijds. Er bleek, zoals de figuren 32 en 33 in dit hoofdstuk en fig. 3 in hoofdstuk IV laten zien, geen relatie tussen de bovengenoemde grootheden te bestaan.

Tabel XXXIII toont verder, dat de gemiddelde procentuele stijging van Hb, Ht, ⁵¹Cr-erythrocyten en totaal plasma-eiwit bij de 8 sterk vergrote milten nagenoeg gelijk is aan die van de matig vergrote milten. De grootte van de

milt blijkt dus niet samen te hangen met het vermogen tot haemoconcentratie.

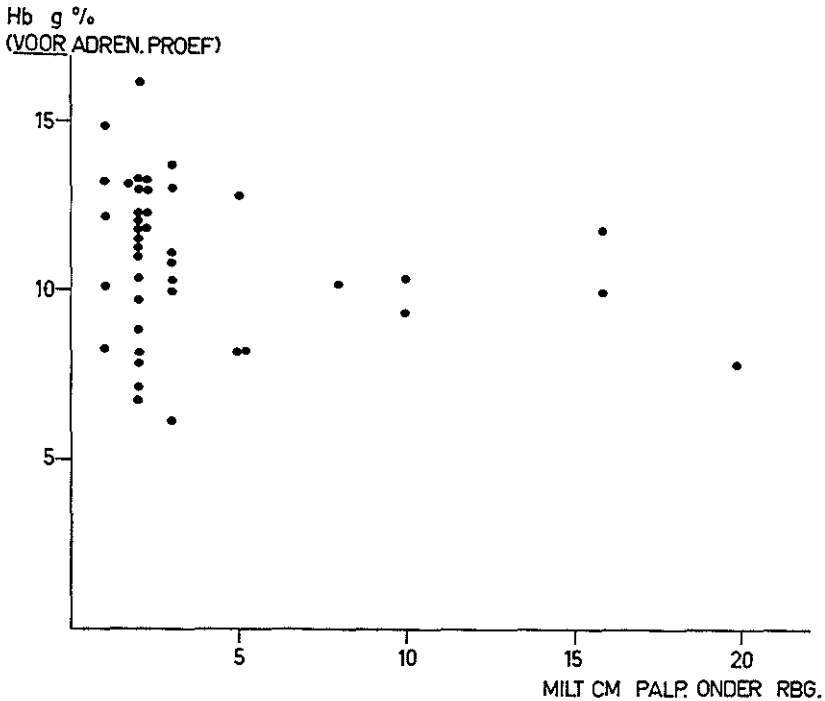


Fig. 32: De relatie tussen de procentuele stijging van Hb en de miltgrootte tijdens de adrenaline-proef bij 42 patiënten met palpabele milt.

Resumerend blijkt er bij de patiënten met palpabele milt geen relatie te bestaan tussen de miltgrootte en het prae-existente Hb in het perifere bloed, noch tussen de miltgrootte en het vermogen tot opname en afgifte van erythrocyten, noch tussen de miltgrootte en het vermogen van de milt tot haemoconcentratie. Waarschijnlijk is het verschil in functie en grootte van de met bloed gevulde extrasinusoïdale ruimte bij de milten van verschillende afmetingen verantwoordelijk voor het feit, dat de grootte van de milt niet correleert met zijn haemodynamische eigenschappen.

c. Relatie tussen miltgrootte en overlevingsduur van de erythrocyten.

Bij 37 patiënten met splenomegalie is de relatie onderzocht tussen de grootte van de milt en de halveringstijd van de ^{51}Cr -erythrocyten. Er blijkt, zoals fig. 34 aangeeft, geen relatie tussen deze grootheden te bestaan. Geheel onbegrijpelijk is dit niet. De diagnose is bij deze 37 patiënten nogal verschillend en zoals tevoren bij herhaling uiteengezet is, kan het haemoconcentrerend vermogen van de milt verloren zijn gegaan door pathologische cellen in de extrasinusoïdale ruimte. Bij de groep van patiënten met haemolytische anaemie is de afbraak van de erythrocyten in de milt sterk verhoogd, terwijl dit orgaan betrekkelijk matig in grootte is toegenomen. Juist door het grote verschil in pathogenetische achtergrond (zie tabel XXXII) lag een

significante negatieve correlatie tussen de miltgrootte en de overlevingsduur van de erythrocyten dan ook niet in de lijn der verwachtingen.

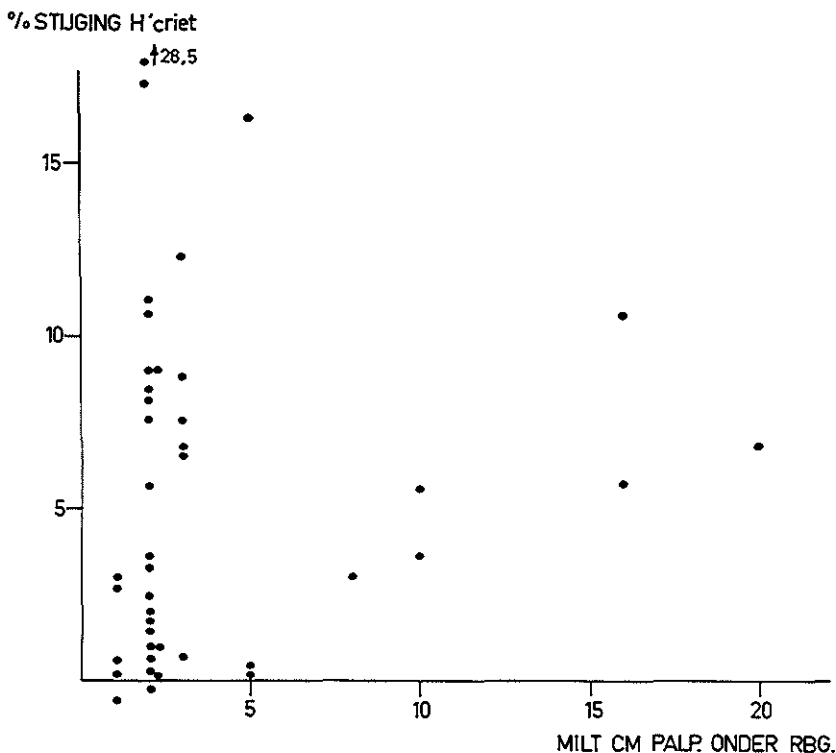


Fig. 33: De relatie tussen de procentuele stijging van Ht en de miltgrootte tijdens de adrenaline-proef bij 42 patiënten met palpabele milt.

d. Samenvatting.

De haemodynamische miltfuncties blijken weinig relatie te vertonen met het ziekteproces, dat tot de miltvergroting aanleiding heeft gegeven, en evenmin met de grootte van de milt. Wel blijkt er steeds een duidelijke relatie te bestaan tussen de haemodynamische aspecten onderling. Dit wordt verklaard uit de veronderstelling, dat een toename van het vermogen van de milt tot opmemen, concentreren en uitdrijven van bloed samenhangt met een vergroting van de extrasinusoïdale ruimte in de milt. Als deze ruimte door pathologische cellen is ingenomen, zal ook bij zeer sterk vergrote milten de haemodynamische functie niet verhoogd zijn. Hypertrofeert de extrasinusoïdale ruimte daarentegen, b.v. door hyperfunctie ten gevolge van stuwning of verminderde resistentie van erythrocyten, dan kunnen de haemodynamische eigenschappen van de milt tot ongekende hoogte stijgen. De verhouding tussen de procentuele stijging ⁵¹Cr-erythrocyten en de miltafgifte-index geeft in deze een indruk omtrent de concentratie van het door de milt uitgedreven bloed.

ad a. Relatie tussen ziekteproces en adrenaline-proef.

Leukaemie (7 patiënten). Bij de 3 patiënten met myeloïde leukaemie was de miltvergroting zeer groot, de haemodynamische miltfunctie daarentegen zeer gering. De 4 patiënten met chronische lymfatische leukaemie lieten, wat be-

$T_{1/2} \text{ } ^{51}\text{Cr}\text{-ERYTHROC.}$

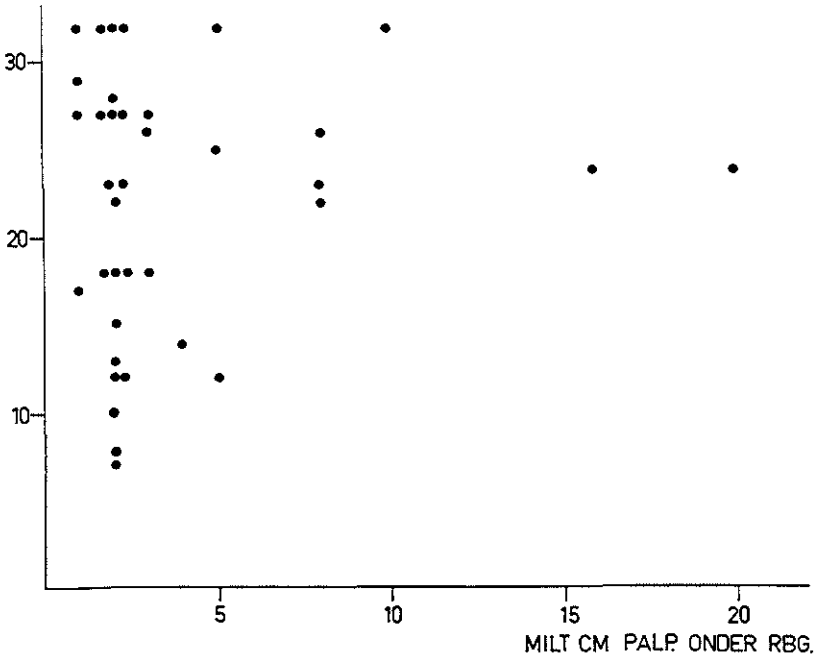


Fig. 34: De relatie tussen de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten en de miltgrootte bij 37 patiënten met palpabele milt.

treft de milt, een duidelijk versterkte opneming, concentratie en uitdrijving van bloed zien, alsmede een verkorting van de overlevingsduur der erythrocyten.

Haemolytische anaemie (7 patiënten). In een slechts weinig vergrote milt was de opneming en de afgifte sterk verhoogd en de haemoconcentreerende functie maximaal groot. Dit laatste bleek o.a. uit de hoogst verkregen waarden voor de verhouding tussen procentuele stijging ^{51}Cr -erythrocyten en miltafgifte-index; de overlevingsduur van de erythrocyten bleek bij deze groep het kortst te zijn.

Levercirrhose (6 patiënten). De milt was slechts weinig vergroot; de opneming en de afgifte van bloed, alsmede de haemoconcentratie, was matig verhoogd en de overlevingsduur van de erythrocyten matig verkort.

Reticulose (3 patiënten). De milt was matig tot zeer sterk vergroot. De opname en afgifte van bloed in de milt was sterk; de haemoconcentratie bleek matig verhoogd. De overlevingsduur van de erythrocyten was gemiddeld weinig verkort.

Myelofibrose (3 patiënten). Zij hadden een duidelijk vergrote milt. Twee patiënten toonden een geringe haemodynamische miltfunctie; één had echter

een hoge opneming en haemoconcentratie, alsmede een sterk verkorte halveringstijd van de ^{51}Cr -erythrocyten.

M. Werlhof (3 patiënten). Zij hadden een licht vergrote milt. Er was een flink verhoogde opneming en uitdrijving, maar een betrekkelijk geringe haemoconcentratie in de milt bij deze patiënten.

De haemoconcentratie was bij een patiënt met **M. Waldenström** hoog; bij een patiënt met **miltfibrose** gering; bij een patiënt met **miltstuwing** afwezig; bij een patiënt met **lupus erythematoses** verhoogd; bij een patiënt met **reumatoïde artritis** gering en bij 12 patiënten met **splenomegalie e causa ignota** wisselend van grootte.

ad a. Relatie tussen de miltgrootte en respectievelijk de haemodynamische miltfuncties en de $T_{1/2}$ van ^{51}Cr -erythrocyten.

Bij 40 patiënten met palpabele milt bleek er **géén** relatie te bestaan tussen:

palpabele miltgrootte en miltopname-index

palpabele miltgrootte en miltafgifte-index

palpabele miltgrootte en procentuele stijging Hb

palpabele miltgrootte en procentuele stijging Ht

palpabele miltgrootte en Hb gehalte vóór adrenaline-proef

palpabele miltgrootte en overlevingsduur van de erythrocyten

palpabele miltgrootte en procentuele stijging plasma-eiwitgehalte

(zie hoofdstuk IV).

HOOFDSTUK X

BIJZONDERE WAARNEMINGEN

a. Het effect van palpatie van de vergrote milt op het perifere bloed.

Bij het lichamelijk onderzoek van een aantal patiënten met een juist palpabele milt is ons reeds herhaaidelijk opgevallen, dat zo'n milt na langdurig palperen niet meer te voelen is. Dit suggereerde miltcontracties ten gevolge van de palpatie. In verband hiermede hebben wij een patiënt met een milt, die 7 cm onder de ribbenboog palpabel was, onderzocht. De adrenalineproef, die enkele dagen tevoren was uitgevoerd, was sterk positief: de Hb- en Ht-stijging bedroegen respectievelijk 19,9% en 22,1%. Wij palpeerden nu de milt continu gedurende ± 5 minuten en onderzochten de veranderingen in Hb, Ht en totaal plasma-eiwit van het perifere bloed. Het Hb en de Ht vertoonden respectievelijk een stijging van 3,7% en 3,6%, zonder gelijktijdige stijging van het totale plasma-eiwit. Dit zou erop kunnen wijzen, dat het palperen van een goed concentrerende milt tot een lichte miltcontractie kan leiden, waardoor geconcentreerd bloed in het perifere bloed wordt uitgestort. Voor het nauwkeurig bepalen van het Hb en de Ht bij patiënten met splenomegalie is het dus van belang, de patiënt niet alleen minstens een half uur bij constante temperatuur rustig te laten liggen (dissertatie Gerbrandy, 1951), maar ook de palpatie van de milt vlak voor het afnemen van het bloedmonster achterwege te laten.

b. Het haematologisch effect van adrenaline, noradrenaline en isoprenaline bij een patiënt met splenomegalie.

Tijdens een adrenaline-infuus met $\frac{3}{4}$ mg adrenaline in een 50 ml 5% glucose-oplossing gedurende 20 minuten werd bij één van de patiënten een stijging van Hb en Ht respectievelijk van 24,7% en 26,9% waargenomen en een stijging van het totale plasma-eiwit van 6,8%. Het aantal leukocyten steeg van 1000 tot 5200 per mm^3 en de thrombocyten van 50.000 tot 120.000 per mm^3 . De leukocyten en de thrombocyten waren 10 minuten na het beëindigen van het adrenaline-infuus weer op het oude niveau teruggekeerd. Het Hb, de Ht en het totale plasma-eiwit waren toen echter nog licht verhoogd.

Aan dezelfde patiënt werd later een infuus toegediend met $\frac{3}{4}$ mg noradrenaline in een 50 ml 5% glucose-oplossing gedurende 20 minuten. De waargenomen stijging van Hb, Ht en van het totale plasma-eiwit was wat geringer dan tijdens het adrenaline-infuus; zij bedroeg nl. respectievelijk 16,6%, 19,2% en 4,4%. Ook bij dit noradrenaline-infuus zagen wij een stijging van het totale plasma-eiwit. Wel was er een verschil in reactie van de arteriële bloeddruk. Tijdens het adrenaline-infuus steeg de tensie van 130/70 tot 160/80 en gedurende het noradrenaline-infuus van 130/70 tot 180/95. Binnen 5 minuten na het beëindigen van zowel het adrenaline- als het noradrenaline-infuus was de tensie weer op het oorspronkelijke niveau terug-

gekeerd. Er was dus tijdens het laatste infuus een forse stijging, zowel van de systolische als van de diastolische bloeddruk.

Tenslotte onderzochten wij bij deze patiënt nog het effect van een infuus met $\frac{3}{4}$ mg isoprenaline in een 50 ml 5% glucose-oplossing gedurende 20 minuten. Ditmaal bedroeg de stijging van Hb, Ht en totaal plasma-eiwit minder dan 1,0%. De tensie bleek praktisch constant, maar wel trad, evenals tijdens het adrenaline-infuus, een lichte tachycardie op tot ± 110 /min.

Wanneer men aanneemt, dat het hartminutenvolume door het isoprenaline is toegenomen, dan gaat blijkbaar een vermeerdering van de bloeddoorstroming door de milt niet gepaard met een uitstorting van de sterk geconcentreerde erythrocyten vanuit de extrasinusoïdale ruimte.

c. Het salidiuretisch effect van adrenaline bij een patiënt met haemolytische anaemie en splenomegalie.

De stijging van het Hb na adrenaline met b.v. 30% wijst op een enorme toevloed van bloed uit de vergrote milt. Wij vroegen ons af, in hoeverre deze uitstorting van bloed uit de milt invloed zou kunnen hebben op de bloedsomloop en op de uitscheiding van keukenzout door de nieren. Hiertoe onderzochten wij een 71-jarige patiënt met een haemolytische anaemie, bij wie een tevoren uitgevoerde adrenaline-proef een stijging van Hb en Ht van respectievelijk 29% en 31% had opgeleverd.

Het betrof een man met een hereditaire spherocytair haemolytische anaemie. Bij het lichamelijk onderzoek van de licht icterische patiënt was alleen een 2 cm palpabele milt te vinden, maar overigens geen bijzonderheden.

Patiënt had een lengte van 1,70 m en een gewicht van 65,0 kg. De laboratoriumbevindingen waren als volgt: B.S.E.: 10 mm na 1 uur, Hb: 12,5 g% en Ht: 34 vol%, leukocyten: 6000/mm³, veel spherocyten, reticulocyten: 5%. In het serum: Na: 138 maeq/L, K: 4,25 maeq/L, Cl: 108 maeq/L, Creatinine: 0,85 mg%, Ureum: 27 mg%, Bilirubine: 4,0 E, 1 min%: 35%. Urine: sterke urobilinurie, geen bilirubinurie. Sternumpunctaat: actieve erythropoëse. T^{1/2} ⁵¹Cr-erythrocyten: 7 dagen.

Patiënt werd op een gestandaardiseerd ritmedieet geplaatst van 1400 calorieën, bestaande uit 60 g eiwit, 151 g koolhydraten en 61 g vet, zoals dit indertijd door Borst is aangegeven. De hoeveelheid Na en K in dit dieet bedroeg per 24 uur: 58 maeq Na en 48 maeq K. Tijdens dit onderzoek was patiënt niet gemobiliseerd, zowel 's morgens als 's middags onderging hij een vena-punctie voor de bepaling van Hb, Ht en het totale plasma-eiwit. Bovendien werd elke dag om de 3 uur de urine verzameld, dus in 8 porties per dag voor onderzoek op Na, Cl, K en creatinine. In figuur 35 zijn de resultaten weergegeven gedurende een periode van het bovenbeschreven ritmedieet. Zowel de diurese als de uitscheiding van Na, K en Cl in de urine vertoonden een bepaald dagritme met een maximum tussen 6.00 en 15.00 uur. De uitscheiding van creatinine in de urine was gedurende de perioden van 3 uur redelijk constant. Bovendien is nog weergegeven de dagelijkse bepalingen van Hb, Ht en totaal plasma-eiwit, alsmede het effect van de adrenaline-proef.

Na een controle-periode van 4 dagen werd op 27 april 's avonds om 18.00 uur $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan aan de patiënt toegediend. Wij kozen als moment van inspuiten 18.00 uur, omdat een diuretisch effect ná 18.00 uur beter tot uiting komt dan overdag, wanneer de zoutuitscheiding toch reeds op zijn hoogst is. Na 30 minuten was respectievelijk het Hb in het bloed

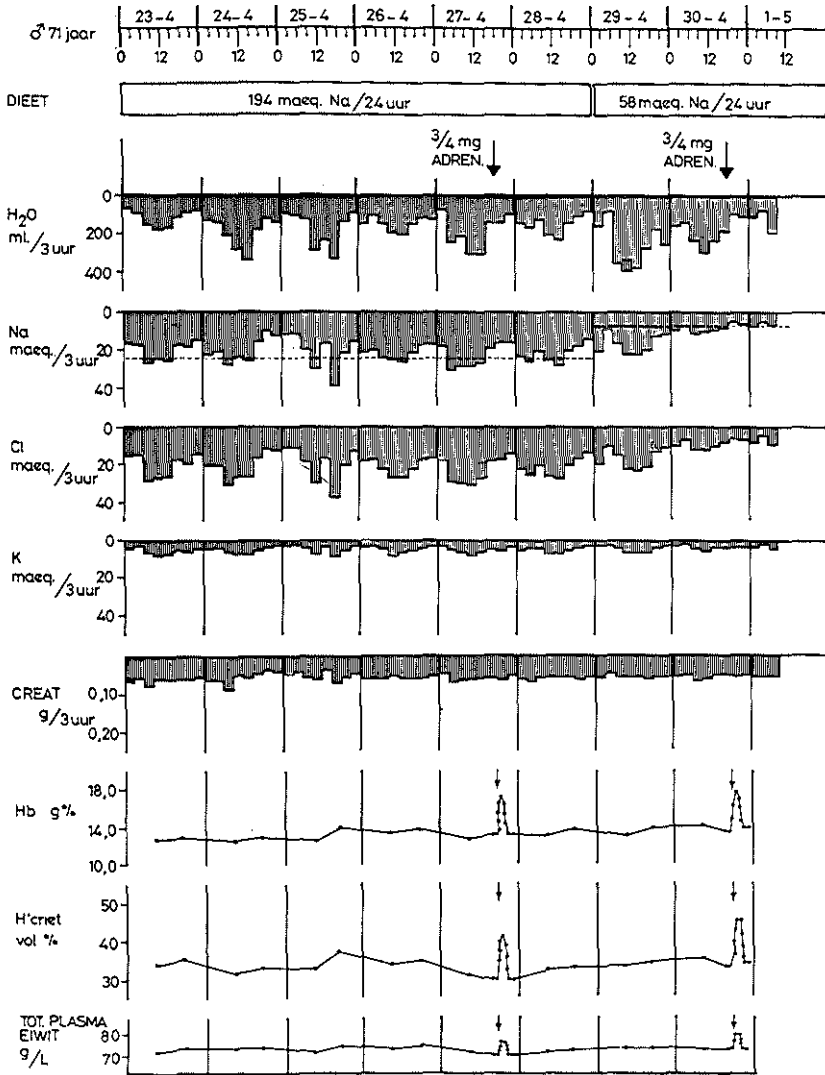


Fig. 35: Het salidiuretisch effect van adrenaline bij een patiënt met een haemolytische anaemie tijdens een ritme-dieet.

gestegen van 13,0 g% tot 17,0 g%, de Ht van 30 vol% tot 40 vol% en het totale plasma-eiwit van 70 gr/L tot 75 gr/L. Ongeveer 45 minuten na de adrenaline-injectie begonnen zowel het Hb-gehalte en de Ht in het bloed, als het totale eiwitgehalte in het plasma weer te verminderen en deze bereikten om 20.00 uur weer de uitgangswaarden. De uitscheiding van NaCl in de urine nam in deze periode niet toe. Op 30 april werd de adrenaline-proef tijdens het zoutarme dieet om 18.00 uur herhaald. Er was wederom een sterke stijging van Hb en Ht te zien, die na 2 uur weer was verdwenen. Ook nu was geen effect op de NaCl-uitscheiding in de urine te bespeuren.

Een stijging van de Ht van 30 tot 40 vol. % bij een geschat bloedvolume van 5 liter zal overeenkomen met een toevloed van ± 1400 ml erythrocyten naar het circulerend bloed. Als men aanneemt, dat de Ht van het bloed in de milt ± 70 vol. % bedraagt, dan zal de totale hoeveelheid bloed, die uit de milt is gestort, ± 2000 ml bedragen. Een transfusie van een dergelijke hoeveelheid bloed zal bij veel patiënten een vermeerdering van de NaCl-uitscheiding ten gevolge hebben, echter niet bij onze patiënt. Drie verklaringen zijn aan te geven voor het uitblijven van het verwachte salidiuretisch effect bij hem.

1. Gedurende de eerste 45 minuten na de adrenaline-proef is er sprake van een sterke stijging van Hb en Ht, die moet berusten op een toename van het circulerend bloedvolume. Deze wordt echter weer gevolgd door een vermindering van het circulerend bloedvolume, ten gevolge van het opnieuw opnemen van bloed in de milt, zoals met de collimator boven de milt is aangetoond. Ongeveer 2 uur na toediening van adrenaline is de radioactieve straling boven de milt weer gelijk aan die, welke gemeten wordt kort na toediening van ^{51}Cr -erythrocyten. Het circulerend bloedvolume is dus na ± 2 uur gelijk aan dat van vóór de adrenaline-toediening. Het zou dus mogelijk kunnen zijn, dat in de periode van een toegenomen circulerend bloedvolume, zowel de diurese als de uitscheiding van Na toeneemt — zoals volgens de wet van Starling bij een goed functionerend hart valt te verwachten — maar dat dit gecompenseerd wordt door de daarop volgende vermindering van het circulerend bloedvolume. Men zou kunnen stellen, dat het tijdelijk effect van de toeneming en afnemning van het circulerend bloedvolume op de diurese en Na-uitscheiding gedurende 3 uur elkaar juist opheffen. Dit zou mogelijk aan te tonen zijn geweest door de diurese per uur te bepalen met een catheter à demeure. Wij meenden dit bij onze patiënt niet te mogen uitvoeren.

2. Volgens Goodman en Gillmann (1966) heeft adrenaline een tijdelijke vermindering in de uitscheiding van Na, K en Cl in de urine tot gevolg bij normale proefpersonen. Mogelijk nivelleert dit tijdelijk retinerende effect van adrenaline de door ons verwachte verhoogde diurese, die een gevolg zou zijn van het toegenomen circulerend bloedvolume. Bij onze patiënt is dit effect afwezig.

3. Tenslotte zou de afwezigheid van een diuretisch effect bij onze patiënt van cardiale oorsprong kunnen zijn. Het hartminutenvolume zou bij deze 71-jarige man ten gevolge van sclerotische afwijkingen van de coronairvaten wel eens minder kunnen toeneemen dan voor de vermeerdering van het bloedvolume vereist is (Garnett, 1969).

Resumerend zouden we kunnen stellen, dat er na toediening van $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan bij deze 71-jarige man een kortdurende sterke stijging van het circulerend bloedvolume moet zijn opgetreden, waarbij tijdens het gestandaardiseerde ritmedieet geen verandering in diurese en uitscheiding van Na in de urine werd vastgesteld.

Het uitblijven van het verwachte effect van adrenaline bij deze patiënt kon, wegens de relatief grote tijdsduur van 3 uur, waarin de urine steeds verzameld werd, niet goed nader geanalyseerd worden.

d. **Samenvatting.**

ad a. **Palpatie van de milt.**

Bij een patiënt, lijdende aan reticulose met een milt, die 7 cm onder

de ribbenboog palpabel was, bleek het Hb-gehalte en de Ht na adrenaline, ongecorrigeerd, respectievelijk met 24,7 en 26,9% te stijgen, en het plasma-eiwitgehalte met 6,8%. Toen wij gedurende ongeveer 5 minuten de milt continu palpeerden, stegen Hb en Ht respectievelijk met 3,7 en 3,6%, zonder stijging van het plasma-eiwitgehalte. Een vergrote milt mag men dan ook niet palperen vlak voor de adrenaline-proef wordt uitgevoerd.

ad b. **Adrenaline, noradrenaline en isoprenaline.**

Bij een patiënt, lijdende aan reticulose met een milt, die 7 cm onder de ribbenboog palpabel was, werd op verschillende dagen per infuus $\frac{3}{4}$ mg adrenaline, $\frac{3}{4}$ mg noradrenaline en $\frac{3}{4}$ mg isoprenaline toegediend. De ongecorrigeerde veranderingen in het bloed waren als volgt:

Na adrenaline: Hb: + 24,7%, Ht: + 26,9 vol. %;

totaal plasma-eiwit: + 6,8%.

Na noradrenaline: Hb: + 16,6%, Ht: + 19,2 vol. %;

totaal plasma-eiwit: + 4,4%.

na isoprenaline: veranderingen Hb, Ht en totaal plasma-eiwit <1%.

ad c. **Salidiuretisch effect van adrenaline.**

Een 71-jarige patiënt met een haemolytische anaemie werd op een gestandaardiseerd dieet geplaatst in de ritme-opstelling volgens Borst. De adrenaline-proef, bij herhaling uitgevoerd, bleek een kortdurende sterke stijging van Hb en Ht te veroorzaken met een stijging van het plasma-eiwitgehalte. In géén van beide proeven kon echter een vermeerdering van de uitscheiding van water of NaCl worden aangetoond.

SAMENVATTING

Hoofdstuk I: In hoofdstuk I werd de vraagstelling besproken. Wij werden namelijk tijdens het onderzoek naar de overlevingsduur van de met ^{51}Cr gemerkte erythrocyten bij verschillende patiënten met splenomegalie getroffen door de parallel lopende merkwaardige schommelingen van het haemoglobine (Hb), de haematocriet (Ht) en de ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed. Toen deze schommelingen ook bij een patiënte met een haemolytische anaemie en splenomegalie werden waargenomen, ondanks uitgebreide voorzorgsmaatregelen bij de bloedafname en lichaamshouding van de patiënte, meenden we dit phenomeen te moeten verklaren als een gevolg van kortdurende, regelmatig terugkerende miltcontracties. Dit hebben wij nu verder experimenteel onderzocht. Door toediening van $\frac{3}{4}$ mg adrena-line subcutaan konden wij een miltcontractie opwekken en het effect hiervan op het perifere bloed onderzoeken. Dit onderzoek is uitgebreid door ook de radioactieve telmethode er in te betrekken. Bovendien konden we door toepassing van directe metingen met een collimator boven het lichaam een indruk krijgen van de localisatie en de hoeveelheid van de ^{51}Cr -erythrocyten in de verschillende organen.

Met de bovengenoemde methode van onderzoek stelden we ons nu de volgende vragen:

- a. In hoeverre is de stijging van Hb, Ht en totaal plasma-eiwit in het perifere bloed tijdens de adrena-line-proef afkomstig uit de milt?
- b. Hoe reproduceerbaar is de adrena-line-proef?
- c. Heeft er een gelijkmatige menging plaats van de ^{51}Cr -erythrocyten met de reeds aanwezige erythrocyten in de milt?
- d. Bestaat er een negatieve relatie tussen het haemoconcentrerend vermogen van de milt en de overlevingsduur van de erythrocyten? Uit waarnemingen in vitro is namelijk bekend, dat een verhoogde concentratie van erythrocyten het metabolisme van deze cellen nadelig beïnvloedt vanwege een tekort aan beschikbare zuurstof en voedingsstoffen en door onvoldoende afvoer van stofwisselingsprodukten.
- e. Is er een relatie tussen het klinische ziektebeeld respectievelijk de miltgrootte en het bloedopnemend, concentrerend en uitdrijvend vermogen van de milt?

In de volgende hoofdstukken zullen we op de bovengenoemde vragen een antwoord trachten te geven.

Hoofdstuk II: In dit hoofdstuk werd nader ingegaan op de verschillende theorieën betreffende de circulatie in de pulpa van de milt. De resultaten van het onderzoek met de electronenmicroscop door Weiss (1963) en Rifkind (1965) betekenden een compromis tussen de twee oude theorieën van een „gesloten circulatie“ (Billroth, 1862) en een „open circulatie“ (Robinson, 1926).

Volgens de theorie van de gesloten circulatie is er in de milt een direkte verbinding tussen de arteriële capillairen en de veneuze sinussen in tegenstelling tot the „open circulatie”, waarbij de erythrocyten uit deze arteriële capillairen in een extravasculaire ruimte of pulpa komen en daarna weer via venulae in de sinussen, dus zonder direkte verbinding tussen de arteriële capillairen en de sinussen.

Volgens de huidige opvattingen zou nu het meeste bloed rechtstreeks vanuit de arteriële capillairen in de veneuze sinussen komen. Daarnaast bestaan er via openingen in de arteriële capillairen, verbindingen met de extrasinus-oïdaal gelegen Billroth Cords, die vasculaire ruimten zijn, bekleed met macrophagen en dezelfde cellulaire elementen als de sinussen. De Billroth Cords zijn dus in de extrasinusoidale ruimte gelegen, vormen een verbinding tussen de arteriële capillairen en de wijde veneuze sinussen en hebben als functie de sequestratie en tenslotte vindt daar de erythrophagocytose van oude en beschadigde cellen plaats. Door de toediening van adrenaline zou onder invloed van de contractie van kapsel en trabeculae, waarin contractiele elementen aanwezig zijn, het bloed uit de Billroth Cords worden gestort en er tijdelijk alleen een verbinding zijn tussen de arteriële capillairen en de veneuze sinussen. Mogelijk is ook tijdelijk de circulatie in de milt na toediening van adrenaline verminderd door een effect op de arteriolen in de milt.

Hoofdstuk III: In dit hoofdstuk werd nader ingegaan op onze methoden van onderzoek en deze zijn de volgende geweest:

- a. Bepaling van het erythrocyten-opnemend vermogen van de milt (**milt-opname-index**) door meting van de radioactiviteit boven de milt na intraveneus inspuiten van ^{51}Cr -erythrocyten (zie hoofdstuk VI).
- b. Bepaling van het **haemococoncentrerend** vermogen van de milt door uitvoering van de adrenaline-proef (zie verder) en meting van de procentuele stijging van het totale plasma-eiwitgehalte (zie hoofdstuk IV) en van het Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed (zie hoofdstuk V).
- c. Bepaling van het erythrocyten-uitdrijvend vermogen van de milt (**milt-afgifte-index**) door meting van de daling van de radioactiviteit boven de milt tijdens de adrenaline-proef (zie hoofdstuk VI).
- d. Bepaling van de overlevingstijd van de erythrocyten door deze te merken met ^{51}Cr . (zie hoofdstuk VIII).
- e. Bepaling van de milt/lever ratio met ^{51}Cr -erythrocyten (zie hoofdstuk VIII).
- f. Bepaling van de miltsequestratie-index met ^{51}Cr -erythrocyten (zie hoofdstuk VIII).

De uitvoering van de **adrenaline-proef** was als volgt:

De patiënt kreeg minstens 2 uur vóór de adrenaline-proef zijn met ^{51}Cr gemerkte erythrocyten toegediend, zoals indertijd door Goudsmit werd beschreven. Op de dag van de proef lag de patiënt horizontaal en er werden 3 controlebepalingen verricht van Hb-gehalte, haematocriet, totaal plasma-eiwitgehalte en radioactiviteit in monsters van ongestuwd afgenomen veneus bloed. Boven de milt werd de radioactiviteit gemeten op een vaste afstand van de huid.

Deze gemeten radioactiviteit werd uitgedrukt als een factor van de standaard, die steeds $\frac{1}{38}$ bedroeg van de toegeediende hoeveelheid ^{51}Cr .

Met deze methode werden deze gegevens van patiënten onderling vergelijkbaar. Vervolgens werd $\frac{3}{4}$ mg adrenaline subcutaan ingespoten. Men nam dan een acute stijging van het Hb-gehalte, van de haematocriet en van het plasma-eiwitgehalte waar. Er was ook een stijging van de ^{51}Cr -concentratie in het bloed met een gelijktijdige daling van de radioactiviteit boven de milt. Boven de andere organen was echter geen verandering in radioactieve straling waarneembaar.

Om dit effect kwantitatief vast te stellen, moesten wij echter een correctie aanbrengen. De stijging van het plasma-eiwitgehalte wijst er op, dat door de toediening van adrenaline tevens wat vocht uit het plasma treedt, vermoedelijk door verhoging van de hydrostatische druk in de capillairen.

Met behulp van de gelijktijdig bepaalde Ht kan de invloed van de plasma-indikking door vochtuittrekking op het Hb-gehalte, de Ht en de ^{51}Cr -erythrocyten in het bloed berekend worden. Deze factor van plasma-indikking wordt weer afgetrokken van de geobserveerde stijging van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten in het bloed. De aftreksom representeert dan de toevloed van geconcentreerd bloed uit de milt. In het vervolg spreken wij uitsluitend over de gecorrigeerde stijgingen van Hb, Ht en ^{51}Cr -erythrocyten in het bloed.

De radioactiviteit in het bloed werd bepaald, op de wijze die Goudsmit in 1958 beschreven heeft. Bovendien bepaalden we bij 37 patiënten de overlevingsduur van de met ^{51}Cr gemerkte erythrocyten door dagelijks gedurende 14 dagen bloedmonsters ter bepaling van Hb, Ht en ^{51}Cr -activiteit te verzamelen. Om een indruk te krijgen van de sequestratie van de erythrocyten in de milt, werd de miltsequestratie-index volgens Jandl toegepast, waarbij wij minimaal 5 keer in 14 dagen metingen van de radioactiviteit boven milt en lever verrichtten.

Hoofdstuk IV: Ons onderzoek was in dit hoofdstuk vooral gericht op de directe invloed van de adrenaline op het plasma-volume door de geregelde meting van het totaal plasma-eiwitgehalte tijdens deze kort durende proeven.

Bij in totaal 60 personen verrichtten wij de adrenaline-proef, bij 40 van hen twee maal op opeenvolgende dagen. De adrenaline-proef ging in het algemeen bij de patiënten samen met een lichte procentuele stijging van het totale plasma-eiwit. Bij de 10 patiënten met normale milt steeg het plasma-eiwitgehalte gemiddeld met 1,5% (van 0,0 tot 3,0%), bij de 8 patiënten zonder milt met 1,6% (van +0,5 tot +2,6%), bij de 22 patiënten met palpabele, weinig haemoconcentrerende milt met 2,2% (van 0,0 tot +4,4%) en bij de 20 patiënten met palpabele, sterk haemoconcentrerende milt met 2,8% (van +1,0 tot 7,7%). De duploproeven op de volgende dag leverden overeenkomstige resultaten op. Uit deze gegevens valt op te merken, dat de spreiding in de getallen bij de patiënten met vergrote milt groter is dan bij de anderen en dat vergrote milten gemiddeld met een sterkere verhoging van de eiwitconcentratie na adrenaline gepaard gingen, al zijn de verschillen statistisch juist niet significant. Hieruit zou men kunnen afleiden, dat de plasma-indikking in de milt toch wel van enige betekenis is. Het lijkt namelijk niet aannemelijk, dat het algehele vasomotorische effect van

adrenaline bij patiënten met vergrote milt verschilt van dat bij patiënten met normale milt. De verhoging van de plasma-eiwitconcentratie in het perifere bloed met maximaal 7,7% tijdens de adrenaline-proef bij de patiënten met palpabele sterk, haemoconcentrerende milt zal dan ook vermoedelijk zijn oorzaak vinden in de milt zelf. Bovendien is hiermede bij hen ook de grotere spreiding van de procentuele stijging van het totale plasma-eiwitgehalte beter verklaard.

Tijdens ons verdere onderzoek is de stijging van Hb, Ht en ^{51}Cr gemerkte erythrocyten in het bloed gecorrigeerd op de stijging van het totaal plasma-eiwitgehalte in het plasma. Als nu de stijging van het totale plasma-eiwit in het perifere bloed voor een deel toch afkomstig zou zijn van de milt, zoals bij sommige patiënten met splenomegalie is te verwachten, zal de stijging van Hb, Ht en ^{51}Cr gemerkte erythrocyten bij deze patiënten door een te hoog berekende plasma-indikking worden onderschat. De werkelijke stijging van Hb, Ht en ^{51}Cr gemerkte erythrocyten in het perifere bloed tijdens de miltcontractie zou dus bij een deel van de patiënten met splenomegalie nog wat hoger kunnen zijn dan we hebben berekend.

Bij 42 patiënten met een palpabele milt bleek een juist significante correlatie te bestaan tussen de procentuele stijging van het niet gecorrigeerde Hb-gehalte en die van het plasma-eiwitgehalte na toediening van adrenaline. Ook dit zou kunnen wijzen op een relatie tussen het vermogen van de milt tot indikken van zowel bloed als plasma tijdens de adrenaline-proef.

Bij 6 patiënten met vergrote milt en 1 patiënt met miltruptuur werd onmiddellijk na operatieve verwijdering van de milt het bloed uit dit orgaan gedrukt. Het Hb-gehalte in het miltbloed bleek in een aantal bloedmonsters 40 tot 80% hoger te zijn dan het Hb-gehalte in het perifere bloed. Dit behoeft echter nog niet het meest geconcentreerde extrasinusoïdale miltbloed te vertegenwoordigen, omdat er steeds menging ontstaat tussen bloed uit de sinusoïdale en extrasinusoïdale ruimte. Tengevolge van haemolyse van de erythrocyten in de milt en destructie van miltweefsel tengevolge van het leegknijpen van de milt werden schijnbaar sterk verhoogde waarden van het totale plasma-eiwitgehalte in het miltbloed verkregen. Het waargenomen totale plasma-eiwitgehalte in het bloed dat uit de milt werd gedrukt, geeft dus geen inzicht in het totale plasma-eiwit in de milt.

Hoofdstuk V: In dit hoofdstuk werd de invloed van adrenaline op de concentratie van de erythrocyten in het perifere bloed besproken bij in totaal 60 patiënten, van wie 40 patiënten in duplo. Deze 60 patiënten zijn verdeeld in drie groepen n.l. 8 patiënten zonder milt, 10 controle-patiënten zonder vergrote milt en 42 patiënten lijdende aan splenomegalie.

De resultaten van de adrenaline-proeven bij de patiënten met normale milt kwamen overeen met de verwachting, n.l. een geringe uitstorting van geconcentreerd bloed vanuit de milt in het perifere bloed leidend tot een stijging van het Hb-gehalte van gemiddeld 0,6%. Bij de patiënten zonder milt bedroeg de stijging gemiddeld 0,4%. De resultaten van de adrenaline-proeven bij patiënten met palpabele milt liepen sterk uiteen; de veranderingen van het Hb en de Ht varieerden van —1 tot +29%(!). Tussen de geringe en de sterke neiging tot haemoconcentratie bleek bij de patiënten met splenomegalie een vloeiende overgang te bestaan. Wij hebben de 5% stijging van Hb in het perifere bloed tijdens de adrenaline-proef, als onder-

scheid tussen slecht en goed concentrerende milten, geheel arbitrair gekozen.

De reproduceerbaarheid van de adrenaline-proef, uitgevoerd op opeenvolgende dagen, bleek groot te zijn, niettegenstaande technische en biologische invloeden. De gemiddelde stijging van het Hb bij 12 goed haemoconcentreerende patiënten met splenomegalie bedroeg op de eerste en de tweede dag respectievelijk 10,3% en 9,5%; van de Ht respectievelijk 10,1% en 10,4%. Bij de groepen van patiënten met geringe haemoconcentratie in de milt verschilden de gemiddelde stijgingen van Hb en Ht op de eerste en de tweede dag niet meer dan 0,4%. Over de verschillen in procentuele stijging van ^{51}Cr -erythrocyten op de eerste en de tweede dag, zie hoofdstuk VII.

De haemodynamische miltfuncties kan men als volgt onderverdelen:

- a. opneming van erythrocyten in de milt;
- b. concentratie van erythrocyten in de milt;
- c. uitdrijving van erythrocyten uit de milt.

De meting van **a** en **c** geschiedt door bepaling van respectievelijk de miltopname- en de miltafgifte-index (zie hoofdstuk VI). De meting van **b** geschiedt door bepaling van de stijging van Hb en Ht in het perifere bloed tijdens de adrenaline-proef. Bij normale milten zijn deze functies gering, maar in vergrote milten kunnen deze functies sterk toenemen. Het bleek nu, dat bij 28 van de 40 patiënten met splenomegalie deze functies in gelijke mate gestegen waren, d.w.z., dat bij hen de opname-index $>1,0$, de afgifte-index $>0,20$ en de stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed $>1,2\%$ bedroeg. Bij 8 patiënten bleek de miltopname-index zowel als de miltafgifte-index verhoogd te zijn, maar het vermogen tot haemoconcentratie ontbrak grotendeels. Van de overige patiënten was bij één alleen de miltopname-index verhoogd en bij 2 alleen de miltafgifte-index licht verhoogd.

Het feit, dat wij bij een vrij groot aantal patiënten met vergrote milt een versterkte haemoconcentratie in de milt en een verhoogde uitdrijving van erythrocyten uit de milt hebben aangetoond, heeft een aantal praktische consequenties:

- a. bij deze patiënten mag men relatieve veranderingen van Hb en Ht in het perifere bloed niet voetstoots als maatstaf voor relatieve veranderingen in het bloedvolume aanvaarden;
- b. bij de bepaling van het totale erythrocyten- en bloedvolume moet men rekening houden met een - soms ernstige - fout t.g.v. onvoldoende menging van gemerkte erythrocyten in de verhoogde erythrocytenconcentratie in de grote milt, die tot onderschatting van het erythrocytenvolume leidt (zie hoofdstuk VII);
- c. toediening van adrenaline kan tijdelijk soms duidelijke haemodynamische gevolgen hebben. Zo steeg bij één van onze patiënten met palpabele milt het Hb met bijna 30% na toediening van adrenaline. Als men voor het miltbloed een Ht van 70% aanneemt, is uit onze gegevens te berekenen, dat er tijdens een miltcontractie bij hem ongeveer 2 liter geconcentreerd bloed in de circulatie komt (zie hoofdstuk X).

Overigens blijft een exacte berekening dienaangaande onmogelijk, omdat wij blijven zitten met één vergelijking met 2 onbekenden; te weten

de hoeveelheid bloed, die door de milt wordt uitgedreven en de haematocrietwaarde van dit miltbloed.

Hoofdstuk VI: In dit hoofdstuk kwam uitvoerig de meting van radioactiviteit ter sprake door gebruik te maken van ^{51}Cr -erythrocyten. Van de 60 patiënten, bij wie de adrenaline-proef is uitgevoerd, is bij 50 na inspuiting van ^{51}Cr -erythrocyten de radioactieve straling boven de milt gemeten.

De opname van ^{51}Cr -erythrocyten in de milt (miltopname-index) registreerden we door continu de radioactieve straling boven dit orgaan te meten op een vaste afstand van de huid. De gemeten radioactiviteit werd uitgedrukt als factor van de standaard, die steeds $1/38$ bedroeg van de toegediende hoeveelheid ^{51}Cr -erythrocyten. Op deze wijze zijn de miltopname en afgifte uit te drukken in absolute getallen, zodat de patiënten onderling vergelijkbaar zijn. Hierbij dienen we wel te bedenken, dat bij patiënten met een sterk vergrote milt, d.w.z. meer dan 3 cm onder de ribbenboog palpabel, deze miltindex wordt onderschat, omdat een gedeelte van de milt buiten de collimator valt. In onze reeks bleek $1/5$ van de patiënten met palpabele milt wat betreft de opname en afgifte van ^{51}Cr -erythrocyten aldus te worden ondergewaardeerd (zie hoofdstuk IX). Bij de 10 normalen bleek de miltopname-index gemiddeld 0,70 te bedragen (0,38 tot 1,00); bij de 40 patiënten met vergrote milt bedroeg deze gemiddeld 1,92 (0,60 tot 4,33).

Na het inspuiten van de ^{51}Cr -erythrocyten onderscheidt met een **snelle** en een **langzame fase** in de toename van de radioactieve straling boven de milt. De snelle fase duurde bij alle milten 1 à 2 minuten en deze kwam vermoedelijk overeen met de menging van de gemerkte erythrocyten in het doorstromingscompartiment ofte wel de sinusoidale ruimte van de milt (zie fig. 1). De langzame fase varieerde bij normalen van 2 tot 4 minuten, maar kon bij patiënten met palpabele milt veel langer duren. Bij de patiënten met palpabele, slecht haemoconcenterende milt duurde deze gewoonlijk niet langer dan 5 minuten, maar bij de groep met palpabele, goed haemoconcenterende milt duurde de langzame fase gemiddeld 30 minuten tot een maximum van één uur. Deze langzame fase, die des te langer duurde naarmate de milt een meer haemoconcenterend vermogen had, speelt zich naar alle waarschijnlijkheid af in het stase-compartiment ofte wel de extrasinusoidale ruimte van de milt. Bij 6 patiënten bleek er een opvallend lineaire - negatieve - correlatie te bestaan tussen de tijdsduur van de langzame fase der opname-index en de overlevingsduur van de erythrocyten gemeten met ^{51}Cr . Dit betekent, dat hoe langer de langzame fase van de opname van gemerkte erythrocyten in de extra-sinusoidale ruimte of Billroth Cords duurt, ofte wel hoe meer bloed zich sterk geconcentreerd in deze extrasinusoidale ruimte bevindt, hoe korter de overlevingsduur van de erythrocyten is. Blijkbaar neemt de splenale bloedafbraak toe, naarmate zich meer bloed in sterk geconcentreerde toestand in de extrasinusoidale ruimte van de milt bevindt.

De miltafgifte-index bedroeg bij 10 normalen gemiddeld 0,17 (0,04-0,29) en bij 40 patiënten met vergrote milt 0,65 (0,03-2,10). De tijdsduur hiervan was gemiddeld 15 minuten, variërend van 5 tot 45 minuten; nadien vulde de milt zich weer met bloed. De reproduceerbaarheid van de miltafgifte-index, gemeten op de volgende dag, bleek bijzonder groot te zijn.

Grofweg gezien bedroeg de miltafgifte-index $\pm 1/3$ gedeelte van de miltopname-index, d.w.z. na toediening van adrenaline werd ongeveer $1/3$

gedeelte van het bloed dat in de milt was opgenomen, weer uitgedreven. Deze factor varieerde overigens wel met het haemoconcentrerend vermogen van de milt. Bij de 10 normalen bedroeg de afgifte-index gemiddeld 24% van de opname-index, bij de 21 patiënten met stijging Hb na adrenaline <5% bedroeg dit 29% en bij de 19 patiënten met stijging Hb >5%, gemiddeld 41%. Er bleek een rechtlijnige correlatie te bestaan tussen de **milt-opname-index** van uitsluitend de **langzame** fase en de **miltafgifte-index** met een verhouding van gemiddeld 0,8. Dit betekent, dat de hoeveelheid bloed, die na adrenaline wordt uitgedreven, samenhangt met de hoeveelheid bloed, die tijdens de langzame fase in de milt wordt opgenomen. De eerst genoemde hoeveelheid bevat echter tevens wat bloed uit de snelle fase, d.w.z. uit de sinusoidale ruimte.

Dit miltopname niveau, dat na toediening van adrenaline ontstaat, is goed reproduceerbaar en blijkt identiek te zijn aan het opname-niveau, dat ontstaat, als men vlak vóór de toediening van ^{51}Cr -erythrocyten eerst adrenaline heeft toegediend. Pas $\pm 1/2$ uur na toediening van adrenaline stijgt de radioactiviteit boven de milt tot het niveau, dat anders zonder voorafgaande toediening van adrenaline direct bereikt zou zijn.

Bij 40 patiënten met palpabele milt bleek er tijdens de eerste en de tweede adrenaline-proef een significante correlatie te bestaan tussen de daling van de radioactiviteit boven de milt na adrenaline, de **miltafgifte-index**, en de gelijktijdige **procentuele stijging van ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed**. Tijdens meting boven andere organen trad geen gelijktijdige daling van de ^{51}Cr -straling op. Men mag dan ook stellen, dat de stijging van de gemerkte erythrocyten in het perifere bloed afkomstig is uit de milt.

Op grond van de genoemde relatie tussen de miltafgifte-index en de procentuele stijging ^{51}Cr -erythrocyten mag men na adrenaline aannemen, dat er in het algemeen een relatie bestaat tussen het haemoconcentrerend en het uitdrijvend vermogen van de milt. Toch blijkt bij nadere analyse, dat deze miltfuncties niet altijd parallel lopen. Zo is bij een aantal patiënten met vergrote, maar slecht concentrerende milt de hoeveelheid bloed, die na adrenaline-toediening uit de milt wordt gestort, slechts weinig minder dan bij patiënten met goed concentrerende milt. Hier zijn echter 2 verschillende principes in het geding. De daling van de radioactiviteit boven de milt na adrenaline, d.w.z. miltafgifte-index, betekent niets anders dan vermindering van het erythrocytenvolume in de milt. De stijging van de ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed (evenals de stijging van Hb en Ht) duidt echter op toevloed van **geconcentreerd** bloed.

Hoofdstuk VII. In dit hoofdstuk meenden we de inhomogene menging van erythrocyten in de vergrote, goed haemoconcentrerende milt aannemelijk te hebben gemaakt.

Bij in totaal 40 patiënten is de adrenaline-proef 2 maal en wel op opeenvolgende dagen uitgevoerd. Dit betrof 8 patiënten zonder milt, 4 patiënten met niet-palpabele en 28 met wel-palpabele milt. In de gehele groep van patiënten bleek er zowel op de eerste als de tweede dag een hoogst significante correlatie te bestaan tussen de stijging van Hb en Ht enerzijds en die van ^{51}Cr -erythrocyten anderzijds. Tijdens de eerste adrenaline-proef bleek echter de gemiddelde procentuele stijging van ^{51}Cr -erythrocyten in het perifere bloed belangrijk bij die van Hb of Ht achter te

blijven en deze achterstand bleek des te groter te zijn, naarmate de milt een sterker haemoconcentrerend vermogen had. Bij de 12 patiënten met stijging Hb >5% steeg het Hb met 10,3%, maar de ⁵¹Cr-erythrocyten slechts met 6,9% en van de 18 patiënten met stijging Hb >2% steeg het Hb gemiddeld met 7,7% tegen de ⁵¹Cr-erythrocyten met 4,9%. Wij kunnen dit als volgt uitdrukken: de gemerkte erythrocyten stijgen gedurende de eerste adrenaline-proef bij patiënten met vergrote, goed concentrerende milt met ongeveer 1/3 gedeelte minder dan de niet gemerkte erythrocyten.

Tijdens de tweede adrenaline-proef bleken deze verschillen veel kleiner te zijn geworden. De stijging van Hb en ⁵¹Cr-erythrocyten was nu als volgt: bij de 12 patiënten met stijging Hb >5% respectievelijk 9,5% en 7,7% en bij de 18 patiënten met stijging Hb >2% respectievelijk 7,1% en 6,0%. Het verschil tussen de procentuele stijging van Hb en ⁵¹Cr-erythrocyten was tijdens de eerste adrenaline-proef bij deze 2 groepen patiënten significant groter dan tijdens de tweede proef op de volgende dag.

Als verklaring van dit fenomeen nemen wij een **inhomogene menging** van de zojuist ingespoten ⁵¹Cr-erythrocyten in de vergrote, sterk haemoconcentrerende milt aan. Tijdens de eerste adrenaline-proef zullen uit deze sterk verhoogde erythrocyten concentratie in de milt relatief veel meer ongemerkte dan gemerkte erythrocyten uitgedreven worden. Bij de patiënten met vergrote, slecht concentrerende milt kon echter geen significant verschil worden aangetoond tussen de procentuele stijging van Hb en ⁵¹Cr-erythrocyten tijdens de eerste en de tweede adrenaline-proef.

De praktische consequentie van deze conclusie ligt in de bepaling van het totale erythrocytenvolume. Bij patiënten met een sterk vergrote, goed haemoconcentrerende milt kan deze inhomogene menging van de erythrocyten leiden tot een belangrijke onderwaardering van het totale erythrocytenvolume. (zie Hoofdstuk V).

Hoofdstuk VIII: In dit hoofdstuk onderzochten we of er mogelijk een negatieve correlatie bestaat tussen het **haemoconcentrerend vermogen van de milt** en de **overlevingsduur van de erythrocyten**. Wij gingen uit van waarnemingen in de literatuur, dat in vitro een verhoogde concentratie van erythrocyten het metabolisme van deze cellen nadelig beïnvloedt ten gevolge van een tekort aan beschikbare metabolieten. Door middel van de adrenaline-proef konden we ons immers een indruk verschaffen omtrent de erythrocytenconcentratie in de milt.

Inderdaad bleek bij 37 patiënten met palpabele milt een negatieve significante correlatie ($r = -0,785$; $p < 0,001$) te bestaan tussen de procentuele stijging van het Hb of de Ht na adrenaline en de T_{1/2} van de ⁵¹Cr-erythrocyten. Met andere woorden de overlevingsduur van de erythrocyten is des te korter naarmate het haemoconcentrerend vermogen van de milt sterker is. Men zou verwachten, dat de relatie tussen versterkte haemoconcentratie in de milt en verhoogde bloedafbraak alleen geldt voor patiënten met splenale bloedafbraak en niet voor patiënten met verhoogde bloedafbraak hoofdzakelijk buiten de milt. Als we nu onze patiënten indelen naar de overlevingsduur van de erythrocyten, dan blijken van de 22 patiënten met een T_{1/2} <25 dagen er 18 een procentuele stijging van Hb en Ht >5% te vertonen. Bij de overige 4 patiënten vonden wij aanwijzingen van versterkte bloedafbraak buiten de milt o.a. in de lever. Als wij onze 37 patiënten met

vergrote milt indelen naar hun haemoconcentrerend vermogen, dan blijken van de 19 patiënten met een duidelijke positieve adrenaline-proef (stijging Hb >5%), 18 een overlevingsduur van de erythrocyten korter dan 25 dagen te hebben. Bij 14 van hen was de erythrocytenoverlevingsduur zelfs korter dan 18 dagen. Ook de tweede adrenaline-proef vertoonde een soortgelijke relatie tussen de procentuele stijging van Hb respectievelijk van Ht en de overlevingsduur van de erythrocyten.

Ten einde na te gaan in hoeverre de adrenaline-proef een goed criterium is voor een eventueel bestaande verhoogde bloedafbraak in de milt, werd bij 27 patiënten met splenomegalie de **milt/lever-ratio** en bij 11 patiënten met vergrote milt de **miltsequestratie-index** vergeleken met het haemoconcentrerend vermogen van de milt. Tussen milt/lever-ratio en haemoconcentratie in het perifere bloed na adrenaline bleek een significante, positieve correlatie te bestaan. De spreiding in de individuele gevallen was vrij groot, evenals in de significant, negatieve correlatie tussen de milt/lever-ratio en de $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten. Bij de 11 patiënten bleek tussen miltsequestratie-index en haemoconcentratie in het perifere bloed na adrenaline een juist significant, positieve correlatie te bestaan, maar niet tussen miltsequestratie-index en $T_{1/2}$ van de ^{51}Cr -erythrocyten. Voorlopig zouden wij de stijging van Hb of Ht na adrenaline dan ook als een betere maatstaf van splenale bloedafbraak willen beschouwen dan de bepaling van milt/lever ratio en miltsequestratie-index. De toekomst zal nog moeten leren in hoeverre de adrenaline-proef een differentieel diagnosticum vormt tussen splenale en extra-splenale bloedafbraak met name bij de indicatie tot splenectomie.

Er bleek geen significante, correlatie te bestaan tussen respectievelijk de miltopname- en de miltafgifte-index bij 28 patiënten met palpabele milt en de overlevingsduur van de erythrocyten. Ook wanneer we ons beperkten tot de patiënten met een milt < 3 cm onder de ribbenboog kon geen relatie worden berekend. De miltopname-index is overigens een maat voor de hoeveelheid bloed en niet voor de concentratie van bloed in de milt. Als men uitgaat van de hypothese, dat de overlevingsduur van de erythrocyten voor een groot deel afhankelijk is van de concentratie der erythrocyten in de milt, valt een relatie tussen de miltopname-index en de erythrocyten-overlevingsduur dan ook niet te verwachten. De miltafgifte-index is uitsluitend een maat voor de totale hoeveelheid bloed, ongeacht de Ht hiervan, die in de circulatie wordt gestort. Op grond van dezelfde hypothese ligt dan ook een relatie tussen de miltafgifte-index en de overlevingsduur van de erythrocyten niet in de lijn der verwachting.

Hoofdstuk IX: In dit hoofdstuk is getracht een verband te vinden tussen het **klinische ziektebeeld, miltgrootte en functionele stoornissen van de milt**. Het betrof een onderzoek bij 48 patiënten. Bij 48 patiënten werd tevens de miltopname- en miltafgifte-index bepaald en bij 38 patiënten de overlevingsduur van de erythrocyten.

De haemodynamische miltfuncties bleken weinig relatie te vertonen met het ziekteproces, dat tot de miltvergroting aanleiding had gegeven, evenmin met de palpabele grootte van de milt. Wel bleek er steeds een duidelijke relatie te bestaan tussen de haemodynamische aspecten onderling. Dit wordt verklaard uit de veronderstelling, dat een vergroting van opneming, concentratie en uitdrijving van bloed uit de milt, alsmede een versterkte bloed-

afbraak in de milt, samenhangt met een vergroting van de extrasinusoïdale ruimte in de milt. Als deze ruimte door pathologische cellen is ingenomen, zullen ook bij zeer sterk vergrote milten de haemodynamische functies niet verhoogd zijn. Hypertrophieert de extrasinusoïdale ruimte daarentegen, b.v. door hyperfunctie t.g.v. stuwung of verminderde resistentie van erythrocyten, dan kunnen de haemodynamische eigenschappen van de milt tot omgekeende hoogte stijgen.

De ratio $\frac{\text{procentuele stijging } ^{51}\text{Cr-erythrocyten}}{\text{miltafgifte-index}}$ geeft in deze een indruk omtrent de concentratie van het door de milt uitgedreven bloed.

Ziekteproces

Leukaemie (7 patiënten). Bij de 3 patiënten met myeloïde leukaemie bleek de miltvergroting zeer groot, de haemodynamische functie daarentegen was zeer gering. De 4 patiënten met chronische lymfatische leukaemie lieten een duidelijk versterkte opneming, concentratie en uitdrijving van bloed zien, alsmede een verkorting van de overlevingsduur der erythrocyten.

Haemolytische anaemie (7 patiënten). In een slechts weinig vergrote milt bleek opneming en afgifte sterk verhoogd en de haemoconcentrerende functie maximaal verhoogd te zijn. Dit laatste bleek o.a. uit de hoogst verkregen waarden voor de ratio $\frac{\text{procentuele stijging } ^{51}\text{Cr-erythrocyten}}{\text{miltafgifte-index}}$; de overlevingstijd van de erythrocyten bleek hier het kortst te zijn.

Levercirrhose (6 patiënten). De milt was slechts weinig vergroot; het vermogen tot opneming, concentratie en uitdrijving van bloed was slechts matig verhoogd en de overlevingstijd der erythrocyten licht verkort.

Reticulose (3 patiënten). De milt was matig tot zeer sterk vergroot. De opneming en afgifte van bloed in de milt was sterk, de haemoconcentratie matig verhoogd. De overlevingstijd van de erythrocyten was slechts weinig verkort.

Myelofibrose (3 patiënten). Deze hadden een duidelijk vergrote milt. Twee patiënten toonden een geringe haemodynamische miltfunctie; één had echter een hoge opname en haemoconcentratie alsmede een sterk verkorte overlevingstijd van de erythrocyten.

M. Werlhof (3 patiënten). Zij hadden een licht vergrote milt. Er was een flink verhoogde opneming en uitdrijving, maar een betrekkelijk geringe haemoconcentratie in de milt.

De haemoconcentratie was bij een patiënt met **M. Waldenström** hoog; bij een patiënt met **miltfibrose** gering; bij een patiënt met **miltstuwung** afwezig; bij een patiënt met **lupus erythematoses** verhoogd; bij een patiënt met **rheumatoïde arthritis** gering en bij 12 patiënten met **splenomegalie e causa ignota** wisselend van grootte.

Miltgrootte

Bij 40 patiënten met palpabele milt bleek er géén relatie te bestaan tussen:

- palpabele miltgrootte en miltopname-index
- palpabele miltgrootte en miltafgifte-index
- palpabele miltgrootte en procentuele stijging Hb
- palpabele miltgrootte en procentuele stijging Ht
- palpabele miltgrootte en Hb gehalte vóór adrenaline-proef

palpabele miltgrootte en overlevingstijd van de erythrocyten
palpabele miltgrootte en procentuele stijging plasma-eiwitgehalte
(hoofdstuk X).

Hoofdstuk X: In dit hoofdstuk werden verschillende waarnemingen verricht, waarbij we tot de volgende conclusies kwamen.

Palpatie van de milt

Bij een patiënt lijdende aan reticulose met een milt, die 7 cm onder de ribbenboog palpabel was, bleek het Hb-gehalte en de Ht na adrenaline on gecorrigeerd respectievelijk met 24,7 en 26,9% te stijgen en het plasma-eiwitgehalte met 6,8%. Toen wij gedurende ongeveer 5 minuten de milt met zachte massage palpeerden, stegen Hb en Ht respectievelijk met 3,7% en 3,6%, zonder stijging van het plasma-eiwitgehalte. Een vergrote milt mag dan ook niet worden gepalpeerd in de uren voorafgaande aan een adrenaline-proef.

Adrenaline, noradrenaline en isoprenaline

Bij een patiënt, lijdende aan reticulose met een milt, die 7 cm onder de ribbenboog palpabel was, werd op verschillende dagen per infuus $\frac{3}{4}$ mg adrenaline, $\frac{3}{4}$ mg noradrenaline en $\frac{3}{4}$ mg isoprenaline toegediend. De on gecorrigeerde veranderingen in het bloed waren als volgt:

na adrenaline: Hb: + 24,7%, Ht: + 26,9%, plasma-eiwit: + 6,8%.

na nor-adrenaline: Hb: + 16,6%, Ht: + 19,2%, plasma-eiwit: + 4,4%.

na isoprenaline: veranderingen Hb, Ht en plasma-eiwit < 1%.

Salidiuretisch effect van adrenaline

Een 71-jarige patiënt met haemolytische anaemie werd op een gestandaardiseerd dieet geplaatst in de ritme-opstelling volgens Borst. De adrenaline-proef, bij herhaling uitgevoerd, bleek een kortdurende sterke stijging van Hb en Ht te veroorzaken met een stijging van het plasma-eiwitgehalte. In géén van beide proeven werd echter een vermeerdering gezien van de uitscheiding van water of NaCl.

Wij kwamen tenslotte tot de volgende **conclusies**:

- a. De stijging van het Hb-gehalte in het perifere bloed na correctie voor de stijging van het totale plasma-eiwit tijdens de adrenaline-proef is uitsluitend afkomstig uit de milt.
- b. De reproduceerbaarheid van de adrenaline-proef wat betreft de procentuele stijging van Hb, Ht, ⁵¹Cr gemerkte erythrocyten en totaal plasma-eiwit blijkt goed te zijn.
- c. De stijging van het Hb-gehalte in het perifere bloed tijdens de adrenaline-proef is afhankelijk van de hoeveelheid en de concentratie van de extrasinusoïdaal gelegen erythrocyten in de milt.
- d. Er is een sterke aanwijzing, dat de mate van haemoconcentratie in deze extrasinusoïdale ruimte nauw samenhangt met de overlevingsduur van de erythrocyten.
- e. De adrenaline-proef vormt waarschijnlijk een belangrijk middel om een onderscheid te maken tussen splenale en extrasplenale bloedafbraak.
- f. Er zijn sterke argumenten voor een inhomogene menging van erythrocyten in de vergrote, goed concentrerende milten. Bij patiënten met deze goed concentrerende milten zal dit in de bepaling van het totale erythrocyten volume tot een belangrijke onderschatting van het bloedvolume aanleiding geven.
- g. Er blijkt geen relatie te bestaan tussen de miltgrootte, gemeten naar de palpatie, en respectievelijk het vermogen van de milt om bloed op te nemen, te concentreren en uit te drijven. Vermoedelijk is er door het grote verschil in pathogenetische achtergrond geen relatie tussen de miltgrootte en de verschillende miltfuncties aanwezig.

The Haemodynamic function of the spleen.

SUMMARY

Chapter I. In this chapter we have discussed the problem. During our research into the survival time of the ^{51}Cr -tagged erythrocytes in a number of patients suffering from splenomegaly we were struck by the strange fluctuations in the haemoglobin (Hb), the haematocrit (Ht) and the ^{51}Cr -erythrocyte values found at the same time in the peripheral blood. When, in spite of extreme care in taking blood samples — for instance, in the position of the body — these fluctuations were also observed in a patient suffering from haemolytic anaemia and splenomegaly, we thought the phenomenon could be put down to short, regularly recurring contractions of the spleen. We examined this further in experiments. By giving a sub-cutaneous injection of $\frac{3}{4}$ mg epinephrine we were able to bring about contraction of the spleen and examine the effect on the peripheral blood. Radio-activity counts also figured in these experiments. By taking direct readings above the body with a collimator it was possible to get an idea of the location and the quantity of ^{51}Cr -erythrocytes in the various organs.

In following this experimental method we asked ourselves the following questions:

- a. To what extent is the increase of Hb, Ht and the total plasma protein in the peripheral blood during the epinephrine test due to the spleen?
- b. How reproducible is the epinephrine test?
- c. Do the ^{51}Cr -erythrocytes mix uniformly with the erythrocytes already present in the spleen?
- d. Is there a negative correlation between the haemoconcentrative capacity of the spleen and the survival time of the erythrocytes? It is known from observations in vitro that a high concentration of erythrocytes has an adverse effect on the metabolism of these cells owing to a shortage of oxygen and nutritive substances and to the inadequate discharge of metabolism products.
- e. Is there any relationship between the clinical symptoms, or the size of the spleen, and the capacity of the spleen to take in, concentrate and expel blood?

In the following chapters we shall try to find an answer to these questions.

Chapter II. In the second chapter are examined the various theories on circulation in the splenic pulp. The results of the electronic microscope experiments made by Weiss (1963) and Rifkind (1965) signified a compromise between the two old theories of "closed circulation" (Billroth, 1862) and "open circulation" (Robinson, 1926).

According to the closed circulation theory there is in the spleen a direct connection between the arterial capillaries and the venous sinuses,

contrary to the "open circulation" theory in which the erythrocytes from these arterial capillaries pass into an extra-vascular space or pulp then to enter the sinuses via venules, i.e. without any direct connection between the arterial capillaries and the sinuses. The present view is that most of the blood enters the venous sinuses from the arterial capillaries direct. There are also, via openings in the arterial capillaries, connections with the, extra-sinusoidal, Billroth Cords, which are vascular spaces lined with macrophages and the same cellular elements as are found in the sinuses. So, the Billroth Cords lie in the extra-sinusoidal spaces, form a link between the arterial capillaries and the wide venous sinuses, and have the job of sequestering; finally, it is here that the erythrophagocytosis of old and damaged cells takes place. The administration of epinephrine, which causes the capsule and trabeculae to contract, is said to cause blood to be expelled from the Billroth Cords, there being, temporarily, a connection between the arterial capillaries and the venous sinuses. It is also possible that circulation in the spleen is reduced by an effect on the arterioles of this organ.

Chapter III: In this chapter our methods were the following:

1. Determination of the erythrocyte-intake-capacity of the spleen (**spleen intake index**) by measuring the radio-activity above the organ following intravenous injection of ^{51}Cr -erythrocytes (see Chapter VI).
2. Determination of the **haemoconcentrative** capacity of the spleen by carrying out the epinephrine test (see below) and then measuring the percentage increase in the plasma protein content (see Chapter IV) and in Hb, Ht and ^{51}Cr -erythrocytes in the peripheral blood (see Chapter V).
3. Determination of the erythrocyte-expellent capacity of the spleen (**spleen expulsion index**) by measuring the drop in radio-activity above it after the epinephrine injection (see Chapter VI).
4. Determination of the survival time of the erythrocytes with ^{51}Cr (see Chapter VIII).
5. Determination of the spleen/liver ratio with ^{51}Cr -erythrocytes (see Chapter VIII).
6. Determination of the spleen sequestration index with ^{51}Cr -erythrocytes (see Chapter VIII).

The **epinephrine test** followed this procedure. The day before the test ^{51}Cr -tagged erythrocytes were administered to the patient in the way described by Goudsmit. On the day of the test the patient lay in a horizontal position and 3 control tests on Hb content, haematocrit value, total plasma protein and radio-activity were made on samples of venous blood taken from the not occluded cubital vein. The radio-activity above the spleen was measured at a set distance from the skin. This radio-activity was expressed as a factor of the standard, which was itself $\frac{1}{38}$ of the ^{51}Cr administered. This method enabled us to compare the data of several patients.

Subsequently, $\frac{3}{4}$ mg epinephrine was injected subcutaneously. An acute rise in the Hb content, the haematocrit value and the plasma protein was observed. There was also an increase in the ^{51}Cr -concentration in the blood with, simultaneously, a decrease in the radio-activity above the spleen. No change in the radiation above the other organs was detected.

However, in order to record this effect quantitatively we had to make

a correction. The increase in the plasma protein indicates that owing to the epinephrine some moisture leaves the plasma, presumably due to the rise in the hydrostatic pressure in the capillaries. With the aid of the haematocrit value determined at the same time, the effect of increased plasma concentration by the leaving of moisture on the Hb content, haematocrit value and ^{51}Cr -erythrocytes in the blood can be calculated. These values are deducted approximately from the observed rises in Hb, Ht and ^{51}Cr -erythrocytes in the blood. The resulting figure represents the influx of concentrated blood from the spleen. In future we shall only refer to the **corrected** increases in Hb, Ht and ^{51}Cr -erythrocytes.

Radio-activity in the blood was determined in the manner described by Goudsmit in 1958. We also found the survival time of the ^{51}Cr -tagged erythrocytes in 37 patients by taking daily blood samples for 14 days to determine the Hb, Ht and ^{51}Cr -activity. In order to get an idea of the sequestration of erythrocytes in the spleen Jandl's spleen sequestration index was used. We took no less than five readings in 14 days of the radio-activity above the spleen and liver.

Chapter IV: We ascertained in this chapter the direct influence of the epinephrine on the plasma volume by regular measurements of the plasma protein content during short lasting experiments.

We carried out the epinephrine test on 60 persons in all; on 40 of them the test was made twice, on consecutive days. In most of the subjects there was a slight increase in the percentage of total plasma protein. The content in patients with a normal spleen rose 1.5% on average (from 0.0% to + 3%), in the 8 patients without a spleen 1.6% (from + 0.5% to + 2.6%), in the 22 patients with palpable spleens with poor haemoconcentrative capacity 2.2% (from 0.0 to + 4.4%) and in the 20 patients with palpable spleens with a high haemoconcentrative capacity 2.8% (from + 1.0 to 7.7%). The tests repeated the following day produced similar results. It is noticeable that the scatter in the figures for the patients with enlarged spleens is greater than in the others and that on average there is a steeper rise in the protein concentration after epinephrine in the enlarged spleens, although, statistically, the differences are not significant. One would deduce from these facts that the concentration of the plasma in the spleen is of some significance after all. It is not unlikely that the general vasomotor effect of epinephrine in patients with enlarged spleens differs from that in patients with normal ones. The reason for the rise in the plasma protein concentration to 7.7% in patients whose enlarged spleens had a great haemoconcentrative capacity is therefore presumably also to be found in the spleen itself. Moreover, this provides a better explanation for the rise in the percentage of plasma protein in these cases.

During further experiments the increase in Hb, Ht and ^{51}Cr -tagged erythrocytes in the blood was corrected to the rise in the total plasma protein content of the plasma. If the total plasma protein increase in the peripheral blood were to originate in the spleen, as may be expected in some splenomegaly patients, the increase in Hb, Ht and ^{51}Cr -tagged erythrocytes in these patients will have been underestimated owing to the plasma concentration having been overestimated. The actual increase in Hb, Ht and ^{51}Cr -erythrocytes in the peripheral blood during splenic contraction might well be a

little higher in some of the splenomegaly patients than we had thought.

In 42 patients with a palpable spleen there was found to be a significant correlation between the percentage increase in the uncorrected Hb content and that of the plasma protein content after epinephrine had been administered. This also suggests a link between the spleen's property of concentrating both blood and plasma during the epinephrine test.

Following splenectomy performed on 6 patients with enlarged spleens and 1 with a ruptured spleen, blood was expressed from these organs. The Hb-concentration in several samples of splenic blood was found to be 40-80% higher than that of the peripheral blood. This does not necessarily represent the most concentrated extra-sinusoidal blood because there is a constant mixing of the blood from both the sinusoidal and the extra-sinusoidal space. Owing to haemolysis of the erythrocytes in the spleen and destruction of tissue as a result of the spleens having been squeezed empty, the values for the total plasma protein content of the splenic blood were extremely high. These figures therefore do not give a true picture of the total plasma protein in the spleen.

Chapter V: In this chapter we looked into the effect of epinephrine on the erythrocyte concentration in the peripheral blood of 60 patients, 40 of whom received a second injection. These patients were divided into 3 groups, viz. 8 patients with no spleens, 10 control patients who did not have enlarged spleens and 42 suffering from splenomegaly.

The results obtained in the tests involving patients with normal spleens were as anticipated: slight discharge of concentrated blood from the spleen into the peripheral blood producing an average rise of 0.6% in the Hb-content. The average increase in patients without spleens was 0.4%. The results for the patients with palpable spleens were widely divergent; changes in the Hb-content and the haematocrit values varied from -1% to +29% (!). There was found to be a smooth transition from slight to strong tendency to haemoconcentration in the patients suffering from splenomegaly. The 5% Hb increase in the peripheral blood during the epinephrine test as a distinction between poorly concentrative and properly concentrative spleens has been arbitrarily chosen.

Despite technical and biological influences the reproducibility of the epinephrine test, when carried out on consecutive days, was found to be great. The average rise in Hb in 12 splenomegaly patients with good haemoconcentration was 9.3% and 9.5% on the first and second days respectively, and that of Ht 10.1% and 10.4%. In the groups with low haemoconcentration in the spleen the average increases for Hb and Ht on the first and second days did not differ more than 0.4%. See Chapter VII for the differences in the percentage increase in ⁵¹Cr-erythrocytes on the first and second days.

The haemodynamic functions of the spleen can be divided as follows:

- a. Intake of erythrocytes into the spleen.
- b. Concentration of erythrocytes in the spleen.
- c. Expulsion of erythrocytes from the spleen.

a. and c. are measured by finding the spleen intake and the spleen expulsion indices respectively (see Chapter VI). b. is found by determining the increase in the Hb and Ht values of the peripheral blood after the administration of epinephrine. In normal spleens there is little activity but in enlarged spleens

there can be quite an increase. It was now found that in 28 of the 40 splenomegaly patients the activity in each of these three cases had developed to the same degree, i.e. that the intake index was >1.0 , the expulsion index >0.20 and the increase in ^{51}Cr -erythrocytes in the peripheral blood $>1.2\%$. The intake and expulsion indices of 8 patients were both higher but the capacity for haemoconcentration was generally lacking. Of the remaining patients in one case only was the intake higher and in only two was the expulsion index slightly higher.

The fact that we have proved greater haemoconcentration and intensified erythrocyte expulsion in a fair number of patients with enlarged spleens has a number of practical consequences:

- a. In these patients relative changes in the Hb and Ht in the peripheral blood may not be taken willy-nilly as a standard for relative changes in blood volume.
- b. When determining the total erythrocyte and blood volumes an error, sometimes grave, as a result of unsatisfactory mixing of tagged erythrocytes in the greater erythrocyte concentration in the large spleen must be borne in mind. This error can lead to under-estimation of the erythrocyte volume (see Chapter VII).
- c. The administration of epinephrine may for a time have marked haemodynamic consequences. For instance, the Hb of one patient with a palpable spleen rose by almost 30% after epinephrine had been administered. Assuming a Ht of 70% for the splenic blood it can be calculated from our figures that during one of this patient's splenic contractions roughly 2 litre of concentrated blood enters the circulating system (see Chapter X).

However, an accurate calculation is impossible because we are stuck with a comparison with two unknowns: the volume of blood expelled by the spleen and the haematocrit value of this blood.

Chapter VI: In this chapter our experiments were chiefly concerned with measuring the radio-activity above the spleen by using ^{51}Cr -erythrocytes. In 50 of the 60 patients taking part in the epinephrine test the radio-activity above the spleen was measured after the injection of ^{51}Cr -erythrocytes.

We recorded the intake of the ^{51}Cr -erythrocytes in the spleen (spleen intake index) by continuously measuring the radio-activity above the organ at a set distance from the skin. The measurement was expressed as a factor of the standard, which was always $1/38$ of the volume ^{51}Cr -erythrocytes administered. In this way the splenic intake and expulsion can be expressed as absolute values, so the patients can be compared one with the other. We must, however, remember that this spleen index for patients with greatly enlarged spleens, e.g. palpable more than 3 cm under the costal arch, is underestimated because part of the spleen is not covered by the collimator. In our test series it turned out that one-fifth of the patients with palpable spleens were under-evaluated in this way on their intake and expulsion of ^{51}Cr -erythrocytes (see Chapter IX). The average intake index for the 10 normal spleens was 0.70 (0.38 to 1.00) and 1.92 (0.60 to 4.33) for the 40 with enlarged spleens.

Following the injection of ^{51}Cr -erythrocytes a **fast** and a **slow phase** in the increase in radio-activity above the spleen can be detected. The fast

phase lasted 1-2 minutes for all spleens and presumably corresponded with the mixing of the tagged erythrocytes in the sinusoidal compartment of the spleen (see fig. 1). The slow phase varied from 2-4 minutes for normal spleens, but could last much longer in patients with palpable spleens. In patients with palpable, poorly haemoconcentrative spleens the phase did not usually last longer than 5 minutes but where spleens were palpable and properly haemoconcentrative it lasted 30 minutes one hour on average. This slow phase, which was longer the greater the spleen's concentrative capacity, in all probability takes place in the stasal compartment or the extra-sinusoidal spaces of the spleen. In 6 patients there was found to be a marked linear-negative-correlation between the duration of the slow phase and the survival time of the ^{51}Cr -erythrocytes. In other words, the longer the slow phase of tagged erythrocytes intake into the extra-sinusoidal space takes, or the more highly concentrated blood there is in the extra-sinusoidal space, the shorter the survival time of the erythrocytes. Evidently, the disintegration of the splenic blood increases the greater the volume of more concentrated blood there is in the extra-sinusoidal space of the spleen.

The average expulsion index of 10 normal patients was 0.17 (0.04-0.29) and of 40 patients with enlarged spleens 0.65 (0.03-2.10). The time taken varied from 10 to 45 minutes; after this period the spleen refilled with blood. The expulsion index, remeasured on the second day, proved to be highly reproducible.

Roughly speaking, the expulsion index was about 1/3 of the intake index, i.e. after the administration of epinephrine 1/3 of the blood assimilated in the spleen is later expelled. This factor did, however, vary with the haemoconcentrative capacity of the spleen. In the normal spleens the expulsion index was on average 24% of the intake index, in the 21 patients whose Hb rose <5% after epinephrine it was 29% and in the 19 patients with a >5% Hb increase it averaged 41%. There is evidently a linear correlation between the **slow phase of the intake index** and the **expulsion index**, the ratio being **1 : 0.8** on average. In other words, there is a connection between the volume of blood driven out after epinephrine and the volume taken into the spleen during the slow phase; but the former also contains some blood from the fast phase, i.e. from the sinusoidal space. This spleen intake level, which occurs after the administration of epinephrine, can be easily reproduced and appears to be identical with the level occurring when epinephrine is administered just before the ^{51}Cr -erythrocytes.

About half an hour after the epinephrine injection does the intake index slowly rise to the level that would otherwise have been reached immediately after ^{51}Cr -erythrocytes had been administered without epinephrine.

In 40 patients with palpable spleens there appeared during the first and second epinephrine test to be a significant correlation between the drop in radio-activity above the spleen after epinephrine, the **expulsion index** and the simultaneous **increase in the percentage of ^{51}Cr -erythrocytes in the peripheral blood**. While measurements were being taken above other organs there was no drop in the ^{51}Cr -radiation. One may therefore say that the additional tagged erythrocytes in the peripheral blood come from the spleen.

On the grounds of the correlation between the expulsion index and the increase in the percentage of ^{51}Cr -erythrocytes it may be assumed that

after the administration of epinephrine that there is, generally speaking, a relationship between the haemoconcentrative capacity and the expulsive capacity of the spleen. However, on further analysis it has been found that these functions do not always run parallel. For instance, in several patients with enlarged but poorly concentrative spleens the volume of blood discharged after epinephrine was only slightly less than in patients with a properly concentrative spleen. However, there are two different principles involved here. The drop in radio-activity above the spleen after epinephrine, i.e. the spleen expulsion index, means nothing more than a reduction in the volume of erythrocytes in the organ. On the other hand, the rise in the number of ^{51}Cr -erythrocytes in the peripheral blood (as also the increase in Hb and Ht) implies an influx of **concentrated** blood.

Chapter VII. We hope to have made the non-homogenous mixing of erythrocytes in the enlarged, properly haemoconcentrative spleen plausible in the following way.

The epinephrine test was carried out twice, on consecutive days, on a group of 40 patients. There were 8 patients with no spleen, 4 with non-palpable spleens and 28 with palpable spleens. Over the whole group there was found on both the first and second days to be a highly significant correlation between the increase in Hb and Ht on the one hand and that of ^{51}Cr -erythrocytes on the other. However, during the first epinephrine test the average increase in the percentage of ^{51}Cr erythrocytes in the peripheral blood was found to be well below that of the Hb or Ht, and this was greater the intenser the haemoconcentrative capacity of the spleen. The Hb of the 12 patients with an Hb increase of $>5\%$ rose by 10.3 but the ^{51}Cr -erythrocytes only by 6.9%, and the Hb of the 18 whose increase was $>2\%$ rose by 7.7% against the 4.9% of the ^{51}Cr -erythrocytes. We can express this as follows: the tagged erythrocytes of patients with enlarged, well-concentrative spleen increase during the first epinephrine test about one-third less than the non-tagged erythrocytes.

During the second test these differences were found to have become much smaller. The increase in Hb and ^{51}Cr -erythrocytes was now: in the 12 patients with an Hb increase of $>5\%$ 9.5% and 7.7% respectively, and in the 18 patients with a $>2\%$ Hb increase 7.1% and 6.0%. The difference between the increase in the percentage of Hb and ^{51}Cr -erythrocytes was significantly greater during the first epinephrine test than during the second test the next day.

We assume a **non-homogeneous mixing** of the just injected ^{51}Cr -erythrocytes in the enlarged, highly haemoconcentrative spleens to be the explanation for this phenomenon. During the first epinephrine test far more non-tagged erythrocytes will be expelled from this greatly increased erythrocyte concentration in the spleen than will be marked ones. However, in the patients with enlarged, poorly concentrative spleens no significant difference could be demonstrated between the increase in percentage of Hb and ^{51}Cr -erythrocytes during the first and second epinephrine test.

The practical consequences of this conclusion lie in the determination of the total erythrocyte volume. In patients with a greatly enlarged, properly concentrating spleen this may result in an error as great as 35% (see Chapter V).

Chapter VIII. In this chapter we examined the possibility of a negative correlation between the **haemoconcentrative capacity of the spleen** and the **survival time of the erythrocytes**. We worked on observations found in the reference material that in vitro a high concentration of erythrocytes had an adverse effect on the metabolism of these cells owing to a shortage of metabolites. The epinephrine test enables us to get an idea of the concentration of erythrocytes in the spleen.

In 37 patients with palpable spleens there was found to be a highly significant negative correlation ($r = -0.785$; $p < 0.001$) between the increase in Hb or Ht after epinephrine and the $T_{1/2}$ of the ^{51}Cr -erythrocytes. In other words the erythrocyte survival time shortens with the augmentation of the haemoconcentrative capacity. It might be expected that the relationship between greater splenic haemoconcentration and increased disintegration of the blood only applied to patients with splenic haemolysis and not to those suffering from extra-splenic haemolysis. If we now divide our patients according to the erythrocyte survival time, of the 22 with a $T_{1/2}$ of < 25 days 18 show an Hb and Ht increase of $> 5\%$. In the other 4 patients we found indications of increased haemolysis outside the spleen - in the liver, for instance. If we divide our 37 enlarged spleen patients according to their haemoconcentrative capacity, of the 19 with a clearly satisfactory epinephrine test (Hb increase $> 5\%$) 18 had an erythrocyte survival time of under 25 days. In 14 of them it was even less than 18 days. The second test also produced a similar correlation between the Hb/Ht increase and the erythrocyte survival time.

In order to establish whether or not the epinephrine test is the right criterion for any increased splenic blood, disintegration, the **spleen/liver ratio** of 27 patients with splenomegaly and the **spleen sequestration index** of 11 patients with enlarged spleens were compared with the haemoconcentrative capacity of the spleen. There was found to be a significant positive correlation between the spleen/liver ratio and haemoconcentration in peripheral blood after epinephrine. The scatter in individual cases was fairly large, as also in the significant negative correlation between the spleen/liver ratio and the $T_{1/2}$ of the ^{51}Cr -erythrocytes. There was a significant correlation between the spleen sequestration index and haemoconcentration in peripheral blood after epinephrine but not between the former and the ^{51}Cr -erythrocyte survival time. For the time being therefore we would prefer to regard the increase in Hb or Ht after epinephrine as a better yardstick for splenic disintegration than the spleen/liver ratio and the spleen sequestration index. Time will tell whether the epinephrine test forms a differential diagnosis between splenic and extra-splenic haemolysis, particularly when there are indications for splenectomy.

No significant correlation was found between the spleen intake and expulsion indices of 28 patients with palpable spleens and the survival time of their erythrocytes. Even when we confined ourselves to patients with spleens < 3 cm below the costal arch, no relationship could be calculated. In any case, the intake index is after all a means of measuring the volume of blood and not the concentration. Working on the hypothesis that the survival time of the erythrocytes is largely dependent on the concentration of erythrocytes in the spleen, we can hardly expect there to be a link between the intake index and the erythrocyte survival time. The expulsion

index is only a yardstick for the total volume of blood, regardless of the haematocrit value, discharged into the circulatory system. By reason of the same hypothesis no connection between the expulsion index and the erythrocyte survival time could be expected either.

Chapter IX. In this chapter we attempted to find a relationship between the diagnosis, the size of the spleen and the functional disorders of the spleen. The experiment involved 48 patients. The spleen intake and expulsion indices of 40 patients and the erythrocyte survival time of 38 were also determined.

The haemodynamic functions of the spleen seemed to have little to do with the disease which has led to enlargement of the spleen, any more than they had with the palpable size of the spleen. There still, however, seemed to be a definite link between the haemodynamic aspects themselves. This is explained by the assumption that an increase in the intake, concentration and expulsion of blood from the spleen and greater haemolysis within that organ is connected with an increase in the extra-sinusoidal space. If this space is taken up by pathological tissue the haemodynamic functions, even in very greatly enlarged spleens, will not increase. If, on the other hand, hypertrophy of the extra-sinusoidal space occurs, e.g. owing to hyperfunction as a result of stasis or reduced resistance of the erythrocytes, the spleen's haemodynamic capacity can grow infinitely.

The ^{51}Cr -erythrocytes % increase
expulsion index ratio gives an idea of the concentration of the blood expelled by the spleen.

Diseases

Leukaemia (7 patients). The spleens of the 3 patients suffering from myeloid leukaemia were greatly enlarged but haemodynamic activity was limited. The 4 patients with chronic lymphatic leukaemia had markedly high blood intake, concentration and expulsion, and a reduction in the erythrocyte survival time.

Haemolytic anaemia (7 patients). In only a slightly enlarged spleen assimilation and expulsion were greatly increased and the haemoconcentrative function was at its peak. This last-mentioned was apparent from the highest values obtained for the ^{51}Cr -erythrocyte % increase
expulsion index ratio; the survival time was the shortest.

Hepatocirrhosis (6 patients). The spleen was only slightly enlarged; intake and expulsion of blood and haemoconcentration were moderately high and the erythrocyte survival time moderately short.

Reticulosis (3 patients). The spleen was moderately to very greatly enlarged. Intake and expulsion of blood were high, haemoconcentration moderately high. The survival time was only slightly lower.

Myelofibrosis (3 patients). Moderately enlarged spleen. Two patients showed poor haemodynamic function of the spleen, but one had a high intake and haemoconcentration, and a very short erythrocyte survival time.

Werlhof's disease (3 patients). Slightly enlarged spleen. Greatly increased intake and expulsion but fairly low haemoconcentration.

The haemoconcentration in a patient suffering from **Waldenström's**

disease was high, low in a case of **splenofibrosis**, absent in a patient with **stasis of the spleen**, high in a **systemic lupus erythematosus**, slight in a case of **rheumatoid arthritis** and of varying degrees in 12 patients suffering from **idiopathic splenomegaly**.

Size of spleen

In 40 patients with palpable spleens there was evidently no correlation between the palpable size and the:

- assimilation index
- expulsion index
- % increase in Hb
- % increase in Ht
- Hb of blood before epinephrine test
- erythrocyte survival time
- % increase in the plasma protein content (Chapter X).

Chapter X. In this chapter several observations were described and the following conclusions drawn.

Palpation of the spleen

In a patient suffering from reticulosis with an enlarged spleen, 7 cm palpable under the costal arch, the Hb and Ht after administration of epinephrine were found to have increased by 24.7% and 26.9% (uncorrected) respectively, the plasma protein rose by 6.8%.

When the spleen was gently massaged with the hand for about 5 minutes these values rose by 3.7% and 3.6% respectively, the plasma protein content remaining unchanged. So a palpable spleen must not be palpated in the hours preceding an epinephrine test.

Epinephrine, nor-epinephrine and isoprenaline

A reticulosis patient with a spleen palpable 7 cm below the costal arch received an infusion of $\frac{3}{4}$ mg epinephrine, $\frac{3}{4}$ mg nor-epinephrine and $\frac{3}{4}$ mg isoprenaline on different days. The uncorrected changes in the blood were: after epinephrine: Hb +24.7%, Ht +26.9%, plasma protein +6.8%; after nor-epinephrine: Hb +16.6%, Ht +19.2%, plasma protein +4.4%; after isoprenaline: changes in Hb, Ht and plasma protein <1%.

Salidiuretic effect of epinephrine

A 71-year-old haemolytic anaemia patient was put on a standard diet on the Borst rhythm system. The dual epinephrine test caused a brief but substantial increase in the Hb and Ht and a rise in the plasma protein content. In neither of the tests was there any detectable increase in the volume of urine or NaCl.

We draw the following **conclusions**:

- a. After a correction for the rise in the total plasma protein during the epinephrine test the increase in the Hb-content of the peripheral blood is only due to expulsion from the spleen.
- b. With regard to the percentage in the Hb, the Ht, the ^{51}Cr -tagged erythrocytes and total plasma protein the reproducibility of the epinephrine test is good.
- c. The increase in the Hb content of the peripheral blood during the epinephrine test depends on the volume and concentration of the erythrocytes in the extra-sinusoidal spaces of the spleen.
- d. There are strong indications that the degree of haemoconcentration in these extra-sinusoidal spaces is closely related to the survival time of the erythrocytes.
- e. The epinephrine test is probably important in differentiating between splenic and extra-splenic haemolysis.
- f. There is a strong argument for non-homogeneous mixing of erythrocytes in the enlarged, highly concentrative spleen. In patients with such spleens this will lead to underestimation of the blood volume when the overall erythrocyte volume is being determined.
- g. There is no connection between the size of the spleen after palpation and the capacity of this organ to take in, concentrate and expel blood. This is probably due to the widely varying pathogenetic background.

LITERATUURLIJST

- Bagnay, W.**, (1947), Over de invloed van adrenaline op het rode bloedbeeld. Dissertatie Amsterdam.
- Barcroft, H. en Swan, H. J. C.**, (1953), Sympathic control of human blood vessels, London.
- Barcroft, J. en Elliot, R. H. E.**, (1936), Some observations on the denervated spleen. *J. Physiol.* 87, 189.
- Barcroft, J. en Poole, L. H.**, (1957), The blood in the splenic pulp. *J. Physiol.* 64, 23.
- Billroth, T.**, (1862), Neue Beitrage zur vergleichenden Anatomie der Milz Z. wiss. Zool. 11, 325.
- Blendis, L. M., Clarke, M. B., Williams, R.**, (1969), Effect of splenectomy on the haemodilutional anaemia of splenomegaly. *The Lancet*, I, 795.
- Bowdler, A. J.**, (1962), Theoretical considerations concerning measurement of the splenic red cell pool. *Clin. Sci.* 23, 181.
- Brednow, W.**, (1931), Beeinflussung der zirkulierenden Blutmenge und der Blutverteilung durch physikalische und pharmakologische Massnahmen. III. Einfluss von Adrenalin, Pituitrin und Histamin. *Ztschr. Ges. Exp. Med.* 78, 177.
- Brown, A., Conolly, M. F.**, (1946), The effect of adrenaline on blood haemoglobin concentration. *J. Physiol.* 104, 408.
- Crosby, W.**, (1959), Normal functions of the spleen relative to red blood cells. *Review Blood.* 14, 399.
- Ebaugh, F. G., Emerson, C. P., Ross, J. F.**, (1953), The use of radioactive chromium 51 as a erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. *J. Clin. Invest.* 32, 1260.
- Ebert, R. V., Stead, E. A.**, (1941), Demonstration that in normal man no reserves of blood are mobilized by exercise, epinephrine and hemorrhage. *Amer. J. Med. Sci.* 201, 655.
- Freeman, N. E.**, (1933), Decrease in blood volume after prolonged hyperactivity of the sympathetic nervous system. *Amer. J. Physiol.* 103, 185.
- Galindo, B. en Freeman, J. A.**, (1963), Fine structure of splenic pulp. *Anat. Rec.* 147, 25.
- Garnett, E. S., Goddard, B. A., Markby, D., Webber, C. E.**, (1969), The Spleen as Arteriovenous Shunt. *The Lancet* I, 389.
- Gerbrandy, J.**, (1951), De regulatie van het bloedplasma-volume. Dissertatie.
- Glass, H. J., de Garetta, A. C., Lewis, S. M., Grammaticos, P., Szur, L.**, (1968), Measurement of Splenic Red-bloodcell Mass with Radioactive Carbon Monoxide. *The Lancet* I, 669.

- Goldberg, A., Hutchinson, H. E., Mc Donald, E.,** (1966), Radiochromium in the selection of patients with haemolytic anaemia for splenectomy. *The Lancet*, 1, 109.
- Goodman, L. S. and Gillman, A.,** (1966), *The pharmacological basis of therapeutics.*
- Goudsmit, R.,** (1958), *Het gebruik van radioactief ijzer en radioactief chroom bij de diagnostiek van bloedarmoede. Dissertatie Amsterdam.*
- Green, H. D., Ottis, K., Kitchen, T.,** (1960), Autonomic stimulation and blockade in canine splenic inflow, outflow and weight. *Amer. J. Physiol.* 198, 424.
- Gregersen, M. I., Pinkston, J. O.,** (1936), The effect of adrenalin on the plasma of normal and sympathectomized dogs. *Amer. J. Physiol.* 116, 66 (*Proc. Am. Physiol. Soc.*).
- Hahn, P. F., Bale, W. F., Bonner, J. F.,** (1942), Mechanism of the effect of epinephrine on the venous hematocrit value of the normal unaesthetised dog. *Amer. J. Physiol.* 137, 717.
- Hahn, P. F., Bale, W. F., Bonner, J. F.,** (1943), Removal of red cells from the active circulation by sodium pentobarbital. *Amer. J. Physiol.* 138, 415.
- Hamlin, E., Gregersen, M. I.,** (1939), The effect of adrenaline, nembtal and sympathectomy on the plasma volume of the cat. *Amer. J. Physiol.* 125, 713.
- Harris, I. M., Mc Alister, J. and Pranker, T. A. J.,** (1958), Splenomegaly and the circulating red cell. *Brit. J. Haemat.* 4, 97.
- Hitzenberger, K., Tuchfeld, F.,** (1929), Über den Einfluss des Adrenalins auf die zirkulierende Blutmenge. *Klin. Wchschr.* 8, 1208.
- Hughes Jones, N. C., Mollison, P. L., and Veall, N.,** (1957), Removal of incompatible red cells by the spleen. *Brit. J. Haemat.* 3, 125.
- Izquierdo, J. J., Cannon, W. B.,** (1928), Studies of the conditions of activity in endocrine glands. XXIII. Emotional polycythemia in relation to sympathetic and medulla-adrenal action of the spleen. *Amer. J. Physiol.* 84, 545.
- Jacobs, H. S., Mc Donald, R. A., Jandi, J. H.,** (1963), Regulation of spleen growth and sequestering function. *J. Clin. Invest.* 42, 1476.
- Jandi, J. H., Greenberg, M. S., Yonemotto, R. H., and Castle, W. B.,** (1956), Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. *J. Clin. Invest.* 35, 842.
- Jandi, J. H., Richardson Jones, A. and Castle, W. B.,** (1957), The destruction of red cells by antibodies in man. I. Observations on the sequestration and lysis of red cells altered by immune mechanism. *J. Clin. Invest.* 36, 1428.
- Jandi, J. H. and Kaplan, M. E.,** (1960), The destruction of red cells by antibodies in man. III. Quantitative factors influencing the patterns of hemolysis in vivo. *J. Clin. Invest.* 39, 1145.
- Jandi, J. H., Files, N. M., Barnett, S. B. and Mac Donald R. A.,** (1965), Proliferative response of the spleen and liver to hemolysis. *J. Exper. Med.* 122, 299.
- Jandi, J. H., Aster, R. H.,** (1967), Increased splenic pooling and pathogenesis of hypersplenism. *Amer. J. Med. Sci.* 253, 383.
- Kaltreider, N. L., Meneely, G. R., Allan, J. R.,** (1942), The effect of epinephrine on the volume of blood. *J. Clin. Invest.* 21, 399.

- Klemperer, P.**, (1938), The Spleen. In Downey's Handbook of Hematology. Vol. 3, 1591.
- Knisely, M. H.**, (1936), Method of illuminating living structures for microscopic study. *Anat. Rec.* 64, 499.
— Spleen studies, (1936), 1. Microscopic observations of the circulatory system of living unstimulated mammalian spleens. *Anat. Rec.* 65, 23.
- Lamson, P. D., Rosenthal, S. M.**, (1923), The inadequacy of our present blood volume methods. *Amer. J. Physiol.* 63, 358.
- Lucia, S. P., Aggeler, P. M., Husser, G. D., Leonard, M. E.**, (1937), Effect of epinephrine on blood count and on hematocrit value. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 36, 582.
- Mackenzie, D. W., Whipple, A. O. and Winsterstein, M. P.**, (1941), Studies on the microscopic anatomy and physiology of living transilluminated mammalian spleens. *Amer. J. Anat.* 68, 397.
- Mollison, P. L. and Veall, N.**, (1955), The use of the isotope ^{51}Cr as a label for red cells. *Brit. J. Haemat.* 1, 62.
- Mollison, P. L.**, (1959), Measurement of survival and destruction of red cells in haemolytic syndromes. *Brit. Med. Bulletin.* Vol. 15, 59.
- Moore, R. D., Mumaw, V. R., and Schoenberg, M. D.**, (1964), The structure of the spleen and its functional implications. *Exp. Molec. Path.* 3, 31.
- Motulsky, A. G., Casserd, F., Giblett, E. R., Brien, G. O., Jr. and Finch, C. A.**, (1958), Anaemia and the spleen. *New England J. Med.* 259, 1164 and 1215.
- Murphy, J. R.**, (1962), Erythrocyte metabolism. III. The relationship of energy metabolism and serum factors to the osmotic fragility following incubation. *J. Lab. and Clin. Med.* 60, 32.
- Nechelless, T. F., Weinstein, I. M., Le Roy, G. V.**, (1953), Radioactive sodium chromate for study of survival of red blood cells. *J. Lab. clin. Med.* 42, 358.
- Parson, W., Mayerson, H. S., Lyons, C., Porter, B., Trautman, W. V.**, (1948), Effect of the administration of adrenalin on the circulating red cell volume. *Amer. J. Physiol.* 155, 239.
- Pranker, T. A. J.**, (1960), Studies on the pathogenesis of hemolysis in hereditary spherocytosis. *Quart. J. Med.* 29, 199.
- Pranker, T. A. J.**, (1963), The spleen and anaemia. *Brit. Med. Journal* 2, 517.
- Rifkind, R. A.**, (1965), Heinz body anaemia. An ultrastructural study. I. Red cell sequestration and destruction. *Blood* 25, 885.
- Rifkind, R. A.**, (1965), Heinz body anaemia. An ultrastructural study. II. Red cell sequestration and destruction. *Blood* 26, 433.
- Robinson, W. L.**, (1926), The vascular mechanism of the spleen. *Amer. J. Path.* 2, 341.
- Ross, J. F., Chapin, M. A.**, (1942), The absence of erythrocyte reserves in human subjects as indicated with radioactive tagged cells. *J. Clin. Invest.* 21, 640 (*Proc. Amer. Soc. Clin. Invest.*).
- Schenk, P.**, (1920), Die Adrenalinwirkung auf das Blut des Menschen und ihre Beziehung zur Milzfunktion. *Med. Klin.* 16, 279.

- Scott, F. H., Rabinowitz, M., Rupp, A.**, (1923), The effect of increase of blood pressure on the concentration of colloidal dyes in the plasma. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 20, 227.
- Schloesser, L. L., Korst, D. R., Clatanoff, D. V., Schilling, R. F.**, (1957), Radioactivity over the spleen and liver following the transfusion of ^{51}Cr Erythrocytes in hemolytic anaemia. *J. Clin. Invest.* 36, 1470.
- Schweiger-Seidl, F.**, (1863), Untersuchungen über die Milz. *Arch. path. Anat.* 27, 460.
- Starling, E. H.**, (1909), *The fluids of the body.* London.
- Stohlman, F. Jr.**, (1961), The use of ^{59}Fe and ^{51}Cr for estimating red cell proliferation and destruction. *Blood* 18, 236.
- Strumia, M. M., Tayler, L., Sample, A. B., Colwell, L.S., Duncan, A.**, (1955), Uses and limitations of survival studies of erythrocytes tagged with ^{51}Cr . *Blood* 10, 429.
- Toghill, P. J. and Pranker, B. M. C.**, (1964), A study of the action of noradrenaline on the splenic red cell pool. *Clin. Sci.* 26, 203.
- Toghill, P. J.**, (1964), Red cell pooling in enlarged spleens. *Brit. J. Haemat.* 10, 347.
- Veeger, W., Woldring, M. G., van Rood, J. J., Eernisse, J. G., Leeksa, C. H. W., Verloop, M. C., Nieweg, H. O.**, (1962), The value of the determination of the site of red cell sequestration in hemolytic anaemia as a prediction test for splenectomy. *Acta Med. Scand.* 171, 507.
- Videbaek, A.**, (1962), Auto-immune Haemolytic Anaemia in some Malignant Systemic Diseases. *Acta Med. Scand.* 171, 463.
- Volkman, J.**, (1923), Zur chirurgischen Anatomie der Milzgefäße. *Zbl. Chir.* Nr. 11.
- Warren, G., Guntheroth, G. A., Mc Gough, A., Mullins, G. L.**, (1967), Continuous recording of splenic diameter, vein flow and haematocrit in intact dogs. *Amer. J. Physiol.* 213, 690.
- Weiss, L.**, (1963), The structure of intermediate vascular pathways in the spleen of rabbits. *Amer. J. Anat.* 113, 51.
- Wollheim, E.**, (1931), Die zirkulierende Blutmenge und ihre Bedeutung für Kompensation und Dekompensation des Kreislaufs. *Ztschr. Klin. Med.* 116, 269.

CURRICULUM VITAE

Op verzoek van de Medische Faculteit.

De schrijver van dit proefschrift werd in 1932 geboren te Bodjonegoro op Java, verkreeg in 1952 het diploma Gymnasium- β te Den Haag en legde in 1961 het artsexamen af aan de Gemeente Universiteit te Amsterdam. Zijn opleiding tot specialist Inwendige Geneeskunde kreeg hij eerst gedurende een jaar bij Dr. J. P. Damme op de Interne Afdeling van het Weesperplein Ziekenhuis te Amsterdam en nadien in het Dijkzigt Ziekenhuis te Rotterdam op de afdeling Inwendige Geneeskunde I (Hoofd: Prof. Dr. J. Gerbrandy). In 1967 werd hij als internist in het specialistenregister ingeschreven. Vanaf 1966 fungeerde hij als consulent op de afdeling Heelkunde en sinds 1968 tevens als chef de clinique op de afdeling Inwendige Geneeskunde I. Momenteel is hij werkzaam als wetenschappelijk hoofdmedewerker aan de Medische Faculteit te Rotterdam op de afdeling Inwendige Geneeskunde I (Hoofd: Prof. Dr. J. Gerbrandy) van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt. Behalve het onderwerp van dit proefschrift heeft de schrijver onderzoekingen verricht op het gebied van het spiermetabolisme bij patiënten met myotonie, aangaande het effect van locale acidose op het skeletcalcium bij patiënten met hyperparathyreoïdie en aangaande de relatie tussen stoornissen in de bloedsomloop en echo-encephalografische veranderingen (samen met Dr. M. de Vlieger).

NASCHRIFT

Dit klinisch-experimenteel onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten, die waren opgenomen op de afdeling voor Inwendige Geneeskunde I in het Dijkzigt Ziekenhuis te Rotterdam, met medewerking van beneden genoemde personen.

De uitvoering van de bepalingen vond plaats op de afdeling Chemische Pathologie.

Afdeling Inwendige Geneeskunde I:

Hoofd: Prof. Dr. J. Gerbrandy

Afdeling Inwendige Geneeskunde II:

Toenmalig Hoofd: Dr. G. J. H. den Ottolander

Afdeling Heelkunde:

Toenmalig Hoofd: C. van Staveren

Afdeling Traumatologie:

Hoofd: Dr. W. van der Slikke

Afdeling Chemische Pathologie:

Hoofd: Prof. Dr. B. Leijnse

Mevrouw Dr. H. J. Leijnse-Ybema, biochemica

Analysten:

Mejuffrouw A. G. Elscot

Mejuffrouw A. M. Beun

Mejuffrouw L. Perret

Mevrouw H. A. G. Lages-Smit

Apotheek:

Hoofd: Drs. J. B. Lenstra

Hoofdverpleegsters afdeling Inwendige Geneeskunde:

Zr. J. Zeelenberg

Zr. C. G. Vervat

Zr. L. Prins

Verpleegsters afdeling en polikliniek Inwendige Geneeskunde.

Diëtiste:

Mejuffrouw E. J. H. W. Beekman

Bibliotheek:

Toenmalig Hoofd: Drs. M. Foort

Fotografie:

Fototechnische dienst van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt

Hoofd: J. W. Wesseling

Mejuffrouw C. Swaab

Aan alle bovengenoemde personen is de schrijver voor hun medewerking bijzondere dank verschuldigd.

